

30. Gennaio

## Le complesse interazioni tra sonno e microbiota intestinale

### Parte terza: pre, pro, post biotici, fnt

*Il sonno è una sorta di innocenza e di purificazione.*  
Henri-Frédéric Amiel

#### Probiotici

I probiotici, definiti come microrganismi vivi che conferiscono benefici per la salute quando somministrati in quantità adeguate, sono emersi come potenziali terapie per migliorare il sonno. Uno studio in doppio cieco, controllato con placebo e crossover ha dimostrato che l'uso quotidiano di *Lactobacillus gasseri* CP2305 per 4 settimane ha mostrato miglioramenti significativi nell'ansia, nella depressione, nella qualità del sonno e livelli ridotti di cortisolo, insieme ad alterazioni nella composizione del microbiota intestinale suggerendo i suoi potenziali benefici per la gestione dei comportamenti correlati allo stress. In un altro intervento di Lee et al., una miscela probiotica composta da *Limosilactobacillus reuteri* NK33 e *Bifidobacterium adolescentis* NK98 su 156 individui con sintomi di ansia e insonnia.

*Sawada D et al. Daily intake of lactobacillus gasseri CP2305 improves mental, physical, and sleep quality among Japanese medical students enrolled in a cadaver dissection course. J Funct Foods. 2017;31:188–97.*

I risultati hanno dimostrato che questa combinazione probiotica ha migliorato significativamente la qualità del sonno e ridotto notevolmente l'abbondanza di Enterobacteriaceae nell'intestino supportando ulteriormente il potenziale di miglioramento del sonno dei probiotici.

*Lee HJ et al. , Effects of Probiotic NVP-1704 on Mental Health and Sleep in Healthy Adults: An 8-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Nutrients. 2021 Jul 30;13(8):2660. doi: 10.3390/nu13082660. PMID: 34444820; PMCID: PMC8398773.*



*Uno studio separato in doppio cieco di 17 settimane condotto su giocatori di rugby ha scoperto che l'integrazione di Saccharomyces boulardii migliora efficacemente la qualità del sonno. Un altro studio in doppio cieco controllato con placebo condotto da Takada et al., ha dimostrato che l'integrazione di Lacticaseibacillus casei Shirota ha migliorato la qualità del sonno degli individui in condizioni di stress.*

Questi microrganismi beneficiano della loro capacità di modulare la composizione del microbiota intestinale, aumentare la diversità batterica e ridurre i batteri patogeni, influenzando così positivamente l'asse intestino-cervello.

Sebbene i probiotici siano promettenti nel migliorare il sonno, incontrano diverse sfide cruciali che richiedono attenzione. La principale tra queste è la questione della specificità del ceppo, che sottolinea la necessità di una ricerca meticolosa per discernere i ceppi più efficaci per la terapia del sonno.

*Cichońska P et al. The Survival of Psychobiotics in Fermented Food and the Gastrointestinal Tract: A Review. Microorganisms. 2023 Apr 11;11(4):996.*

Le variazioni individuali nella risposta, radicate in microbiomi intestinali e background genetici unici, introducono un altro livello di complessità, sottolineando la necessità di strategie personalizzate e complicando l'applicazione universale. Infine, il campo ha bisogno di studi longitudinali estesi per accertare la longevità dei benefici e qualsiasi potenziale reazione avversa nel tempo, colmando così una lacuna critica nella nostra comprensione delle implicazioni a lungo termine dei probiotici per la salute del sonno. Affrontare queste sfide è fondamentale per perfezionare gli interventi probiotici, trasformandoli in una parte affidabile, efficace e integrata in modo sicuro della gestione dei disturbi del sonno



## Prebiotici

I prebiotici, caratterizzati dalla loro resistenza agli enzimi digestivi umani mentre fungono da nutrienti per i microrganismi intestinali, promettono di migliorare la qualità del sonno attraverso la loro capacità di modellare le popolazioni microbiche e gli output metabolici

[Vallianou N et al. Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, Postbiotics, and Obesity: Current Evidence, Controversies, and Perspectives. Curr Obes Rep. 2020 Sep;9\(3\):179-192.](#)

Lo studio di [Chung et al.](#) ha dimostrato gli effetti positivi di una miscela prebiotica di galattooligosaccaridi a catena corta e fruttooligosaccaridi a catena lunga (IcFOS) (rapporto 9:1) su topi privati del sonno. Questo regime ha portato a livelli elevati di SCFA fecali, che sono stati contemporaneamente associati a una riduzione dell'infiammazione e dei comportamenti simili all'ansia indotti dalla perdita di sonno. Questi risultati suggeriscono un potenziale meccanismo per i miglioramenti osservati nel sonno

