



MICROBIOMA MICROBIOTA Ricerca & Clinica

n.2/2020

Comitato Scientifico

Claudio Mencacci

Dipartimento Neuroscienze
e Salute mentale, ASST
Fatebenefratelli-Sacco, Milano

Alberto Pilotto

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

Andrea Poli

Nutrition Foundation of Italy,
Milano

Sergio Riso

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

Indice

- 2 **Microbiota e psicosi**
Claudio Mencacci, Virginio Salvi
- 4 **Microbiota e ambiente: una relazione di importanza crescente**
Andrea Poli
- 6 **Dieta senza glutine e microbiota nel paziente celiaco
e nel soggetto sano**
Gian Marco Giorgetti, Sergio Riso
- 9 **ABC della diagnostica: aggiornamenti in tema di diagnosi
della sarcopenia**
Alberto Cella, Alberto Pilotto
- 12 **Dalla Letteratura**
a cura di Alberto Pilotto

PACINI
EDITORE
MEDICINA

MICROBIOTA E PSICOSI

Claudio Mencacci¹, Virginio Salvi²

¹ Dipartimento Neuroscienze e Salute mentale, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano;

² Dipartimento di Neuroscienze Cliniche - DIMSC, Università Politecnica delle Marche

ABSTRACT

Numerosi studi hanno dimostrato che i soggetti affetti da schizofrenia e altri disturbi psichiatrici hanno un'aumentata incidenza di disturbi gastrointestinali ed è stato ipotizzato che l'anello di congiunzione tra le due patologie sia rappresentato dal microbiota intestinale e dalle sue alterazioni.

Lo studio del microbiota intestinale nei gravi disturbi mentali ha prodotto solide evidenze inerenti gli effetti della disbiosi sull'infiammazione, che si aggiungono a quelle provenienti da studi sulla depressione e sui disturbi dello spettro autistico. Recentemente si stanno molto accumulando evidenze dell'effetto positivo della supplementazione con probiotici nei pazienti affetti da disturbi psicotici.

Il disturbo dello spettro schizofrenico e bipolare, definiti in passato psicosi schizofreniche e affettive, sono i più gravi e complessi in psichiatria in quanto determinano elevati livelli di disabilità e una ridotta capacità di raggiungere obiettivi personali e lavorativi.

La prima osservazione di un coinvolgimento gastrointestinale nella schizofrenia risale agli anni '50, quando uno studio post-mortem su soggetti che erano stati affetti da schizofrenia dimostrò che attorno al 90% dei casi erano affetti da enterite e colite¹. D'altra parte soggetti con sindrome del colon irritabile sono frequentemente affetti da disturbi psichiatrici, con una comorbilità con schizofrenia stimata nel 20%². Studi recenti fanno ipotizzare che l'anello di congiunzione fra schizofrenia e disturbi gastrointestinali potrebbe essere rappresentato dal microbiota intestinale e dalle sue alterazioni.

Numerose osservazioni hanno eviden-

ziato come pazienti con schizofrenia e disturbi bipolari mostrino livelli aumentati di citochine proinfiammatorie, che determinano un basso grado di infiammazione sistemica. Uno dei meccanismi ipotizzati per spiegare il fenomeno dell'infiammazione in questi disturbi è la disbiosi. Alterazioni nella composizione del microbiota intestinale possono portare a squilibri che favoriscono l'infiammazione a livello locale e la conseguente maggiore permeabilità della parete intestinale. Si crea pertanto un "leaky gut" che permette il trasferimento di popolazioni microbiche e di mediatori dell'infiammazione nel torrente circolatorio, quindi a livello sistemico. In condizioni di infiammazione locale e aumentata permeabilità intestinale i lipopolisaccaridi, principali costituenti della membrana cellulare dei batteri gram-negativi, entrano in circolo attivando la produzione di IL-6, IL-1 e TNF- α , mediatori dell'infiammazione sistemica³. Nella schizofrenia alcuni studi hanno in effetti osservato aumenti di IL-1 β , IL-6, IL-8 e TNF- α , sia all'esordio sia nei soggetti cronicamente ammalati, mentre nel disturbo bipolare aumenti di IL-6 e TNF- α sono stati osservati sia durante gli episodi di alterazione del tono dell'umore sia in eutimia⁴. Inoltre, alcuni autori hanno evidenziato maggiori livelli di proteine di trasporto dei lipopolisaccaridi in pazienti con disturbo bipolare e schizofrenia, che potrebbero pertanto mediare l'aumento di citochine infiammatorie⁶. Un'altra conferma del ruolo della disbiosi nel determinare l'infiammazione viene da uno studio caso-controllo condotto su circa 1000 pazienti con schizofrenia, disturbo bipolare e controlli sani: i pazienti con sintomi gastrointestinali avevano maggiori livelli circolanti di anticorpi contro *Candida Albicans*, dimostrando una maggiore permeabilità intestinale in questi soggetti. Inoltre, le donne con schi-

zofrenia e disturbo bipolare e livelli maggiori di questi anticorpi avevano funzioni mnestiche più compromesse, dimostrando un'interazione diretta con il funzionamento del cervello⁶.

Queste osservazioni hanno indotto a ricercare la presenza di specifiche configurazioni del microbiota che potessero concorrere a determinare o influenzare i quadri clinici. Alterazioni nella composizione del microbiota sono in effetti state dimostrate sia nella schizofrenia sia nel disturbo bipolare, tuttavia l'eterogeneità in termini di etnia di appartenenza, età, condizioni cliniche in comorbilità e uso di farmaci, tutte condizioni che possono alterare la composizione del microbiota, non ha finora reso possibile individuare un'alterazione univoca nel microbiota di persone affette da schizofrenia o disturbo bipolare⁷.

Ciò che è emerso con maggiore consistenza è invece il ruolo delle terapie farmacologiche impiegate nella cura della schizofrenia e dei disturbi bipolari nell'influenzare il microbiota intestinale. Gli antipsicotici, impiegati in entrambi i disturbi, hanno dimostrato di indurre aumento di peso, obesità e alterazioni metaboliche. Dato il legame ormai dimostrato fra obesità, infiammazione e microbiota, è stato esaminato il contributo di quest'ultimo nella patogenesi dell'aumento di peso indotto da antipsicotici. Due studi hanno dimostrato l'attività inibitoria degli antipsicotici nei confronti di *Akkermansia muciniphila*, una specie batterica implicata nella degradazione della mucina, la cui riduzione è stata associata a insulino-resistenza, adiposità centrale, infiammazione e aterosclerosi^{8,9}. Oltre a ciò in uno studio condotto su topi, l'esposizione all'antipsicotico olanzapina determinava un cambiamento nella composizione del microbiota con l'incremento di batteri obesogenici quali *Firmicutes* e *Proteobacteria*. Gli autori dimostrarono inoltre che l'aumento di peso era mediato dal cambiamento del microbiota intestinale, in quanto topi *germ-free* trattati con olanzapina non esperivano un aumento di peso superiore ai topi non trattati¹⁰. Tale osservazione non è stata tuttavia replicata in uno studio clinico, nel quale il trattamento con olanzapina per sei settimane non determinava un cambiamento signifi-

cattivo della composizione del microbiota neppure nei soggetti in cui si verificava aumento di peso ¹¹. Per quanto riguarda gli effetti del litio e di altri stabilizzatori dell'umore è stato condotto uno studio in vitro, nel quale si è evidenziato un aumento della diversità delle specie batteriche con litio e valproato e, viceversa, un'attività antibatterica di lamotrigina ¹². Mancano tuttavia riscontri sugli effetti in vivo dell'uso di stabilizzatori dell'umore.

