



MONOGRAFIE  
SOCIETÀ ITALIANA  
DI GERONTOLOGIA  
E GERIATRIA

# IL RAPPORTO MICROBIOTA INTESTINALE E LA FRAGILITÀ DELL'ANZIANO

62° Congresso Nazionale SIGG "Invecchiamento: scenario 2.0"

VINCENZO DI FRANCESCO, FRANCESCO LANDI, GERARDO ANTONIO PIO NARDONE

PACINI  
EDITORE  
MEDICINA



MONOGRAFIE  
SOCIETÀ ITALIANA  
di GERONTOLOGIA e GERIATRIA

# IL RAPPORTO MICROBIOTA INTESTINALE E LA FRAGILITÀ DELL'ANZIANO

**62° Congresso Nazionale SIGG "Invecchiamento: scenario 2.0"**

VINCENZO DI FRANCESCO, FRANCESCO LANDI, GERARDO ANTONIO PIO NARDONE

PACINI  
EDITORE  
MEDICINA

© Copyright 2018 by Società Italiana di Gerontologia e Geriatria

*Realizzazione editoriale e progetto grafico*  
Pacini Editore, Via A. Gherardesca 1, 56121 Pisa  
[www.pacinieditore.it](http://www.pacinieditore.it) – [info@pacinieditore.it](mailto: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](mailto:segreteria@aidro.org) e sito web [www.aidro.org](http://www.aidro.org)



Finito di stampare nel mese di Marzo 2018  
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl  
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa  
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300  
[www.pacinieditore.it](http://www.pacinieditore.it)

# SOMMARIO

Il microbiota intestinale: come regola la riserva e la spesa energetica? Gerardo Antonio Pio Nardone .....	pag. 5
Microbiota intestinale e salute muscolare Francesco Landi .....	» 9
Nuove strategie dietetico-terapeutiche per il riequilibrio del microbiota intestinale nell'anziano Vincenzo Di Francesco .....	» 13

---



# IL MICROBIOTA INTESTINALE: COME REGOLA LA RISERVA E LA SPESA ENERGETICA?

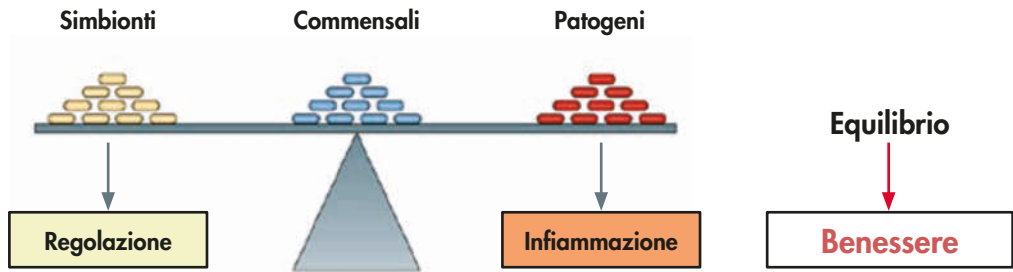
**Gerardo Antonio Pio Nardone**

*Gastroenterologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università di Napoli Federico II*

Sin dalle origini del mondo, la carenza di cibo ha prodotto malattie e morte così che i sistemi biologici dell'organismo umano hanno selezionato programmi tesi a favorire la produzione e il recupero energetico di calorie dal cibo e dai nutrienti ingeriti per contrastare la magrezza e la perdita di peso piuttosto che per prevenire l'obesità. Viceversa, nell'era moderna e in specie negli ultimi 20 anni si è osservato un rapido e progressivo incremento di malattie metaboliche come il diabete e l'obesità. Dal 1980 al 2008 il numero di soggetti affetti da diabete e obesità è più che raddoppiato (da 153 a 347 milioni di pazienti)<sup>1,2</sup>. Questo rapido e progressivo incremento di patologie metaboliche come diabete e obesità non può essere conseguenza di mutazioni genetiche, il genoma eucariotico si è modificato dello 0,3% in 1 milione di anni, come non può essere semplicisticamente attribuito alle abitudini alimentari e alla ridotta attività fisica. Recenti evidenze scientifiche evidenziano in maniera sempre più convincente che il microbiota intestinale sia coinvolto nella produzione energetica e quindi nello sviluppo di patologie metaboliche<sup>3</sup>. Il microbiota è una comunità di microrganismi che albergano in una nicchia dell'organismo umano<sup>4</sup>. Tuttavia, un semplice calcolo matematico, evidenzia che il numero di batteri è 10 volte maggiore al numero delle cellule umane e il numero di geni batterici è 150-200 volte maggiore dei geni umani. Pertanto attualmente il microbiota è considerato un vero e proprio organo che insieme al genoma e al sistema immune costituisce una delle colonne portanti che regola lo sviluppo e lo stato di benessere del nostro organismo sin dalle prime fasi della vita. Infatti, l'animale *germ free* ovvero l'animale di laboratorio che vive sin dalla nascita in condizioni di sterilità, presenta

