



VADEMECUM DI NUTRIZIONE CLINICA

# **MICROBIOTA E PATTERNS ALIMENTARI**

GESTIONE NUTRIZIONALE

[NCPODCAST.NET](http://NCPODCAST.NET)

A cura di  
dr.ssa Ricciardi Jole [riccjole@gmail.com](mailto:riccjole@gmail.com)  
dr.ssa Lazzaris Silvia

Luglio 2023

# INDICE

1. **Introduzione**
2. **Ruolo e funzioni del microbiota**
3. **Composizione nel corso della vita**
4. **Eubiosi e disbiosi**
5. **Da cosa è influenzato il microbiota?**
6. **Microbiota e cancro**
7. **Bibliografia**

## INTRODUZIONE

Il “microbiota” è l’insieme dei microorganismi presenti in vari distretti dell’organismo umano, come cavità orale, vie aeree superiori, tratto genito-urinario, pelle ma, soprattutto, tratto gastrointestinale. Il microbiota intestinale è il più rilevante in quanto direttamente correlato allo stato di salute (quindi a varie patologie) e dunque è a quello a cui, più specificamente, ci riferiremo in questa trattazione. (1)

## **RUOLO E FUNZIONI DEL MICROBIOTA**

Il numero di cellule microbiche che costituiscono il microbiota è molto variabile, comunque si ritiene sia pari al numero di cellule umane o addirittura più elevato. Il contenuto genetico dei microorganismi, invece, prende il nome di “microbioma” ed è 100/200 volte superiore a quello delle cellule umane.(1)

Grazie a questo enorme patrimonio di geni il microbiota intestinale svolge un ruolo cruciale sullo stato di salute, in quanto coinvolto nel mantenimento dell’integrità della barriera intestinale e importante per la sua azione protettiva da patogeni esogeni. Inoltre è determinante per la maturazione del sistema immunitario intestinale, modula la risposta immunitaria ed esercita funzioni metaboliche fondamentali. (3,5) Ne consegue che variazioni nella composizione e nell’espressione genica del microbiota intestinale siano associate al rischio di insorgenza e alla progressione di svariate patologie (allergie, malattie metaboliche, oncologiche, neurodegenerative e neuro-infiammatorie croniche).(5)

Oltre a ciò, varie evidenze mostrano che il microbiota possa influenzare aspetti cruciali della crescita, sviluppo e invecchiamento. (5)

Si è ampiamente dimostrato, inoltre, che la dieta seguita è un fattore determinante nel modulare il microbiota. (5)

## COMPOSIZIONE NEL CORSO DELLA VITA

Nella composizione del microbiota si individuano soprattutto i batteri (che ne costituiscono il 90%), ma sono presenti anche virus, funghi, archaea e protozoi. Siamo in ogni caso lontani dal conoscerla perché è presente una variabilità interindividuale e delle modifiche nel corso della vita, in funzione di fattori genetici, età, dieta, stile di vita, farmaci assunti (inclusi gli antibiotici) e altri fattori ambientali. (1,3,5)

