

FITNESS & DINTORNI



KEYWORDS

Microbiota, dysbiosis, probiotics, gut microbiota, microbiome

Il microbiota umano: caratteristiche, funzioni e implicazioni per la salute dell'individuo

Il microbiota rappresenta l'insieme dei microrganismi reperibili in un soggetto e che con esso instaurano un rapporto di simbiosi, ossia di convivenza. La simbiosi, in senso generale, può essere mutualistica, commensalistica o parassitaria. È mutualistica se entrambi gli organismi coinvolti traggono reciproci vantaggi; è commensalistica se uno dei due organismi coinvolti trae beneficio senza arrecare né vantaggi né

svantaggi all'altro; è parassitaria se uno dei due organismi (il parassita) trae vantaggio creando uno svantaggio per l'altro (l'ospite). Nel caso del microbiota si parla di una simbiosi mutualistica.

Il microbiota pertanto individua tutti i microrganismi che vivono con l'uomo e che sono distribuiti in vari distretti anatomici. Tuttavia, in questa sede si parlerà in

modo specifico del microbiota intestinale, il più ricco e probabilmente importante. Pertanto, salvo ulteriori specifiche, tutte le volte che di seguito si farà menzione del microbiota, il riferimento implicito è alle colonie intestinali. Il microbiota intestinale individua quindi i batteri che colonizzano questa regione anatomica, ed è considerabile come un organo accessorio del corpo umano che, sebbene non trova connessioni



Dott. Pierluigi De Pascalis

Laureato Magistrale in Scienze Motorie, laureato Magistrale in Scienze della Nutrizione Umana, biologo nutrizionista, responsabile della formazione e divulgazione scientifica di NonSoloFitness. Professore a contratto presso l'Università degli studi di Foggia.

pierluigi@depascalis.net
www.depascalis.net



SCAN ME

Di questo articolo è disponibile una video lezione di approfondimento accessibile al link: www.depascalis.net/video/microbiota

anatomiche, è funzionalmente interdipendente e opera sia per il benessere dell'individuo che nella sua evoluzione filogenetica: in altri termini, esattamente come gli altri organi e apparati, si è adeguato e modificato per sostenere il processo evolutivo dell'essere umano.

Il numero di batteri che lo rappresenta è talmente elevato che, secondo alcuni autori, è circa dieci volte più elevato rispetto al totale delle cellule che costituisce un essere umano, e il peso totale di tali microrganismi residenti può superare il kg di peso. In altri termini, contando le cellule di un individuo, al 90% si tratta di cellule batteriche e per il 10% cellule umane, la provocatoria domanda su quale sia il regno di appartenenza dell'uomo è legittima.

In misura minore il microbiota è rappresentato anche da lieviti, virus e parassiti che condividono il medesimo ambiente in un equilibrio indispensabile alla salute del soggetto ospite realizzando una condizione definita di **eubiosi**.

Il microbiota esercita una serie di funzioni essenziali: sintesi di

sostanze utili e necessarie come la vitamina K, alcune vitamine del gruppo B, azione enzimatica su prodotti non digeribili come la cellulosa, efficienza del sistema immunitario, integrità delle strutture intestinali e numerose altre di seguito meglio analizzate.

Le colonie batteriche del microbiota individuano oltre 35.000 specie differenti, la maggior parte appartiene al gruppo dei microrganismi anaerobi obbligati (Gram-positivi come Clostridium e Bifidobacterium, e Gram-negativi come Bacteroides), che vivono pertanto in ambienti privi di ossigeno; segue una presenza di circa il 30% di anaerobi facoltativi, i quali possono vivere sia in presenza che in assenza di ossigeno, e di aerobi, che vivono in presenza di ossigeno. Le specie batteriche appartengono per oltre il 90% ai *Firmicutes* (Gram positivi) e ai *Bacteroides* (Gram negativi), in numero percentualmente minore ai *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, ed altri; sono attivi per circa l'80% dei casi come fermentatori (ad esempio, i Lactobacillus o i Bifidobacteria) e per un restante 20%

come putrefattori (ad esempio Escherichia, Bacteroides, ecc.). Ciascuna specie batterica può avere funzione probiotica se migliora la condizione dell'ospite, commensale se non apporta vantaggi né svantaggi, patogena se può comprometterne lo stato di salute.

L'equilibrio tra le specie batteriche è determinante e variazioni nel rapporto portano ad una condizione di **disbiosi** che può essere alla base di patologie anche estremamente gravi, e può concorrere all'insorgenza di diabete, obesità, eventi cardiovascolari, Alzheimer, Parkinson, compromissione del sistema immunitario, la messa in circolo di sostanze tossiche, l'insorgenza di eventi tumorali.

Il microbiota caratterizza in modo specifico il singolo individuo al pari di una impronta digitale (non a caso si parla di **fingerprint batterico**) e, di pari passo, si sviluppano tecniche di microbiologia forense che possono portare al riconoscimento dell'individuo partendo dal microbiota così come avviene per il DNA o per le impronte digitali.

