

A large, stylized illustration of a microbiome. It features a green, curved background filled with various colorful microorganisms, including bacteria, viruses, and fungi, rendered in a cartoonish, hand-drawn style. The colors range from yellow and orange to blue and green.

MICROBIOTA NEL DETERMINISMO DELLE PATOLOGIE E INTERAZIONE CON I FARMACI

MICROBIOTA E FRAGILITÀ

WALTER
MARROCCO

5-6-7 luglio 2019

Hotel Flora Frascati

SIMP
eSV

Società Italiana di Medicina
di Prevenzione e degli Stili di Vita

FRAGILITA'

Condizione (geriatrica) di ridotta riserva fisiologica e aumentata vulnerabilità dell'organismo

associata a rischio di esiti avversi:

cadute, delirium, disabilità, istituzionalizzazione, ospedalizzazione e morte,

espressione di un disturbo di più sistemi fisiologici inter-correlati; fondamentali: **nutrizione** e **attività fisica**.



INDICI PROGNOSTICI DI UTILITA' CLINICA

Multidimensional Prognostic Index (MPI)

- Strumento di stratificazione dei Pazienti Fragili in tre sottogruppi con un eccellente valore prognostico.
- Indice prognostico di mortalità basato sulla VMD. Misura con specifiche scale validate gli aspetti: funzionali, cognitivi, nutrizionali, motilità, comorbidity, politerapia, stato di coabitazione del soggetto



MPI

Multidimensional Prognostic Index

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

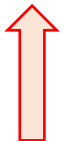


MICROBIOTA & INVECCHIAMENTO

- Processo di Invecchiamento:
 - modificazione profonda della:
 - composizione del microbiota intestinale
 - sistema immunitario

nei centenari un'alterazione del microbiota si associa a un aumentato stato infiammatorio (inflammageing), con marcatori biumorali di infiammazione.

- stato di infiammazione cronica e rischio di fragilità
associazione significativa



MICROBIOTA INTESTINALE & INVECCHIAMENTO

- Tutte le funzioni svolte dal microbiota hanno una connessione con l'invecchiamento
- Valutando la composizione del microbiota nei soggetti anziani, è possibile definire profili diversi in funzione della dieta specifica del soggetto

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



MICROBIOTA INTESTINALE & INVECCHIAMENTO

CAUSE di modificazioni della microflora intestinale nell'anziano:

- riduzione della secrezione gastrica
- disturbi della motilità
- alterazioni della dieta

(monotonia alimentare
restrizione dello spettro delle specie del microbiota)



MICROBIOTA INTESTINALE & INVECCHIAMENTO

- Antigeni della dieta, acidi biliari, enzimi digestivi, citochine proinfiammatorie [TNF-a (tumor necrosis factor), IL-6 (interleuchina 6), IL-1b],

- Sbilanciamento tra batteri **commensali**



- Lesione dell'integrità della barriera intestinale

Favoriscono un'inflammatione cronica di basso grado, che, specie nel paziente anziano fragile, predispone alle infezioni da Clostridium difficile con diverticoliti nei soggetti con diverticolosi o colite.



MICROBIOTA INTESTINALE & INVECCHIAMENTO

- Non vi è un'età precisa in cui si definisce la composizione del microbiota
- Ma vi è una evoluzione continua che dipende da:
dieta e età del soggetto...



Effetto dell'età sulla composizione del microbiota intestinale

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



MICROBIOTA INTESTINALE & INVECCHIAMENTO

Con l'avanzare dell'età nell'uomo :

- progressiva riduzione della diversità del microbiota;
- declino dei bifidobatteri e un significativo aumento dei clostridi.
- correlazione tra grado di fragilità e:

↑ genere Ruminococcus

↓ genere Bacteroides



MODIFICHE DEL MICROBIOTA INTESTINALE NELL'INVECCHIAMENTO

- Negli **Adulti Anziani**: prevalenza di phyla di Bacteroidetes e Firmicutes (circa il 95% del microbiota); minore contributo di phyla Actinobacteria e Proteobacteria.
- Nei **Centenari**: ancora dominanza di Bacteroidetes e Firmicutes (complessivamente il 93% dei batteri totali. In particolare, un ridotto apporto di Clostridium cluster XIVa e un riarrangiamento del Clostridium cluster IV (entrambi produttori di acidi grassi a catena corta (SCFA), che sono le principali fonti di energia per gli enterociti e sono implicati nella protezione contro le malattie infiammatorie dell'intestino).
- Nei **Centenari** una percentuale maggiore di bacilli, anaerobi facoltativi e proteobatteri, che contribuisce allo stato infiammatorio cronico.



FATTORI DI RISCHIO E CONSEGUENZE DELLE MODIFICHE DEL MICROBIOTA NELL'INVECCHIAMENTO

- I fattori legati allo stile di vita dei soggetti più anziani, ad esempio nutrizione e mobilità, nonché i fattori legati alla fisiopatologia dell'invecchiamento, possono avere un impatto sull'ecologia dei microbiota GI, portando a una disbiosi con compromissione del rapporto tra microbiota e ospite.
- **Cambiamenti nelle abitudini alimentari** degli anziani, come diminuzione del consumo di frutta e verdura possono essere la causa principale. La conseguente diminuzione dell'apporto di fibre induce la riduzione del Clostridio XIVa nel microbiota GI, abbassando la biodisponibilità di SCFA (acidi grassi a catena corta) nel tratto gastrointestinale.