La dimostrazione del ruolo del microbiota sul funzionamento del cervello ha posto le basi per la modificazione del microbiota a fini terapeutici, che consiste principalmente nel riequilibrio di una flora disbiotica attraverso l'uso di probiotici o prebiotici o per mezzo del trapianto di microbiota fecale da soggetti sani. Pochi studi hanno, a oggi, indagato l'impatto della modificazione terapeutica del microbiota su schizofrenia o disturbo bipolare. L'uso di probiotici nella schizofrenia è stato valutato attraverso due studi. In un primo studio l'aggiunta di *Lactobacillus Rhamnosus* e *Bifidobacterium Lactis* determinava un incremento di BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*) ma non migliorava i sintomi psicotici ¹³, mentre in uno studio successivo il trattamento con una miscela di *Lactobacilli* e *Bifidobacterium Bifidum* associati a vitamina D determinava una riduzione dei punteggi alla PANSS oltre a un'attività antinfiammatoria ¹⁴. Data la discrepanza emersa in questi studi preliminari ne saranno necessari ulteriori per comprendere l'utilità della supplementazione di probiotici nella schizofrenia.

Per quanto riguarda il disturbo bipolare, due studi hanno finora indagato l'efficacia dell'aggiunta di probiotici. Nel primo, controllato con placebo, 66 pazienti trattati con *Lactobacillus Rhamnosus* e *Bifidobacterium Animalis* avevano minori tassi di ricadute e venivano ospedalizzati per un tempo minore rispetto a coloro che erano stati trattati con placebo ¹⁵. In un altro studio condotto su soggetti in fase di eutimia, l'uso di una miscela di probiotici per tre mesi determinava un'ulteriore stabilizzazione dell'umore, come dimostrato dalla riduzione sia di sintomi di attivazione maniacale sia di ruminazioni depressive nei trattati ¹⁶.

In conclusione, lo studio del microbiota in-

testinale nei gravi disturbi mentali è ancora nelle sue fasi preliminari. Vi sono tuttavia evidenze solide inerenti gli effetti della disbiosi sull'infiammazione, che si aggiungono a quelle provenienti da studi sulla depressione e sui disturbi dello spettro autistico. Infine, si stanno molto recentemente accumulando evidenze dell'effetto positivo della supplementazione con probiotici nei pazienti affetti da disturbi psicotici, in particolare nei disturbi bipolari.

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Bibliografia

- 1 Buscaino VM. Patologia extraneurale della schizofrenia: fegato, tubo digerente, sistema reticolo-endoteliale. *Acta Neurol* 1953;VIII:1-60.
- 2 Gupta S, Masand PS, Kaplan D, et al. The relationship between schizophrenia and irritable bowel syndrome (IBS). *Schizophr Res* 1997;23:265-8. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(96\)00099-0](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(96)00099-0)
- 3 Scott KA, Ida M, Peterson VL, et al. Revisiting Metchnikoff: age-related alterations in microbiota-gut-brain axis in the mouse. *Brain Behav Immun* 2017;65:20-32. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.02.004>
- 4 Fillman SG, Sinclair D, Fung SJ, et al. Markers of inflammation and stress distinguish subsets of individuals with schizophrenia and bipolar disorder. *Transl Psychiatry* 2014;4:e365. <https://doi.org/10.1038/tp.2014.8>
- 5 Severance EG, Gressitt KL, Stallings CR, et al. Discordant patterns of bacterial translocation markers and implications for innate immune imbalances in schizophrenia. *Schizophr Res* 2013;148:130-7. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.05.018>
- 6 Severance EG, Gressitt KL, Stallings CR, et al. *Candida albicans* exposures, sex specificity and cognitive deficits in schizophrenia and bipolar disorder. *NPJ Schizophr* 2016;2: article number 16018. <https://doi.org/10.1038/npschz.2016.18>
- 7 Szeligowski T, Yun AL, Lennox BR, et al. The gut microbiome and schizophrenia: the current state of the field and clinical applications. *Front Psychiatry* 2020;11:156. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00156>

- 8 Flowers SA, Evans SJ, Ward KM, et al. Interaction between atypical antipsychotics and the gut microbiome in a bipolar disease cohort. *Pharmacotherapy* 2017;37:261-7. <https://doi.org/10.1002/phar.1890>
- 9 Maier L, Pruteanu M, Kuhn M, et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature* 2018;555:623-8. <https://doi.org/10.1038/nature25979>
- 10 Morgan AP, Crowley JJ, Nonneman RJ, et al. The antipsychotic olanzapine interacts with the gut microbiome to cause weight gain in mouse. *PLoS One* 2014;9:e115225. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115225>
- 11 Pełka-Wysiecka J, Kaczmarczyk M, Bąba-Kubiś A, et al. Analysis of gut microbiota and their metabolic potential in patients with schizophrenia treated with olanzapine: results from a six-week observational prospective cohort study. *J Clin Med* 2019;8:1605. <https://doi.org/10.3390/jcm81016052>
- 12 Cussotto S, Strain CR, Fouhy F, et al. Differential effects of psychotropic drugs on microbiome composition and gastrointestinal function. *Psychopharmacology (Berl)* 2019;236:1671-85. <https://doi.org/10.1007/s00213-018-5006-5>
- 13 Dickerson FB, Stallings C, Origoni A, et al. Effect of probiotic supplementation on schizophrenia symptoms and association with gastrointestinal functioning: a randomized, placebo-controlled trial. *Prim Care Companion CNS Disord* 2014;16:PCC.13m01579. <https://doi.org/10.4088/PCC.13m01579>
- 14 Ghaderi A, Banafshe HR, Mirhosseini N, et al. Clinical and metabolic response to vitamin D plus probiotic in schizophrenia patients. *BMC Psychiatry* 2019;19:77. <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2059-x>
- 15 Dickerson F, Adamos M, Katsafanas E, et al. Adjunctive probiotic microorganisms to prevent rehospitalization in patients with acute mania: a randomized controlled trial. *Bipolar Disord* 2018;20:614-21. <https://doi.org/10.1111/bdi.12652>
- 16 Reininghaus EZ, Wetzlmair LC, Fellenberg FT, et al. Probiotic treatment in individuals with euthymic bipolar disorder: a pilot-study on clinical changes and compliance. *Neuropsychobiology* 2020;79:71-9. <https://doi.org/10.1111/bdi.12652>

MICROBIOTA E AMBIENTE: UNA RELAZIONE DI IMPORTANZA CRESCENTE

Andrea Poli

Nutrition Foundation of Italy (NFI), Milano

ABSTRACT

Il microbiota presente in vari distretti dell'organismo umano (l'intestino, ma anche il polmone, la cute ecc.) è esposto all'azione di contaminanti ambientali e di sostanze presenti negli alimenti (conservanti, residui di antibiotici o pesticidi) che ne possono influenzare la varietà, la vitalità e la funzionalità. Alcuni effetti dell'ambiente sul microbiota sono caratterizzati da importanti implicazioni sul benessere generale del nostro organismo, che solo da poco tempo stiamo iniziando a conoscere e a cercare di influenzare.

