

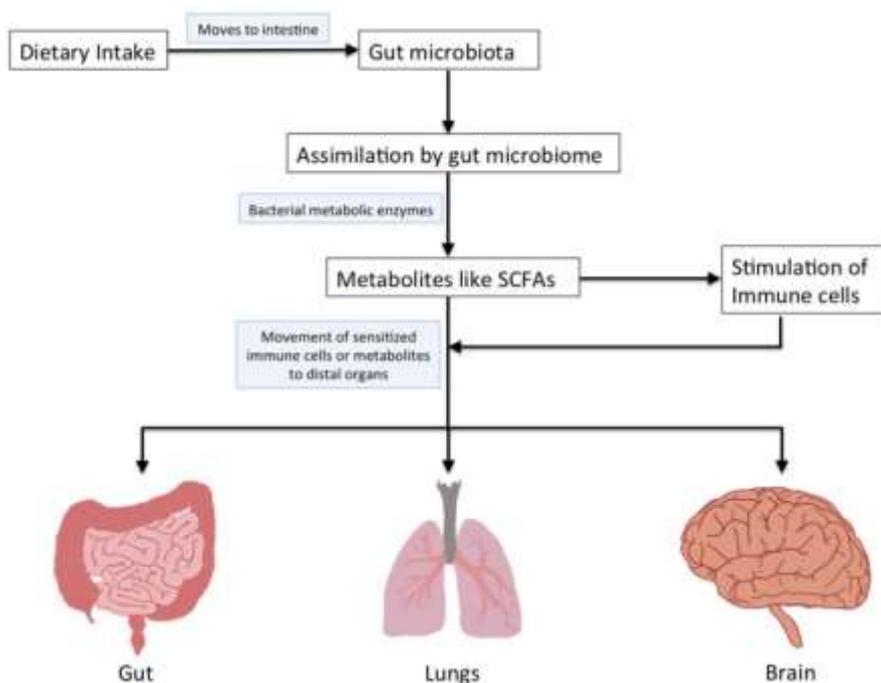
24.Ottobre

## Dal naso all'intestino e ritorno...

*Comunque ci si sforzi, non si può non comunicare.  
L'attività o l'inattività, le parole o il silenzio hanno tutti valore di messaggio:  
influenzano gli altri e gli altri, a loro volta,  
non possono non rispondere a queste comunicazioni  
e in tal modo comunicano anche loro.*  
Paul Watzlawick

È noto che la comunità **microbica intestinale (microbiota intestinale)** influisce sulle funzioni metaboliche e sulle *risposte immunitarie nel nostro corpo*.

**La dieta** gioca un ruolo importante nel determinare la composizione *del microbiota intestinale*. I microbi intestinali aiutano ad assimilare i nutrienti alimentari che non sono digeribili per l'uomo. I metaboliti da essi prodotti non solo modulano l'immunità gastrointestinale, ma colpiscono anche gli organi distali come il **polmone** e il **cervello**.