[Chung Y, et al. Effects of prebiotics on intestinal physiology, neuropsychological function, and exercise capacity of mice with sleep deprivation. Food Res Int. 2023 Mar;165:112568.](#)

*Allo stesso modo, gli interventi che coinvolgono lattoferrina e membrana del globulo di grasso del latte nei modelli di ratto hanno mostrato una maggiore diversità del microbiota intestinale, potenzialmente collegata a miglioramenti nella qualità del sonno*

Questo aumento della diversità microbica intestinale è sempre più riconosciuto come un fattore che contribuisce alla salute generale, compresi gli aspetti della regolazione del sonno. Inoltre, uno studio randomizzato in doppio cieco su neonati che hanno ricevuto un'integrazione di polidestrosio e galattooligosaccaridi ha riportato un aumento della durata del pisolino. Questa

osservazione non solo supporta il ruolo dei prebiotici nell'influenzare i modelli di sonno, ma evidenzia anche la loro potenziale applicabilità in diverse fasce d'età, indicando una strategia versatile per la promozione della salute del sonno.

*Colombo J et al .Developmental effects on sleep-wake patterns in infants receiving a cow's milk-based infant formula with an added prebiotic blend: a Randomized Controlled Trial. **Pediatr Res. 2021 Apr;89(5):1222-1231***

L'uso di prebiotici per la regolazione del sonno incontra delle sfide, tra cui la necessità di strategie di dosaggio personalizzate, date le diverse risposte legate alle composizioni uniche del microbioma. I profili di efficacia e sicurezza a lungo termine richiedono ulteriori indagini per garantire benefici sostenibili senza effetti avversi. I problemi di standardizzazione persistono a causa della mancanza di consenso sulla definizione e classificazione dei prebiotici, complicando la comparabilità della ricerca. Gli approcci personalizzati, che tengono conto delle variazioni individuali del microbiota intestinale, sono essenziali per massimizzare i benefici

### **Postbiotici**

I postbiotici sono prodotti metabolici di batteri o frammenti dei loro corpi cellulari che possono fornire benefici fisiologici all'ospite evitando i rischi associati ai microrganismi vivi, come le infezioni. Uno studio clinico randomizzato controllato in singolo cieco ha esaminato gli effetti dell'integrazione di 5-HTP sulla qualità del sonno e sul microbiota intestinale negli anziani per 12 settimane, rivelando che il 5-HTP ha notevolmente migliorato alcuni aspetti del sonno, in particolare negli individui con una qualità del sonno inizialmente scarsa, e ha portato a una maggiore diversità del microbiota intestinale e ai batteri produttori di SCFA, suggerendo un potenziale ruolo nel miglioramento del sonno e nella modulazione della salute intestinale. Inoltre, l'integrazione a lungo termine con *L. gasseri* CP2305 inattivato dal calore negli adulti sani ha ridotto l'ansia, migliorato la qualità del sonno e modulato positivamente il microbiota intestinale, indicando potenziali benefici per la salute mentale e il sonno sotto stress.

*Sutanto CN et al. The impact of 5-hydroxytryptophan supplementation on sleep quality and gut microbiota composition in older adults: A randomized controlled trial. **Clin Nutr. 2024 Mar;43(3):593-602.***

L'esplorazione dei postbiotici per il miglioramento del sonno si scontra con una scarsità di studi, il che richiede una ricerca ampliata per rafforzare le prove. È fondamentale chiarire i meccanismi esatti e identificare specifici composti bioattivi. Gli approcci standardizzati per la caratterizzazione e la quantificazione dei postbiotici rimangono sottosviluppati, il che pone ostacoli alla coerenza e al confronto tra le indagini.