È possibile che l'introduzione sul mercato delle macchine lavapiatti abbia influenzato in maniera significativa il rischio cardiovascolare in alcuni paesi anglosassoni? Sembra di sì, sulla base di un curioso e interessante articolo pubblicato nel 2018, che collega questi eventi, apparentemente del tutto decorrelati, attraverso possibili effetti sul microbiota intestinale ¹.

Secondo gli autori, la tendenza a non risciacquare adeguatamente le stoviglie, i piatti e i bicchieri dopo averli lavati sarebbe stata diffusa, tra le casalinghe inglesi, fino alla fine del secolo scorso ². Ciò avrebbe comportato la permanenza di livelli bassi ma significativi di residui di detersivi sulle stoviglie stesse, che venivano quindi assunti con gli alimenti consumati nel pasto successivo. Con effetti di salute superiori a quanto si potrebbe immaginare: l'effetto detergente e tensioattivo di questi composti avrebbe infatti avuto un impatto sfavorevole sia sul microbiota intestinale e sia sulla mucosa intestinale, aumentandone la permeabilità a compo-

sti di varia natura (inclusi quelli ad azione infiammatoria) e al passaggio diretto di batteri dal lume intestinale al sangue e all'organismo ³. L'ingresso e la diffusione nelle case delle lavapiatti, secondo gli autori, ha sensibilmente migliorato questa situazione: la risciacquatura più efficace e più prolungata che ha luogo in queste macchine, rispetto al lavaggio manuale, eviterebbe infatti la permanenza di residui di detersivi sulle stoviglie, e quindi gli effetti sfavorevoli che questi residui possono comportare a livello intestinale e sistemico. Secondo gli autori, la stessa e ben nota relazione tra la durezza dell'acqua e il rischio cardiovascolare (che è notoriamente maggiore nelle zone con acqua meno dura) sarebbe spiegabile, almeno in parte, con la maggiore capacità di risciacquo dell'acqua dura rispetto alle acque più dolci.

Un supporto indiretto a questa ipotesi (che verrebbe spontaneo considerare assai ardua) viene dal confronto tra le curve di crescita della penetrazione delle lavapiatti nel mercato inglese dopo gli anni '60 del XX secolo e il declino degli eventi coronarici nella stessa popolazione. Anche se è evidente che la semplice sovrapposizione temporale di questi eventi non rappresenta una prova di causalità, l'articolo di Rhodes attira con efficacia l'attenzione sui possibili effetti diretti dell'ambiente sul microbiota (e quindi sulla nostra salute), che si aggiungono a quelli, cui abbiamo più classicamente prestato attenzione, che derivano dalle nostre scelte alimentari.

Il tema è infatti probabilmente più generale. Recentemente è stato per esempio documentato, in un modello *in vitro* del microbiota intestinale umano, che il Triclo-

san (un composto clorurato ad azione antiseptica, tuttora largamente utilizzato nei saponi, nei detersivi per uso cutaneo e nei cosmetici) induce una marcata variazione del microbiota stesso, sia in termini della composizione nelle diverse specie (con una marcata riduzione di *Bacteroidetes* e *Firmicutes*, e un aumento invece di *Synergistetes*, *Fusobacteria* e *Proteobacteria*) ma anche di aspetti funzionali, come la produzione di SCFA (gli acidi grassi a corta catena) ⁴. Fortunatamente le variazioni del microbiota appaiono, nel modello studiato, rapidamente reversibili dopo l'eliminazione del prodotto. È interessante sottolineare che altri studi non avevano rilevato modificazioni significative del microbiota associate all'uso di detersivi cutanei che contenevano il Triclosan ⁵: ma il suo uso nei dentifrici, dovuto ai suoi effetti favorevoli sulla microbiologia della placca e delle gengive, e che espone il microbiota intestinale a concentrazioni maggiori del prodotto, andrebbe forse valutato con attenzione.

Alcuni autori hanno recentemente ipotizzato che anche l'uso sistematico di disinfettanti, nell'ambito delle procedure di "sanificazione" correlate alla recente pandemia da COVID-19, possa avere un impatto significativo, oltre che sulle resistenze batteriche agli effetti dei composti utilizzati, anche sul nostro microbiota ⁶. Non soltanto e non necessariamente sul solo microbiota intestinale, ma anche per esempio su quello cutaneo, o su quello presente a livello polmonare: sappiamo infatti che nel polmone è presente una comunità microbica, caratterizzata soprattutto dalla presenza di *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes* e *Actinobacteria* che condiziona in maniera significativa alcuni aspetti della fisiopatologia respiratoria. Il microbiota polmonare sembra correlato, per esempio, alla comparsa della più nota patologia cronica respiratoria, la COPD ⁷, e certamente è influenzato dall'inalazione dei composti a uso disinfettante che ormai tutti utilizziamo quotidianamente. Il microbiota polmonare può oltretutto rappresentare, intuitivamente, il bersaglio (o quantomeno uno dei bersagli) della lesività delle particelle di varie dimensioni, nonché delle sostanze direttamente tossiche, che derivano dall'inquinamento at-

mosferico ambientale (NO, NO₂, SO₂ ecc.). Un elevato grado di inquinamento ambientale aumenterebbe per esempio nel microbiota polmonare l'abbondanza relativa di patogeni potenziali come gli *Streptococcus* e la *Neisseria*⁸.

È d'altra parte ormai altrettanto ben noto che l'inquinamento ambientale rappresenta un importante fattore di rischio per le malattie cardiovascolari⁹, ma i meccanismi di tale effetto sono meno conosciuti. È probabile che l'inquinamento atmosferico, per effetto diretto delle particelle e dei gas tossici che inaliamo, possa attivare risposte di tipo infiammatorio locale e sistemico che a loro volta correlano con il rischio cardiovascolare, ma è ragionevole immaginare che tali risposte possano essere, almeno parzialmente, mediate dal microbiota polmonare stesso, e dal suo maggiore o minore stato di salute ("eubiosi").

L'esposizione a inquinanti ambientali, specie se precoce, può d'altra parte condurre a variazioni del microbiota non solo a livello polmonare, ma nell'intero organismo, instaurando una disbiosi generalizzata che correla con l'incidenza di una serie di patologie delle età successive, di natura immunitaria (atopie), metabolica (obesità), neuroevolutiva (autismi)¹⁰.

Preservare lo stato di benessere del nostro microbiota (intestinale e non) sembrerebbe quindi un tema più complesso della semplice scelta preferenziale di alimenti ricchi

in fibra alimentare, che rappresenta come è noto il substrato metabolico preferito dai batteri intestinali. Si deve allargare probabilmente alla tutela ambientale, in senso lato, e includere un'attenzione maggiore a tutte le sostanze (inquinanti, antibiotici, disinfettanti, pesticidi) che utilizziamo in maniera più o meno appropriata, e che stiamo sversando comunque nel nostro mondo. Un motivo in più per aumentare l'attenzione a questi temi, tutto sommato.

Conflitto di interessi

L'Autore dichiara nessun conflitto di interessi.