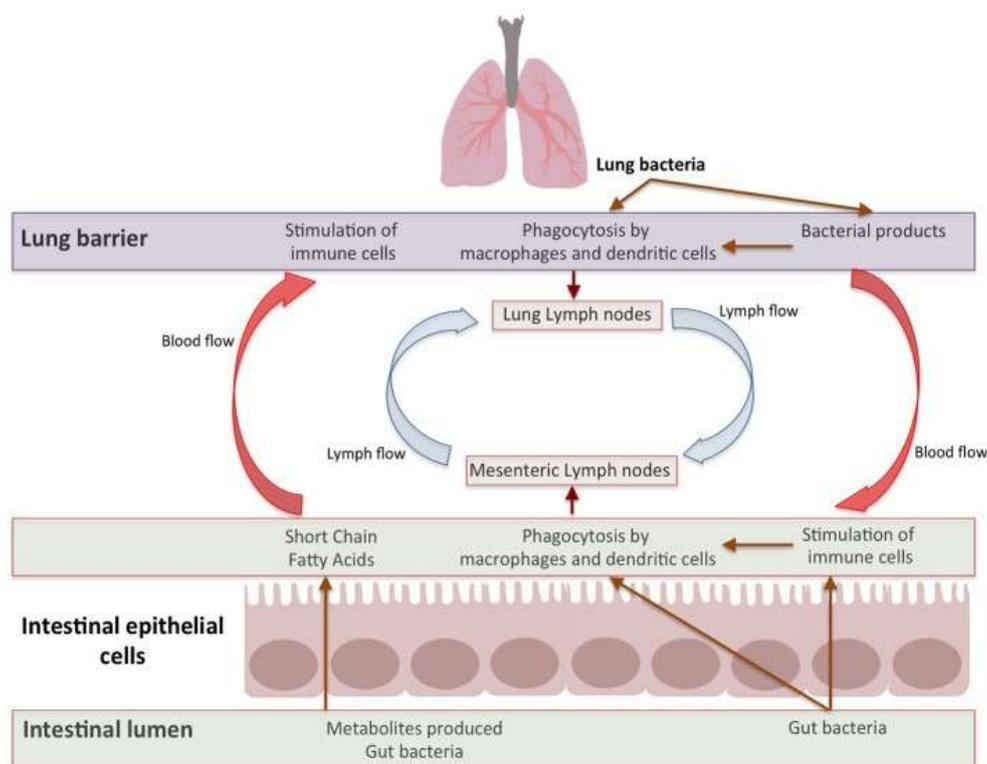


Anche la *microaspirazione* dei batteri intestinali o il movimento delle cellule immunitarie sensibilizzate attraverso la linfa o il flusso sanguigno possono influenzare la risposta immunitaria di altri organi.

**La disbiosi** del microbiota intestinale è stata implicata in diverse malattie polmonari, tra cui allergie, asma e fibrosi cistica. L'interazione bidirezionale tra intestino e polmone (denominata asse intestino-polmone) è meglio esemplificata dai disturbi intestinali osservati nelle malattie polmonari.

Alcuni dei **probiotici esistenti** mostrano effetti benefici sulla salute dei polmoni. Una comprensione più approfondita del microbioma intestinale, che comprende tutto il materiale genetico all'interno del microbiota intestinale, e il suo ruolo nei disturbi respiratori, probabilmente aiuterà a progettare **cocktail probiotici** appropriati per applicazioni terapeutiche.

## Asse bidirezionale intestino-polmone



Da: Anand S, Mande SS. Diet, Microbiota and Gut-Lung Connection. Front Microbiol. 2018 Sep 19;9:2147.

I **metaboliti come gli SCFA** prodotti dai batteri intestinali si muovono attraverso il flusso sanguigno per stimolare la risposta immunitaria nei polmoni e diversi fattori derivanti dalla risposta immunitaria intestinale con effetto polmonare. Oltre ai metaboliti, le cellule immunitarie indotte da una moltitudine di antigeni si muovono attraverso il dotto linfatico tra questi due organi, il che porta alla modulazione della risposta immunitaria in entrambi gli organi.

**L'inflammation** e la **neurodegenerazione** sono caratteristiche chiave di molte malattie neurologiche croniche, ma i meccanismi causali alla base di questi processi sono poco conosciuti. C'è stato un crescente interesse per il ruolo del microbioma umano nella modulazione dell'ambiente infiammatorio del sistema nervoso centrale (SNC) in condizioni di salute e malattia. Ad oggi, la maggior parte della ricerca si è concentrata sull'asse intestino-cervello, mentre le altre superfici della mucosa sono state relativamente trascurate.

Gli **effetti cumulativi della disbiosi** dal naso all'intestino possono contribuire in modo significativo alla malattia neurologica attraverso un'ampia varietà di meccanismi, tra cui la traslocazione diretta dei batteri e dei loro prodotti e la modulazione dell'immunità sistemica o specifica del sistema nervoso centrale.