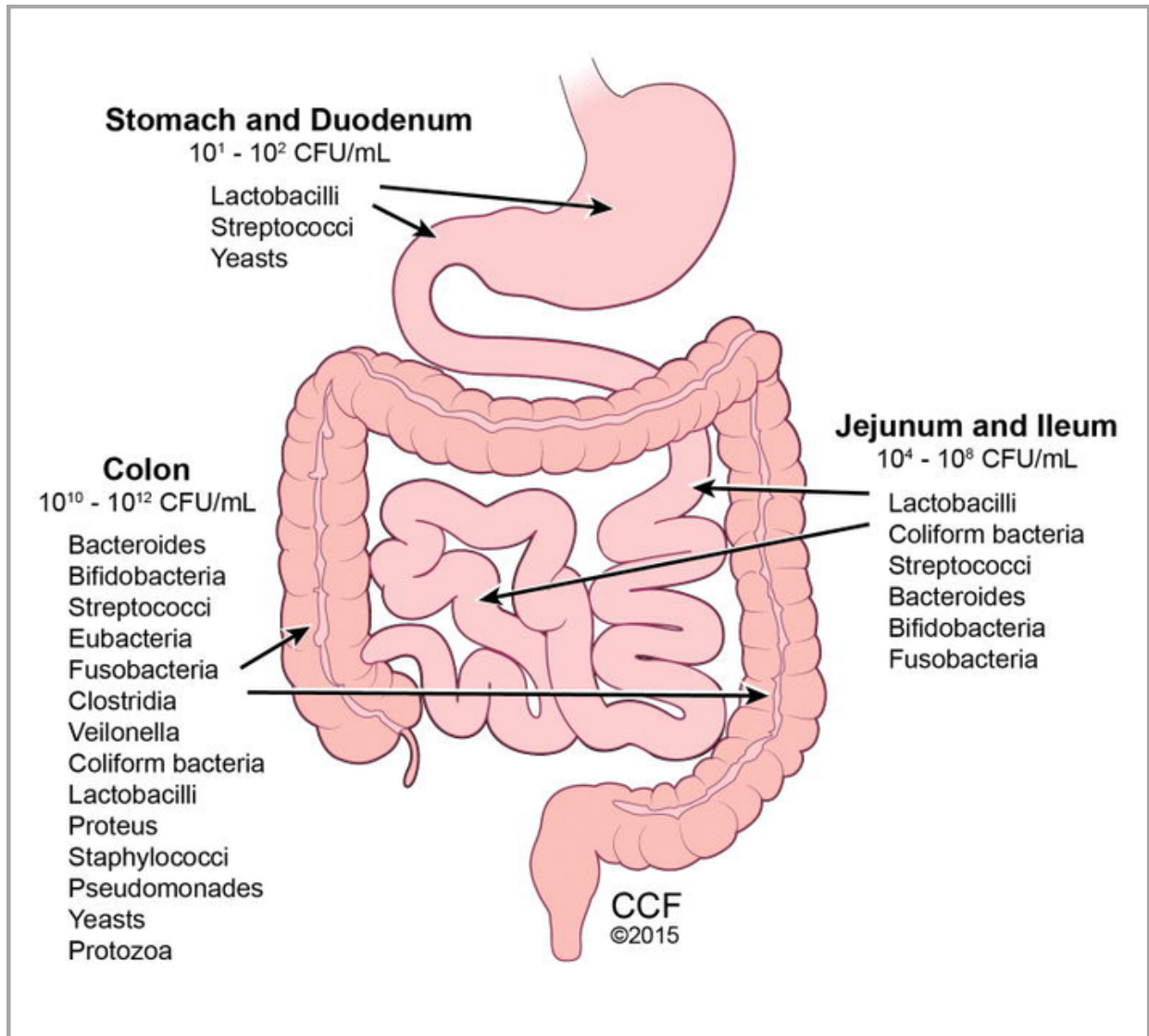
Anche circa il numero di specie riconosciute di batteri, funghi, virus e archaea non c'è alcuna certezza: alcuni studi riportano 250 specie, altri arrivano fino a più di 2000, sempre per l'estrema variabilità interindividuale. I batteri, comunque, costituiscono la categoria più presente e, volendoli classificare, si ritiene che ne siano presenti 5 phyla, cioè Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Verrucomicrobia. (13)

Il phylum più esteso è quello dei FIRMICUTES che rappresenta circa il 65% (infatti alcuni indicano dal 60 all' 80%) tra cui i più importanti sono i generi Clostridium, Ruminococcus ed Eubacterium. (1,3)

I BACTEROIDETES, invece, rappresentano il 23% (dal 20 al 40%) e di essi i più numerosi sono i Bacteroides e i Prevotella. (1,3)

Gli ACTINOBACTERIA sono presenti per circa il 5% e di essi il più rappresentato è il genere Bifidobacterium.(1)

Sono certamente meno numerosi, ma si trovano anche i



Distribuzione e differenziazione del microbiota gastrointestinale in un soggetto sano lungo tutto il tratto dell'apparato. Tale distribuzione è indicativa e può variare da un soggetto all'altro nonostante sia presente una condizione di salute.

Cresci et al. The Gut Microbiome: What we do and don't know. Nutr Clin Pract. 2015 December; 30(6): 734-746

PROTEOBATTERI che presentano lipopolisaccaridi (LPS) nella membrana esterna, dei quali alcuni esempi sono l'Escherichia Coli o l'Helicobacter Pylori. (1)

Circa i VERRUCOMICROBIA, infine, l'unica specie presente è Akkermansia Muciniphila. (1)

Il microbiota intestinale è una struttura dinamica, in continua comunicazione con l'ambiente e con la situazione generale dell'organismo. Inoltre avviene un'importante interazione tra i vari microorganismi, per la quale alcuni di essi possono influenzare altre specie presenti anche producendo composti antimicrobici che ne inibiscono la crescita (un esempio è rappresentato dalle batteriocine prodotte da generi di Lactobacillus e di Bifidobacterium che influenzano negativamente l'insediamento di Listeria monocytogenes o di Clostridium perfringens). (1)