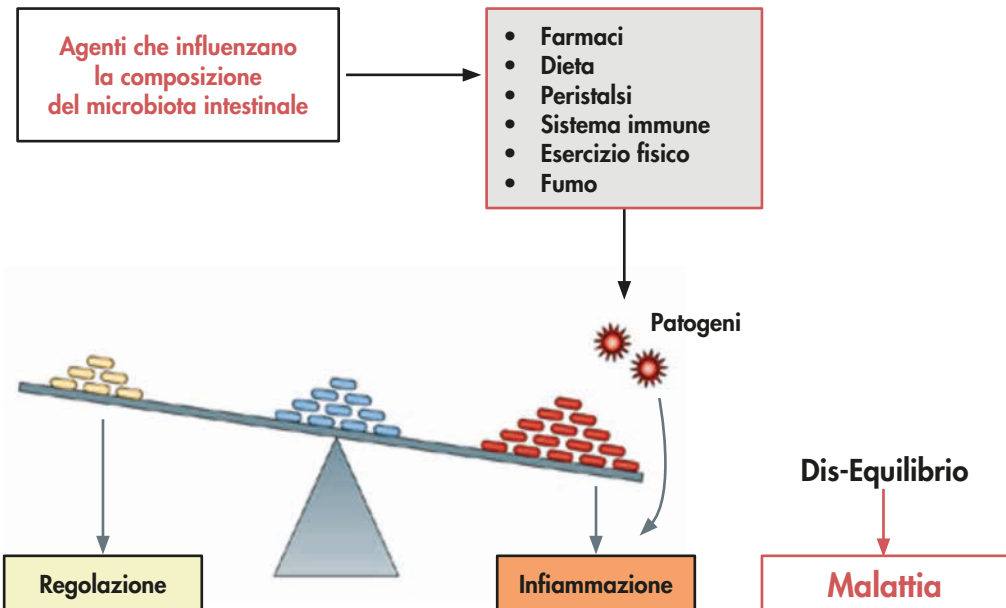
alterazioni strutturali, morfologiche e funzionali dell'apparato gastrointestinale che provocano un invecchiamento precoce e una frequente mortalità. Viceversa la colonizzazione batterica intestinale degli animali *germ free* con un batterio, il *Bacteroides thetaiotaomicron*, ripristina la struttura, la morfologia e la funzione del tratto gastrointestinale<sup>5</sup>. Un illustre ricercatore vissuto nel XIX secolo, Louis Pasteur, diceva la vita senza batteri sarebbe impossibile. I batteri possono essere distinti in utili (commensali, simbiotici) o dannosi (patogeni). Se vi è un equilibrio tra batteri buoni e cattivi e tra batteri in toto e l'organismo umano, vi è uno stato di benessere psico-fisico (Fig. 1). Questo equilibrio è un equilibrio dinamico in quanto può essere influenzato da vari fattori come farmaci, dieta, peristalsi intestinale, sistema immune mucosale ecc. Se si verifica una alterazione di questo equilibrio con un incremento dei batteri patogeni "disbiosi" si verifica uno stato di infiammazione cronica intestinale che rappresenta la prima tappa per uno stato di malattia che può interessare sia il tratto gastrointestinale che l'organismo in toto (Fig. 2). Difatti a differenza dei batteri commensali e simbiotici che inducono una risposta immune T-Reg ovvero regolatoria di tolleranza, i batteri patogeni evocano una risposta pro-infiammatoria Th1-Th17 che determina l'attivazione dell'NF-kB con liberazione di citochine infiammatorie<sup>6</sup>. Queste citochine possono danneggiare le proteine che regolano la coesione cellulare dell'epitelio intestinale come zonulina e occludina e implementare la permeabilità intestinale. L'aumento della permeabilità intestinale definita secondo la terminologia anglosassone "leaky gut" determina il passaggio di batteri e prodotti di derivazione batterica come il lipopolisaccaride (LPS)

## MICROBIOTA INTESTINALE



**Figura 1.** I batteri che costituiscono il microbiota intestinale comprendono simbionti, commensali e patogeni. Se vi è un equilibrio fra queste componenti prevale una risposta regolatoria di tolleranza e vi è una condizione di benessere e di normale sviluppo psico-fisico.

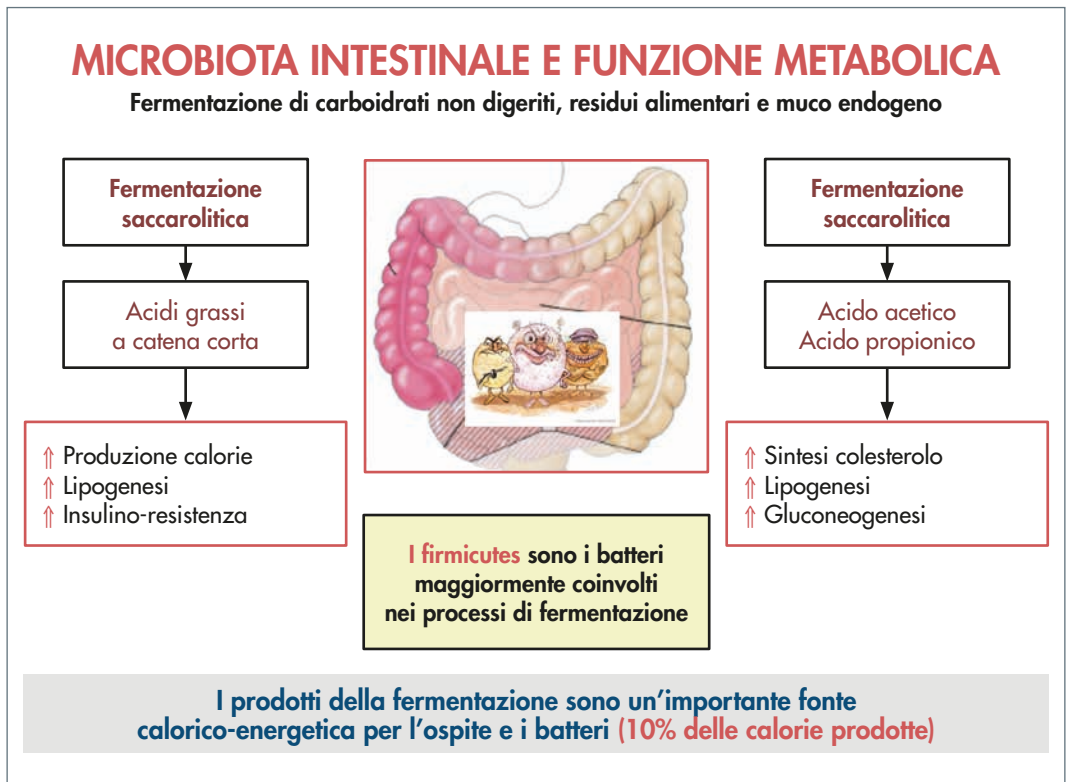
## MICROBIOTA INTESTINALE



**Figura 2.** I batteri che costituiscono il microbiota intestinale comprendono simbionti, commensali e patogeni. Se vi è una prevalenza dei patogeni si innesca una reazione infiammatoria cronica (reazione Th-1, Th-17) che è il prerequisito per l'insorgere di patologie intestinali ed extra-intestinali.