PATOLOGIA:

ALTERAZIONE IN CORSO A CARICO DI:

Infiammazioni intestinali	Aumento di Enterobacteriaceae, riduzione di Clostridia
Morbo di Crohn	Escherichia coli, Yersinia, Clostridium difficile
Artrite reumatoide	Prevotellaceae
Stitichezza	Enterobacteriaceae e aumento di metanogeni
Sindrome del colon irritabile	Riduzione di Ruminococcaceae
Calcoli alla cistifellea	Riduzione di Mollicutes
Incontinenza urinaria	Riduzione di Odoribacteraceae
Acne	Riduzione di Deltaproteobacteria
Artrosi	Lentisphaeria
Allergie alimentari	Aumento di: Comamonadaceae, Enterococcaceae, Bacteroidaceae; Riduzione di: Bifidobacteriaceae, Ruminococcaceae.
Obesità	Aumento del rapporto Firmicutes/Bacteroidetes
Diabete di tipo 2	Aumento di Escherichia coli, riduzione di Clostridia
Cancro dello stomaco	Helicobacter pylori
Cancro del colon retto	Aumento di Prevotella; Bacteroides fragilis
Allergia al latte vaccino nei bambini	Riduzione di: Anaerostipes caccae
Carcinoma della vescica	Salmonella enterica typi
Cancro epatico	Helicobacter hepaticus

Tornando alla condizione di disbiosi e quindi di alterazione dell'equilibrio, ad ogni variazione che modifica negativamente il quadro omeostatico corrisponde una situazione patologica di gravità variabile. Ad esempio, un aumento di *Prevotella* può favorire l'insorgenza del cancro del colon, una variazione di *Escherichia coli* può indurre la comparsa del morbo di Crohn e, sempre nell'ambito dei processi cronici infiammatori, la sindrome del colon irritabile è ascrivibile ad una marcata diminuzione di *Ruminococcaceae*, o alla colite pseudomembranosa nel caso di incremento del *Clostridium difficile*. Un quadro schematico e riassuntivo è riportato nella tabella 1 alla pagina precedente!

La variabilità del microbiota è correlata anche alle diverse zone dell'intestino, pertanto aree diverse avranno colonizzazione differente, e la presenza in sede anatomica impropria di alcune specie batteriche può causare situazioni spiacevoli. Ne è un esempio la migrazione di *Escherichia coli* dalla zona intestinale a quella genitale, in tal caso il batterio può risalire le vie urinarie causando infezioni di entità e gravità variabile.

La differente collocazione è correlata alle funzioni svolte. Nel primo tratto dell'intestino, ad esempio, prevale la fermentazione dei carboidrati: in questa sede vengono gestite le fibre alimentari, nella parte terminale ne giungono in misura moderata ed è invece maggiore la quota di proteine derivanti anche dalla fisiologica desquamazione della parete intestinale, oltre che dall'alimentazione.

Partendo dallo stomaco e procedendo verso il colon, vi è un graduale ed esponenziale incremento del numero e delle specie batteriche: questo aspetto è riconducibile al pH dello stomaco la cui acidità rende difficoltosa la colonizzazione e perfino la sopravvivenza al transito. Nel piccolo intestino abbondano monosaccaridi, disaccaridi e aminoacidi che supportano la crescita dei proteobatteri e dei lattobacilli, superata la valvola ileocecale incrementa la quota di carboidrati indigeribili che divengono substrato per clostridi e *Bacteroides*. È da sottolineare che anche all'interno dello stesso gruppo tassonomico la capacità di digerire polisaccaridi è estremamente variabile come del resto il corredo enzimatico posseduto, per questo l'alimentazione modula la crescita selettiva.

Nel colon vi è la presenza soprattutto di batteri anaerobi obbligati dato che è un'area in cui l'ossigeno è assente e la piccola presenza è impiegata dai batteri aerobi come *Escherichia coli* che lo rendono indisponibile per altri. Una distribuzione differente delle specie batteriche e dei substrati da esse utilizzati determina anche una variazione nella produzione di acidi grassi a catena corta e conseguentemente del pH, nel colon prossimale si registra un'elevata concentrazione che rende questa parte del colon acida e con un pH intorno a 5,4, nel del colon distale si registra una diminuzione degli acidi grassi a catena corta e un pH maggiore. L'elenco delle patologie nelle quali il microbiota è parte attiva

sono numerose e i meccanismi spesso complessi, tuttavia è frequentemente chiamata in causa l'espressione infiammatoria e il coinvolgimento del sistema immunitario, ma anche i processi endocrini, il rilascio di tossine e, come già accennato, la migrazione batterica in sedi improprie.

2. COSA FA

A livello intestinale, il microbiota non solo subisce l'influenza dell'ambiente in cui si trova, ma ne determina la funzionalità a partire dalla formazione del microcircolo, sino a partecipare alla proliferazione degli enterociti (le cellule intestinali). In questa sede opera come una barriera rispetto alla colonizzazione di patogeni, e svolge tale funzione in vario modo.

