

FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI PERTUMBUHAN *Escherichia coli* PADA PASIEN GERIATRI NON ROBUST DENGAN DIABETES MELITUS DI RS UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH CIREBON (UMC)

Annisa Nurjannah¹, Irene Gunawan², Amanah Amanah³, Donny Prasetyo⁴, Viora
Rianda Piscaloka⁵, Rhiza Mohammad Ishaq Sobari⁶, Menik Herdwiyan⁷

¹Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Swadaya Gunung Jati, Cirebon, Indonesia, ^{2,3,4,5,6,7}Dosen Fakultas
Kedokteran Universitas Swadaya Gunung Jati, Cirebon, Indonesia

jurnal@fkunswagati.ac.id

ABSTRAK

Latar Belakang: Ketidakseimbangan pertumbuhan *Escherichia coli* sangat berpengaruh pada pasien *immunocompromised*. Salah satunya pada pasien geriatri dengan Diabetes Melitus. Selain itu, kelompok ini berkaitan dengan sindrom *frailty*, akan menimbulkan penurunan kesehatan yang dikategorikan menjadi *robust* dan *non robust* (*pre frail*, dan *frail*). Namun, faktor eksternal seperti sociodemografi juga mempengaruhi kerentanan *digestive system* pada kelompok geriatri *non robust*. **Tujuan:** Menganalisis jumlah bakteri *Escherichia coli* pada pasien geriatri *non robust* pada kelompok *pre frail* dan *frail* dengan Diabetes Melitus (DM). **Metode Penelitian:** Desain penelitian ini adalah observasional dengan rancangan *cross sectional*. Sampel pada penelitian ini adalah feses pada kelompok geriatri yang dilakukan wawancara dengan kuesioner RAPUH (ICD kode: R54) dan hasil wawancara akan dikategorikan menjadi kelompok *pre frail* dan *frail* yang kemudian dilakukan prosedur *total plate count* pertumbuhan bakteri *Escherichia coli*. **Hasil Penelitian:** Penelitian ini melibatkan 40 responden pasien geriatri *non robust* dengan Diabetes Melitus dengan teknik total sampling. Pertumbuhan bakteri *Escherichia coli* pada kelompok *pre frail* memiliki rerata 234,65. Sedangkan pada kelompok *frail* memiliki rerata yang lebih tinggi yaitu 299,65. Walaupun data analisis menunjukkan tidak signifikan dengan *p value* 0,925 ($p > 0,05$). Kemudian hasil analisis statistik diketahui faktor-faktor yang memengaruhi pertumbuhan *Escherichia coli* pada kedua kelompok adalah usia dengan *p value* 0,038 ($p < 0,05$) dan IMT dengan *p value* 0,003 ($p < 0,05$). **Simpulan:** Terjadi ketidakseimbangan *microbiome* pada kedua kelompok dengan rerata jumlah *Escherichia coli* paling tinggi pada kelompok *frail* dibandingkan kelompok *pre frail*. **Kata Kunci:** Diabetes Melitus, Geriatri, *Pre frail*, *Frail*, *Escherichia coli*.

ABSTRACT

Background: The imbalance in the growth of *Escherichia coli* has a significant impact on immunocompromised patients. One of these impacts is observed in geriatric patients with Diabetes Mellitus. Furthermore, this group is associated with frailty syndrome, leading to a deterioration of health categorized into robust and non robust (*pre frail*, and *frail*). However, external factors such as sociodemographics also influence the vulnerability of the digestive system in the geriatric non robust group. **Objective:** To analyze the quantity of *Escherichia coli* bacteria in geriatric patients within the pre-frail and frail groups with Diabetes Mellitus (DM). **Research Method:** This study employs an observational design with a cross-sectional approach. In the geriatric group, informed consent is obtained and interviews are conducted, with the outcomes categorized into pre-frail and frail groups using the RAPUH questionnaire (ICD Code: R54). Fecal samples from the respondents are then subjected to the total plate count procedure to measure the growth of *Escherichia coli* bacteria using Mac Conkey media. **Research Findings:** This study involves a total sampling of 40 geriatric non robust respondents with Diabetes Mellitus. The growth of *Escherichia coli* bacteria in the pre-frail group has an average of 234.65, while in the frail group, it is higher with an average of 299.65. Despite the analysis data showing insignificance with a *p-value* of 0.925 ($p > 0.05$), statistical analysis results indicate that the factors affecting the growth of *Escherichia coli* in both groups are age with a *p-value* of 0.038 ($p < 0.05$) and BMI with a *p-value* of 0.003 ($p < 0.05$). **Conclusion:** A microbiome imbalance occurs in both groups, with the highest average quantity of *Escherichia coli* in the frail group compared to the pre-frail group. **Keywords:** Diabetes Mellitus, Geriatrics, *Pre frail*, *Frail*, *Escherichia coli*.