Bibliografia

- 1 Rhodes JM. Dietary exposure to emulsifiers and detergents and the prevalence of cardiovascular disease. *QJM* 2018;111:283-6. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcx087>
- 2 Richman E, Rhodes JM. Review article: evidence-based dietary advice for patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:1156-71. <https://doi.org/10.1111/apt.12500>
- 3 Chassaing B, Van de Wiele T, de Bodt J, et al. Dietary emulsifiers directly alter human microbiota composition and gene expression ex vivo potentiating intestinal inflammation. *Gut* 2017;66:1414-27. <https://doi.org/10.1136/gut/nl-2016-313099>
- 4 Mahalak KK, Firman J, Lee JJ, et al. Tri-

clisan has a robust, yet reversible impact on human gut microbial composition in vitro. *PLoS One* 2020;15:e0234046. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234046>

- 5 Ribado JV, Ley C, Haggerty TD, et al. Household triclosan and triclocarban effects on the infant and maternal microbiome. *EMBO molecular medicine* 2017;9:1732-41. <https://doi.org/10.15252/emmm.201707882>
- 6 Singh A. COVID-19: disinfectants and sanitisers are changing microbiomes. *BMJ* 2020;370:m2795. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2795>
- 7 Dickson RP, Erb-Downward JR, Huffnagle GB. The role of the bacterial microbiome in lung disease. *Expert Rev Respir Med* 2013;7:245-57. <https://doi.org/10.1586/ers.13.24>
- 8 Rylance J, Kankwatira A, Nelson DE, et al. Household air pollution and the lung microbiome of healthy adults in Malawi: a cross-sectional study. *BMC Microbiol* 2016;16:182. <https://doi.org/10.1186/s12866-016-0803-7>
- 9 Mannucci PM, Harari S, Franchini M. Novel evidence for a greater burden of ambient air pollution on cardiovascular disease. *Haematologica* 2019;104:2349-57. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.225086>
- 10 Vallès Y, Francino MP. Air pollution, early life microbiome, and development. *Curr Environ Health Rep* 2018;5:512-21. <https://doi.org/10.1007/s40572-018-0215-y>

DIETA SENZA GLUTINE E MICROBIOTA NEL PAZIENTE CELIACO E NEL SOGGETTO SANO

Gian Marco Giorgetti¹, Sergio Riso²

¹ Unità Operativa Semplice Dipartimentale Nutrizione Clinica, ASL Roma 2

² Struttura Complessa Scienza dell'Alimentazione e Dietetica, A.O.U. "Maggiore della Carità", Novara

ABSTRACT

Lo studio del microbiota negli ultimi anni ha dimostrato come questo "organo", composto da quasi un chilo tra batteri, virus e miceti, rivesta un ruolo fondamentale in molte patologie metaboliche e gastroenterostinali. In una patologia come la celiachia lo studio delle modifiche del microbiota costituisce un passo fondamentale per nuove conoscenze e strategie. Nelle persone che non sono ancora celiache, ma che hanno una predisposizione genetica (aplotipo DQ2 e DQ8), il microbiota ha caratteristiche diverse dal soggetto normale. In chi ha invece sviluppato la celiachia, la popolazione microbica intestinale è ulteriormente diversificata, con un incremento di batteri pro-infiammatori. Attraverso una dieta aglutinata il microbiota torna alla tipologia riscontrabile nei soggetti con la sola predisposizione genetica e se la dieta senza glutine è indispensabile nei pazienti celiaci viceversa la "moda" di intraprendere diete di esclusione in assenza di motivazione clinica dovrebbe essere abbandonata per il rischio di risvolti non ancora conosciuti o potenzialmente non favorevoli.

INTRODUZIONE

Il microbiota può essere considerato come un "organo funzionale" dal momento che è simile tra gli individui e che la maggior parte delle persone ha la stessa quantità di geni batterici coinvolti nelle varie vie metaboliche. Come tutti i nostri organi il microbiota svolge importanti funzioni e il suo corretto funzionamento, da cui dipende il nostro stato di salute, è in relazione

diretta con il mantenimento dell'equilibrio tra i microbi che lo compongono (condizione di eubiosi). I fattori che possono portare a uno squilibrio dell'ecosistema intestinale (disbiosi) sono molteplici: la dieta, le malattie infettive, l'incontro con i patogeni, i farmaci e lo stile di vita. Studi recenti hanno riconosciuto il ruolo fondamentale del microbiota nella patogenesi di molte patologie, tra cui la celiachia.

La malattia celiaca è una condizione immunomediata scatenata dall'ingestione del glutine e che, in soggetti geneticamente predisposti, causa una infiammazione dell'intestino tenue e una atrofia dei villi intestinali con conseguente malassorbimento di nutrienti e sintomi extraintestinali. In particolare, nei soggetti predisposti, l'ingestione del glutine determina l'attivazione dei linfociti T tissutali, che riconoscono i peptidi derivanti dalla digestione enzimatica della gliadina.

La gliadina deamidata dalla transglutaminasi tissutale si lega alle molecole DQ2/DQ8 delle cellule presentanti l'antigene e attiva i linfociti T CD4 situati nella lamina propria della mucosa intestinale. I CD4 attivati raggiungono la sottomucosa intestinale, dove stimolano la produzione di citochine pro-infiammatorie (IFN- γ , IL-2, TNF- α) le quali, a loro volta, determinano apoptosi e distacco cellulare degli enterociti, iperproliferazione linfocitaria e atrofia dei villi.

Di recente è stato individuato un ulteriore fattore direttamente coinvolto nella eziopatogenesi della malattia celiaca (MC), trattasi della mutazione del gene che codifica per una proteina di adesione inter-

cellulare, la zonulina, ad azione regolatrice sulle giunzioni strette degli enterociti. La forma mutata di tale proteina si lega a uno specifico recettore sull'epitelio intestinale e innesca una cascata di reazioni biochimiche che determinano una riduzione dell'adesione tra gli enterociti e un aumento della permeabilità della barriera intestinale (*leaky-gut syndrome*). Di conseguenza, alcune molecole e/o sostanze, che in condizioni fisiologiche verrebbero confinate sul versante luminale dell'epitelio intestinale, riescono invece ad attraversarlo scatenando una serie di reazioni auto-immunitarie nei tessuti. Il fatto che il 30% della popolazione mondiale risulti portatrice dei geni di suscettibilità per la celiachia e che soltanto il 2-5% di questi individui ne sia realmente affetto suggerisce tuttavia l'esistenza di altri fattori in grado di contribuire all'insorgenza della malattia, come ad esempio la disbiosi intestinale. In effetti, si è visto come ognuno di noi abbia un microbiota specifico, definito enterotipo umano individuale, che dipende dal nostro background (allattamento naturale o artificiale, uso di antibiotici, stile di vita, luogo dove si è vissuto come città o campagna, ecc.). Tuttavia, nelle persone che non sono ancora celiache, ma che hanno una predisposizione alla celiachia (aplotipo DQ2 e DQ8), il microbiota avrebbe caratteristiche diverse rispetto al paziente normale. In chi, invece, ha già sviluppato la malattia, il microbiota cambia ulteriormente con un aumento di batteri pro-infiammatori. Pertanto, sulla base di queste osservazioni, sono state avanzate nuove suggestive proposte rispetto ai modelli di patogenesi della MC, in particolare sul ruolo svolto dal microbiota intestinale. Uno specifico corredo genetico dell'ospite e fattori ambientali potrebbero promuovere la colonizzazione di patobionti e ridurre i simbionti, determinando conseguentemente una disbiosi. Tale disbiosi può contribuire a interrompere l'omeostasi immunologica e l'integrità intestinale, contribuendo così alla patogenesi della MC. In tal senso, il microbiota potrebbe essere responsabile di attività proteolitica (capace di generare peptidi tossici e immunogenici glutine-relati) oppure influenzare l'integrità della barriera intestinale o avere proprietà immunomodulanti mediante una fitta rete di fattori pro- e antinfiammatori.