### **FMT**

FMT è un approccio terapeutico in cui l'intero microbiota di un donatore viene trapiantato in un ricevente per ripristinare l'equilibrio del microbiota intestinale del ricevente, che viene utilizzato principalmente per trattare le infezioni ricorrenti da *Clostridium difficile*. Tuttavia, recenti studi esplorativi si sono avventurati in territori inesplorati, valutandone il potenziale nella gestione di condizioni che vanno oltre i disturbi gastrointestinali, inclusa la salute del sonno

*Yu Y et al The Next Generation Fecal Microbiota Transplantation: To Transplant Bacteria or Virome. **Adv Sci (Weinh). 2023 Dec;10(35):e2301097***

*Uno studio ha valutato l'efficacia e la sicurezza di FMT negli adulti con insonnia cronica, confrontando i risultati con un gruppo non insonne. I risultati hanno mostrato miglioramenti significativi nei sintomi dell'insonnia, ansia, depressione e qualità della vita per i pazienti insonni post-FMT, con il 76,47% che ha raggiunto gli endpoint primari. I cambiamenti del microbiota intestinale, in particolare un aumento di generi come Lactobacillus, Bifidobacterium, Turicibacter e*

*una riduzione di Eggerthella, sono correlati all'efficacia di FMT suggerendo FMT come un potenziale nuovo trattamento per l'insonnia cronica con implicazioni per il miglioramento della qualità del sonno.*

*Fang H et al Efficacy and safety of fecal microbiota transplantation for chronic insomnia in adults: a real world study. Front Microbiol. 2023 Nov 21;14:1299816.*

L'implementazione dell'FMT per la salute del sonno affronta numerose sfide, tra cui preoccupazioni etiche sullo screening dei donatori, la standardizzazione delle procedure e la garanzia di sicurezza ed efficacia a lungo termine. Si prevede che la ricerca futura approfondirà la comprensione meccanicistica di come l'FMT influenza il sonno, concentrandosi sulle specie microbiche specifiche e sui metaboliti coinvolti. Le strategie FMT personalizzate, basate sul profilo del microbioma di un individuo, potrebbero emergere come una direzione futura.

I trattamenti per i disturbi del sonno convenzionalmente prevedono farmaci, psicoterapia e medicina tradizionale cinese, trascurando gli interventi sul microbiota. Tuttavia, i progressi nella comprensione del legame tra microbiota intestinale e sonno hanno dato il via all'esplorazione di terapie mirate al microbiota per migliorare il sonno. La terapia del sonno personalizzata tramite modulazione del microbiota intestinale, utilizzando probiotici, prebiotici e interventi su misura basati sui profili individuali del microbiota, emerge come una frontiera promettente, dando priorità alla ricerca sui metaboliti per gli effetti sistemici.

### **Conclusioni e prospettive**

Le ricerche emergenti evidenziano l'intricata relazione tra il microbiota intestinale e il sonno, principalmente orchestrata attraverso l'asse intestino-cervello che collega queste due componenti vitali della nostra fisiologia. Mentre i disturbi del sonno possono alterare notevolmente la composizione e la funzione del microbiota intestinale, l'eterogeneità osservata in questi effetti negli studi sottolinea la necessità di un'ulteriore esplorazione della variabilità individuale, delle risposte specifiche della specie e della miriade di fattori ambientali e intrinseci che influenzano l'omeostasi microbica intestinale. In modo promettente, interventi mirati, tra cui prebiotici specifici come polidestrosio e galattooligosaccaridi, probiotici come ceppi di *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* e postbiotici come il butirrato, hanno dimostrato il potenziale nel migliorare la disbiosi intestinale e migliorare la qualità del sonno. Meccanicisticamente, questi interventi possono influenzare il sonno modulando la produzione di neurotrasmettitori, riducendo l'infiammazione e stabilizzando i ritmi circadiani.

Nonostante questi progressi, è fondamentale riconoscere le limitazioni esistenti nella nostra comprensione, che includono la mancanza di studi longitudinali su larga scala che chiariscano la causalità e la complessità nel decifrare gli effetti diretti e indiretti del microbiota intestinale sulla regolazione del sonno. La ricerca futura dovrebbe mirare a chiarire i meccanismi precisi alla base dell'impatto del microbiota intestinale sul sonno, identificare biomarcatori predittivi dei disturbi del sonno e valutare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine degli interventi mirati al microbiota in diverse popolazioni.