**Bell JS et al. Invited Review: From nose to gut - the role of the microbiome in neurological disease. Neuropathol Appl Neurobiol. 2019 Apr;45(3):195-215..**

La comunità microbica polmonare, **descritta ieri** pochi anni fa, costituisce una parte discreta del microbiota dell'ospite umano. È stato riscontrato che il microbiota delle vie aeree è sostanzialmente alterato nel contesto di numerosi disturbi respiratori; tuttavia, il suo ruolo nella salute e nella malattia è ancora poco compreso. Un altro parametro importante da considerare è

l'asse intestino-polmone, dove la modulazione immunitaria distale (intestino) durante la malattia respiratoria è mediata dal microbiota intestinale.

L'uso di specifici "probiotici", con effetti benefici sull'immunità dell'ospite e/o contro i patogeni, si è dimostrato efficace nel trattamento dei disturbi intestinali e si sta dimostrando promettente anche nel contesto delle malattie delle vie aeree.

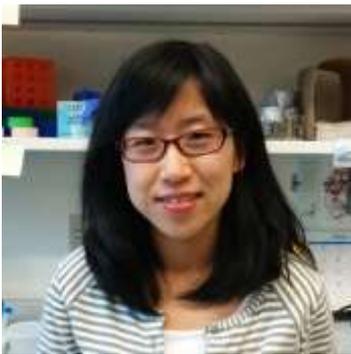
**Dumas A et al. The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases. Cell Microbiol. 2018 Dec;20(12):e12966.**

Mentre la fisiopatologia della **SAP Stroke-associated pneumonia** è probabilmente spiegata dall'aspirazione combinata con l'immunodepressione indotta da ictus attraverso complessi percorsi omerali e neurali che includono l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, i sistemi parasimpatico e simpatico.

**Hannawi Y et al Stroke-associated pneumonia: major advances and obstacles. Cerebrovasc Dis. 2013;35(5):430-43.**

Il cancro del polmone è strettamente associato all'infiammazione cronica, ma le cause dell'infiammazione e i mediatori immunitari specifici non sono stati completamente chiariti.

Il polmone è un tessuto sostanzialmente "mucoso" colonizzato da una comunità batterica diversificata e le infezioni polmonari comunemente presenti nei pazienti affetti da cancro al polmone sono legate agli esiti clinici.



Il team del *David H. Koch Institute for Integrative Cancer Research, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge*, coordinato da **Chengcheng Jin** ha dimostrato che il microbiota locale provoca l'infiammazione associata all'adenocarcinoma polmonare attivando le cellule **T $\gamma\delta$**  residenti nei polmoni.

*Topi privi di germi o trattati con antibiotici erano significativamente protetti dallo sviluppo del cancro ai polmoni indotto dalla mutazione di Kras e dalla perdita di p53. Meccanicamente, i batteri commensali hanno stimolato la produzione di IL-1 $\beta$  e IL-23 Myd88-dipendente da cellule mieloidi, inducendo la proliferazione e l'attivazione delle cellule T V $\gamma$ 6 + V $\delta$ 1 +  $\gamma\delta$  che hanno prodotto IL-17 e altre molecole effettrici per promuovere l'infiammazione e la proliferazione delle cellule tumorali.*

I risultati collegano chiaramente l'interazione locale microbiota-immunità allo sviluppo del tumore polmonare e quindi definiscono mediatori cellulari e molecolari chiave che possono fungere da bersagli efficaci nell'intervento sul cancro polmonare.

**Jin C et al. Commensal Microbiota Promote Lung Cancer Development via  $\gamma\delta$  T Cells. Cell. 2019 Feb 21;176(5):998-1013.e16.**

Alcuni giorni fa il team del *Laboratory for Biomaterial and Immunoengineering, Institute of Functional Nano & Soft Materials (FUNSOM), Soochow University di Suzhou (China)*



ha pubblicato il lavoro:

*Ma Q et al.*

**Neurological disorders after severe pneumonia  
are associated with translocation of endogenous bacteria from the lung to the brain.**

*Sci Adv. 2023 Oct 20;9(42):eadi0699..*

Dimostrando che le sindromi neurologiche successive a una grave polmonite acuta sono in parte attribuite alla traslocazione di batteri endogeni dal polmone al cervello durante la polmonite.

Utilizzando l'analisi delle componenti principali, sono state trovate somiglianze tra le specie della flora del cervello e quelle dei polmoni, indicando che i batteri rilevati nel cervello potrebbero provenire dai polmoni.