Latar Belakang

Penderita Diabetes Melitus (DM) di Kabupaten Cirebon pada tahun 2020 mencapai 22.345 orang.

Diabetes Melitus (DM) merupakan salah satu dari penyakit yang diderita pada lansia di Indonesia, tetapi belum teridentifikasi kelompok *frailty*

syndrome.^(1,2) *International Diabetes Federation* (IDF) memprediksi 643 juta orang akan menderita Diabetes Melitus (DM) pada tahun 2030 (11,3% dari populasi) dan jumlahnya akan melonjak menjadi 783 juta (12,2%) pada tahun 2045.⁽³⁾

Lansia dengan Diabetes Melitus (DM) terutama kelompok non robust (pre frail dan frail) memiliki risiko lebih tinggi terhadap sindrom geriatri, yaitu kelemahan, gangguan kognitif, inkontinensia urin, jatuh, dan efek samping dari polifarmasi yang dapat berdampak pada kualitas hidup lansia.⁽⁴⁾ Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit metabolik yang dapat terjadi karena kelainan sekresi insulin, gangguan metabolik, dan penuaan.^(5,6)

Frailty syndrome biasanya ditemukan pada usia 65 tahun. Peradangan kronis pada lansia *non robust* atau *frailty syndrome* sering terjadi karena peningkatan permeabilitas usus karena ketidakseimbangan mikrobiota usus. Salah satunya adalah *Escherichia coli* yang terdapat pada tarakut gastrointestinal dengan presentase 90%. Mikrobiota ini memiliki peranan penting dalam menjaga kekebalan tubuh manusia. Kekurangan atau kelebihan jumlah mikrobiota tersebut dapat memicu terjadinya *frailty syndrome*.⁽⁷⁾ Prevalensi *frailty syndrome* mencapai 9,7% yang didominasi oleh wanita.⁽⁸⁾

Imbalance microbiome dapat bertahan selama 4 tahun dalam siklus kehidupan lansia. *Escherichia coli* memiliki karakter sebagai “imigran”, maka perlu diketahui populasi *Escherichia coli*.

Metode

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan desain penelitian observasional dengan rancangan *cross sectional*. Sampel pada penelitian ini adalah pasien geriatri yang telah dilakukan wawancara dengan kuesioner RAPUH dan dikategorikan menjadi kelompok *pre frail* dan *frail* yang kemudian dilakukan prosedur *total plate count* pertumbuhan bakteri *Escherichia coli* dengan media Mac Conkey. Penelitian ini terdapat 40 responden dengan kriteria inklusi pasien berusia ≥ 60 tahun dengan diagnosis Diabetes Melitus (DM) yang dirawat inap dan rawat jalan di RS Universitas Muhammadiyah Cirebon (UMC). Responden pada penelitian ini mengeksklusikan pasien yang sedang mengalami diare dan konsumsi antibiotik. Penelitian ini telah mendapatkan izin dari KESBANGPOL Kabupaten Cirebon dengan turunnya Surat Keterangan Penelitian Nomor: 070/980/Wadnad dan PK, Surat Layak Etik Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Swadaya Gunung Jati No.129/EC/FKUGJ/VI/2023.

Hasil dan Pembahasan

Pada penelitian ini terdapat 40 responden dengan 40 sampel yang teridentifikasi bakteri *Escherichia coli*.

Tabel 1. Karakteristik Subjek

Group Parameter		Pre Frail N= (20)	Frail N= (20)	Jumlah	%
		Jumlah	%		
Jenis Kelamin	Laki-laki	6	30%	7	35%
	Perempuan	14	70%	13	65%
	Total	20	100%	20	100%
Kelompok Usia (KEMENKES)	Lanjut usia (60-69)	19	95%	16	80%
	Lanjut usia risiko tinggi (>70)	1	5%	4	20%
	Total	20	100%	100%	