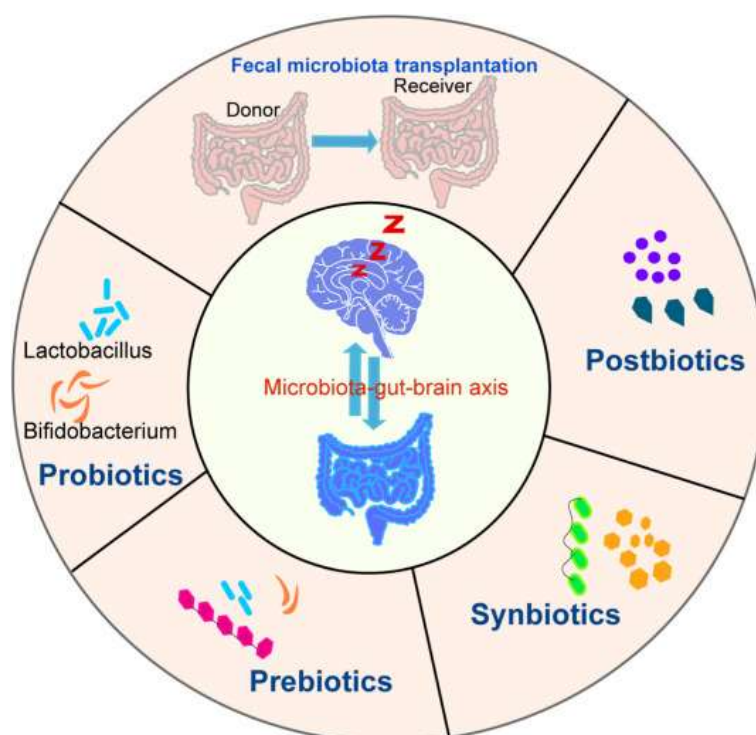
In conclusione, la relazione reciproca tra sonno e microbiota intestinale apre nuove prospettive per strategie preventive e terapeutiche mirate ai disturbi del sonno. Tuttavia, se la disbiosi del microbiota intestinale agisca come agente causale nei disturbi del sonno o serva come contributo indiretto rimane un argomento che richiede ulteriori indagini approfondite. La complessa interazione tra sonno e microbiota intestinale giustifica continui sforzi di ricerca per decifrare appieno le sue implicazioni di vasta portata sulla salute umana e sul benessere generale.

L'asse intestino-cervello funge da canale per il dialogo tra microbiota intestinale e sistema nervoso centrale, con la disbiosi nel microbiota che compromette la qualità del sonno e *viceversa*. Dieta, ritmi circadiani e modulazione immunitaria svolgono tutti un ruolo. Specifici batteri intestinali, come *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, migliorano il sonno attraverso la produzione di serotonina e acido gamma-amminobutirrico, esemplificando l'influenza diretta del microbioma.

Al contrario, la privazione del sonno riduce i batteri benefici, esacerbando la disbiosi. Probiotici, prebiotici, postbiotici e trapianti fecali mostrano un potenziale terapeutico, supportato da ricerche su animali e esseri umani, ma richiedono ulteriori studi sulla sicurezza e sugli effetti a lungo termine. Svelare questo intricato collegamento apre la strada a terapie del sonno personalizzate, che utilizzano la manipolazione del microbioma per migliorare il sonno e la salute. Una ricerca accelerata è essenziale per sfruttare appieno questo promettente campo per la gestione dei disturbi del sonno.

### Letture integrative essenziali

Lin Z, Jiang T, Chen M, Ji X, Wang Y. Gut microbiota and sleep: Interaction mechanisms and therapeutic prospects. *Open Life Sci.* 2024 Jul 18;19(1):20220910.





# DEEPSEEK EFFECT

*Ed è soltanto l'inizio...*



Fondata nel 2015 in Cina, High-Flyer è iniziata come hedge fund e come società di intelligenza artificiale focalizzata sull'uso dell'apprendimento automatico per il trading azionario. Tuttavia, nel 2023, ha scorporato un ramo di ricerca per sviluppare modelli di intelligenza artificiale efficienti utilizzando la tecnologia open source.

La start-up è partita per la prima volta a novembre 2023 con il rilascio di DeepSeek Coder, un modello open source costituito da una serie di modelli di linguaggio di codice. Uno dei suoi lanci di maggior successo è stato DeepSeek V3 a dicembre 2024. DeepSeek-V3 è un modello di linguaggio AI avanzato e open source. Questo modello eccelle nel generare testo, rispondere a domande e creare contenuti lavorando in modo efficiente. Rivaleggia con i migliori sistemi AI come OpenAI e Meta, ottenendo riconoscimenti globali per le sue capacità avanzate. DeepSeek-V3 è basato sul sistema Mixture-of-Experts (MoE), che attiva solo le parti più rilevanti del suo modello da 671 miliardi di parametri per ogni attività, il che a sua volta lo rende efficiente e potente.