E' stato anche descritto un deterioramento delle barriere sia del sangue polmonare che del sangue cerebrale, che hanno consentito ai batteri polmonari endogeni di invadere il cervello durante la polmonite.

È stata descritta osservata un'elevata firma di attivazione di microglia e astrociti attraverso percorsi correlati all'infezione batterica, dati questi che indicano un'interruzione dell'omeostasi cerebrale indotta dai batteri.

Pertanto i batteri polmonari endogeni possono svolgere un ruolo significativo nell'alterazione dell'omeostasi cerebrale, fornendo informazioni preziose sul meccanismo delle sindromi neurologiche dopo una grave polmonite.

Il **dogma cardinale** dell'immunologia del sistema nervoso centrale (SNC) ritiene che il cervello sia un sito immuno privilegiato, ma le prove scientifiche raccolte finora hanno ribaltato questa nozione dimostrando che il SNC non è più un sito immuno privilegiato, ma piuttosto un sito di sorveglianza immunitaria attivamente regolato.

## Esiste un microbioma cerebrale ?

Numerosi studi hanno identificato sequenze microbiche o epitopi in campioni di cervello umano patologici e non patologici. Non è stato risolto se queste osservazioni siano artefatte o rappresentino veramente la popolazione del cervello da parte dei microbi. Considerata l'allettante ipotesi secondo cui i microbi residenti potrebbero svolgere un ruolo nelle numerose malattie neuropsichiatriche e neurodegenerative che attualmente non hanno un'etiologia chiara, esiste una forte motivazione a determinare la "verità fondamentale" dell'esistenza microbica nel cervello vivente.

Sebbene le prove della presenza di microbi nel cervello malato sono piuttosto forti, tuttavia non abbiamo ad oggi una dimostrazione convincente della presenza di microbi residenti nel cervello umano sano.

Il report di domani, 25 ottobre cercherà di verificare se esiste la possibilità dell'esistenza di un **"microbioma cerebrale"**.

## Diagnosi di diabete di tipo 2 attraverso l'analisi acustica della voce

Abbiamo già visto numerosi modi in cui l'intelligenza artificiale contribuisce ad accelerare le diagnosi mediche, e ora ha un nuovo trucco: essere in grado di individuare il diabete di tipo 2 in qualcuno, basandosi solo su pochi secondi di conversazione.

Durante una conversazione mentre sei emozionato, ubriaco o assonnato, potresti notare che la propria voce può essere influenzata da una serie di fattori biologici; un fatto che offre all'intelligenza artificiale l'opportunità di individuare sottili cambiamenti che potrebbero svilupparsi con cambiamenti nella salute.

Dobbiamo notare che lo studio è stato condotto da scienziati del



che hanno un interesse acquisito nello sviluppo e nella vendita di questa tecnologia di rilevamento dell'intelligenza artificiale. Tuttavia, i loro risultati sono stati pubblicati in una rivista sottoposta a revisione paritaria e vale la pena dare un'occhiata per vedere se il rilevamento del diabete di tipo 2 può essere migliorato.



**Jaycee Kaufman**, ricercatore presso **Klick Labs** è convinta che gli attuali metodi di rilevamento possono richiedere molto tempo, viaggi e costi e la tecnologia vocale ha il potenziale per rimuovere completamente queste barriere."

Il team ha chiesto a 267 partecipanti, alcuni con diabete di tipo 2 e altri senza, di registrare una frase fissa sei volte al giorno in un'app del telefono, per un periodo di due settimane. Sono state poi elaborate un totale di 18.465 registrazioni per estrarre 14 diverse caratteristiche della voce tra cui *tono* e *intensità*

**I ricercatori hanno utilizzato una serie di queste registrazioni per addestrare l'intelligenza artificiale su come suona la voce di una persona, in base a fattori come sesso, età, indice di massa corporea e se soffre o meno di diabete di tipo 2. Hanno utilizzato i campioni rimanenti per testare ciò che l'intelligenza artificiale aveva "imparato".**

Tenendo conto di considerazioni come età e sesso, il modello è stato in grado di individuare il diabete di tipo 2 con un livello di precisione dell'89% per le donne e dell'86% per gli uomini.