Come si è detto si hanno cambiamenti della composizione del microbiota anche nel corso della vita. Inoltre bambini nati da parto naturale sviluppano comunità microbiche simili al microbiota vaginale della madre (come Lactobacillus, Prevotella...) mentre bambini nati con parto cesareo sono caratterizzati da comunità microbiche simili a quelle della superficie epidermica (come Staphylococcus...). L'allattamento materno, successivamente, comporta ulteriori modifiche sia per contatto con la cute materna sia in funzione dei batteri dell'intestino della madre (Lactobacillus o Bifidobacterium) che pervengono al neonato tramite un percorso entero-mammario. Con lo svezzamento e quindi l'introduzione di cibi solidi, il microbiota intestinale diventa

sempre più simile a quello dell'età adulta, caratterizzato da una composizione sempre più complessa e con una varietà di specie elevata, anche se la maggior parte dei batteri presenti appartengono ai soli 2 phyla citati poco fa, cioè Firmicutes e Bacteroidetes che costituiscono oltre il 90% dell'ecosistema microbico intestinale adulto. Con l'avanzare dell'età, soprattutto nei soggetti fragili, si osserva un microbiota intestinale proinfiammatorio, con una diminuzione della biodiversità ed un incremento dei patobionti. (5)

La maggiore o minore presenza di un tipo di microorganismi conduce alla classificazione in 3 enterotipi: enterotipo 1 (con più Bacteroides e meno Prevotella); enterotipo 2 (con meno Bacteroides e più Prevotella); enterotipo 3 (con prevalenza di Ruminococcus). (1,3)

Solitamente le osservazioni sui cambiamenti del microbiota si fanno valutando il rapporto Firmicutes/Bacteroidetes che è considerato un marker della dinamica del microbiota. (3)

L'Istituto Superiore di Sanità valuta se il microbiota di un individuo è sano o no guardando il numero totale di microorganismi, la diversità tra le varie specie e il rapporto tra le specie considerate "buone" e quelle "cattive". (6)

Per conoscere più approfonditamente il microbiota intestinale umano, si può condurre un'analisi delle feci, in cui si effettua in particolare il sequenziamento delle regioni ipervariabili del gene 16S rRNA batterico e in tal modo sapremo la composizione, conoscendo Phylum, Famiglia e Genere o Specie dei microbi presenti. (5)