Ad esempio utilizzando le sostanze nutritive che alimenterebbero la crescita dei patogeni, quindi innescando una competizione che non consente lo sviluppo di specie avverse (ne è un esempio *Escherichia coli* residente nell'intestino che compete con il ceppo patogeno enteroemorragico, al quale sottrae aminoacidi e altri nutrienti contrastandone lo sviluppo), attraverso la conseguente produzione di metaboliti come gli acidi grassi a catena corta (in particolare l'acido butirrico), creando un ambiente ostile nei confronti dei patogeni stessi e quindi attraverso le azioni finalizzate a proteggere il microbiota si determina una protezione dell'individuo che lo ospita.

Le eventuali infezioni che malgrado tutto si dovessero sviluppare, così come gli stati infiammatori

che ne derivano o che si innescano per altre ragioni, danneggiano talvolta in modo molto grave il microbiota e rischiano di mantenere una condizione non ottimale per lungo tempo che si autoalimenta in un circolo vizioso, dove il malfunzionamento del microbiota è causa dell'instaurarsi di patogeni e la loro presenza alimenta le condizioni avverse, aggravando anche l'assetto batterico intestinale. Del resto, l'induzione di uno stato infiammatorio è una delle strategie adottate dai patogeni intestinali per superare la competizione da parte di batteri commensali, poiché l'infiammazione aumenta il turnover delle cellule epiteliali e rende disponibili nutrienti indispensabili.

Alcuni dei prodotti del metabolismo del microbiota sembrano poter influenzare la regolazione dell'appetito, contribuendo di fatto anche alla comparsa del sovrappeso o perlomeno agevolandolo.

Nel dettaglio una alimentazione povera in termini di fibre favorisce la presenza di Firmicutes rispetto ai Bacteroides e questo influenza l'assetto corporeo in termini di peso. Non di meno la produzione di acido butirrico è coinvolta nel controllo dello stato infiammatorio e nell'insorgenza di alcuni tumori.

Sotto il profilo immunitario il microbiota aiuta e in qualche modo "istruisce" il sistema immunitario a riconoscere le specie batteriche utili (immunotolleranza) da quelle dannose, stimolandone l'intervento. Per questo la grande variabilità batterica, fin tanto è conservato l'equilibrio, è da ritenere un elemento estremamente positivo, e da qui si sviluppa il comune sentire (non esente da riscontri scientifici) per il quale bambini cresciuti in ambienti troppo puliti risulteranno più esposti alle infezioni rispetto a bambini cresciuti in condizioni più "naturali". L'addestramento del sistema immunitario implica

anche la capacità da parte di quest'ultimo di riconoscere se la sovrappopolazione di specie idonee rischia di avere risvolti negativi innescando una risposta, così come attraverso l'immunotolleranza limita la comparsa di reazioni avverse come le allergie rispetto ad elementi innocui introdotti ad esempio con l'alimentazione. L'esposizione ai batteri da parte dei bambini è quindi una sorta di palestra per il sistema immunitario che potrà proteggere più efficacemente da malattie allergiche e autoimmuni nella fase adulta. Attraverso la fermentazione il microbiota produce acetato, propionato, butirrico e in misura minore lattato, piruvato, etanolo e alcuni gas. Questi prodotti agiscono direttamente modulando il pH intestinale, contribuendo per un verso a ridurre il proliferare delle specie patogene e dall'altro a creare un ambiente più favorevole all'assorbimento di alcuni micronutrienti come il ferro, il calcio, il magnesio.



3. COME SI MODIFICA

Il microbiota si modifica nel corso della vita, ma si modifica anche per una serie di fattori collegati alle abitudini del soggetto e agli eventi legati già alla sua nascita e lattazione. Il tipo di parto (cesareo o naturale) e il tipo di lattazione (naturale o artificiale) forniscono una sorta di imprinting del proprio microbiota. Nel corso del parto naturale si avvia la colonizzazione del tratto intestinale per effetto della complessa flora batterica residente in sede vaginale: questa caratterizzerà il microbiota del figlio che andrà ad arricchirsi nel corso della prima fase della vita anche sotto l'influenza della lattazione e della ulteriore e relativa esposizione batterica. Un forte legame esiste pertanto tra la variazione del microbiota vaginale nel corso della gravidanza e la successiva colonizzazione del neonato. Nella fase che precede il parto, il microbiota vaginale si modifica per ridurre la comparsa di eventuali infezioni, e si assiste ad esempio ad un aumento delle specie appartenenti ai lactobacilli che concorrono alla variazione di pH.

È allo studio l'ipotesi che il mancato contatto con il microbiota vaginale, e quindi una colonizzazione differente, possa indurre con maggiore frequenza la comparsa di asma, celiachia e stati di sovrappeso. Il parto cesareo è invece caratterizzato da una colonizzazione da parte degli stafilococchi. Analoghe interferenze riguardano la lattazione naturale, anche perché il contenuto batterico del latte tenderà fisiologicamente a modificarsi. In ogni caso la lattazione naturale promuove

la colonizzazione di Bifidobatteri (*Bacteroides* e *Clostridia*), mentre la lattazione artificiale di Bifidobatteri (*Clostridium difficile*, *Escherichia coli*).