È interessante notare che i segnali vocali chiave che identificavano il diabete di tipo 2 erano diversi per uomini e donne. Negli uomini, la variazione di intensità e ampiezza era più importante; nelle donne, le variazioni di tono erano il principale indizio.

I ricercatori ammettono che è necessario testare gruppi più ampi e diversificati di persone per convalidare questi risultati, ma i primi risultati sono positivi. In questo momento, la diagnosi di diabete di tipo 2 richiede il prelievo di sangue, seguito da una lunga attesa per l'analisi e il referto. Questo metodo richiede poco più dell'accesso a un'app per smartphone.

Sebbene a 1 adulto su 11 in tutto il mondo sia stata diagnosticata questa condizione, i ricercatori ritengono che centinaia di milioni di persone non sappiano di vivere con il diabete di tipo 2

Bommer C et al *Global Economic Burden of Diabetes in Adults: Projections From 2015 to 2030*. *Diabetes Care*. 2018 May;41(5):963-970.

Riuscire a ridurre quel numero significherebbe anche essere in grado di mettere in atto i trattamenti prima e ridurre i costi di gestione del diabete nella popolazione.

Il lavoro:

*Kaufmann J et al*

**Acoustic Analysis and Prediction of Type 2 Diabetes Mellitus  
Using Smartphone-Recorded Voice Segment**

*Mayo Clinic Proceedings: Digital health* Oct 17.2023

evidenzia variazioni vocali significative tra individui con e senza diabete di tipo 2 e potrebbe trasformare il modo in cui la comunità medica effettua lo screening del diabete

## **Allegato**

### **Estratto dalla Discussione e Conclusione**

Nel complesso, abbiamo riscontrato differenze nette tra le voci degli individui con e senza T2DM. Queste differenze variano tra uomini e donne e rafforzano i risultati precedenti secondo cui le manifestazioni vocali del diabete sono sesso-specifiche. Il metodo di previsione più accurato prevedeva un modello ensemble con prevalenza di T2DM in base all'età e al BMI del partecipante per gli uomini e al BMI del partecipante per le donne, con una precisione massima del test di 0,89 per le donne e 0,86 per gli uomini. I modelli ottimali erano un'implementazione NB a 2 voci per gli uomini e una LR a 3 voci per le donne.

Caratteristiche diverse sono state utilizzate nella previsione tra uomini e donne. Nelle donne, le caratteristiche predittive erano il tono medio, il tono SD e il jitter RAP, mentre negli uomini sono stati utilizzati l'intensità media e lo shimmer apq11. In termini semplici, la variazione di queste caratteristiche ha rilevato che le donne con T2DM riportavano un tono leggermente più basso con meno variazioni, e gli uomini con T2DM riportavano voci leggermente più deboli con più variazioni. Queste differenze probabilmente derivano dalle differenze nelle manifestazioni dei sintomi della malattia tra i sessi. Ad esempio, debolezza muscolare e atrofia, che sono state collegate a debolezza e instabilità vocale, si verificano nel T2DM e sono più comuni negli uomini affetti da T2DM che nelle donne con T2DM.

Al contrario, le donne con T2DM hanno maggiori probabilità di sperimentare un elevato contenuto di acqua extracellulare ed edema. Il gonfiore e l'edema delle corde vocali riducono l'altezza e le caratteristiche vibratorie, determinando una diminuzione dei parametri simile a quanto osservato nei nostri risultati. La laringoscopia e la visualizzazione delle corde vocali nel T2DM dovrebbero essere eseguite in studi futuri per confermare questi risultati. Inoltre, il declino della funzione cognitiva e il disturbo depressivo maggiore (MDD) si verificano con una prevalenza maggiore nelle donne con T2DM rispetto agli uomini con T2DM e la neuropatia periferica si verifica con una prevalenza più elevata negli uomini con T2DM.