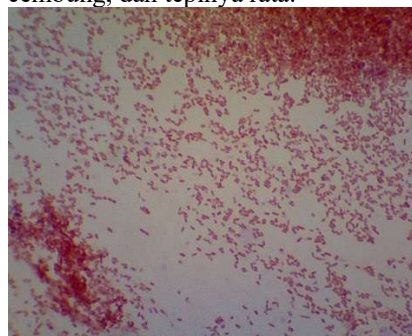
Pada tabel 1 menunjukkan data karakteristik subjek pada kelompok *pre frail* didapatkan jenis kelamin laki-laki berjumlah 6 (30%) dan perempuan berjumlah 14 (70%). Pembagian kelompok berdasarkan data menunjukkan lanjut usia berjumlah 19 (95%) dan lanjut usia risiko tinggi berjumlah 1 (5%) pada kelompok *pre frail*. Sedangkan pada kelompok *frail*, lanjut usia berjumlah 16 (80%) dan lanjut usia risiko tinggi berjumlah 4 (20%).

1. Hasil Isolasi dan Identifikasi *Escherichia coli*



Gambar 1. Hasil Identifikasi *Escherichia coli* Secara Makroskopis

Secara makroskopis, *Escherichia coli* yang telah dikultur pada media Mac Conkey (MC) memperlihatkan bentuk bulat, berwarna *pink rose*, licin, konsistensinya lembek, dan cembung, dan tepinya rata.



Gambar 2. Hasil Identifikasi *Escherichia coli* Secara Mikroskopis

Secara mikroskopis, terlihat bakteri gram negatif yang berbentuk seperti batang.

2. Analisis Data

Tabel 2. Uji Normalitas

Kelompok	N	Signifikan	Keterangan
<i>Pre frail</i>	20	0,258	Normal
<i>Frail</i>	20	0,003	Tidak Normal

Pada tabel 2 didapatkan nilai signifikansi pada kelompok *pre frail* yaitu 0,258 dan kelompok *frail* yaitu 0,003.

Tabel 3. Hasil Analisis Uji Mann-Whitney Pertumbuhan *Escherichia coli* Terhadap Kelompok *Pre Frail* dan *Frail*

Kelompok	Median (Minimum-Maksimum)	Nilai p
<i>Pre frail</i>	207,0 (68-462)	0,925
<i>Frail</i>	206,5 (57-872)	

Tabel perhitungan analisis statistik menggambarkan hasil yang tidak berbeda antara kedua kelompok dengan p value = 0,0925 ($p < 0,05$). Namun data menunjukkan terdapat rerata yang meningkat pada kelompok *frail* dengan rerata pertumbuhan *Escherichia coli* yaitu 299,65. Hasil tersebut lebih tinggi dibandingkan kelompok *pre frail* sebanyak 234,65.

3. Pengaruh Kelompok Usia Pada Kelompok *Pre Frail* dan *Frail* Terhadap Pertumbuhan *Escherichia coli*

Tabel 4. Hasil Analisis Uji Mann-Whitney Berdasarkan Usia Terhadap Pertumbuhan *Escherichia coli*

Usia	Jumlah	Presentase (%)	Mean (Minimum-Maksimum)	P value
Lanjut usia (60-65)	35	87,5		
Lanjut usia risiko tinggi (>70)	5	12,5	64 (60-73)	0,038
Jumlah	40	100		

Tabel perhitungan analisis statistik menunjukkan adanya hasil yang signifikan antara usia dengan pertumbuhan *Escherichia*

coli dengan hasil p value 0,038 ($p < 0,05$). Rerata nilai usia pada kedua kelompok yaitu 64 dengan nilai minimum 60 dan nilai maksimum 73.

Pada lansia dapat lebih rentan terkena penyakit. Berdasarkan studi penurunan sistem imun bisa terjadi seiring dengan peningkatan usia. Kekebalan sistemik yang tidak teratur dan gangguan homeostasis antar inang dapat berperan penting.⁽⁹⁾

Diketahui pula, faktor usia memiliki hubungan dengan terjadinya inflamasi dan penyebab infeksi yang meningkat pada lansia. Namun, inflamasi yang meningkat dapat dikaitkan dengan kondisi *immunosenescence*. Hal ini disebabkan karena sistem kekebalan tubuh pada lansia mengalami penurunan. Berbagai penelitian terkait lansia menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara inflamasi dengan *frailty*.⁽¹⁰⁾ Hasil yang signifikan pada penelitian ini sesuai dengan Claesson, *et al* bahwa kelompok *frail* memiliki kecenderungan jumlah *microbiome* yang meningkat, sejalan dengan adanya status komorbid pada kelompok tersebut. Adanya komorbid pada kelompok *frail* memiliki korelasi terhadap peningkatan marker inflamasi yaitu TNF α , IL-6, IL-8, CRP. Piggot dan Tudenham menambahkan bahwa perubahan komposisi *microbiome* yang berkorelasi dengan peningkatan inflamasi, sehingga memicu penurunan kesehatan pasien *frail* karena adanya perubahan proses metabolisme *microbiome* dan *positive gut-brain axis*.^(11,12)