Studi in vitro dimostrerebbero come varie specie di *Bifidobacterium* siano capaci di impedire la formazione di peptidi tossici della gliadina durante la digestione ¹ e di ridurre la disfunzione della barriera intestinale e delle giunzioni intercellulari ^{2,3}. Al contrario, *Escherichia coli* e *Shigella* contribuiscono ad aumentare la traslocazione dei peptidi di gliadina nelle anse intestinali ². Tali risultati suggeriscono che la composizione del microbiota intestinale è in grado di influenzare la tolleranza al glutine da parte dell'ospite.

L'importanza dell'eubiosi nel garantire la tolleranza al glutine e ridurre gli effetti pro-infiammatori è stata dimostrata mediante studi in vivo nei topi *germ-free*, cioè privati completamente dei normali batteri residenti nell'organismo. Infatti, questi animali, nutriti per circa due mesi con una dieta contenente glutine, hanno sviluppato un moderato danno a livello del piccolo intestino (atrofia dei villi) e hanno presentato un numero elevato di linfociti intraepiteliali. Inoltre, utilizzando topi *germ-free* portatori della variante DQ8, si è osservato lo sviluppo di una patologia indotta da glutine molto più severa ^{4,5}. Al contrario se questi topi venivano colonizzati con una flora batterica che includeva *Proteobacteria* (*Helicobacter* e *Escherichia coli*) sviluppavano una patologia glutine-mediata e se trattati precocemente dopo la nascita con antibiotici, responsabili di una sovracrescita di *Proteobacteria*, sviluppavano una forma severa di MC ^{5,6}. Questi modelli animali dimostrano che le risposte al glutine sono molto diverse in base alla composizione del microbiota intestinale.

Altri studi supportano la relazione tra lo sviluppo di MC e le abitudini alimentari. Un recente lavoro svedese ha riscontrato una incidenza di MC quattro volte superiore tra i nati nel decennio 1985-95 rispetto ai nati negli anni precedenti e nel biennio 1996-97. Tale incremento si associava a cambiamenti delle linee guida nutrizionali (introduzione del glutine dopo 6 mesi anziché 4 e incremento del consumo medio di glutine sotto i 2 anni), riscontrando nel bambino con diagnosi di MC una elevata presenza di ceppi batterici "Rod-shaped" nel piccolo intestino e una relativa riduzione di *Lactobacilli* e Bifidobatteri ^{6,7}.

Nei pazienti celiaci si riscontra, frequente-

mente, la persistenza dei sintomi gastrointestinali specifici della malattia, nonostante la *gluten-free diet* (GFD). Questo dato è in contrasto con le spiegazioni cliniche che mettono in relazione lo stato di infiammazione indotto dal glutine con la sintomatologia gastrointestinale del celiaco. Studi sul microbiota hanno evidenziato come in numerosi pazienti celiaci continui ad albergare un microbiota alterato nonostante la dieta priva di glutine e che proprio tali pazienti lamentano più di altri disturbi gastroenterici ⁸. Lavori di Di Cagno et al. confermano la riduzione di *Bifidobacteri* e l'aumento di *Bacteroides* ed *Enterobacteria* nei pazienti celiaci benché a dieta senza glutine. L'insieme di questi dati suggerisce che il microbiota possa rivestire un ruolo nell'eziopatogenesi della malattia celiaca, attraverso i seguenti meccanismi:

- 1) modulazione della digestione dei peptidi del glutine, con formazione di peptidi sia tossici che digeribili, di diverso significato a seconda della specie;
- 2) regolazione della permeabilità intestinale, attraverso il rilascio di zonulina;
- 3) promozione della regolazione dell'immunità intestinale, tramite l'attivazione di peptidi antinfiammatori.

Il cambiamento non significativo tra pazienti celiaci con malattia attiva rispetto a quelli a GFD, potrebbe essere spiegato dal fatto che con la dieta aglutinata si ha una riduzione dell'intake polisaccaridico di fruttani, a effetto prebiotico e quindi di crescita nei confronti di specie microbiche benefiche.

Tuttavia, se è vero che la disbiosi intestinale incide sull'eziologia della MC e sulla persistenza dei sintomi gastrointestinali in alcuni pazienti celiaci, una migliore caratterizzazione qualitativa e quantitativa del "microbiota celiaco" renderebbe possibile lo sviluppo di strategie terapeutiche e approcci nutrizionali mirati alla modificazione della composizione del microbiota intestinale.

L'alimentazione e/o l'eventuale integrazione di pre- e probiotici potrebbe favorire il recupero della tolleranza al glutine, costituendo un vero e proprio approccio terapeutico per la celiachia. È stato dimostrato che l'assunzione di probiotici favori-

rebbe il ripristino dell'omeostasi del microbiota intestinale in quel 30% di pazienti celiaci in cui la dieta GFD riduce ma non risolve i sintomi IBS-like (dispepsia, diarrea, dolore addominale). Due studi italiani rivelano che due tipi di probiotici (composizioni multiceppo rispettivamente di 8 e 5 ceppi probiotici) siano in grado di colonizzare l'intestino ^{9,10}, idrolizzare alcuni frammenti della gliadina del glutine ⁹ e ridurre i sintomi IBS-like secondo il punteggio della scala GSRS ¹⁰.

L'idrolisi della gliadina potrebbe servire anche a ridurre la secrezione anomala di zonulina che, come già detto, costituisce un fattore di rischio aggiuntivo per lo sviluppo della MC. La riduzione dei peptidi "tossici" derivanti dalla digestione enzimatica del glutine contribuirebbe dunque ad aumentare la tollerabilità al glutine e a migliorare la qualità della vita del soggetto. Uno studio ¹¹ condotto in 64 individui (26 pazienti celiaci con dieta contenente glutine, 18 con GFD e 20 soggetti sani) ha valutato se una specifica composizione della flora batterica intestinale si potesse associare ai sintomi gastrointestinali della malattia celiaca e se due specifici ceppi di Bifidobatteri fossero in grado di migliorare il quadro clinico. Tale ricerca ha confermato: 1) il ruolo attivo del microbiota intestinale nell'instaurarsi dei fenomeni pro-infiammatori tipici della MC; 2) l'effetto benefico esercitato da due specie di bifidobatteri (*Bifidobacterium Longum* ES1 e *Bifidobacterium bifidum* ES2) nel quadro infiammatorio causato dal glutine.

Ma quali sono gli effetti della dieta senza glutine sul microbiota di un soggetto sano?

Molti pazienti correlano alcuni disturbi gastrointestinali al tipo di alimento assunto, ritenendolo responsabile di aumentata produzione di gas, distensione addominale, ipersensibilità viscerale e alterazioni della motilità. Negli ultimi anni hanno suscitato forte interesse le diete a basso contenuto di carboidrati polialcoli scarsamente assorbibili (FOS, oligosaccaridi, polialcoli). Tali carboidrati, ritrovati anche nel glutine, vengono fermentati dai batteri intestinali con conseguente produzione di gas e aumento di secrezioni fluide nel lume intestinale. Per descrivere questi carboidrati a catena corta, scarsamente assorbibili

li, è stato coniato l'acronimo FODMAP (fermentabili oligosaccaridi, disaccaridi, monosaccaridi e polioli). Diversi studi hanno dimostrato come una dieta povera di FODMAP possa migliorare i sintomi gastrointestinali nei pazienti con sindrome del colon irritabile. Tuttavia, tali approcci dietetici, dovrebbero essere considerati con cautela a causa dei potenziali effetti negativi sul microbioma intestinale e sui livelli plasmatici di calcio.

