

# FITOCOMPOSTI

Composti che favoriscano la presenza di Akkermansia muciniphila nel microbiota intestinale:

- polifenoli
- proantocianidine
- epigallocatechine
- ellagitannini
- antocianidine
- alcaloidi: berberina, betaina, capsaicina
- carboidrati: fibre alimentari, oligofruttosio, inulina, stachiosio, polisaccaridi (es. fucoidano da alghe brune) e microalghe come la spirulina

FIBRA SOLUBILE		
Tipologie	Presente in	Caratteristiche
Polisaccaridi a basso peso molecolare Inulina Oligosaccaridi Galattooligosaccaridi Fruttooligosaccaridi $\beta$ glucani Pectine Gomme Mucillagini Amido resistente	crusca di avena orzo perlato legumi patate frutta secca albicocca mela riso integrale	maggiormente fermentabili ad opera della microflora batterica presente nell'intestino crasso. interagiscono con il contenuto del lume intestinale tramite meccanismi osmotici. hanno un'elevata capacità di idratazione.aumentano la viscosità del contenuto intestinale.Hanno caratteristiche prebiotiche

## FIBRA INSOLUBILE

Tipologie

Presente in

Caratteristiche

Polisaccaridi ad alto peso molecolare.

Cellulosa

Emicellulose

Lignina

Polidestrosio

maggior parte  
dei cereali integrali  
pane integrale  
crusca di grano  
orzo intero  
verdure  
ceci  
fagioli  
piselli  
radicchio rosso  
melanzane

assorbe e trattiene acqua  
all'interno del lume intestinale.  
trattiene gas all'interno del lume  
intestinale.  
aumenta il volume e la morbidezza  
della massa fecale.  
aumenta la velocità di transito  
della massa fecale.  
pulisce l'intestino quasi totalmente  
escreta.

Disordine	Ceppo	Dose	Nome commerciale
Trattamento della diarrea acuta infettiva nei bambini	Lactobacillus rhamnosus GG	$10^{10}$ - $10^9$ cfu	Florvis-Kaleidon - Ramnoselle Bromatech
	Lactobacillus reuteri ATTC 55730	$10^{10}$ - $10^9$ cfu x 2/die	Reuflor
	Lactobacillus acidophilus + Bifidobacterium Infantis	$10^9$ cfu x 3/die	Ferzym Junior
	Saccharomyces Boulardii	200 mg x 3/die	Lactoflorene Enterelle Bromatech
Trattamento della diarrea acuta infettiva negli adulti	Enterococcus faecium LAB SF68	$10^8$ cfu x 3/die	Bioflorin - Bifiselle Bromatech
Prevenzione della diarrea da antibiotici	Saccharomyces cerevisiae	250 mg x 2/die	Enterelle Bromatech
	Enterococcus faecium LAB SF68	$10^8$ cfu x 2/die	Bioflorin
	Saccharomyces Boulardii	2 cps die	Codex
	Lactobacillus rhamnosus GG	$10^{10}$ - $10^{11}$ cfu x 2/die	Florvis-Kaleidon - Ramnoselle Bromatech
	Bacillus clausii	$10^{10}$ cfu x 2/die	Enterogermina 6 miliardi
Prevenzione della diarrea nosocomiale nei bambini	Lactobacillus rhamnosus GG	$10^{10}$ - $10^{11}$ cfu x 2/die	Florvis-Kaleidon - Ramnoselle Bromatech
	Bifidobacterium lactis Bb12	1 busta die	Bifidolactis buste
	Lactobacillus reuteri ATTC 55730	$10^9$ cfu x 2/die	Reuterin gocce
Prevenzione della diarrea da C. difficile negli adulti	Lactobacillus acidophilus + Bifidobacterium bifidum	$10^{10}$ cfu x 2/die	Fermentix
	Saccharomyces cerevisiae	$2 \times 10^{10}$ cfu die	Enterelle Bromatech
Coadiuvante nella terapia per la eradicazione H.pylori	Lactobacillus rhamnosus GG	$6 \times 10^9$ cfu x 2/die	Florvis-Kaleidon - Ramnoselle Bromatech
	Bacillus clausii	$2 \times 10^9$ spore x 3/die	Enterogermina 6 miliardi
	Saccharomyces Boulardii	2 cps/die	Codex
	Bifidobacterium	$10^8$	Ferzym Junior