4. Pengaruh Jenis Kelamin Terhadap Pertumbuhan *Escherichia coli*

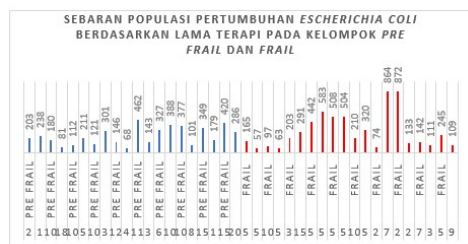


Gambar 3. Sebaran Populasi Pertumbuhan *Escherichia coli* Berdasarkan Jenis Kelamin Pada Kelompok *Pre Frail* dan *Frail*

Jenis kelamin pada kelompok *pre frail* dan *frail* tidak memiliki hubungan terhadap peningkatan jumlah *Escherichia coli* dengan p value 0,7 ($p > 0,05$). Namun, rerata tertinggi terdapat pada jenis kelamin laki-laki kelompok *frail* dengan nilai 347,1429. Hasil penelitian ini didukung infeksi saluran cerna dapat lebih sering terjadi pada laki-laki dibandingkan dengan perempuan. Hal ini, dapat disebabkan karena perbedaan *daily activity* dan *lifestyle*.⁽¹³⁾ Selain itu, laki-laki cenderung mengeluarkan

sitokin pro-inflamasi seperti IL-6 dan TNF- α .⁽¹⁴⁾

5. Pengaruh Lama Terapi Pada Kelompok *Pre frail* dan *Frail* Terhadap Pertumbuhan *Escherichia coli*



Gambar 4. Sebaran Populasi Pertumbuhan *Escherichia coli* Berdasarkan Lama Terapi Pada Kelompok *Pre Frail* dan *Frail*

Kelompok *pre frail* memiliki rerata tertinggi dibandingkan dengan kelompok *frail*. Berdasarkan data dapat disimpulkan kelompok *pre frail* memiliki rerata lebih tinggi dengan nilai *mean* 234,65 pada kelompok *pre frail* dan nilai *mean* 299,65 pada kelompok *frail*. Dari hasil lama terapi 5 tahun terdapat jumlah responden 10 orang dengan presentase 55%, lama terapi 10 tahun terdapat jumlah responden sebanyak 7 orang dengan presentase 82,5%, dan lama terapi 15 tahun sebanyak 3 orang dengan presentase 95%. Sedangkan presentase terkecil yaitu responden dengan lama terapi 1 tahun dengan presentase 3,75%. Namun, dengan *p value* 0,63 ($p > 0,05$).

Berdasarkan studi yang dilakukan oleh Madacki-Todorovic, *et al* menjelaskan bahwa pemberian insulin dapat menimbulkan efek langsung terhadap peningkatan aktivitas metabolisme *Escherichia coli* yang berkaitan dengan kemampuan pembentuk biofilmnya.⁽¹⁵⁾

Hasil menunjukkan lama terapi di atas 5 tahun memiliki presentase $>55\%$. Insulin mampu memodulasi ekspresi faktor virulen termasuk enzim proteinase aspartil yang eksresinya meningkat dengan adanya insulin. Berdasarkan hal tersebut, pengobatan insulin dapat membantu penyebaran *Escherichia coli* pada pasien Diabetes Melitus (DM), karena hal ini dapat memicu ekspresi enzim proteinase aspartil sebagai faktor virulen yang kemudian dapat bertindak sebagai molekul sinyal untuk pembentukan biofilm. Oleh karena itu, pasien Diabetes Melitus (DM) berisiko tinggi terkena infeksi *microbiome*, yang dipicu oleh status hiperglikemia fisiologis yang dimilikinya dan dapat mengganggu komponen sistem imun.⁽¹⁵⁾

6. Pengaruh IMT Pada Kelompok *Pre Frail* dan *Frail* Terhadap Pertumbuhan *Escherichia coli*

Tabel 5. Hasil Analisis Uji *Mann-Whitney* Berdasarkan IMT Terhadap Pertumbuhan *Escherichia coli*

Indeks Massa Tubuh (IMT)	Jumlah	Presentase (%)	Mean (Min-Max)	<i>P value</i>
<i>Underweight</i> (<18,5)	0	0		
Normal (18,5-25)	29	72		
<i>Overweight</i> (>25-27)	6	15	23,9 (18,8-34,2)	0,003
Obesitas (>27)	5	12,5		
Jumlah	40	100		

Tabel perhitungan analisis statistik menunjukkan adanya hasil yang signifikan antara IMT dengan pertumbuhan *Escherichia coli* dengan hasil *p value* 0,003 ($p < 0,05$). Rerata nilai IMT pada kedua kelompok sebesar 23,9 dengan nilai minimum 18,8 dan nilai maksimum 34,2.