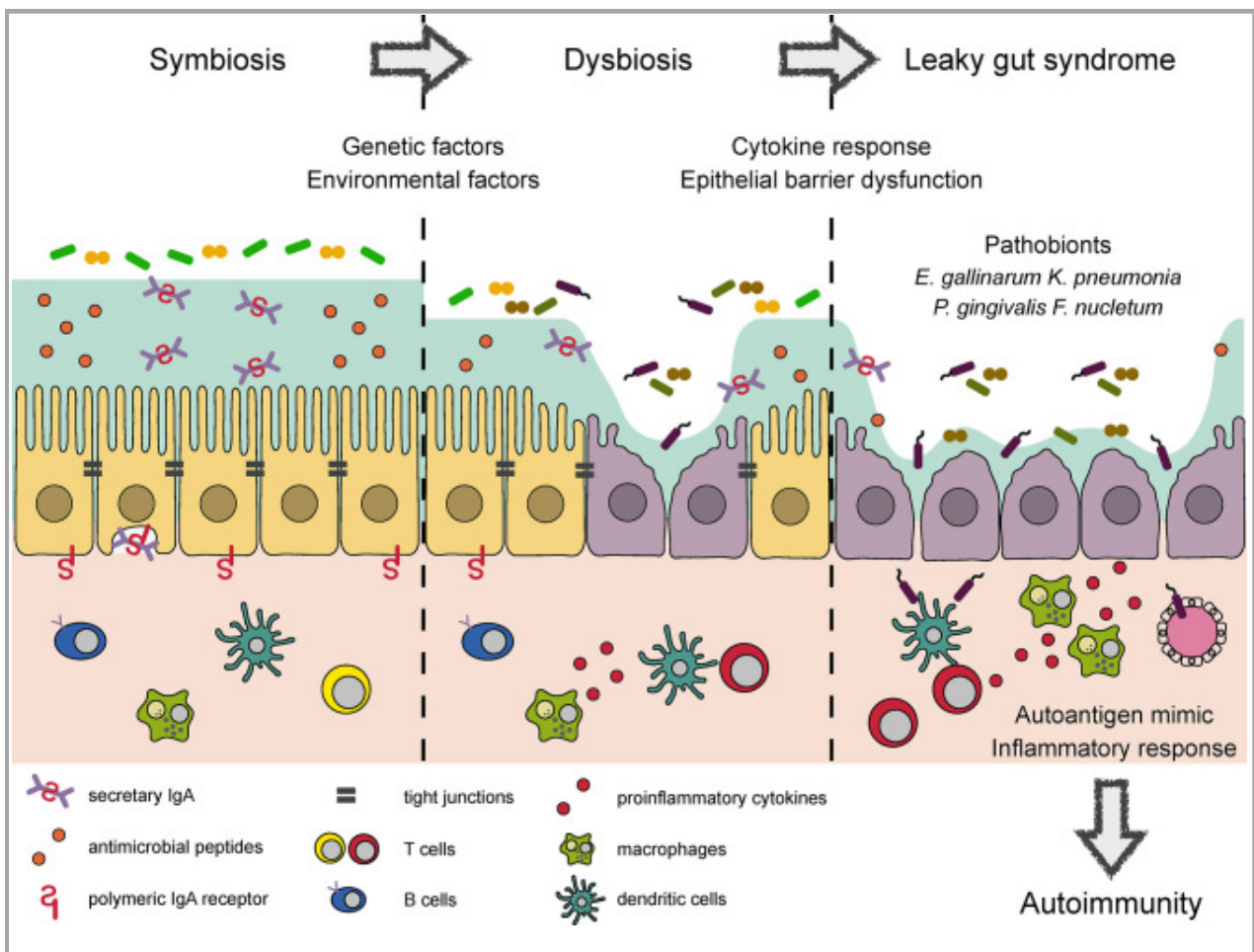
## EUBIOSI E DISBIOSI

Per eubiosi si intende lo stato fisiologico favorevole, salutare del microbiota intestinale, mentre per disbiosi si intende la perdita di questo equilibrio. (1,3,5)

In condizioni di eubiosi il microbiota intestinale svolge funzioni essenziali per la salute per sé e per l'organismo che lo ospita:

- è coinvolto nell'estrazione di energia dal cibo. (2,3)
- porta alla produzione di acidi grassi a catena corta (SCFA) che agiscono come molecole di segnalazione locali e sistemiche. Gli SCFA, principalmente acetato, propionato e butirato sono metaboliti microbici derivanti dalla fermentazione di polisaccaridi complessi, come amidi resistenti e fibre alimentari, e giocano un ruolo chiave nel mantenimento dell'omeostasi metabolica e immunologica. (1,5)
- influenza il metabolismo di aminoacidi come il triptofano, molecola importante per il metabolismo di serotonina, melatonina e chinurenina, modulando l'asse microbiota-intestino-cervello. (1,2)
- è importante per la sintesi di alcune vitamine, come la vitamina K e di molte vitamine del complesso B, come tiamina, folati, biotina, riboflavina e acido pantotenico. (1,2,3)
- è coinvolto nella degradazione di polifenoli. (1)
- è essenziale per l'eliminazione xenobiotica.(1)
- è importante per il metabolismo degli acidi biliari. (1)

Tutte queste sostanze prodotte presentano un'interazione bidirezionale con il microbiota intestinale, nel senso che si influenzano a vicenda, determinando così anche la stessa composizione del microbiota. (1) Anche tra microbiota intestinale e sistema immunitario si osservano interazioni bidirezionali con influenze reciproche.



Risposte autoimmuni indotte da disbiosi e LGS (Sindrome dell'intestino permeabile).

Kinashi Y and Hase K (2021) Partners in Leaky Gut Syndrome: Intestinal Dysbiosis and Autoimmunity. *Front. Immunol.* 12:673708

Questa relazione fornisce potenziali benefici all'ospite nella regolazione delle funzioni immunitarie e nella formazione della barriera intestinale e questa interazione, in caso di disbiosi, può danneggiare la barriera intestinale e quindi avere degli effetti pro-infiammatori sistemici.(1)

Relativamente ad alcuni ceppi antinfiammatori, si è visto che *Akkermansia muciniphila*, appartenente al phylum VERRUCOMICROBIA, citato prima, è un ceppo che costituisce il 3-5% del microbiota totale adulto ma è molto importante in quanto abita il muco intestinale e migliora l'integrità della barriera intestinale aumentando la produzione di mucina ed è correlato con magrezza, sensibilità all'insulina e ridotta infiammazione, oltre a ridurre la permeabilità intestinale aumentando l'espressione di proteine a giunzione stretta come l'occludina. Altri ceppi batterici con proprietà anti-infiammatorie sono le specie più correlate alla produzione di SCFA e cioè *Akkermansia*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus*, *Clostridium* ed altri. I Bifidobatteri sono segnalati anche per la loro capacità di mantenere l'integrità dei microvilli intestinali, produrre citochine anti-infiammatorie, causare la maturazione di cellule immunitarie, stimolare la secrezione di IgA e avere proprietà antiossidanti. (3)