Nel primo mese di età si riduce l'azione dei *toll like receptor* nel neonato (recettori presenti sulle cellule immunitarie allo scopo di riconoscere quello che è *self* da quello che non lo è), al fine di garantire una buona tollerabilità e quindi la crescita del microbiota intestinale. Nel primo mese incrementano gli enterobatteri, dopo il sesto mese si avvia l'aumento di Bifidobatteri e *Bacteroides*, nella fase dello svezzamento (quindi con l'introduzione di carboidrati complessi) la diversità microbica si espande iniziando ad essere simile a quella adulta, *Bacteroides* e *Firmicutes* aumentano significativamente. Già in questa fase l'aumento di Proteobatteri espone all'insorgenza di allergie e aumento delle citochine proinfiammatorie.

Una prima maturazione del microbiota avviene intorno al secondo anno di vita, mantenendo l'influenza delle prime esposizioni ma arricchendosi attraverso la diversa alimentazione. In altri termini ciascun individuo sarà caratterizzato da un corredo microbico iniziale che non si modificherà per tutta la vita, cui si associa una componente transitoria che sarà modulata dagli stili alimentari e non solo (Guarner F., 2006).

Nel corso dell'invecchiamento si assiste a una riduzione delle specie capaci di indurre fermentazione dei carboidrati in favore della

fermentazione delle proteine, perdendo anche parte della sua diversità. In linea generale si osserva una riduzione di Bifidobatteri e batteri produttori di butirrato, oltre che del rapporto tra *Firmicutes* e *Bacteroides*, contestualmente vi è un aumento di *Proteobacteria*, *Akkermansia muciniphila* ed *Escherichia coli*. Queste variazioni possono aumentare la sintesi di prodotti proinfiammatori per attivazione dei macrofagi, promuovendo il danno vascolare con tutte le conseguenti ricadute anche a livello cardiaco, ma possono perturbare anche lo stato cognitivo inducendone il decadimento come risposta alla variazione nella produzione di citochine e acidi grassi a catena corta (SCFAs).

Alimentazione e attività fisica sono due elementi capaci di indurre ulteriori significative modifiche, così come l'eventuale uso di farmaci e in particolare di antibiotici. Le interferenze con l'equilibrio della flora batterica, ossia la disbiosi, può essere di tipo acuto o cronico. La disbiosi acuta è di più facile individuazione ed è spesso operata proprio a causa degli antibiotici, la disbiosi cronica si insinua in maniera più lenta e lentamente progredisce esponendo a conseguenze molto più serie e complesse. Anche in questo caso possono essere responsabili alcuni farmaci, in particolare PPI, cortisonici, contraccettivi orali. Ma ancora più spesso la causa è da ricercare in una alimentazione errata, iperproteica o iperglucidica in particolar modo. Gli acidi grassi a catena corta che vengono prodotti, oltre ad avere un ruolo nel prevenire la

presenza di specie dannose, mantengono la funzionalità delle giunzioni serrate tra le cellule intestinali che regolano il passaggio di sostanze dal lume intestinale al torrente ematico, e da questo verso tutto il corpo. L'alterazione del microbiota compromette quindi la funzionalità delle giunzioni serrate ed espone al passaggio di microbi, sostanza dannose e tossiche, oltre che di allergeni, in modo incontrollato. Una simile alterazione si presenta anche nelle diete ricche in grassi che riducono per altro la presenza di linfociti T-regolatori esponendo più facilmente a stati infiammatori, contestualmente la presenza di batteri Gram-negativi incrementano la quota di tossine LPS che penetrano attraverso le giunzioni innescando stati infiammatori sistemici.

Al termine microbiota si associa il termine microbioma: questi due termini non sono tuttavia sinonimi e il microbioma individua la totalità del patrimonio genetico posseduto dal microbiota. Questa considerazione non è puramente formale, considerato che l'alimentazione modifica le specie presenti ma può anche indurre variazioni nell'espressione genica di questi ultimi, operando quindi modifiche nutrigenetiche e nutrigenomiche che a cascata influenzano l'ospite. Una dieta con grande presenza di grassi aumenta l'espressione genica coinvolta nella replicazione e motilità cellulare e nel trasporto di membrana, silenziando i geni attivi nel metabolismo di carboidrati e aminoacidi (Hildebrandt M. A., 2009).

4. INFLUENZE ALIMENTARI

Le reciproche interferenze dell'alimentazione sono enormi e facilmente intuibili partendo dal presupposto di impiego da parte del microbiota di numerose molecole indigeribili, introdotte con l'alimentazione umana, e usate come substrato di crescita. Un primo elemento problematico origina da una alimentazione sempre più carente di fibre in termini qualitativi e quantitativi, che provoca una ridotta diversità batterica. Non meno allarmante è, in ambito sportivo, una drammatica monotonia alimentare spesso originata da comportamenti ai limiti dell'ortoressia. Nel tentativo di controllare in modo spasmodico l'introito calorico e di micronutrienti, si determina un consumo selettivo di pochi alimenti che inducono (oltre a tutta una serie di altre ripercussioni anche di natura enzimatica, carenziale o come sommatoria di fisiologici contaminanti), una scarsa variabilità microbica che nel lungo periodo si ripercuote sulla salute dell'individuo.