Pazienti controllati a 4 settimane con dieta FODMAP, rispetto a una dieta normale, presentavano una riduzione della concentrazione di *Bifidobatteri*, *Faecalibacterium Prausnitzii* e *Clostridium* e livelli invariati di *Bacteroides*, *Prevotella*, *Eubacterium rectale*, *Clostridium coccooides*, *Lactobacillus* e *Enterococcus*. Interessante osservare che anche i pazienti con sensibilità al glutine non celiaca sembravano beneficiare di una dieta FODMAP, con un miglioramento dei sintomi gastrointestinali. Tuttavia, in questi pazienti, si è osservato una riduzione di *Bifidobatteri* e un aumento di *Lachnospiraceae*. Evidenze, quindi, sembrerebbero suggerire che una dieta LOW-FODMAP possa provocare marcati cambiamenti sulla composizione del microbiota. Ulteriori studi sono comunque necessari per comprendere se queste alterazioni siano dannose per i pazienti non celiaci e se questi effetti persistono per un tempo prolungato.

Lea B.S Hausen della *Technical University of Denmark* ha pubblicato su *Nature*¹² un interessante studio su 60 volontari sani, suddivisi rispettivamente nei gruppi a basso o elevato apporto di glutine (2 g/die vs 18 g/die) per 8 settimane. Dopo un periodo di *washout* di 6 settimane con dieta normale (contenente in media 12 g/die di glutine) sono stati invertiti i gruppi per pari durata di tempo. Con una dieta povera in glutine si sono registrate variazioni della composizione del microbiota, quali una diminuzione delle specie appartenenti a *Bifidobacterium*, *Eubacterium Halli*, *Anacrostipes hadrus*, *Blautia wexlerae* e un aumento di alcune specie di *Lachnospiraceae* e *Clostridioides*. Inoltre, dal punto di vista della funzionalità batterica, la dieta povera di glutine ha

comportato una netta diminuzione delle vie metaboliche associate alla degradazione e/o assimilazione dei carboidrati.

In ultimo, i ricercatori hanno analizzato l'impatto di una riduzione del glutine sul sistema immunitario. Si è osservata una riduzione del rilascio di IL-1 β (citochina prodotta in risposta a infezioni batteriche) rispetto ai pazienti sani che mangiavano glutine, suggerendo una diminuzione selettiva della risposta infiammatoria. Di contro, non si è osservato alcun cambiamento nei marcatori di permeabilità e di infiammazione intestinale (calprotectina fecale, citrullina).

In conclusione, una dieta a scarso contenuto di glutine seguita da individui sani comporta una modifica nella composizione e funzionalità del microbiota intestinale, una alterazione del processo di fermentazione con diminuzione dei gas intestinali e infine un parziale effetto sul sistema immunitario. Aspetto, quest'ultimo, certamente meritevole di approfondimenti in studi futuri.

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interesse.

Bibliografia

- 1 Laparra JM, Sanz Y. Bifidobacteria inhibit the inflammatory response induced by gliadins in intestinal epithelial cells via modifications of toxic peptide generation during digestion. *J Cell Biochem* 2010;109:801-7. <https://doi.org/10.1002/jcb.22459>
- 2 Cinova J, De Palma G, Stepankova R, et al. Role of intestinal bacteria in gliadin-induced changes in intestinal mucosa: study in germ-free rats. *PLoS One* 2011;6:e16169. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016169>
- 3 Lindfors K, Blomqvist T, Juuti-Uusitalo K, et al. Live probiotic *Bifidobacterium lactis* bacteria inhibit the toxic effects induced by wheat gliadin in epithelial cell culture. *Clin Exp Immunol* 2008;152:552-8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2008.03635.x>
- 4 Štěpánková R, Tlaskalová-Hogenová

H, Sinkora J, et al. Changes in jejunal mucosa after long-term feeding of germ-free rats with gluten. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:551-7. <https://doi.org/10.3109/00365529609009127>

- 5 Galipeau HJ, Rulli NE, Jury J, et al. Sensitization to gliadin induces moderate enteropathy and insulinitis in nonobese Diabetic-DQ8 mice. *J Immunol* 2011;187:4338-46. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1100854>
- 6 Ivarsson A, Persson LA, Nyström L, et al. Epidemic of coeliac disease in Swedish children. *Acta Paediatr* 2000;89:165-71. <https://doi.org/10.1080/080352500750028771>
- 7 Ou G, Hedberg M, Hörstedt P, et al. Proximal small intestinal microbiota and identification of rod-shaped bacteria associated with childhood celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2009;104:3058-67. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.524>
- 8 Wacklin P, Kaukinen K, Tuovinen E, et al. The duodenal microbiota composition of adult celiac disease patients is associated with the clinical manifestation of the disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:934-41. <https://doi.org/10.1097/MIB.0b013e31828029a9>
- 9 De Angelis M, Rizzello CG, Fasano A, et al. VSL#3 probiotic preparation has the capacity to hydrolyze gliadin polypeptides responsible for Celiac Sprue. *Biochim Biophys Acta* 2006;1762:80-93. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2005.09.008>
- 10 Francavilla R, Piccolo M, Francavilla A, et al. Clinical and microbiological effect of a multispecies probiotic supplementation in celiac patients with persistent ibs-type symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *J Clin Gastroenterol* 2019;53:e117-25. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001023>
- 11 Medina M, De Palma G, Ribes-Koninckx C, et al. *Bifidobacterium* strains suppress in vitro the pro-inflammatory milieu triggered by the large intestinal microbiota of celiac patients. *J Inflamm (Lond)* 2008;5:19. <https://doi.org/10.1186/1476-9255-5-19>
- 12 Hansen LBS, Roager HM, Søndergaard NB, et al. A low-gluten diet induces changes in the intestinal microbiome of healthy Danish adults. *Nat Commun* 2018;9:4630. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07019-x>

ABC DELLA DIAGNOSTICA: AGGIORNAMENTI IN TEMA DI DIAGNOSI DELLA SARCOPENIA

Alberto Cella, Alberto Pilotto

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

ABSTRACT

La sarcopenia è definita come una perdita età-correlata di forza e massa muscolare scheletrica associata a ridotta funzione. Negli ultimi anni sono state proposte diverse definizioni operative di sarcopenia. Nel 2019, l'European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP2) ha aggiornato la precedente consensus valorizzando come punto di partenza per la diagnosi di sarcopenia la misurazione della forza muscolare. L'aspetto più rilevante da un punto di vista clinico è che la diagnosi di sarcopenia è "oggettivabile", aspetto che rende quindi misurabili gli effetti delle terapie per la cura e la prevenzione degli outcome negativi associati alla sarcopenia.