Menurut teori, kehilangan massa otot merupakan salah satu faktor yang dapat berpengaruh terhadap ketidakseimbangan *microbiome*. *Sarcopenia* merupakan kelainan rangka otot yang berkaitan dengan usia yang ditandai dengan hilangnya massa otot, penurunan fungsi otot, dan meningkatkan risiko jatuh.⁽¹⁶⁾ Pasien lansia *frail* sering mengalami penurunan kekuatan otot, kecepatan berjalan, dan kapasitas daya tahan tubuh yang dapat menyebabkan hilangnya kemandirian dalam aktivitas sehari-hari, peningkatan risiko jatuh, patah tulang, dan kematian.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ Penjelasan ini terkait fungsi fisiologis pada kelompok *frail* pada penelitian ini. Mekanisme yang berkaitan dengan usia dapat memicu timbulnya *sarcopenia* dan kelemahan fisik, termasuk inflamasi, *immunosenescence*, resistensi anabolik, dan peningkatan stress oksidatif. Diketahui adanya ketidakseimbangan *microbiome*, perilaku dan malnutrisi energi protein karena hilangnya nafsu makan atau peningkatan kebutuhan energi terkait penyakit, sehingga memiliki hasil klinis yang merugikan.⁽²⁰⁻²⁴⁾

Microbiome juga dapat memodulasi hilangnya nafsu makan pada lansia. Metabolit *microbiome* dapat berperan sebagai modulator endokrin nafsu makan dan memengaruhi sistem saraf enterik yang memberi sinyal ke otak.⁽²⁵⁻²⁶⁾ Salah satunya *Escherichia coli* yang berkorelasi

positif dengan persepsi kenyang dan dengan tingkat hormon kenyang.⁽²⁶⁾ Hal ini menunjukkan bahwa perubahan *microbiome* pada lansia dapat memengaruhi timbulnya *sarcopenia*, kelemahan fisik, dan malnutrisi.⁽²⁷⁾

Simpulan

1. Jumlah koloni *Escherichia coli* pada feses kelompok *pre frail* pasien Diabetes Melitus (DM) dengan rerata tertinggi 462 cfu dan jumlah minimal pertumbuhan *Escherichia coli* sebanyak 68 cfu.
2. Jumlah koloni *Escherichia coli* pada feses kelompok *frail* pasien Diabetes Melitus (DM)

dengan rerata tertinggi 872 cfu dan jumlah minimal pertumbuhan *Escherichia coli* sebanyak 57 cfu.

3. Tidak terdapat perbedaan jumlah koloni *Escherichia coli* pada feses kelompok *pre frail* dibandingkan dengan kelompok *frail* dengan nilai *p* value 0,925. Namun, faktor usia memiliki pengaruh terhadap pertumbuhan *Escherichia coli* dengan *p* value 0,038 (*p*<0,05). Selain itu, faktor IMT juga memiliki pengaruh terhadap pertumbuhan *Escherichia coli* dengan *p* value 0,003 (*p*<0,05).