Per meglio comprendere le variazioni indotte dall'alimentazione è importante partire dal presupposto che, pur in presenza di una enorme variabilità batterica in termini di ceppi, questi appartengono fondamentalmente a tre generi: *Bacteroides*, *Prevotella* e *Ruminococcus* (Arumugam M., 2011), alimentazioni specifiche possono favorire i ceppi appartenenti ad un genere rispetto ai ceppi di un genere differente in modo significativo, ad esempio una alimentazione vegana stretta ha una significativa predomi-

nanza del genere *Ruminococcus*, mentre una alimentazione più varia e tipicamente occidentale è caratterizzata dal genere *Bacteroides* e, poiché ogni differente enterotipo ha proprie peculiarità metaboliche (Gerardi V., 2016), è evidente come una dieta differente produca conseguenze diverse sul soggetto.

Ad essere importante non è solo quello che si introduce con l'alimentazione, ma anche le modalità di cottura, in particolar modo per quanto riguarda gli alimenti che contengono amido in grandi quantità. In questi casi la cottura migliora significativamente l'impatto col microbiota e il conseguente adattamento è perfino più repentino.

Anche le combinazioni alimentari adottate possono determinare riscontri differenti, ad esempio le carni rosse abbinate ad alimentazione ricca in grassi e zuccheri hanno un impatto negativo sul microbiota, incrementando le specie che poi, in presenza di L-carnitina, inducono la produzione di prodotti tossici e cardiotossici come la trimetilammina e l'ossido di trimetilammina (Kembra Albracht-Schulte, 2020). La relazione tra L-Carnitina e/o colina e produzione di TMAO (ossido di trimetilammina) microbiota-dipendente, è stata confermata da numerosi studi (Koeth R.A., 2014) individuando come, ad esempio, una alimentazione tipicamente vegana determina un assetto microbico molto meno incline alla produzione di TMAO anche in caso di supplementazione con L-carnitina. La produzione di TMAO è direttamente respon-



sabile di una serie di reazioni a cascata che dall'ossidazione delle placche ateromatose porta alla malattia cardiocircolatoria ed eventi come l'infarto acuto del miocardio, ed è ritenuto un fattore indipendente legato agli eventi cardiovascolari, al punto che i livelli sierici di TMAO sono un marker prognostico di mortalità a 5 anni (Tang W.H., 2014; Gerardi V., 2016).

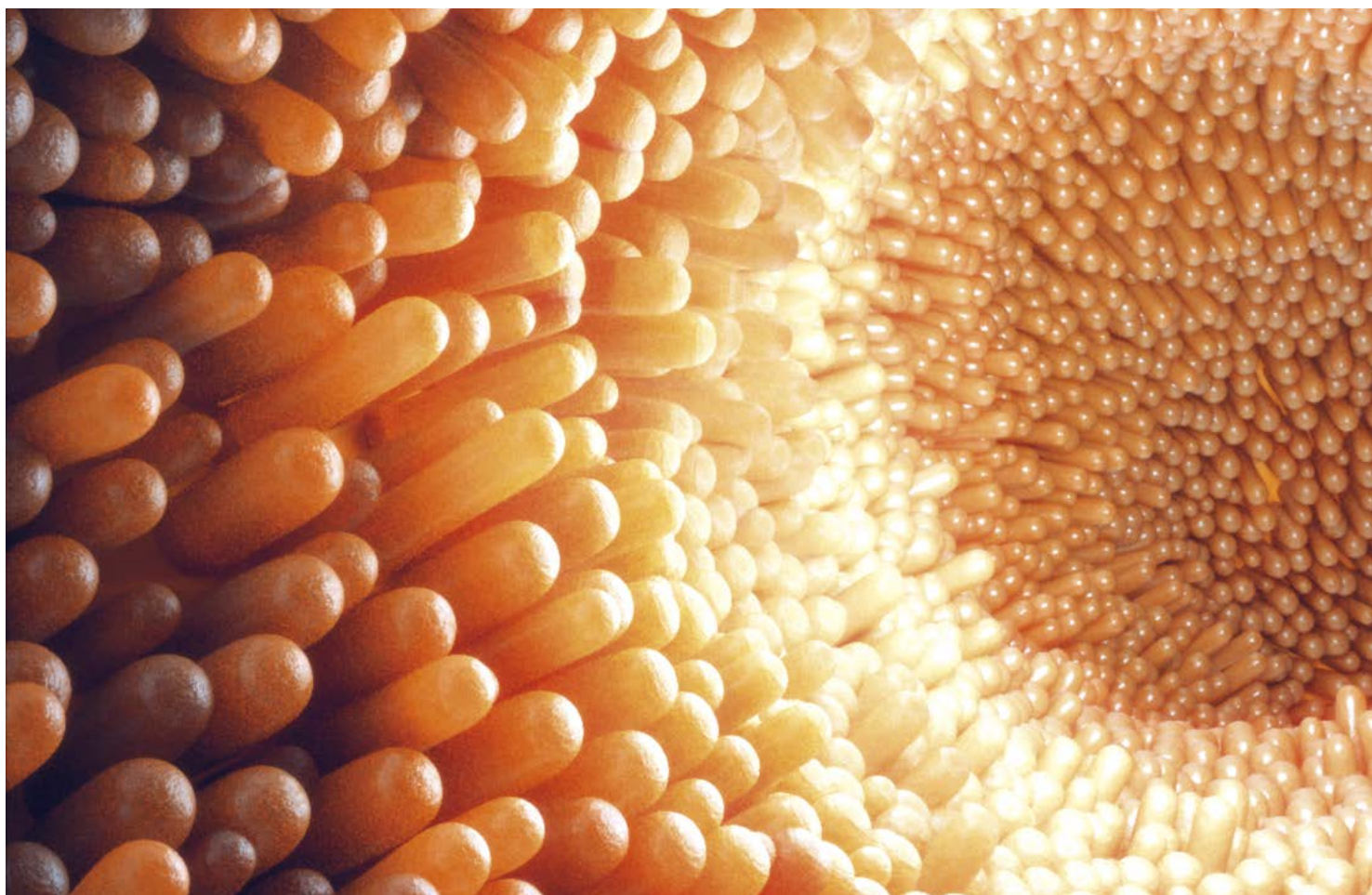
Al contrario l'approccio tipicamente chetogenico, con una drastica riduzione di carboidrati (5%), una moderata presenza proteica (15%), ed elevata espressione lipidica (80%), può indurre adattamenti nel microbiota tali da ridurre gli stati infiammatori intestinali, agendo sulle