La sarcopenia è definita come una perdita età-correlata di forza e massa muscolare associata a ridotta funzione muscolare scheletrica. Comune nei soggetti anzia-

ni, con una prevalenza stimata tra il 6 e 22%, a seconda dell'ambito di osservazione, la sarcopenia è associata a eventi clinici negativi quali cadute, fratture, deterioramento cognitivo, ospedalizzazione e morte, motivo per cui, in un mondo che invecchia, diventa fondamentale poterla diagnosticare e trattare precocemente. In tempi relativamente recenti la sarcopenia è stata riconosciuta come malattia specifica all'interno dell'International Classification of Diseases - 10th version (ICD-10) ², peraltro non ancora entrata in uso in Italia.

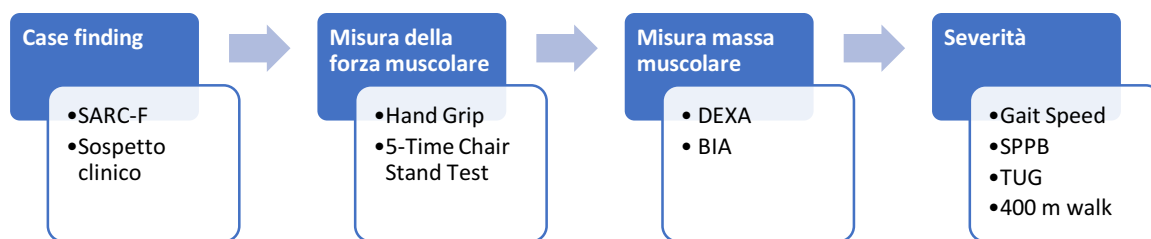
Negli ultimi anni sono state proposte diverse definizioni operative di sarcopenia e anche se la maggior parte di esse contempla la contemporanea presenza di ridotta massa e forza muscolare associate a deficit di performance fisica, nella realtà della pratica clinica si registra una non completa concordanza diagnostica tra i diversi modelli diagnostici proposti ^{1,3}. Entro certi limiti questa parziale discrepanza continua a permanere nonostante

gli sforzi prodotti dai principali gruppi di lavoro internazionali che hanno elaborato aggiornamenti di precedenti consensus e linee guida.

Nel 2019 l'European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP-2) ha pubblicato una revisione della precedente consensus del 2010 ⁴, valorizzando come punto di partenza per la diagnosi di sarcopenia la valutazione della forza muscolare in quanto particolarmente accurata nel predire gli esiti negativi associati alla malattia. Il nuovo algoritmo diagnostico proposto prevede in successione ⁴:

- 1) l'identificazione del caso (*case finding*) che può avvenire attraverso il sospetto clinico o mediante l'impiego di un questionario breve di screening quale il SARC-F ⁵;
- 2) l'accertamento diretto della forza muscolare mediante l'impiego del test *Hand Grip* o il test della alzata dalla sedia per 5 volte consecutive (*5-Time Chair Stand Test*);
- 3) la misura strumentale della massa muscolare attraverso la bio-impedenzometria (BIA) o la densitometria *total body* (DEXA);
- 4) la valutazione della performance fisica mediante test quali la velocità del cammino (*Gait Speed*), la *Short Physical Performance Battery* (SPPB), il *Test Up-and-Go* (TUG) o la valutazione della camminata di 400 m (Fig. 1).

Nel documento EWGSOP-2 viene inoltre introdotto il termine di "qualità" del mu-



DEXA: Dual-Energy X-ray Absorptiometry; BIA: bio-impedenzometria; SPPB: Short Physical Performance Battery; TUG: Test Up-and-Go.

FIGURA 1.

Step e strumenti diagnostici per la diagnosi di sarcopenia secondo i criteri EWGSOP-2.

TABELLA I.

Cut-off diagnostici utilizzati nella diagnosi di sarcopenia secondo i criteri EWGSOP-2 e AWGS 2019.

Parametro	EWGSOP-2		AWGS 2019	
	Uomini	Donne	Uomini	Donne
Hand Grip	< 27 kg	< 16 kg	< 28 kg	< 18 kg
5-Time Chair Stand Test	> 15 sec		≥ 12 sec	
ASM	< 20 kg	< 15 kg		
ASM/altezza ²	< 7 kg/m ²	< 5,5 kg/m ²	< 7 kg/m ²	DEXA < 5,4 kg/m ² BIA < 5,7 kg/m ²
Gait Speed	≤ 0,8 m/sec		< 1,0 m/sec	
Short Physical Performance Battery	≤ 8		≤ 9	
Timed Up & Go	≥ 20 sec			
400 m Walk Test	≥ 6 min o incapace			

ASM: Appendicular Skeletal Mass (massa muscolare scheletrica appendicolare); DEXA: Dual-Energy X-ray Absorptiometry; BIA: bio-impedenzometria.

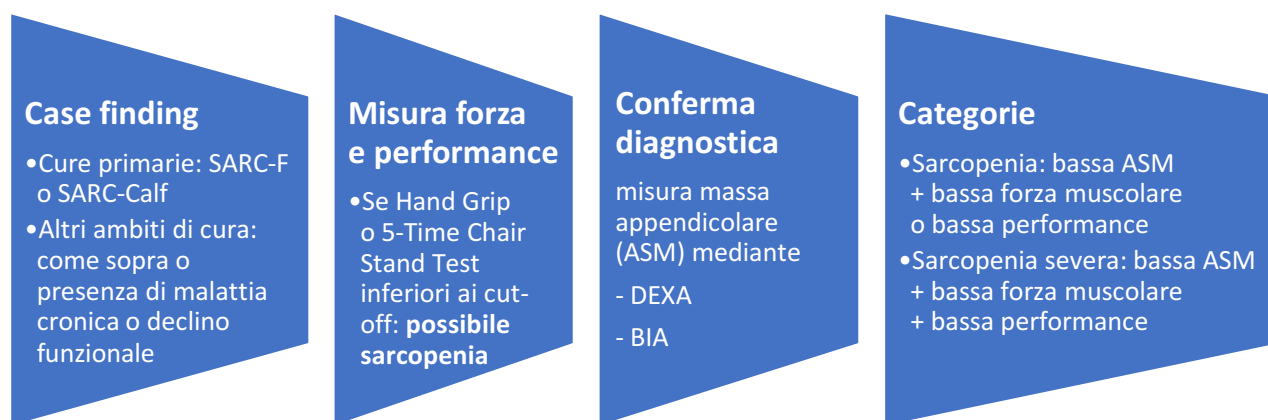
scolo pur nella consapevolezza delle difficoltà tecniche della sua misura, aspetto che confina l'impiego di tale parametro all'ambito della attività di ricerca⁴. In sintesi, si parla di **sarcopenia "probabile"** in presenza di ridotta forza muscolare, di **sarcopenia** in presenza di una riduzione della massa muscolare (o della sua qualità) e di **sarcopenia severa** se sono ridotte anche le performance fisiche.

Anche l'Asian Working Group for Sarcopenia (AWGS) ha aggiornato pochi mesi

fa la propria Consensus sulla diagnosi e il trattamento della sarcopenia⁶, viste le documentate differenze nella dieta e nella composizione corporea tra asiatici e caucasici. Fatta eccezione per i diversi *cut-off* nelle prove di performance e di valutazione della massa muscolare scheletrica (Tab. I), le linee guida asiatiche ricalcano in buona parte quelle europee con due significative differenze: la prima riguarda la differenziazione del *case finding* nell'ambito delle cure primarie rispetto agli altri *setting* di

cura per pazienti acuti o cronici nei quali è sufficiente la presenza di comorbidità croniche o il declino funzionale a innescare il processo diagnostico; la seconda è che l'accertamento di una ridotta forza muscolare o di un deficit nella performance fisica identifica la sarcopenia come "possibile" anziché come "probabile" secondo la terminologia EWGSOP-2 (Fig. 2).