a livello sistemico determinando uno stato di endotossinemia metabolica. Infatti il LPS attraverso una inibizione della Fiaf (*angiopoietin like 4*), della AMPK (*AMP associate protein Kinase*), del GLP1 (*glucagon like peptide 1*) e della IAP (*intestinal alkaline phosphatase*) induce una serie di alterazioni metaboliche come un incremento dell'attività della lipoprotein lipasi, una ridotta ossidazione degli acidi grassi, una ridotta sensibilità del recettore insulinico, e attraverso un incremento della Grelina e del peptide YY un incremento del senso di fame. I livelli circolanti di tutti questi agenti direttamente o indirettamente attraverso il tessuto adiposo, stimolano il centro ipotalamico deputato alla regolazione appetito-sazietà e all'omeostasi energetica <sup>7 8</sup>. Infine, a livello intestinale il microbiota, fermentando i carboidrati complessi non digeriti e non assorbiti a livello digiuno-ileale, produce energie e calorie che equivalgono a circa il 10-15% delle calorie prodotte dall'organismo. La fermentazio-

ne saccarolitica di questi carboidrati, determina un incremento di acidi grassi a catena corta (SCFA) acido butirrico, propionato e acetato che stimolano la gluconeogenesi e la lipogenesi (Fig. 3) <sup>3 9</sup>. L'animale *germ free* rispetto al ceppo *wild* produce meno calorie e pertanto necessita per mantenere il peso corporeo di un introito calorico del 25-30% in più. Viceversa se alimentato con una dieta ipercalorica ricca di grassi e carboidrati non sviluppa sovrappeso e obesità <sup>10 11</sup>. Inoltre è stato osservato che nei soggetti obesi o in sovrappeso vi è una aumentata presenza di batteri metano produttori (*Methanobrevibacter*) che trasformano l'idrogeno in metano incrementando la resa energetica. Attualmente questi batteri sono considerati dei potenti produttori di calorie <sup>12 13</sup>. Negli animali obesi così come nell'uomo è stata evidenziata attraverso sofisticate analisi molecolari (analisi del 16s DNA ribosomiale) effettuate prevalentemente su campioni fecali, un aumento



**Figura 3.** I batteri intestinali e in particolare i clostridium appartenenti al phyla dei *firmicutes* fermentano (fermentazione saccarolitica) i carboidrati complessi, gli alimenti non assorbiti e il muco prodotto endogenamente, producendo calorie utili per l'organismo e gli stessi batteri.



dei *firmicutes* e una riduzione dei *bacteroidetes*. Inoltre una dieta ipocalorica effettuata per circa un anno, prima ancora di indurre una perdita di peso modificava il rapporto *firmicutes/bacteroidetes* a favore di quest'ultimi <sup>14 15</sup>. Queste evidenze suggeriscono che il microbiota intestinale possa avere un ruolo nella patogenesi dei disordini metabolici e nello stesso tempo possa essere anche un bersaglio terapeutico. Recenti evidenze dimostrano come il trapianto di microbiota intestinale da uomo obeso a topino induce in questi l'obesità cosa che non avviene se a essere trapiantato è il microbiota di uomo magro <sup>16</sup>. Inoltre la coabitazione del topino magro con il topino obeso induce una perdita di peso e una modificazione del profilo del microbiota nel topino obeso che diventa simile a quello del topino magro <sup>17</sup>.

In conclusione, il microbiota intestinale non è un ospite indesiderato del nostro organismo relegato in una nicchia biologica ma deve essere considerato come un organo complesso che svolge importanti funzioni indispensabili per il mantenimento dello stato di benessere e lo sviluppo psico-fisico. Una disbiosi è responsabile di una cronica infiammazione intestinale con aumento della permeabilità e il passaggio in circolo di citochine pro-infiammatorie, batteri e prodotti batterici che possono indurre una serie di effetti nocivi per l'organismo comprensivi di alterazioni metaboliche e del bilancio energetico.

È auspicabile che in un prossimo futuro una definizione del profilo del microbiota intestinale in condizioni fisiologiche e patologiche possa indurre a ritenere la modulazione del microbiota intestinale un target terapeutico per la gestione delle patologie metaboliche.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Agha M, Agha R. *The rising prevalence of obesity: part A: impact on public health*. Int J Surg Oncol (NY) 2017;2:e17.
- <sup>2</sup> Zheng Y, Ley SH, Hu FB. *Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications*. Nat Rev Endocrinol 2018;14:88-98.
- <sup>3</sup> Cani PD, Delzenne NM. *The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease*. Curr Pharm Des 2009;15:1546-58.
- <sup>4</sup> Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. *Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine*. Cell 2006;124:837-48.
- <sup>5</sup> Hooper LV, Wong MH, Thelin A, et al. *Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine*. Science 2001;291:881-8.
- <sup>6</sup> Peterson LW, Artis D. *Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis*. Nat Rev Immunol 2014;14:141-53.
- <sup>7</sup> Bischoff S, Barbara G, Buurman W, et al. *Intestinal permeability – a new target for disease prevention and therapy*. BMC Gastroenterology 2014;14:189.
- <sup>8</sup> Lallès JP. *Intestinal alkaline phosphatase: novel functions and protective effects*. Nutr Rev 2013;72:82-94.
- <sup>9</sup> Wong JM, de Souza R, Kendall CW, et al. *Colonic health: fermentation and short chain fatty acids*. J Clin Gastroenterol 2006;40:235-43.
- <sup>10</sup> Bäckhed F, Ding H, Wang T, et al. *The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage*. Proc Natl Acad Sci USA 2004;101:15718-23.
- <sup>11</sup> Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, et al. *Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice*. Proc Natl Acad Sci USA 2007;16:979-84.
- <sup>12</sup> Basseri RJ, Basseri B, Pimentel M, et al. *Intestinal methane production in obese individuals is associated with a higher body mass index*. Gastroenterol Hepatol (NY) 2012;8:22-8.
- <sup>13</sup> Mathur R, Amichai M, Chua KS, et al. *Methane and hydrogen positivity on breath test is associated with greater body mass index and body fat*. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:E698-702.
- <sup>14</sup> Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, et al. *Obesity alters gut microbial ecology*. Proc Natl Acad Sci USA 2005;102:11070-5.
- <sup>15</sup> Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, et al. *Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity*. Nature 2006;444:1022-3.
- <sup>16</sup> Walker AW, Parkhill J. *Microbiology. Fighting obesity with bacteria*. Science 2013;341:1069-70.
- <sup>17</sup> Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, et al. *Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice*. Science 2013;341:1241214-10.