# ASSE INTESTINO- CERVELLO

**L'asse intestino-cervello è, ad oggi, una delle vie bidirezionali che suscita più interesse nel mondo della ricerca batterica.** Numerosi studi infatti evidenziano come l'asse intestino-cervello sia implicato in numerose importanti funzioni, con effetti ad esempio sul sistema nervoso centrale, sul suo sviluppo e sul controllo di diverse funzioni gastrointestinali. **Data l'importanza del microbiota nella modulazione delle vie di segnalazione neuronali ed ormonali, si espande il concetto di "gut-brain axis" in "microbiota-gut-brain axis".** Una review del 2019, pubblicata su International Journal of Molecular Sciences, dal titolo **Glutamatergic signaling along the microbiota-gut-brain axis, si è focalizzata sul possibile coinvolgimento del segnale glutammatergico in questa segnalazione bidirezionale nello sviluppo di patologie infiammatorie intestinali (IBD) e sindrome dell'intestino irritabile (IBS).**

**La via glutammatergica infatti vede come principale protagonista il glutammato, precursore dell'acido aminobutirrico (GABA), le cui alterazioni a livello cerebrale sembrano dovute proprio al microbiota intestinale. Pazienti con IBS e IBD presentano infatti elevate comorbidità di tipo psichiatrico, sintomo di come un'alterazione a livello intestinale possa riflettersi a livello centrale.**

# **BIDIREZIONALITÀ ASSE INTESTINO-CERVELLO**

**L'alterazione del rapporto Firmicutes/Bacteroidetes è tra le principali firme batteriche di queste patologie. Inoltre, viene spiegato come la condizione di patologia intestinale sia spesso associata, oltre che alla disbiosi del microbiota intestinale, anche a condizioni di co-morbidità psichiatriche.**

**Importanti correlazioni tra antibiotici ed aumento degli stati ansioso-depressivi, dovuti al disequilibrio del microbiota intestinale che il trattamento crea. Successivamente, numerose evidenze hanno dimostrato come i batteri a livello intestinale, grazie alla capacità di produrre molecole come peptide YY (PYY) e GABA, possano agire direttamente a livello centrale grazie alla presenza del nervo vago, informando l'organo per la presenza di cibo, attività motoria o grado di distensione intestinale.**

**Risulta quindi chiaro come la comunicazione tra microbiota, sistema nervoso enterico e sistema nervoso centrale sostenga lo sviluppo del SNC e le sue condizioni, e come una disfunzione di queste connessioni possa portare a disfunzioni anche di tipo neuropsichiatrico.**

**Una nuova visione che aggiunge questa review è che possa accadere anche il percorso inverso, ossia che siano proprio le condizioni mentali dell'individuo ad alterare, di contro, lo stato del microbiota intestinale. Infatti, all'interno dello studio viene evidenziato come in studi preclinici sia dimostrata una forte correlazione tra presenza di stress ed effetto diretto sulla composizione del microbiota intestinale.**

**Tutto questo sembra dovuto alla presenza di cortisolo secreto dopo stimolazione indotta da stress, dando vita ad una cascata citochinica che porta ad avere come risultato alterazione della permeabilità intestinale e della stessa composizione batterica, favorendo ad esempio la crescita di batteri patogeni come E. coli.**

**La review conclude analizzando come, in diversi studi eseguiti su modelli murini, la condizione di stress e sindrome ansioso-depressiva fosse stata ripristinata dall'utilizzo di probiotici che riportassero l'eubiosi intestinale. Da questi dati, auspicano la possibilità di avere disponibili probiotici in grado non solo di ristaurare un equilibrio del microbiota intestinale, ma che siano anche in grado di produrre essi stessi neuromediatori che possano essere potenziali strumenti terapeutici nel trattamento di disturbi neurogastrointestinali e/o disturbi psichiatrici.**

# **ASSE MICROBIOTA INTESTINO-CERVELLO NEI DISTRUBI NEUROLOGICI E NEUROPSICHIATRICI**

**Numerose linee di evidenza supportano l'interazione tra cervello-intestino-microbiota attraverso un crosstalk tra questi distretti.**