EFFETTI SUL METABOLISMO DELLE MODIFICHE DEL MICROBIOTA INTESTINALE NELL'INVECCHIAMENTO

Il **microbiota GI** influenza la biodisponibilità degli aminoacidi ed è una fonte di metaboliti. La disbiosi è associata alla disfunzione delle barriere intestinali e aumenta le citochine proinfiammatorie. Fattori che potrebbero potenzialmente influenzare la patogenesi e la progressione delle malattie associate all'età.

Il microbiota GI pare avere un impatto sul: tessuto adiposo e sull'accumulo di grasso del fegato, metabolismo energetico del muscolo scheletrico, metabolismo del fegato grasso e steatosi epatica, aterosclerosi e malattie cardiovascolari (CVD), composizione lipidica dei tessuti, comportamento e attività motoria, e metabolismo enteroendocrino.



MICROBIOTA INTESTINALE & FRAGILITÀ

- Pattern definiti e differenti del microbiota a seconda del **setting abitativo** dell'anziano (a domicilio, in casa di riposo, ospedalizzato, in riabilitazione).
- Modifica del pattern di composizione del microbiota in funzione della durata di permanenza nella istituzione (fino a 6 anni, da 6 a 12 anni, da 12 a 18 anni, oltre i 18 anni)

Anna Maria Mello, et alii. *Gastrointestinal Microbiota and Their Contribution to Healthy Aging* *Dig Dis* 2016;34:194–201



MICROBIOTA & FRAGILITÀ

- la composizione del microbiota intestinale è significativamente differente in soggetti anziani che presentavano un *alterato stato*:
 - *funzionale e cognitivo* (misurato con Barthel Motility Index, Functional Independence Measure, Mini Mental State Examination)
 - *nutrizionale* (misurato con il Mini Nutritional Assessment e il Body Mass Index)
 - dei *parametri bioumorali di infiammazione* (interleuchina-8 e proteina C reattiva)

Anna Maria Mello, et alii. *Gastrointestinal Microbiota and Their Contribution to Healthy Aging* *Dig Dis* 2016;34:194–201



MICROBIOTA INTESTINALE E INFLUENZE SULLA SALUTE

Rilevante come il microbiota intestinale può influenzare la salute dell'anziano.

Questo perché il microbiota può modulare i cambiamenti legati all'invecchiamento nella:

- *immunità innata*
- *sarcopenia*
- *funzioni cognitive*

tutti elementi di fragilità



MICROBIOTA & FRAGILITÀ

Differente composizione del microbiota
in funzione del grado di fragilità

- nei soggetti fragili:
 - si riduce la variabilità del microbiota intestinale
 - aumentano i bacilli della componente Dorea, *Faecalibacterium prausnitzii* e *Lachnospiraceae*.

Conclusione: l'invecchiamento è caratterizzato da una ridotta differenziazione del microbiota e il fenomeno si accentua in presenza di fragilità



MICROBIOTA – ETÀ BIOLOGICA/CRONOLOGICA

una significativa riduzione della diversità del microbiota intestinale:

- **CORRELA**

Con età biologica del soggetto, valutata con un Indice di Fragilità multidimensionale

- **NON CORRELA**

Con l'età cronologica del soggetto



MICROBIOTA / FARMACI / FRAGILITA'

una ridotta biodiversità del microbiota,
si **associa** significativamente con

- La politerapia
- In particolare l'assunzione di più di 11 farmaci era associata a una riduzione di variabilità nella composizione del microbiota



MICROBIOTA & FRAGILITÀ

- riduzione della biodiversità del microbiota si associa a un aumentato rischio di mortalità a due anni.
- possibile relazione tra ridotta biodiversità del microbiota intestinale, fragilità e mortalità dell'anziano.



MICROBIOTA INTESTINALE & INVECCHIAMENTO

- I probiotici sono integratori alimentari mirati all'omeostasi dell'ecosistema microbico intestinale.
- Gli effetti dei probiotici possono essere diversificati su vari sistemi e disturbi correlati (come il sistema immunitario, il sistema gastrointestinale, i disturbi nervosi, cardiovascolari e metabolici, così come il cancro.)
- Gli effetti benefici sulla salute sono **“SPECIE SPECIFICI”** e non possono essere estesi ad altri Probiotici dello stesso genere e specie.



CONCLUSIONI I°

1. La fragilità è un concetto multidimensionale, per cui per identificare, misurare e monitorare la condizione di fragilità dell'anziano è necessario impiegare strumenti di natura multidimensionale (come l'MPI);
2. Cambiamenti nella composizione del microbiota possono contribuire alle variazioni biologiche, cliniche, funzionali e psicosociali che avvengono nella persona anziana;



CONCLUSIONI II°

3. Significativi cambiamenti nella composizione del microbiota nei soggetti anziani, sono in relazione alla: dieta, uso di farmaci, setting abitativo;
4. La modifica della composizione del microbiota nell'anziano è stata messa in relazione con: l'immunosenescenza, i processi infiammatori, i meccanismi che da un punto di vista fisiopatologico sono coinvolti nella fragilità;