Al di là delle citate differenze razziali e della sicura necessità di ulteriori studi sull'accuratezza diagnostica di alcuni *cut-*



ASM: Appendicular skeletal mass (massa muscolare scheletrica appendicolare); DEXA: Dual-Energy X-ray Absorptiometry; BIA: bio-impedenzometria.

FIGURA 2.

Step e strumenti diagnostici per la diagnosi di sarcopenia secondo i criteri AWGS 2020.

off nei parametri esaminati, l'aspetto più rilevante del lavoro di ricerca fin qui realizzato è che la sarcopenia è "oggettivabile", aspetto che rende quindi misurabili gli effetti delle terapie attuate per la sua cura e per il contenimento degli *outcome* clinici negativi a essa collegati.

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Bibliografia

- ¹ Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ et al. International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia (ICFSR): screening, diagnosis and management. *J Nutr Health Aging* 2018;22:1148-61. <https://doi.org/10.1007/s12603-018-1139-9>.
- ² Cao L, Morley JE. Sarcopenia is recognized as an independent condition by an International Classification of Disease, Tenth Revision, Clinical Modification (ICD-10-CM) Code. *J Am Med Dir Assoc* 2016;17:675-7. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2016.06.001>.
- ³ Van Ancum JM, Alcazar J, Meskers CGM et al. Impact of using the updated EWG-SOP2 definition in diagnosing sarcopenia: a clinical perspective. *Arch Gerontol Geriatr* 2020;90:104125. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2020.104125>.
- ⁴ Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. for the Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019;48:16-31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>
- ⁵ Malmstrom TK, Morley JE. SARC-F: a simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14:531-2. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.05.018>
- ⁶ Chen LK, Woo J, Assantachai P et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *J Am Med Dir Assoc* 2020;21:300-7.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2019.12.012>

<http://www.pacinimedica.it/microbioma-microbiota/>

DALLA LETTERATURA

a cura di Alberto Pilotto

Gold Miles

Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J et al. for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing* 2019;48:16-31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>

In questo articolo, aggiornamento del precedente lavoro pubblicato sulla stessa rivista nel 2010, il Gruppo di Lavoro Europeo sulla Sarcopenia nell'Anziano-2 (EWGSOP-2) intende fornire ai professionisti sanitari alcune raccomandazioni utili a promuovere la diagnosi precoce e il trattamento della sarcopenia. Secondo l'EWGSOP-2 la sarcopenia è una malattia muscolare che può essere acuta o cronica. Una ridotta forza muscolare è l'indicatore principale di probabile sarcopenia. Grazie all'impiego di un nuovo algoritmo diagnostico, che include specifici e semplici parametri di misura, è possibile confermare la diagnosi di malattia e definirne la severità, informazioni essenziali per impostare azioni di prevenzione e cura nella pratica clinica. In questo contesto, una ridotta performance fisica indicherebbe una forma severa di sarcopenia. Infine, l'EWGSOP-2 auspica un incremento dell'attività di ricerca indirizzata a prevenire e/o ritardare gli effetti negativi sulla salute dei pazienti affetti da sarcopenia con grande impegno per tutto il sistema sanitario.

Last minute

Domingues CPF, Rebelo JS, Dionisio F et al. The social distancing imposed to contain COVID-19 can affect our microbiome: a double-edged sword in human health. *mSphere* 2020;5:e00716-20. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00716-20>

Le misure di distanziamento sociale adottate per contenere la pandemia da COVID-19 possono modificare il nostro microbioma? E se avviene così, con quali conseguenze? Queste sono le domande che un gruppo di ricercatori del Centro per l'Ecologia, Evoluzione e Cambiamenti Ambientali dell'Università di Lisbona in Portogallo si pongono in questo articolo. Le misure di contenimento sociale adottate da quasi tutti i governi nel mondo sono risultate efficaci nel controllare la pandemia. Queste stesse misure, tuttavia, possono influire sul microbioma umano con due modalità differenti agendo come una sorta di spada a doppio taglio per la salute umana. Recenti linee di ricerca infatti hanno documentato che la diversità del microbioma intestinale e orofaringeo può modulare la progressione dell'infezione virale a livello polmonare. È possibile pertanto che la ridotta promiscuità batterica legata al distanziamento sociale possa portare a una disbiosi caratterizzata da ridotta diversità batterica e squilibrio della composizione del microbioma con possibile peggioramento della prognosi della malattia da COVID-19. D'altra parte le stesse misure di contenimento sociale riducono anche la trasmissione di batteri resistenti agli antibiotici. Per questo appare cruciale promuovere studi che esplorino il ruolo delle misure di controllo della pandemia COVID-19 nel modificare la composizione del microbioma umano.

Last minute

Tiwari SK, Dicks LMT, Popov IV et al. Probiotics at war against viruses: what is missing from the picture? *Front Microbiol* 2020;11:1877. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01877>

In questa review un gruppo di ricercatori che operano in università e istituti di ricerca in India, Sud Africa, Russia, Nuova Zelanda e Stati Uniti sottolinea l'urgente necessità oggi di sviluppare innovativi agenti contro virus responsabili di infezioni polmonari, intestinali, urologiche e anche sistemiche. Anche se poca attenzione è stata rivolta negli ultimi anni alle possibilità antivirali dei probiotici, in realtà ceppi di *Lactobacilli* sono stati impiegati con successo per curare infezioni gastrointestinali, orali e vaginali. È noto, inoltre, che i probiotici prevenendo la disbiosi intestinale, possono impedire lo sviluppo di infezioni secondarie. Proprietà immunomodulanti e attività antivirale è stata descritta per alcuni probiotici o loro metaboliti. In pazienti COVID-19, inoltre, è stata riportata una riduzione del numero di *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* spp., componenti di alcuni probiotici. Nel riportare specificamente il potenziale uso dei probiotici e/o loro metaboliti come intervento nelle infezioni virali, l'articolo fornisce informazioni utili per pianificare una attività di ricerca specificamente rivolta allo studio dei probiotici come agenti antivirali.

Direttore Responsabile

Patrizia Alma Pacini

Edizione

Pacini Editore S.r.l.

Via Gherardesca 1 • 56121 Pisa

Info@pacinieditore.it • www.pacinieditore.it

050 313011 • 050 3130300

Redazione

L. Castelli • lcastelli@pacinieditore.it

Grafica e impaginazione

M. Arcidiacono • marcidiacono@pacinieditore.it

Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Pisa

© Copyright by Pacini Editore Srl

ISSN 2611-5441 (print) • ISSN 2611-9358 (online)

Finito di stampare presso le IGP, Pisa, Ottobre 2020

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

Rivista stampata su carta TCF (Total Chlorine Free) e verniciata idro. L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni. Le fotocopie per uso personale del lettore (per propri scopi di lettura, studio, consultazione) possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico, escluse le pagine pubblicitarie, dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dalla Legge n. 633 del 1941 e a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da CLEARedi: <https://www.clearedi.org/topmenu/HOME.aspx>

Per ulteriori approfondimenti fare riferimento al sito web <http://www.pacineditore.it/privacy>



Open Access

© Copyright by Pacini Editore Srl

La rivista open access e divulgata/o sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). Il fascicolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Cod. 3915183