# MICROBIOTA INTESTINALE E SALUTE MUSCOLARE

**Francesco Landi**

Responsabile U.O. Geriatria, Università Cattolica, Policlinico Gemelli, Roma

Un segno che caratterizza l'invecchiamento è la riduzione della massa muscolare e della sua funzione. Si tratta di un riscontro comunemente osservato nella pratica clinica quotidiana e ampiamente documentato dalle evidenze di letteratura. Questo fenomeno inizia a manifestarsi prima dell'età anziana. Una recente indagine condotta in occasione di Expo 2015 che ha coinvolto oltre 3200 soggetti di entrambi i sessi di età compresa tra 18 e 98 anni ha riscontrato una riduzione della massa muscolare misurata dalla circonferenza di braccio e polpaccio del lato dominante e della forza muscolare rilevata mediante *hand-grip* a cominciare già dalla fascia di età tra 45 e 49 anni <sup>1</sup>. Analogo risultato è stato riscontrato alle prove funzionali come il *chair-stand test*. Questa come altre evidenze sottolineano la modificazione dell'apparato muscolare in senso sarcopenico che si osserva a cominciare da un certo periodo della vita in avanti. Va ricordato che la struttura del muscolo e la sua funzionalità sono influenzate da una molteplicità di fattori tra cui in particolare l'apporto nutritivo, lo stress ossidativo e l'infiammazione. Esiste quindi uno substrato biologico nella sarcopenia da indagare più approfonditamente, in particolare per definire le strategie più efficaci ai fini di una prevenzione di questo fenomeno.

È stato evidenziato un ruolo protettivo esercitato da alcuni nutrienti come alcuni aminoacidi (ad esempio la leucina) e la vitamina D <sup>2</sup>. Tuttavia un problema di non facile soluzione riguarda come i nutrienti riescano ad agire a livello muscolare. Secondo un modello recentemente proposto – chiamato Pacinko model dal nome del gioco giapponese – è possibile modificare solo alcuni dei fattori che influiscono sul metabolismo come il timing degli interventi nutrizionali, l'esercizio fisico e il microbiota intestinale (GM), mentre altri fattori sono imm modificabili, come l'età e il sesso <sup>3</sup>.

Un aspetto particolarmente interessante riguarda il ruolo giocato dal GM capace di impattare sul percorso metabolico che consente ai macronutrienti di raggiungere le cellule muscolari e contribuire alla sintesi proteica.

Il GM è una parte determinante della barriera intestinale ma il suo ruolo nell'organismo è quanto mai complesso anche alla luce della numerosità e della diversità delle specie che compongono questo ecosistema. Si calcola infatti che il numero di microrganismi del GM ecceda di 10 volte il numero di cellule che compongono l'organismo umano e che il microbioma intestinale sia composto da una quantità di geni pari a 100 volte quella contenuta nel genoma di un uomo <sup>4,5</sup>.

Il microbiota è un ecosistema dinamico dotato di grande plasticità. La composizione individuale del microbiota, infatti, 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. I *phyla* maggiormente rappresentati nel GM sono due, *bacteroidetes* e *firmicutes* che insieme rappresentano oltre il 70% della componente batterica del microbiota intestinale <sup>6</sup>.

In condizioni fisiologiche, di benessere, si riscontra la presenza di una eubiosi intesa come equilibrio tra microrganismi simbiotici, commensali, patobionti e sistema immunitario. Il disequilibrio in questo sistema verso una disbiosi, ovvero una composizione del GM in cui risulta aumentato il peso delle specie patogene a proprietà proinfiammatorie, comporta la rottura dell'omeostasi e si associa a diverse condizioni patologiche, come ad esempio artrite reumatoide, aterosclerosi, obesità, steatosi epatica non alcolica, fragilità cognitiva e fisica, malattie infiammatorie intestinali, atopia/allergia. Oggi si pensa che esistano anche delle ripercussioni delle alterazioni proinfiammatorie a partenza intestinale dovute

a modificazioni del GM sull'apparato muscolare, in cui uno stato di infiammazione cronica aumenta il catabolismo proteico, riducendo nel contempo l'anabolismo delle proteine.

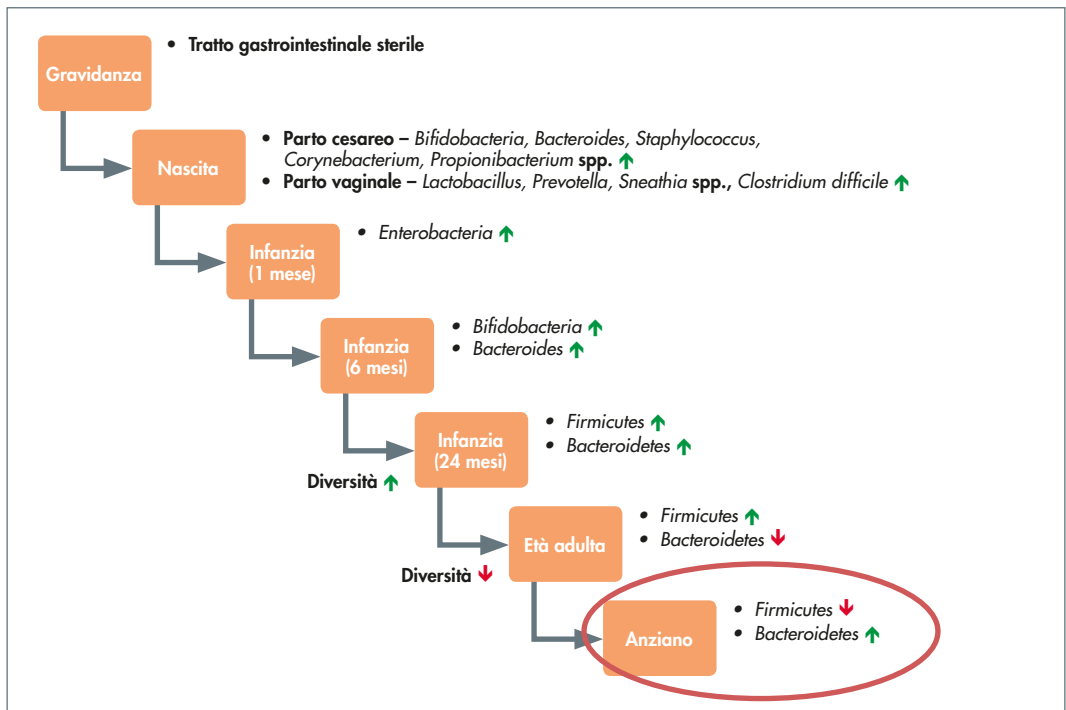
Le alterazioni metaboliche in senso patologico indotte da perturbazioni del microbiota sono strettamente legate allo stile di vita. La dieta di tipo occidentale, infatti, ricca in grassi saturi, carboidrati (in particolare fruttosio) e povera in fibre, favorisce la traslocazione dei batteri intestinali e dei loro metaboliti e la produzione di endotossine che attraverso il sistema portale inducono un'infiammazione di basso grado nel fegato, associata a epatopatie, insulino-resistenza e patologie metaboliche. L'insulino-resistenza a livello muscolare è stata considerata come il meccanismo più importante per spiegare l'associazione osservata tra sarcopenia e diabete mellito <sup>7</sup>.