Nella disbiosi intestinale si realizza l'inverso di quanto abbiamo detto e quindi si osserva la perdita dei microorganismi salutari (principalmente i produttori di SCFA) e l'aumento di quelli patogeni, con associate patologie intestinali ma anche sistemiche. Infatti il microbiota influenza anche organi distanti dal tratto gastrointestinale, come fegato o pancreas e si è

detto che ha un ruolo centrale nell'asse microbiota-intestino-cervello. Quindi la disbiosi può contribuire allo sviluppo di condizioni patologiche quali disturbi metabolici, obesità, diabete, malattie neurodegenerative, malattie infiammatorie, autoimmuni e oncologiche. (1,3,4,5)

Si parla sia di disbiosi tassonomica (quando si verifica una ridotta diversità microbica) sia di disbiosi metabolica (quando il microbiota alterato comporta un'alterazione nei metaboliti prodotti). In entrambi i casi si realizzano ripercussioni negative per la salute dell'ospite. (1,5) La manifestazione più preoccupante consiste nella abbondanza del lipopolisaccaride (LPS) o "endotossina" (che è un componente della membrana esterna dei batteri Proteobacteria come l'Escherichia Coli) e addirittura nella sua presenza nel sangue. Infatti il LPS è associato all'infiammazione cronica. (1,3)

Nella disbiosi si osserva l'aumento del rapporto Firmicutes/Bacteroidetes e sono stati caratterizzati i profili del microbiota in patologie come IBS, morbo di Crohn, coliti ulcerose, obesità, disfunzioni epatiche non alcol-correlate, diabete di tipo 1 e 2, ma anche di altre patologie come disordini dello spettro autistico, sclerosi multipla, patologie neurodegenerative e malattie oncologiche. (5)

Esistono anche dei test in letteratura che misurino l'indice di disbiosi, ma l'interpretazione andrebbe effettuata caso per caso, mentre sarebbe importante, sia a livello pediatrico che per l'adulto o l'anziano, individuare dei marker di patologia e proporre delle strategie preventive personalizzate e si sta ancora lavorando per ottenere questo obiettivo. (5)

# DA COSA E' INFLUENZATO IL MICROBIOTA?

Abbiamo già detto che il microbiota si modifica in funzione di fattori genetici, età, dieta, stile di vita e farmaci assunti, in particolare antibiotici. (3) Vediamone alcuni.

## **ABITUDINI ALIMENTARI**

E' stato osservato che, in seguito allo svezzamento, il microbiota dei bambini africani è molto più ricco di Bacteroidetes, rispetto a quello dei bambini italiani e che presenta varie specie, più adatte di altre a liberare energia dal cibo vegetale (che rappresenta il costituente principale della dieta dei bambini africani). In seguito a questo e a successivi studi, si è confermato che le abitudini alimentari influenzano moltissimo il microbiota. (5) Riguardo i tempi necessari per tali cambiamenti, le evidenze mostrano che piccole variazioni sulla dieta per un lungo periodo hanno un ampio effetto sul microbiota, ma anche che modifiche radicali nel regime alimentare conducono nel giro di pochi giorni ad un nuovo profilo del microbiota. Addirittura alcuni studi mostrano che bastino 24 ore. (2,5) Molti studi sono stati effettuati mettendo a confronto la dieta occidentale (WD) con la dieta mediterranea (MD) e analizzando la dieta a base vegetale e la dieta chetogenica. (1,2)