È stato dimostrato che il deterioramento cognitivo ha un effetto significativo sulla voce con forti capacità predittive, e il MDD è stato collegato a cambiamenti della voce come un parlato più lento e un tono più basso. Le differenze sessuali nel T2DM sono diventate sempre più importanti, come si vede nelle caratteristiche predittive contrastanti, e la ricerca futura dovrebbe tenerne

attentamente conto per ottenere una visione più completa. Confrontando i risultati con quelli precedenti, è stato dimostrato che la frequenza fondamentale nelle donne con T2DM diminuisce nei lavori precedenti, che è in linea con i risultati qui presentati. Negli uomini con T2DM, i risultati precedenti variavano da nessuna caratteristica significativa a tutte le caratteristiche significative, eccetto il jitter. In effetti, c'erano meno caratteristiche utilizzate nella previsione maschile rispetto a quella femminile, e le caratteristiche usate nella previsione non includevano il tono, il jitter o l'HNR. Inoltre, il lavoro precedente utilizzava principalmente un microfono autonomo o un dispositivo di registrazione specifico per raccogliere dati piuttosto che uno smartphone e un approccio basato su applicazioni. La registrazione basata sull'applicazione offre notevoli vantaggi rispetto ai microfoni autonomi per la raccolta di dati vocali. Le sue opzioni di accessibilità consentono ai ricercatori di acquisire dati utilizzando dispositivi ampiamente disponibili, espandendo l'inclusività dei partecipanti. Inoltre, la registrazione tramite smartphone ha il potenziale per catturare situazioni del mondo reale, come discorsi e interazioni in ambienti familiari. Nel complesso, i ricercatori possono ottenere informazioni su come le voci cambiano negli scenari quotidiani.

Incorporando parametri vocali, età e BMI in un modello di previsione dell'insieme è stato in grado di ottenere una precisione superiore al 70% in un set di dati abbinati per età e BMI e ha ottenuto una precisione ancora maggiore nel set di dati di test senza eguali. Questo risultato indica che anche la semplice incorporazione dell'età e del BMI in un modello d'insieme con la voce crea una metodologia di previsione accurata per il T2DM. Inoltre, l'aggiunta di caratteristiche vocali alle informazioni sulle caratteristiche demografiche come età o BMI ha prodotto un NRI positivo sia per gli uomini (NRI=0,28) che per le donne (NRI=0,36), indicando che la voce combinata con età e BMI funziona meglio nella classificazione del rischio rispetto all'età e al BMI. Solo BMI.

Infine, c'erano alcune limitazioni alla metodologia presentata. La durata del T2DM può influenzare la voce, e il lavoro futuro dovrebbe incorporare la raccolta della durata del T2DM nel protocollo di studio, nonché le metriche delle funzioni cognitive e lo stato del disturbo depressivo maggiore, per tenere conto di ulteriori fattori che potrebbero influenzare la voce. Inoltre, nell'implementazione del modello finale è stato utilizzato solo un insieme grezzo di caratteristiche demografiche e vocali. Il lavoro futuro potrebbe esplorare modi alternativi per incorporare i dati demografici nei risultati del modello e incorporare ulteriori caratteristiche demografiche. Infine, sebbene esistessero migliaia di registrazioni audio, la popolazione femminile con T2DM era piccola nel lavoro presentato, con conseguente variabilità di previsione nel modello. Il lavoro futuro dovrebbe includere un gruppo più ampio di individui per confermare i risultati qui presentati.

## **Conclusioni**

Il materiale qui presentato riporta una promettente applicazione dell'analisi vocale per il rilevamento del T2DM. Sebbene i risultati siano incoraggianti, sono necessarie ulteriori ricerche con gruppi più ampi e diversificati per convalidarne l'efficacia e la generalizzabilità. Tuttavia, i nostri risultati evidenziano il potenziale dell'analisi vocale come strumento di screening accessibile ed economicamente vantaggioso. L'implementazione della valutazione vocale potrebbe aiutare nell'intervento precoce e nella gestione del T2DM, e lo sviluppo continuo potrebbe ridurre il peso crescente della malattia e migliorare i risultati dell'assistenza sanitaria.

## **A chi legge:**

Se sei interessato ti consiglio di leggere il lavoro (disponibile in rete) in esteso