Va ribadito che il GM è un sistema dinamico i cui componenti si modificano nel tempo (Fig. 1): mentre nell'infanzia predominano *firmicutes* e *bacteroidetes*, nella vita adulta si osserva una riduzione della abbondanza relativa di *bacteroidetes* e, per contro, nell'età anziana, special-

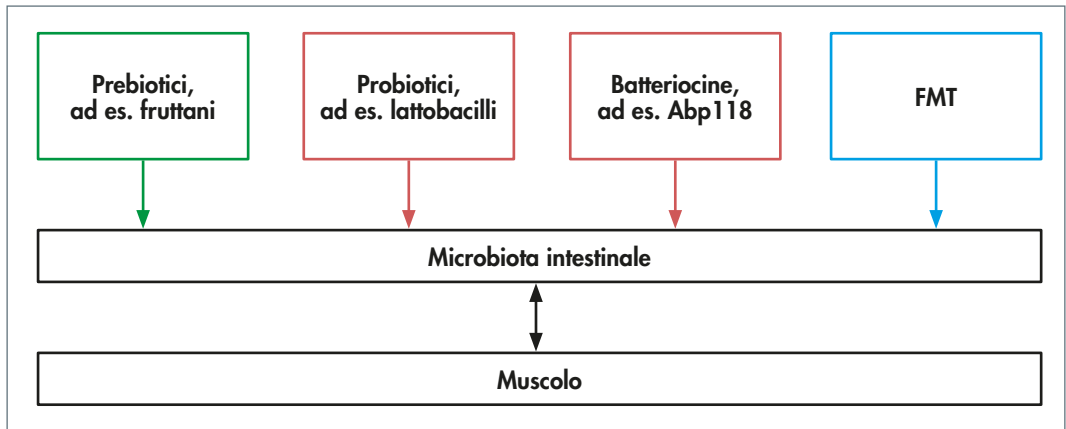
mente nelle classi di età più avanzate, si verifica una diminuzione di *firmicutes* con marcato sbilanciamento verso i *bacteroidetes* <sup>9,10</sup>.

Esiste un parallelismo tra il tipo di alimentazione e la composizione del GM. Uno studio condotto in una comunità di soggetti in età avanzata istituzionalizzati in case di riposo 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 residenze per anziani (RSA) si correlava, in particolare, a un forte sbilanciamento nella composizione del microbiota verso i *bacteroidetes* <sup>11</sup>. Analizzando il tipo di alimentazione, è stato dimostrato che mentre gli anziani in comunità avevano una dieta ricca di fibre vegetali e a basso o medio contenuto lipidico, i soggetti lungo-permanenti in RSA presentavano una nutrizione a elevato contenuto lipidico e scarso apporto di fibre. La modifica della dieta in questi due setting sposta la bilancia tra uno stato di salute e uno di fragilità, che vede tra i substrati principalmente coinvolti il sistema muscolare.

Una disbiosi favorita da una dieta non adeguata



**Figura 1.** Sviluppo e modificazioni del microbiota intestinale dalla fase prenatale all'anzianità (da Kumar et al., 2016, mod.) <sup>8</sup>.



**Figura 2.** Il dialogo tra microbiota intestinale e muscolatura scheletrica può essere modulato mediante alcuni approcci (da Bindels e Delzenne, 2013, mod.)<sup>15</sup>.

comporta l'insorgenza di uno stato flogistico locale che a livello muscolare si estrinseca in una ridotta sintesi proteica e quindi sarcopenia, e di una infiammazione sistemica che determina alterazioni patologiche in vari organi e sistemi e insorgenza di fragilità<sup>12</sup>.

Il GM modula la disponibilità di aminoacidi e la somministrazione di ceppi specifici di probiotici come alcuni Lattobacilli, si associa a un pattern aminoacidico fecale particolare<sup>13</sup>.

Inoltre il GM esercita un effetto indiretto sulla sintesi proteica attraverso il rilascio di acido linoleico, acetato e sali biliari che raggiungono il tessuto muscolare in cui producono effetti metabolici<sup>14</sup>.

Esiste dunque una chiara plausibilità biologica di un dialogo tra microbiota intestinale e muscolo scheletrico e quindi, ai fini di una preservazione del tessuto muscolare e della sua funzionalità, il GM potrebbe rappresentare un nuovo target terapeutico<sup>15</sup> (Fig. 2).

Come intervenire in questo senso? Strategie potenzialmente utili sono diverse, tuttavia le più interessanti sono rappresentate dall'apporto di alcuni ceppi di lactobacilli e bifidobatteri.

Nello specifico, *Lactobacillus Plantarum* LP01, grazie alla sua diversità genomica e versatilità, induce una modulazione della flogosi con un rapporto positivo tra citochine antinfiammatorie e pro-infiammatorie, *Lactobacillus Buchneri* LB26 è un probiotico inattivato che internalizza selenio e zinco per aumentarne la biodisponibilità e *Bifidobacterium animalis* specie lactis BS05 determina un effetto antiossidante grazie alla produzione GSH e SOD<sup>16-18</sup>.