### Dieta occidentale

La dieta occidentale prevede alimenti ultra elaborati, è povera di

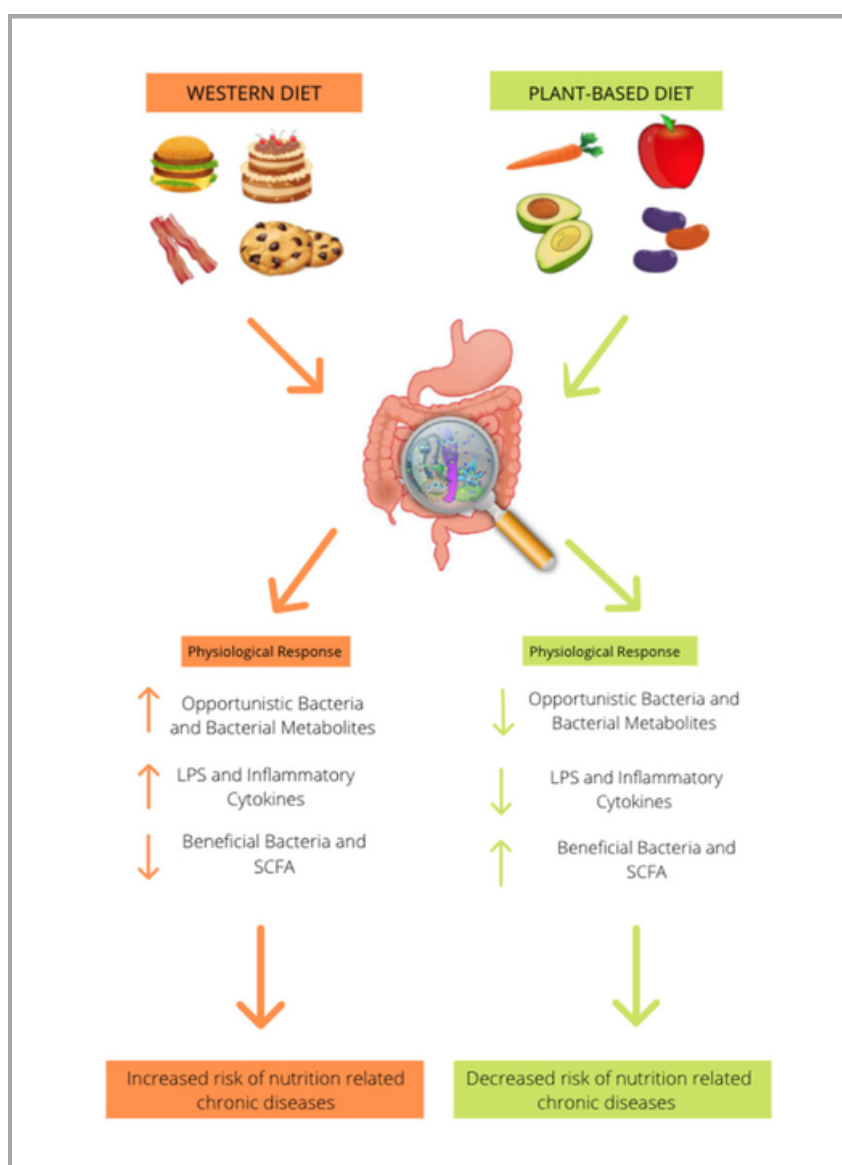
di fibre, presenta pochi micronutrienti, troppi cereali raffinati e zuccheri, grassi di bassa qualità con rapporto omega 6/omega 3 troppo alto, sale, dolcificanti, troppa carne rossa e lavorata. (1,2)

Le conseguenze sul microbiota sono: aumento dei batteri opportunisti e diminuzione dei batteri benefici, Firmicutes aumentati e Bacteroidetes ridotti (quindi aumento del rapporto tra loro), sistema immunitario meno efficiente, diminuzione della produzione di SCFA, effetti dannosi sulla barriera intestinale con aumento della sua permeabilità, aumento dei lipopolisaccaridi (LPS) forse proprio in seguito all'aumento della permeabilità intestinale, inoltre presenza dei LPS nel sangue e quindi endotossiemia, con infiammazione locale e successivamente sistemica e cronica. Concludendo possiamo dire che è una dieta collegata a infiammazione cronica, malattie metaboliche, obesità, insulinoresistenza e quindi diabete di tipo 2. (1,2)

### Dieta a base vegetale

Si tratta di una dieta ricca di cereali integrali, frutta e verdura. In seguito alla adesione ad essa si ottengono: cambiamento della composizione del microbiota con riduzione dei batteri opportunisti, aumento della produzione di SCFA, riduzione della presenza di LPS e di infiammazione. Si riducono, così, anche il rischio di obesità e di diabete di tipo 2. Ancora una volta si osserva che il microbiota di bambini africani, che seguono una dieta prevalentemente vegetale, presenta più numerosi Prevotella e Bacteroides (infatti Prevotella è associato a diete a base vegetale ed ha dimostrato di avere i più potenti effetti

antiinfiammatori, seguito da Bacteroides, che ha un effetto minore) e meno Firmicutes oltre a una maggiore produzione di SCFA rispetto ai bambini europei. (2)



Effetti sul microbiota di una "dieta occidentale" ricca di grassi, ricca di zuccheri trasformati e povera di fibre e una dieta a base vegetale.