Il più grande scompiglio nel mondo della tecnologia si è verificato quando è stato lanciato DeepSeek R1 il 20 gennaio 2025. Ora, considerato un disruptor nel mondo dell'intelligenza artificiale, DeepSeek R1 è un modello avanzato incentrato su attività di ragionamento. Utilizza l'apprendimento di rinforzo su larga scala per l'addestramento e compete direttamente con il modello O1 di OpenAI.

Ciò che è interessante di DeepSeek è il basso costo associato alla costruzione del modello rispetto al costo necessario per costruire Meta e altri modelli. La start-up afferma di aver creato il suo modello a basso costo in soli due mesi con meno di 6 milioni di \$. Ciò è in netto contrasto con i 100 milioni di \$ che OpenAI ha speso per addestrare il suo modello GPT-4.

Per aggiungere qualcosa, DeepSeek ha utilizzato GPU Nvidia H800 più vecchie e più economiche. D'altro canto, le aziende di intelligenza artificiale negli Stati Uniti utilizzano generalmente GPU Nvidia H100 potenti e costose. Una delle ragioni dietro ciò era il fatto che, a causa delle restrizioni

all'esportazione degli Stati Uniti, le aziende cinesi come DeepSeek non potevano accedere ai migliori chip di intelligenza artificiale, come quelli di Nvidia. Di conseguenza, gli ingegneri di DeepSeek hanno dovuto creare algoritmi più intelligenti e più efficienti dal punto di vista energetico per compensare la minore potenza di calcolo di cui disponevano.

### **Le reazioni del mercato azionario**

Il mondo ha ormai preso atto del nuovo sviluppo in Cina. Parlando al World Economic Forum, il CEO di Microsoft Satya Nadella ha detto: *"Dovremmo prendere molto, molto seriamente gli sviluppi provenienti dalla Cina"*. Nel frattempo, i mercati azionari hanno assistito a un interessante rally con i futures del Nasdaq 100 in calo dell'1,9 per cento durante le ore di negoziazione asiatiche.

Le azioni NVIDIA sono scese di oltre il 5 per cento nei mercati 24 ore su 24, secondo i dati di Robinhood del 26 gennaio. Per aggiungere, anche le azioni dei chip giapponesi hanno visto un calo a causa dell'impennata di DeepSeek. Ad esempio, Advantest, che è un produttore di utensili per la fabbricazione di chip e ha Nvidia come suo cliente, ha visto un calo. Nel frattempo, Softbank Group, che ha recentemente evidenziato il suo piano di investire circa 100 milioni di dollari negli Stati Uniti, ha anche visto un calo di circa il 6 per cento.

Parlando delle performance del mercato azionario, Chamath Palihapitiya, capitalista di rischio, ha scritto su X: *"Ci sarà volatilità nel mercato azionario poiché i mercati dei capitali assorbono tutte queste informazioni e riprezzano i valori di Mag7. Nvidia è la più a rischio per ovvi motivi."*

Detto questo, i mercati adoreranno se Meta, Microsoft, Google, ecc., possono vincere **SENZA dover spendere 50-80 miliardi di dollari all'anno**

Nel frattempo, parlando della recente svolta, Jim Fan, Senior Research Manager di Nvidia, ha scritto su X: *"Stiamo vivendo in una linea temporale in cui un'azienda non statunitense sta mantenendo viva la missione originale di OpenAI: una ricerca veramente aperta e di frontiera che renda tutti più forti"*.

La corsa all'intelligenza artificiale è in aumento e la geopolitica non fa eccezione. Ad esempio, nell'ottobre dell'anno scorso, l'amministrazione Biden ha finalizzato le regole per limitare gli investimenti degli Stati Uniti nei settori tecnologici della Cina, prendendo di mira l'intelligenza artificiale, i semiconduttori e le tecnologie quantistiche per motivi di sicurezza nazionale. In aggiunta, a settembre dell'anno scorso, la Cina ha anche esortato le aziende locali a stare alla larga dai chip Nvidia. L'intento dietro lo stesso era quello di promuovere i produttori di chip cinesi locali, secondo un rapporto *di Bloomberg*.

Un post sul blog di Goldman Sachs afferma: *"E mentre Stati Uniti, Cina e Russia non sono d'accordo su molte cose, tutti riconoscono che l'intelligenza artificiale potrebbe rimodellare l'equilibrio di potere"*. Sarà interessante vedere come la Cina aumenterà la sua importanza nel mondo dell'intelligenza artificiale e l'effetto che ciò causerà.