cellule immunitarie (linfociti) di tipo proinfiammatorio (Qi Yan Ang, 2020), elemento determinante anche in rapporto a patologie autoimmuni.

Anche l'uso di prodotti con dolcificanti come il sucralosio, sono in grado in poche settimane di modificare il microbiota in modo disfunzionale. L'alimentazione è l'elemento che più di altri interferisce con la variabilità e il buon equilibrio microbico. Molti fitochimici hanno un ruolo modulatore di tipo positivo, per questo frutta e verdura stimolano elementi come la diversità. La vitamina D, e gli alimenti che la contengono, aumenta la presenza di Prevotella a discapito di Coprococcus e Bifidobacterium, la carenza di fi-

bre riduce i Bacteroides ovatus e l'Eubacterium rectae in favore di Enterobacteriaceae, Bacteroides caccae e Akkermansia muciniphila.

In termini di fitochimici, i polifenoli di cui è arcinata l'utilità e l'eterogeneità dei vantaggi prodotti, sono assorbiti e metabolizzati solo marginalmente dopo la loro introduzione, molto più efficiente è il loro metabolismo operato dal microbiota che in qualche modo è come se operasse da "attivatore" producendo i metaboliti secondari biologicamente attivi. Il microbiota influenza l'aspetto fenotipico del soggetto in rapporto alla sua alimentazione anche modulando l'assimilazione



energetica derivante dai pasti; è stato verificato in più di uno studio come l'alterato rapporto Firmicutes/Bacteroides, e in particolare la sovrappopolazione delle Prevotellaceae, favorisca la condizione di eccesso ponderale (Natividad J.M., 2013), pur senza naturalmente modificare il ruolo della sovralimentazione e sedentarietà.

Di fatto quindi il microbiota interferisce col valore nutrizionale degli alimenti condizionandone metabolismo e assimilazione, può interferire con l'espressione genica correlata al processo di metabolizzazione dei nutrienti, e i metaboliti derivanti dal suo ciclo nutritivo influenzano le attività cellulari umane.



Il microbiota è in grado di adattarsi molto rapidamente ai mutati stimoli indotti con l'alimentazione, e altrettanto rapidamente tornare alla condizione iniziale, ma rimane caratterizzato da quelli che sono gli stili alimentari predominanti e strutturati da parte del soggetto. Inoltre, sebbene la variazione dell'alimentazione possa favorire alcune specie batteriche rispetto ad altre, se nel soggetto alcune sono del tutto assenti, non sarà possibile stimolarne la crescita e l'intervento alimentare risulterà del tutto inutile allo scopo.

In linea generale, una dieta con grande presenza di proteine animali induce una propensione all'espressione dei Bacteroides rispetto ai Firmicutes mentre una di tipo vegetale esattamente il contrario, essendo i Firmicutes più efficienti nella fermentazione dei residui polisaccaridici e i Bacteroides bile-tolleranti. Anche in questo caso, come già descritto per il metabolismo della carnitina, l'impiego dei sali biliari come substrato di partenza, determina la produzione di acido desossicolico che sembrerebbe avere correlazione positiva con il carcinoma epatico.

I prodotti vegetali si rivelano pertanto estremamente utili sia nel favorire la diversificazione del microbiota che per la risposta derivante in termini di metaboliti prodotti, in accordo per altro con le più comuni linee guida sulla nutrizione. La presenza di fibre alimentari, oltre alle già citate peculiarità, promuove per mezzo del microbiota la sintesi di ormoni peptidici come il GLP-1 che riduce gli zuccheri circolanti nella fase post-prandiale stimolando l'insulina.