Beam,A.,et al, "Effect of Diet and Dietary Components on the Composition of the Gut Microbiota", in *Nutrients*, 2021 Aug 15;13(8):2795. doi: 10.3390/nu13082795.

### Dieta mediterranea (MD)

La dieta mediterranea è ricca di alimenti vegetali, povera in proteine animali, presenta polifenoli, grassi di alta qualità (cioè MUFA = acidi grassi monoinsaturi e PUFA = acidi grassi polinsaturi, ad alto contenuto in omega tre, mentre risulta povera di grassi saturi), ricca di micronutrienti come vitamine e oligoelementi e di fibre alimentari. Soprattutto le fibre presentano proprietà benefiche nel mantenimento dell'eubiosi del microbiota intestinale e dei suoi metaboliti e, con la dieta mediterranea, il microbioma è più diversificato rispetto a chi segue una dieta occidentale, insieme alla maggiore integrità della barriera intestinale e alla tolleranza immunitaria. Il rapporto Firmicutes /Bacteroidetes risulta meno elevato, sono maggiormente presenti gli SCFA e si osservano meno malattie infiammatorie croniche, come diabete di tipo 2. (1,2)

### Dieta chetogenica

Secondo vari studi, la dieta chetogenica potrebbe combattere l'infiammazione e ridurre la resistenza all'insulina, quindi potrebbe rappresentare un approccio terapeutico per diminuire infiammazione e malattie autoimmuni. (2)

In conclusione, la dieta è il principale modulatore tra microbiota intestinale e sistema immunitario. Le NCD (malattie non trasmissibili), molto diffuse nel nostro tempo, come sindrome metabolica obesità, diabete di tipo 2, malattie cardiovascolari e alcuni tipi di cancro, condividono tutte un "disturbo infiammatorio" con funzioni immunitarie compromesse spesso accompagnate da alterazioni del microbiota intestinale. La dieta può modulare questa diafonia



tra sistema immunitario e microbiota. (1,2) La ricerca recente mostra che l'adozione di una dieta a base vegetale come intervento dietetico terapeutico, ha effetti benefici sul microbioma dell'ospite, contribuendo a ridurre l'infiammazione, migliorare la sensibilità all'insulina e quindi ridurre il rischio di diabete di tipo 2, promuovere l'equilibrio energetico ottimale e dunque combattere le malattie croniche associate ad una infiammazione di basso grado. (2) Purtroppo, però, sono necessari ULTERIORI STUDI per comprendere appieno in che modo la dieta a base vegetale influenzi il microbioma intestinale per tutte le popolazioni. (2)

### **STILE DI VITA**

L'attività fisica riduce infiammazione e stress ossidativo e si è dimostrato che influenza anch'essa il microbiota con aumento della biodiversità e con un aumento di batteri benefici come Akkermansia. Viceversa molto stress e carenza di sonno conducono più facilmente ad una situazione di disbiosi. Inoltre l'esposizione ad alcuni ambienti occupazionali o zone di residenza hanno influenza nella composizione del microbiota, per esempio chi vive in zone urbane occidentali presenta microbi con più geni coinvolti nella detossificazione di xenobiotici (come conservanti alimentari o sottoprodotti del petrolio) o nella resistenza ad antibiotici (usati nell'uomo ma anche negli allevamenti e quindi negli alimenti consumati) di quanti siano presenti in chi vive in zone rurali. (5)

### **QUANTITA' DEI NUTRIENTI ASSUNTI**

Gli studi effettuati mostrano che soprattutto in età pediatrica e

in età senile, la sottanutrizione, il digiuno e la nutrizione parenterale totale, possono sbilanciare la configurazione del microbiota verso un profilo pro-infiammatorio. (5)

### **TERAPIA ANTIBIOTICA**

Le evidenze suggeriscono che, soprattutto tra i bambini o tra gli anziani, la terapia con antibiotici sopprime sia specie benefiche che patogene, quindi provoca squilibrio del microbiota. (5)

## **MICROBIOTA E CANCRO**

Un microbiota salutare può influenzare il cancro su tre fronti (4): la prevenzione oncologica, il potenziamento dei trattamenti oncologici, la riduzione degli effetti collaterali dei trattamenti.