**La disbiosi intestinale è responsabile di numerose patologie croniche come IBS, IBD, asma, malattie metaboliche e recentemente, l'infiammazione generata dall'overgrow di patogeni, viene associata anche a patologie neurologiche come ansia, depressione, epilessia, spettro autistico, Parkinson e sclerosi multipla.**

**Anche nei disturbi dello spettro autistico, recenti studi hanno mostrato che i soggetti presentano quasi sempre una disbiosi intestinale con aumento dei proteobatteri e riduzione di specie eubiotiche come bifidobatteri e lattobacilli.**

**I ricercatori scrivono che il rapporto Bacteroidetes/Firmicutes era significativamente più alto nei bambini con disturbi dello spettro autistico rispetto ai bambini sani di controllo**

**La disbiosi intestinale con riduzione di specie eubiotiche e l'aumento di batteri patogeni, riveste un ruolo nella genesi e nel mantenimento di patologie neurologiche e neuropsichiatriche. La letteratura attribuisce all'infiammazione mediata dai patogeni e alla riduzione di acidi grassi a corta catena (SCFA) con conseguente aumento della permeabilità intestinale, il trigger scatenante. Nei soggetti con stipsi o diarrea e con manifestazioni neurologiche possiamo già ipotizzare una disbiosi intestinale.**

**In ogni caso dieta, SCFA, prebiotici come GOS e FOS e probiotici tra cui bifidobatteri e lattobacilli, possono aiutare a ridurre la disbiosi in questi soggetti e potrebbero apportare dei benefici anche nelle patologie neuronali.**

# **IMPORTANZA DI ACIDO LINOLEICO E MICROBIOTA NELLA PREVENZIONE DELLE PSICOPATOLOGIA**

**Massimo Cocchi, presidente onorario della Società italiana di biologia sperimentale, ci parla della scoperta della correlazione tra livelli di acido linoleico (e colesterolo) nelle membrane cerebrali e malattie come depressione maggiore e disturbo bipolare**

**La depressione colpisce il 5% della popolazione mondiale. In Italia ne soffrono 3 milioni di persone**

**In particolare la ridotta quantità di acido linoleico, marker che va di pari passo con il colesterolo, «tutt'altro che un nemico». La scoperta, pubblicata su diverse riviste scientifiche (tra cui Applied Sciences e BMC Neuroscience) che sono valse la candidatura 2008 al Kyoto Prize (l'equivalente giapponese del Nobel).**

**depressione maggiore e disordine bipolare, sono stati ottenuti dagli acidi grassi delle piastrine – spiega Cocchi**

**L'identificazione degli acidi grassi nelle piastrine di un soggetto, interpretate alla luce della rete neurale costruita insieme a Luc Tonello.**

**Abbiamo così ricavato alcune evidenze, per esempio il fatto che il livello di acido linoleico fosse molto basso. Tanto che era impossibile somministrarlo per raggiungere quello delle piastrine dei soggetti normali (il 20% contro il 5-10% dei soggetti psicopatologici: gli acidi grassi che entrano nelle membrane attraverso la dieta oscillano intorno all'1-2%).**

**ridotta concentrazione di colesterolo nel siero uno dei legami possibili con l'ideazione suicidaria. Noi abbiamo dimostrato che acido linoleico e colesterolo viaggiano insieme. Se c'è poco linoleico nella membrana, il colesterolo si deve ridurre per aumentare la fluidità. Se è in eccesso, aumenta la fluidità e deve aumentare il colesterolo per meccanismi di compensazione. Oggi possiamo affermare che la ridotta quantità di linoleico può essere uno dei marker del suicidio.**



**Un'indagine sulle piastrine, attraverso per esempio una gascromatografia degli acidi grassi, permetterebbe, pertanto, un inquadramento diagnostico preciso, che eviterebbe la prescrizione di farmaci inadeguati**

**7 soggetti su 10 sono bipolari**

**L'asse gut-brain è al centro della ricerca da alcuni anni hanno dimostrato come il microbiota dei depressi fosse meno ricco per biodiversità, con innalzamento della proteina C reattiva (Pcr) e alterazione del triptofano.**