L'omeostasi del GM influenza in maniera sostanziale la salute e l'invecchiamento dell'ospite. Lo sviluppo di probiotici geneticamente ingegnerizzati può rappresentare un nuovo paradigma terapeutico per un invecchiamento ottimale<sup>19</sup>. Una modulazione del GM personalizzata e ritagliata sull'età del paziente deve dunque puntare a mantenere il profilo microbico che abbia la più elevata probabilità di aiutare l'ospite a prevenire condizioni patologiche e promuovere uno stato di salute anche grazie a un effetto sul trofismo muscolare.

## Bibliografia

- 1 Landi F, Calvani R, Tosato M, et al. *Age-related variations of muscle mass, strength, and physical performance in community-dwellers: results from the Milan EXPO Survey*. J Am Med Dir Assoc 2017;18:88.e17-24.
- 2 Barillaro C, Liperoti R, Martone AM, et al. *The new metabolic treatments for sarcopenia*. Aging Clin Exp Res 2013;25:119-27.
- 3 Calvani R, Miccheli A, Landi F, et al. *Current nutritional recommendations and novel dietary strategies to manage sarcopenia*. J Frailty Aging 2013;2:38-53.
- 4 Sommer F, Bäckhed F. *The gut microbiota--masters of host development and physiology*. Nat Rev Microbiol 2013;11:227-38.
- 5 Tremaroli V, Bäckhed F. *Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism*. Nature 2012;489:242-9.
- 6 Ley RE, Hamady M, Lozupone C, et al. *Evolu-*

- tion of mammals and their gut microbes. *Science* 2008;320:1647-51.
- <sup>7</sup> Landi F, Onder G, Bernabei R. *Sarcopenia and diabetes: two sides of the same coin*. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14:540-1.
- <sup>8</sup> 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.
- <sup>9</sup> Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, et al. *Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(Suppl 1):4586-91.
- <sup>10</sup> Odamaki T, Kato K, Sugahara H, et al. *Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross-sectional study*. *BMC Microbiol* 2016;16:90.
- <sup>11</sup> Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S. *Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly*. *Nature* 2012;488:178-84.
- <sup>12</sup> Cevenini E, Caruso C, Candore G, et al. *Age-related inflammation: the contribution of different organs, tissues and systems. How to face it for therapeutic approaches*. *Curr Pharm Des* 2010;16:609-18.
- <sup>13</sup> Torrallardona D, Harris CI, Fuller MF. *Pigs' gastrointestinal microflora provide them with essential amino acids*. *J Nutr* 2003;133:1127-31.
- <sup>14</sup> Martin FP, Sprenger N, Montoliu I, et al. *Dietary modulation of gut functional ecology studied by fecal metabolomics*. *J Proteome Res* 2010;9:5284-95.
- <sup>15</sup> Bindels LB, Delzenne NM. *Muscle wasting: the gut microbiota as a new therapeutic target?* *Int J Biochem Cell Biol* 2013;45:2186-90.
- <sup>16</sup> Siezen RJ, van Hylckama Vlieg JE. *Genomic diversity and versatility of Lactobacillus plantarum, a natural metabolic engineer*. *Microb Cell Fact* 2011;10(Suppl 1):S3.
- <sup>17</sup> Mogna L, Nicola S, Pane M, et al. *Selenium and zinc internalized by Lactobacillus buchneri Lb26 (DSM 16341) and Bifidobacterium lactis Bb1 (DSM 17850): improved bioavailability using a new biological approach*. *J Clin Gastroenterol* 2012;46(Suppl):S41-5.
- <sup>18</sup> Amaretti A, di Nunzio M, Pompei A, et al. *Antioxidant properties of potentially probiotic bacteria: in vitro and in vivo activities*. *Appl Microbiol Biotechnol* 2013;97:809-17.
- <sup>18</sup> Han B, Sivaramakrishnan P, Lin CJ, et al. *Microbial genetic composition tunes host longevity*. *Cell* 2017;169:1249-1262.e13.

# NUOVE STRATEGIE DIETETICO-TERAPEUTICHE PER IL RIEQUILIBRIO DEL MICROBIOTA INTESTINALE NELL'ANZIANO

**Vincenzo Di Francesco**

*Geriatría A, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona*

Modificare il microbiota intestinale (GM) soprattutto sul lungo periodo non è una impresa semplice. È necessaria una ricerca di meccanismi fisiopatologici che possano avere un impatto reale sulla clinica, specialmente nel paziente anziano.

Un concetto che dovrebbe essere chiaro è che il microbiota non è un organismo ma un ecosistema dinamico e complesso in equilibrio, presente in tutto l'apparato gastroenterico. L'attenzione della ricerca sul microbiota si è in realtà focalizzata prevalentemente solo su una parte di questo apparato rappresentata dal grosso intestino, regione anatomica in cui si riscontra la più elevata concentrazione di microrganismi. Le analisi di campionamento dei microrganismi presenti in questa sede, per quanto certamente importanti, non permettono tuttavia di comprendere la complessità e l'eterogeneità del microbiota a monte del tratto intestinale maggiormente studiato. Bisogna tenere a mente che l'interazione immunologica tra nutrienti e batteri avviene nelle parti più prossimali dell'intestino, specialmente nell'ileo. Gli interventi mirati a cercare di modificare la composizione del GM devono pertanto essere pensati secondo una visione più ampia, che abbraccia la salute delle persone, la loro longevità e la performance fisica.

Lo stile di vita dei paesi occidentali, caratterizzato sia da scelte dietetiche che prediligono un eccesso di grassi alimentari e di proteine e un ridotto introito di fibre, sia da mutate condizioni di vita in cui si registra una elevata igiene degli alimenti con abuso di antibiotici e riduzione di esercizio fisico, seleziona ceppi batterici meno favorevoli alla salute e al benessere perché produttori di metaboliti pro-infiammatori.