5. PROBIOTICI, PREBIOTICI, SINBIOTICI E POSTBIOTICI... E NON SOLO

L'impiego di probiotici è una pratica diffusa e consolidata: si tratta di introdurre (normalmente mediante alimenti fermentati) quantità più o meno elevate di batteri privi di rischi per l'essere umano e che possono anzi interagire positivamente con il microbiota residente con ripercussioni positive anche per quanto riguarda il sistema immunitario e il metabolismo. I batteri più frequentemente reperibili sono i lattobacilli e i bifidobatteri. Il loro impiego è largamente diffuso anche nella pratica clinica per circostanze come la gastroenterite acuta sostenuta da virus e batteri, e sebbene i dati della ricerca non siano sempre concordi in relazione ad un effetto diretto volto alla risoluzione dell'infiammazione gastrointestinale, molta più unanimità si incontra nell'impiego di prebiotici allo scopo di ripristinare quanto prima l'efficienza e l'integrità del microbiota residente.

Tuttavia, al momento sono in corso ricerche complesse per comprendere come i probiotici possano operare in situazioni che vanno dal Parkinson alla fibrosi cistica, passando per disordini metabolici e perfino l'autismo. Questo a significare quanto il microbiota possa potenzialmente influenzare ambiti complessi e apparentemente distanti dell'organismo.

Molti protocolli dedicati all'intervento di patologie infiammatorie intestinali di tipo cronico, come il morbo di Crohn e la rettocolite ulcerosa, si avvalgono dell'impiego di probiotici e, in alcuni



casi, è stato testato il trapianto di microbiota fecale proveniente da soggetti sani.

Tralasciando appositi integratori alimentari, gli alimenti fermentati come lo yogurt e non solo, sono una fonte di lattobacilli vivi che potrebbero avere ripercussioni interessanti sulla salute dell'uomo.

Resta da chiarire quanti di questi batteri siano in grado realmente di raggiungere il tratto intestinale superando la barriera gastrica, e lo facciano in numero adeguato da formare colonie stabili. Inoltre, sebbene le fonti alimentari siano tra le più importanti in relazione all'apporto di probiotici, lo stile di vita generale dell'individuo appare come una variabile determinante, assieme all'età, per la loro stabile collocazione ed efficacia. In tale direzione i batteri contenuti nello yogurt, nei formaggi fermentati, nel kefir, nei crauti, riescano a adattarsi con maggiore efficacia (Pasolli E., 2020).

I batteri intestinali svolgono un ruolo determinante per quanto attiene l'assorbimento di nutrienti, con ripercussioni non solo sotto il profilo dei macronutrienti, ma anche dell'apporto energetico e quindi nel determinare il bilancio quotidiano e le relative risposte ponderali (Basolo A., 2020).

In particolar modo diete restrittive paiono capaci di compromettere il buon funzionamento del microbiota, con ripercussioni sia riguardo l'efficienza nell'assorbimento calorico che nella produzione di metaboliti direttamente derivanti dal microbiota come il butirrato che ha un ruolo nel sistema di difesa dai patogeni e

incrementa anche la presenza di linfociti T-regolatori con azione antinfiammatoria. Il butirrato stimola anche la gluconeogenesi. Discorso differente riguarda i prebiotici, molecole di prevalente natura glucidica normalmente presenti negli alimenti, che non vengono coinvolte nel comune processo digestivo enzimatico del soggetto e divengono invece fonte di nutrimento per il microbiota residente. Il principio è quello di fornire prebiotici specifici che possano selettivamente favorire l'incremento e la presenza di specie batteriche.

È prevista anche l'introduzione di prodotti che contengono contemporaneamente dei batteri utili alla popolazione microbica intestinale e delle molecole che ne stimolino la crescita, in altri termini prebiotici e probiotici assieme. Questo genere di prodotti è definito **sinbiotico** e non, come spesso ed erroneamente riportato, simbiotico, poiché il termine fa riferimento alla sinergica azione e non alla simbiosi.

Su una ispirazione analoga, volta quindi a bypassare l'influenza diretta sul microbiota, ma conferire ugualmente vantaggi per l'ospite vi sono i postbiotici, ossia elementi che forniscono all'organismo direttamente i prodotti del metabolismo batterico.

Infine, è d'obbligo citare i paraprobiotici e gli psicobiotici. I paraprobiotici sono rappresentati da prodotti realizzati con probiotici inattivati, i quali avrebbero una capacità immunomodulante maggiore se somministrati dopo trattamento termico inattivante

che non come ceppi vivi. In particolare, la letteratura (Demont A., 2016) riporta il caso di uno specifico ceppo di *Lactobacillus paracasei* con queste peculiarità, capace di modulare l'espressione genica dell'ospite (che a questo punto definire ospite è improprio) con attività di tipo epigenetico e più precisamente relativo alla nutrigenomica.

Gli psicobiotici, di seguito meglio descritti, sono implicati nella produzione di segnali che modulano lo stato emotivo, e non solo, dei soggetti (Butler M.I., 2019).