**«La psicopatologia si accompagna costantemente alla componente infiammatoria, dunque è molto probabile che ci sia la disbiosi, La disbiosi induce delle trasformazioni metaboliche sul triptofano, l'aminoacido da cui si forma la serotonina. Se arriva meno triptofano al cervello, si produce ancora meno serotonina. Il meccanismo che porta alla riduzione del triptofano è stato ampiamente studiato: si attivano dei sistemi enzimatici che fanno virare il meccanismo che porta dal triptofano alla serotonina verso l'acido chinolinico».**

**«La differenza tra depressione maggiore e disturbo bipolare è condizionata dalla sua maggiore o minore captazione e lo abbiamo dimostrato. Abbiamo preso piastrine di soggetti con depressione maggiore e bipolari e abbiamo visto che c'era un po' meno serotonina nei primi rispetto ai secondi».**

**Recuperare l'equilibrio generale dell'intestino e ridurre infiammazione che porta alla distruzione del triptofano, alla base della produzione di serotonina. La soluzione individuata dal professor Cocchi è un probiotico che unisce due ceppi, il lattobacillo Rhamnosus e il bifidum Longum, oltre al B. Lactis.**

# **HAFNIA ALVEI HA4597 IL PROBIOTICO CHE RIDUCE IL SENSO DI FAME**

**Si è dimostrato che le proteine prodotte da alcuni commensali intestinali possono interagire con il sistema di segnalazione della sazietà dell'ospite, stimolando il rilascio di ormoni sazietogenici che attivano percorsi ipotalamici e del tronco cerebrale. Tra i vari batteri analizzati il ceppo Hafnia alvei HA4597 ha dimostrato, in uno studio su topi obesi iperfagici con dieta ad alto contenuto di grassi, di ridurre il loro peso corporeo portandoli ad una riduzione dell'assunzione di cibo.**

**Per ottenere tali effetti sull'uomo, un gruppo di ricerca francese nello studio ha testato il ceppo H. alvei HA4597 su soggetti sovrappeso e con dieta ipocalorica moderata misurando la perdita di peso e il senso di pienezza ottenuto.**

**Sono stati reclutati 212 soggetti in buona salute con un BMI compreso tra 25 e 29.9 e un peso corporeo stabile negli ultimi 3 mesi prima dello studio. Nel gruppo trattato con il ceppo batterico è stata osservata anche una maggiore sensazione di pienezza (+23%) e una maggiore perdita della circonferenza dei fianchi (+77%) a 12 settimane.**

**Il miglioramento del tasso di riduzione del peso corporeo, osservato in questo studio doppio cieco verso placebo, è stato molto probabilmente dovuto all'effetto dell'H. alvei HA4597 sul comportamento alimentare attraverso la produzione di ClpB (caseinolytic protease B), proteina che, mimando l'attività dell'ormone melanocortinico (α-MSH), stimola il senso di sazietà a livello centrale.**

**Il probiotico di nuova generazione utilizzato nel presente studio è stato tecnicamente sviluppato per produrre in eccesso la proteina ClpB. Inoltre, la ClpB batterica attiva direttamente la secrezione di peptide YY (PYY) nella mucosa intestinale e nei neuroni anoressigeni ipotalamici contribuendo ad aumentare il senso di sazietà.**

**Il razionale per l'integrazione con probiotici produttori di ClpB in soggetti con eccesso di peso è ulteriormente rafforzato dai dati che mostrano una significativa diminuzione della ricchezza di batteri con genetica in grado di produrre ClpB nel microbiota fecale di pazienti obesi.**