Daftar Pustaka

1. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Hasil Riskesdas 2018. Kementerian Kesehatan RI. 2018.
2. Dinas Kesehatan Jawa Barat. Jumlah Penderita Diabetes Melitus Berdasarkan Kabupaten/Kota di Jawa Barat. Open Data Jabar. 2020. Available from: <https://opendata.jabarprov.go.id/id/dataset/jumlah-penderita-diabetes-melitus-berdasarkan-kabupatenkota-di-jawa-barat>
3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. Edisi 10. International Diabetes Federation. 2021.
4. Longo Miriam, et al. Diabetes and Aging: From Treatment Goals to Pharmacologic Therapy. *Frontiers in Endocrinology*. February 2019; 10 (45): 1-12.
5. Setiati S, dkk. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi VI. Jilid II. Interna Publishing. 2017.
6. Lestari, dkk. Diabetes Melitus: Review Etiologi, Patofisiologi, Gejala, Penyebab, Cara Pemeriksaan, Cara Pengobatan, dan Cara Pencegahan. *Jurnal UIN Alauddin*. November 2021: 237-241.
7. Wang X, Wu M. *Research Progress of Gut Microbiota and Frailty Syndrome*. De Guyter. 2021.
8. Rahmadani R, Dwipa L, Pratiwi YS. Karakteristik Lanjut Usia dengan Sindroma Frailty Berdasarkan Kuesioner Frailty Index-40 (FI-40) di Panti Werdha Bandung. *Journal of Medicine and Health*. 2018; 2(2): 756-783.
9. Fedarko NS. *The Biology of Aging and Frailty*. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2011; 27 (1): 27-37.
10. Deeks SG. *HIV Infection, Inflammation, Immunosenescence, and Aging*. *Annu Rev Med*. 2011; 62: 141-155.
11. Claesson MJ, Jeffery IB, et al. Gut Microbiota Composition Correlates with Diet and Health in The Elderly. *Nature*. 2012; 488 (7410): 178-184.
12. Piggott DA, Tuddenham S. *The gut microbiome and frailty*. *Transl Res*. 2020; 221: 23-43.
13. Khan M. *A Plausible Explanation for Male Dominance in Typhoid Ileal Perforation*. *Clin Exp Gastroenterol*. 2012; 5: 213-217.
14. Homma H, Hoy E, Xu DZ, et al. *The Female Intestine is More Resistant Than The Male Intestine to Gut Injury and Inflammation When Subjected to Conditions Associated With Shock States*. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2005; 288: 466-472.
15. Madacki-Todorovic K, et al. *Insulin Acts as Simulatory Agent in Diabetes-Related Escherichia coli Pathogenesis*. *Diabetes and Clinical Research*. 2018; 5 (4): 1-6.
16. Cruz-Jentoft, AJ, Bahat G, Bauer, J, et al. *Sarcopenia: Revised European Consensus on Definition and Diagnosis*. *Age Ageing*. 2019; 48: 16-31.
17. Buch A, Carmeli E, Boker LK, et al. *Muscle Function and Fat Content in Relation to Sarcopenia, Obesity and Frailty of Old age-An Overview*. *Exp. Gerontol*. 2016; 76: 25-32.
18. Clegg A, Rogers L Young J. *Diagnostic Test Accuracy of Simple Instruments for Identifying Frailty in Community-Dwelling Older People: A Systematic Review*. *Age Ageing*. 2015; 44: 148-152.
19. Vermeiren S, Vella-Azzopardi R, et al. *Frailty and Prediction of Negative Health Outcomes: A meta-analysis*. *J. Am. Med. Dir. Assoc*. 2016; 17: 1163.e1-1163.e17.
20. Lorenzo-López L.; Maseda A; de Labra, C, et al. *Nutritional Determinants of Frailty in Older Adults: A systematic review*. *BMC Geriatr*. 2017; 17: 108.
21. Jeejeebhoy KN. *Malnutrition, Fatigue, Frailty, Vulnerability, Sarcopenia and Cachexia: Overlap of Clinical Features*. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2012; 15: 213-219.
22. Morley J.E. *Anorexia of Aging: A Key Component in The Pathogenesis of Both Sarcopenia and Cachexia*. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017; 8: 523-526.
23. Grosicki GJ, Fielding RA, Lustgarten MS. *Gut Microbiota Contribute to Age-Related Changes in Skeletal Muscle Size, Composition, and Function: Biological Basis for a Gut-Muscle Axis*. *Calcif. Tissue Int*. 2018; 102: 433-442.

24. Ticinesi A, Lauretani F, Milani, C, *et al.* *Aging Gut Microbiota at The Cross-Road Between Nutrition, Physical Frailty, and Sarcopenia: Is there a gut-muscle axis* *Nutrients*. 2017; 9: 1303.
25. Van de Wouw M, Schellekens, H, *et al.* *Microbiota-Gut-Brain Axis: Modulator of Host Metabolism and Petite*. *J. Nutr.* 2017; 147: 727–745.
26. Fetissov SO. *Role of The Gut Microbiota in Host Appetite Control: Bacterial Growth to Animal Feeding Behavior*. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2017; 13: 11–25.
27. Ticinesi A, Nouvenne A, *et al.* *Gut Microbiota, Muscle Mass and Function in Aging: A Focus on Physical Frailty and Sarcopeni*. *J Nutrients*. 2019; 11 (1633): 1-21.