Nell'anziano la situazione si complica ulterior-

mente. Nei soggetti in età avanzata l'ospedalizzazione, l'uso frequente di antibiotici, una dieta sbilanciata, la presenza di dismotilità e di ipocloridria (da gastroresezione funzionale farmacologica legata al diffuso utilizzo di inibitori di pompa protonica) insieme alla ridotta efficienza della barriera intestinale sono fattori a monte di una disbiosi che può comportare traslocazione batterica, diarrea, dismetabolismo, infiammazione e sovracrescita microbica. Oggi nel soggetto anziano si parla, infatti, con sempre maggior frequenza di "inflammaging", ovvero di uno stato di infiammazione cronica in cui un ruolo centrale sarebbe giocato proprio dall'invecchiamento del microbiota intestinale<sup>1</sup>. È una nuova frontiera della ricerca da cui si attendono importanti risultati.

Quali sono, quindi, le possibilità di manipolare il microbiota? Le vie percorribili passano dalle modificazioni dello stile di vita, dall'uso di antibiotici, dal ricorso a probiotici e prebiotici fino al trapianto di microbiota.

Prendendo in considerazione le modificazioni del microbiota attraverso cambiamenti dello stile di vita è stato osservato che nei primi 3 anni di vita di un bambino il microbiota intestinale è influenzato da fattori genetici ed epigenetici, dall'alimentazione e dalla salute della madre, dalla modalità del parto e dall'allattamento al seno o con nutrizione mediante latti formulati<sup>2</sup>.

Dopo i 3 anni di età, momento della vita in cui il microbiota si stabilizza assumendo le caratteristiche riscontrate poi nella vita adulta, cambiamenti dello stile di vita, come alimentazione e attività fisica, possono indurre una modificazione della composizione del microbiota del 30-40%.

Il tipo di dieta sia per quanto riguarda i macronutrienti sia relativamente allo stile della alimen-

**Tabella I.**Effetti dei macronutrienti e del tipo di dieta sulla composizione del microbiota (da Kashtanova et al., 2016, Graf, 2015, mod.)<sup>1,4</sup>.

Nutrienti	Effetti
Fibre	↑ Batteri benefici: <i>Prevotella</i> , <i>Ruminococci</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacilli</i>
Proteine	Pochi studi disponibili ↓ <i>Roseburia/Eubacterium</i>
Grassi	↑ <i>Clostridia</i> , <i>Bilophila</i> , <i>wadsworthia</i> (batteri resistenti ad acidi biliari) ↓ Diversità microbica (acidi grassi saturi)
Dieta	Effetti
Vegetariana/vegana	Risultati contraddittori tra gli studi
Dieta mediterranea	Mancanza di studi definitivi ↑ Batteri benefici: <i>Prevotella</i> ↑ SCFAs
Western diet	↓ Diversità microbica ↓ Batteri degradanti amido (e.g. <i>Prevotella</i> )

tazione, influenza molto la composizione del microbiota (Tab. I).

Dopo una situazione patologica acuta come una gastroenterite una dieta di pochi giorni a base di fibra e carboidrati complessi non determina modificazioni del microbiota, situazione che al contrario si verifica, in senso negativo, a partire già dal secondo giorno modificando la dieta con cospicuo apporto di proteine e grassi animali<sup>3</sup>. La dieta ha quindi un ruolo nel cronico ma non in acuto per incidere positivamente sul microbiota intestinale<sup>4</sup>.

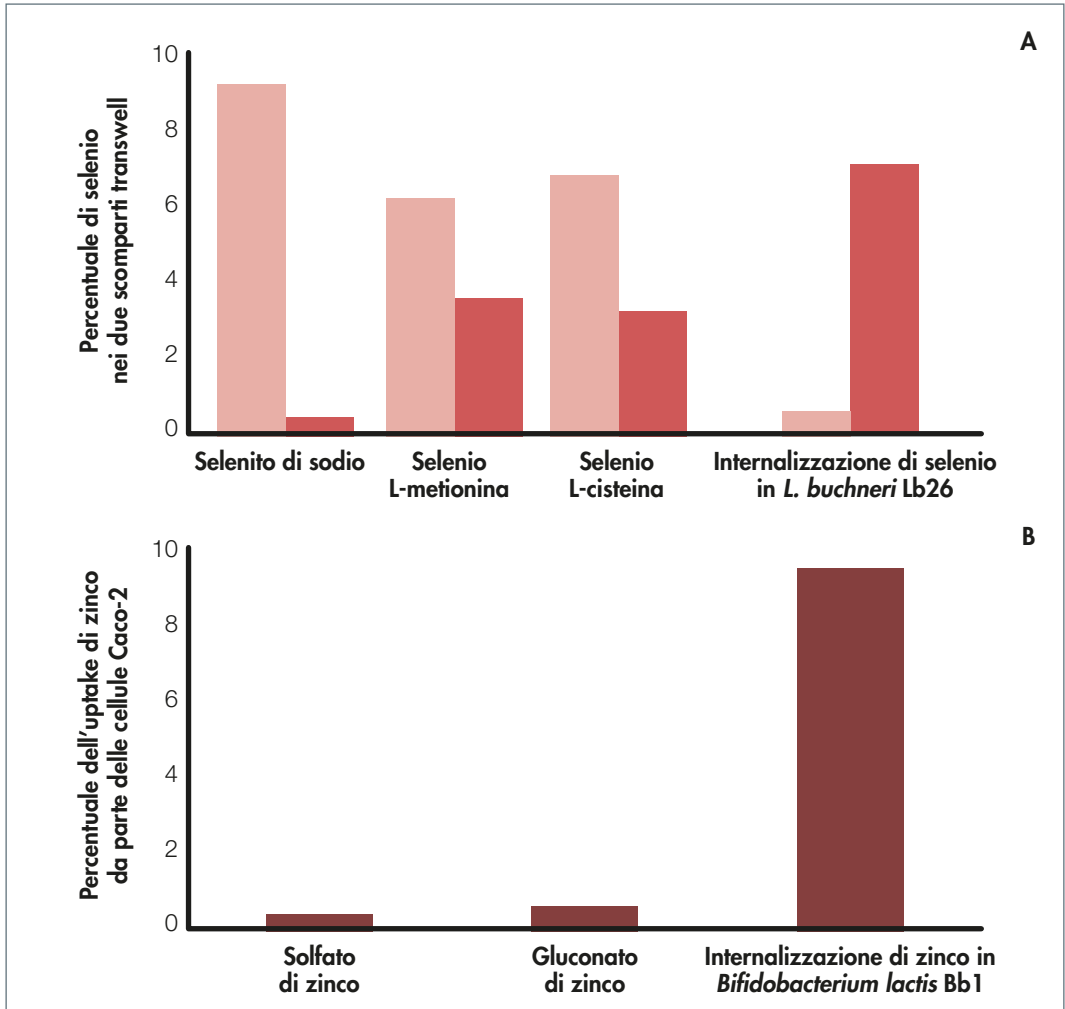
Anche l'esercizio fisico è in grado di modificare il microbiota come dimostrano studi su popolazioni di atleti confrontate con la popolazione generale<sup>5</sup>. Pertanto una dieta di tipo mediterraneo associata ad attività fisica costante permette modificazioni positive del microbiota sul lungo periodo.