# INTERAZIONE INTESTINO- FEGATO

## *KLEBSIELLA PNEUMONIAE TRA LE CAUSE DI STEATOSI EPATICA NON ALCOLICA*

**Alcuni ceppi di Klebsiella pneumoniae potrebbero essere tra i principali fattori eziologici di alcune malattie epatiche, tra cui la steatosi epatica alcolica, in quanto in grado di favorire la produzione endogena di alcol e il conseguente danneggiamento dell'organo. La steatosi epatica non alcolica (NAFLD) è solo una delle patologie da fegato grasso (FLD), a sua volta differenziabile in varie forme. Nonostante sia stato dimostrato una sua associazione con obesità, sindromi metaboliche o da insulino resistenza, dislipidemia e disbiosi. I ricercatori hanno valutato il ruolo di alcuni ceppi di Klebsiella pneumoniae considerando la sua correlazione con la produzione endogena di alcol dimostrata in soggetti con steatoepatite non alcolica (NASH) e/o sindrome della fermentazione intestinale (ABS) e il miglioramento clinico in seguito a terapia antibiotica. La produzione endogena di alcol potrebbe infatti essere una concausa di NAFLD e i livelli alcolici ematici (BAC) essere quindi utilizzati come marcatore diagnostico o di monitoraggio terapeutico. La presenza nei campioni fecali di ceppi a media e alta capacità di produzione alcolica (MedAlc e HiAlc) è stata riscontrata nel 61% dei soggetti con NAFLD, solo nel 6,25% dei controlli. Il meccanismo d'azione dei ceppi HiAlc Knp: un aumento di trigliceridi intracellulari, cambiamenti nella morfologia cellulare verso condizioni tipiche per steatosi e danneggiamento dei mitocondri sostenuto da un'alterazione dell'integrità di membrana, danni al DNA e dell'attività GTPasica, oltre che da accumulo di specie reattive dell'ossigeno e perossidazione lipidica. La colonizzazione batterica è risultata elevata a 8 settimane, con l'analisi istologica sono stati rilevati chiari segni di steatosi epatica, il che suggerisce come la produzione endogena di alcol da parte di questi ceppi sia sufficiente a indurre FLD, è stato registrato un incremento significativo dei livelli di AST, ALT, TBARS e trigliceridi rispetto al gruppo controllo. Tutti i ceppi HiAlc Knp isolati sono suscettibili a trattamento con imipenem. A ulteriore conferma del ruolo di tale batterio nello sviluppo di NAFLD, una settimana di trattamento antibiotico mirato ha migliorato notevolmente il quadro clinico, proponendosi come strategia di intervento in caso di NAFLD da Knp. I livelli ematici di etanolo (BAC) sono un possibile biomarcatore per FLD. I valori BAC medi in soggetti con NAFLD sono infatti risultati notevolmente superiori rispetto ai controlli sani. Dal momento che il glucosio è il substrato fisiologico del metabolismo alcolico, una soluzione al 10% di glucosio è stata somministrata al gruppo colonizzato con ceppi HiAlc Knp, facendogli raggiungere valori massimi di BAC a 2 ore (111,16 mmol/L per W14; 75,65 mmol/L per TH1) e l'inebriamento a 4 ore. In conclusione, dunque, alcuni ceppi di K. Pneumonia molto attivi nel metabolismo alcolico sembrerebbero sufficienti per indurre alcune delle patologie da fegato grasso.**

# **LACTOBACILLI- BIFIDOBATTERI**

**Produttori di SCFA (acidi grassi a corta catena: acetato propionato butirato  
rapporto: 65-25-15**

**Fermentazione dei prebiotici (FOS) incremento dei bifidobatteri (10 volte)  
Amido resistente incrementa il butirato**

**Gli arabinoxilani presenti nelle fibre alimentari dei cereali integrali- emicellulose solubili danno effetti  
ipoglicemici post prandiali con incremento del propionato**

**Proprietà bioattive:**

**L'acetato è il precursore del colesterolo (LDL) inibisce la glicolisi e stimola la gluconeogenesi**

**Il propionato ha effetto contrario annullando l'effetto dell'incremento del colesterolo**

**Effetto ipoglicemico- rallenta il rilascio di glucosio, migliora la glicemia e la inulinresistenza nel diabetico**

# **ESAMI PER INFIAMMIZIONE CELLULARE E SISTEMICA**

**Rapporto omega 6 e omega 3**

**Rapporto acido arachidonico (AA) e EPA segnala l'inflammation cellulare (1-3 basso, 7\_15 alto)**

**Rapporto trigliceridi HDL indice di inflammation sistemica (ideale inferiore a 2)**

**misurazione delle citochine interleuchina 6 e sirtuina**

**Calprotechina fecale, Zonulina fecale**

**Clearance della alfa 1 Antitripsina (rapporto tra concentrazione sierica e fecale) inflammation intestinale e aumentata permeabilità**

**Indicano e scatolo disbiosi del tenue e del colon, test sulle urine**

# CONCLUSIONE

**In conclusione Ippocrate (460- 370 a.C) sosteneva che il cibo sia la tua medicina e la medicina la troverai nel cibo.**

**GRAZIE PER L'ATTENZIONE**