Gravi stati di disbiosi sono trattati con il trapianto fecale: infatti nelle feci il microbiota prolifera e si conserva, ed è possibile prelevarlo da un donatore sano e in salute per trasferirlo in un paziente che necessita di trattamento. È una terapia frequente nei casi di colite ulcerosa e colite pseudomembranosa che non rispondono ad altra terapia.

Allo stesso modo, al fine di ridimensionare colonie batteriche residenti che se in sovrannumero potrebbero avere conseguenze sgradite o patologiche, sono stati impiegati dei batteriofagi, ossia virus che aggrediscono selettivamente i batteri. Nello specifico il loro impiego diretto a contrastare la popolazione di *Escherichia coli* ne ha ridotto la presenza aumentando di riflesso le popolazioni benefiche in un arco temporale di circa un mese, con ricadute positive sugli stati infiammatori (Febvre H.P., 2019).

ABSTRACT

The gut microbiota represents the set of microorganisms that colonize the human being, essential in the digestive process, in the correct immune system function, for chronic and autoimmune diseases prevention, and in mood regulation.

BIBLIOGRAFIA

1. Arumugam M. (2011), Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011;473:174-80.
2. Audrey Demont, BS et. al. (2016) Live and heat-treated probiotics differently modulate IL10 mRNA stabilization and microRNA expression, *journal of allergy and clinical immunology*, Volume 137, ISSUE 4, P1264-1267.e10, April 01, 2016
3. Basolo, A., Hohenadel, M., Ang, Q.Y. et al. (2020) Effects of underfeeding and oral vancomycin on gut microbiome and nutrient absorption in humans. *Nat Med* 26, 589–598 (2020).
4. Butler MI, Sandhu K, Cryan JF, Dinan TG. (2019) From isoniazid to psychobiotics: the gut microbiome as a new antidepressant target. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2019 Mar 2;80(3):139-145.
5. Febvre, H.P.; Rao, S.; Gindin, M.; Goodwin, N.D.M.; Finer, E.; Vivanco, J.S.; Lu, S.; Manter, D.K.; Wallace, T.C.; Weir, T.L. (2019) PHAGE Study: Effects of Supplemental Bacteriophage Intake on Inflammation and Gut Microbiota in Healthy Adults. *Nutrients* 2019, 11, 666.
6. Gerardi V., et al. (2016) ; Il legame tra il microbiota intestinale e le patologie cardiovascolari, *G Ital Cardiol* 2016;17(1):11-14
7. Guarner F. (2006) Prebiotics and mucosal barrier function. *J Nutr* 2006;136:2269; author reply 70-1.
8. Hildebrandt M. A. et. al (2009): High-fat diet determines the composition of the murine gut microbiome independently of obesity; *Gastroenterology*, 2009 Nov;137(5):1716-24.e1-2.
9. Kembra Albracht-Schulte et. al. (2020), Systematic Review of Beef Protein Effects on Gut Microbiota: Implications for Health, *Advances in Nutrition*, nmaa085
10. Koeth R.A., Levison BS, Culley MK, et al. (2014) gamma-Butyrobetaine is a proatherogenic intermediate in gut microbial metabolism of L-carnitine to TMAO. *Cell Metab* 2014;20:799-812.
11. Masella R. (2019), Microbiota nel determinismo delle patologie e interazione con i farmaci: il ruolo dell'alimentazione nella modulazione del microbiota; atti del convegno della Società Italiana di Medicina di Prevenzione e degli Stili di vita: 5-6-7 luglio 2019
12. Natividad JM, Verdu EF. (2013) Modulation of intestinal barrier by intestinal microbiota: pathological and therapeutic implications. *Pharmacol Res* 2013;69:42-51.
13. Pasolli, E., De Filippis, F., Mauriello, I.E. et al. (2020) Large-scale genome-wide analysis links lactic acid bacteria from food with the gut microbiome. *Nat Commun* 11, 2610 (2020).
14. Qi Yan Ang; Margaret Alexander; John C. Newman et. al. (2020); Ketogenic Diets Alter the Gut Microbiome Resulting in Decreased Intestinal Th17 Cells; *cell press journal*, Volume 181, ISSUE 6, P1263-1275.e16, June 11, 2020
15. Tang WH, et. al (2014) Prognostic value of elevated levels of intestinal microbe-generated metabolite trimethylamine- N-oxide in patients with heart failure: refining the gut hypothesis. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1908-14.
16. Piggitt, J. (2020). What Is Physical Activity? A Holistic Definition for Teachers, Researchers and Policy Makers. *Frontiers*; vol. 2, article 72, doi: 10.3389/fspor.2020.00072.
17. Shorten, A., Smith, J. (2017). Mixed methods research: expanding the evidence base. *Evidence Based Nursing*, 20,3, 74-75.
18. Xyrichis, A. (2020). Interprofessional science: An international field of study reaching maturity. *Journal of Interprofessional Care*, 34(1), 1-3. <https://doi.org/10.1080/13561820.2020.1707954>
19. Vivanet, G. (2013). Evidence Based Education: un quadro storico, *Form@re*, 2,13, 41-51.
20. Williams, S.J. & Kendall, L.R. (2007). A profile of sports science research (1983-2003). *Journal of Science and Medicine in Sport*, 10, 193-200.