### Prevenzione oncologica

I batteri interagiscono con diversi componenti del microambiente tumorale che può promuovere il cancro. In particolare uno stato infiammatorio cronico predispone all'insorgenza dei tumori, soprattutto di alcuni tipi, come il melanoma o quelli a stomaco, colon, pancreas, polmone, rene, fegato. Per esempio si è osservata la relazione tra colonizzazione da *Helicobacter pylori* e gastrite e cancro gastrico. (4,6)

Per ridurre il rischio oncologico potrebbe essere utile, dunque,

modificare il microbiota agendo sulla dieta. In tal modo si può regolare varietà e abbondanza relativa dei microorganismi che colonizzano l'intestino e che a loro volta, influenzano il sistema immunitario con conseguente diminuzione del fenomeno dell'infiammazione. (6)

### Potenziamento dei trattamenti oncologici

Diversi studi mostrano che un microbiota salutare migliora l'efficacia dei chemioterapici più in uso. Inoltre, poichè il microbiota ha effetto sulle cellule immunitarie, si ottiene anche un aumento dell'efficacia dell'immunoterapia nei tumori. Infatti si è dimostrato che gli SCFA, in particolare pentanoato e butirrato, potenziano l'immunoterapia e che un microbiota salutare migliora gli effetti degli ICI (inibitori del checkpoint immunitario). Viceversa batteri patogeni possono diminuire l'efficacia delle terapie contro il cancro. (4,7)

### Riduzione degli effetti collaterali dei trattamenti

Si è dimostrato che modificando il microbiota si può ottenere una diminuzione degli effetti collaterali delle terapie riducendo, quindi, le complicanze del trattamento, pur avendo la stessa risposta terapeutica. (4,7)

Purtroppo dobbiamo ancora evidenziare i limiti dell'attuale ricerca sulla relazione microbiota/cancro. (4)

Infatti possiamo dire che il microbiota ideale non esiste perchè ciascun essere umano ha il proprio, e dipende da tutti i fattori elencati precedentemente (genetica, luogo in cui si vive, tipo di parto, allattamento, dieta, abitudini di vita...). (6)

Ne consegue che i risultati contrastanti che si ottengono sono dovuti probabilmente proprio alle variazioni interindividuali nel microbiota ed è difficile anche valutare i benefici clinici del trattamento con probiotici. (4)

Certamente sono da sottolineare l'impegno per sfide e prospettive future, per esempio si auspica l'uso di batteri come marcatori diagnostici o prognostici per il cancro, con test diagnostici non invasivi, l'individuazione di batteri specifici utili etc. (4)

La conclusione è che svelare i legami tra batteri e tumori e i meccanismi sottostanti è il fulcro di un'intensa ricerca in questo momento, anche perché i progressi nella tecnologia di sequenziamento rappresentano un gran risultato, ma ancora i limiti della ricerca attuale ostacolano le applicazioni cliniche delle terapie batteriche e ancora serve una convalida attraverso modelli preclinici e studi clinici, per una comprensione più completa del fenomeno. (4)

## BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

- 1) García-Montero, C., et al., "Nutritional Components in Western Diet Versus Mediterranean Diet at the Gut Microbiota-Immune System Interplay. Implications for Health and Disease", in *Nutrients*, . 2021 Feb 22;13(2):699. doi: 10.3390/nu13020699.
- 2) Beam,A.,et al., "Effect of Diet and Dietary Components on the Composition of the Gut Microbiota", in *Nutrients*, 2021 Aug 15;13(8):2795. doi: 10.3390/nu13082795.
- 3) Malesza, I. J., et al., "High-Fat, Western-Style Diet, Systemic Inflammation, and Gut Microbiota: A Narrative Review", in *Cells*, 2021 Nov14;10(11):3164. doi10.3390/cells10113164.
- 4) Cheng, W. Y., et al., "The role of gut microbiota in cancer treatment: friend or foe?", in *Gut*, 2020 Oct;69(10):1867-1876. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321153. Epub 2020 Aug 5.
- 5) [www.salute.gov.it](http://www.salute.gov.it): Ministero della Salute- Consiglio Superiore di Sanità - Sezione III "Il Microbiota umano: dalla ricerca alle applicazioni cliniche. Raccomandazioni e Linee di indirizzo-GIUGNO 2018
- 6) [www.airc.it](http://www.airc.it): "Lo sai che...il microbiota intestinale può influenzare l'esito delle terapie?" - Ultimo aggiornamento: 9 giugno 2022
- 7) [www.airc.it](http://www.airc.it): "Microbiota e cancro, una relazione a tutto tondo" - Ultimo aggiornamento: 6 settembre 2021