Un'alterazione di tipo negativo sull'ecosistema rappresentato dal microbiota intestinale è esercitata dalle terapie antibiotiche che, infatti, rappresentano una delle principali cause di diarrea nel soggetto anziano. Bisogna ricordare che in questi pazienti in seguito a un uso esteso di antibiotici, si verificano spesso epidemie da *Clostridium difficile*, che possono evolvere verso quadri di colite pseudomembranosa. Tuttavia, in situazioni di sovracrescita batterica gli antibiotici possono avere una funzione di controllo utile.

Altra possibilità di modulazione del microbiota è il ricorso a prebiotici sia naturali sia appositamente formulati. Nella maggior parte dei casi i prebiotici sono rappresentati da carboidrati complessi contenuti nelle fibre e possono essere associati in una stessa capsula a probiotici, dando così luogo a preparati simbiotici.

In merito ai probiotici esiste un'ampia letteratura che ne ha evidenziato i benefici nella modulazione del metabolismo dei nutrienti. Gli studi sia in modello animale sia su uomo sottolineano come alcuni ceppi di Lattobacilli, soprattutto quelli produttori di acido linoleico coniugato, contribuiscono a un calo ponderale, alla riduzione del volume degli adipociti e della massa del tessuto adiposo e a migliorare la tolleranza al glucosio, modulando l'espressione di leptina e la sintesi di acidi grassi<sup>6</sup>.

Per rendere più efficace l'attività dei probiotici è stata messa a punto una tecnica di microincapsulazione che, proteggendo questi microrganismi fino all'intestino in cui giungono vivi e vitali, permette di utilizzare concentrazioni batteriche di un quinto inferiori a quella delle formulazioni non microincapsulate<sup>7</sup>. È stato infatti osservato che solo il 15-25% dei microrganismi probiotici in formulazioni tradizionali può raggiungere l'intestino in forma vitale. La microincapsulazione si profila dunque come una nuova metodica per assicurare la più elevata sopravvivenza dei probiotici all'ag-



**Figura 1.** A. Percentuale di selenio presente nei 2 scomparti, transwell apicale (■) e basolaterale (■). B. Percentuale di zinco captato da cellule intestinali umane della linea Caco-2.

L'internalizzazione in *Lactobacillus buchneri* Lb26 del selenio e in *Bifidobacterium lactis* Bb1 dello zinco ha nettamente aumentato la captazione dei minerali rispetto alle formulazioni in forme chimiche differenti (da Mogna et al., 2012, mod.)<sup>9</sup>.

gressione del succo gastrico e quindi consentire alla pressoché totalità dei microrganismi di raggiungere la sede anatomica in cui esplicare i molteplici effetti positivi.

Parlando di attività dei probiotici, è stato dimostrato che i Lattobacilli confrontati con Bifidobatteri e *Streptococcus thermophilus* sono i microrganismi con le proprietà antiossidanti più marcate<sup>8</sup>.

Un aspetto particolarmente interessante riguarda la possibilità di utilizzare i probiotici come trasportatori di genoma ad attività enzimatica

e sostanze micronutrienti. Uno studio ha dimostrato come l'internalizzazione di selenio e zinco in due ceppi probiotici, *Lactobacillus buchneri* Lb26 (DSM 16341) e *Bifidobacterium lactis* Bb1 (DSM 17850) consenta una migliore biodisponibilità dei due minerali a livello intestinale favorendone così l'assorbimento<sup>9</sup> (Fig. 1). L'internalizzazione di sostanze in microrganismi come i probiotici rappresenta dunque un approccio innovativo per veicolare a livello intestinale molecole funzionali e forse un domani anche farmaci.



## Bibliografia

- <sup>1</sup> Franceschi C, Garagnani P, Vitale G, et al. *Inflammaging and 'Garb-aging'*. Trends Endocrinol Metab 2017;28:199-212.
- <sup>2</sup> Kashtanova DA, Popenko AS, Tkacheva ON, et al. *Association between the gut microbiota and diet: fetal life, early childhood, and further life*. Nutrition 2016;32:620-7.
- <sup>3</sup> David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. *Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome*. Nature 2014;505:559-63.
- <sup>4</sup> Graf D, Di Cagno R, Fåk F, et al. *Contribution of diet to the composition of the human gut microbiota*. Microb Ecol Health Dis 2015;26:26164.
- <sup>5</sup> Clarke SF, Murphy EF, O'Sullivan O, et al. *Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity*. Gut 2014;63:1913-20.
- <sup>6</sup> Festi D, Schiumerini R, Eusebi LH, et al. *Gut microbiota and metabolic syndrome*. World J Gastroenterol 2014;20:16079-94.
- <sup>7</sup> Del Piano M, Carmagnola S, Ballarè M, et al. *Is microencapsulation the future of probiotic preparations?* Gut Microbes 2011;2:120-3.
- <sup>8</sup> Amaretti A, di Nunzio M, Pompei A, et al. *Antioxidant properties of potentially probiotic bacteria: in vitro and in vivo activities*. Appl Microbiol Biotechnol 2013;97:809-17.
- <sup>9</sup> Mogna L, Nicola S, Pane M, et al. *Selenium and zinc internalized by Lactobacillus buchneri Lb26 (DSM 16341) and Bifidobacterium lactis Bb1 (DSM 17850): improved bioavailability using a new biological approach*. J Clin Gastroenterol 2012;46(Suppl):S41-5.