

ASSE INTESTINO CERVELLO

Che cosa sappiamo
e quali sono le prospettive future



Editore
Clorofilla srl
editoria scientifica



In collaborazione con

Publishing director
Massimo Barberi

Art Director
Stefania Maffoni

Con la collaborazione di
Rosanna Feroldi

Redazione
Lisa Trisciunglio

Direzione e redazione
Clorofilla srl
editoria scientifica
Via Podgora 12A, 20122 Milano
Tel 02 39523784
www.clorofillaweb.it
Iscrizione al ROC n. 25358

Stampa
Faenza Printing Spa
Via Vittime Civili di Guerra, 35
48018 Faenza (RA)

Copyright © 2022
Questa pubblicazione è protetta da copyright. Tutti i diritti sono riservati. Sono vietate la riproduzione e l'archiviazione in qualsiasi forma e qualsiasi mezzo elettronico, compresa la fotocopiatura, senza autorizzazione scritta dell'Editore.

Immagine di copertina di Adobe Stock: VectorMine.
Immagini interne di Adobe Stock: Sergey Tarasov, L.Darin, pikovit, merklicht.de, Veronica,.

Nota dell'Editore
La realizzazione di questa pubblicazione è stata effettuata con la massima accuratezza.

Ciò nonostante, l'Editore non è responsabile per errori, omissioni e/o inesattezze e per qualunque conseguenza derivata dalle informazioni ivi contenute. Per qualsiasi immagine riprodotta e per cui non si sia ottenuta autorizzazione alla riproduzione, l'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright in capo agli aventi diritto.

Le informazioni riportate nella pubblicazione non sostituiscono le indicazioni contenute nel Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto dei prodotti menzionati.

Pubblicazione fuori commercio riservata agli operatori sanitari.

Con il contributo incondizionato di Yakult Italia

Yakult Science for Health



INTESTINO E CERVELLO, COME COMUNICANO?

Ormai da alcuni decenni, si è compreso che l'intestino è il nostro "secondo cervello", in considerazione della presenza a livello enterico di innumerevoli terminazioni nervose, neurotrasmettitori, neurormoni e altre sostanze neuroattive prodotte dai batteri intestinali in grado di influenzare non soltanto il processo digestivo, ma anche i segnali che modulano il tono dell'umore, i livelli di ansia e stress, il sonno e la qualità delle funzioni cerebrali in generale.

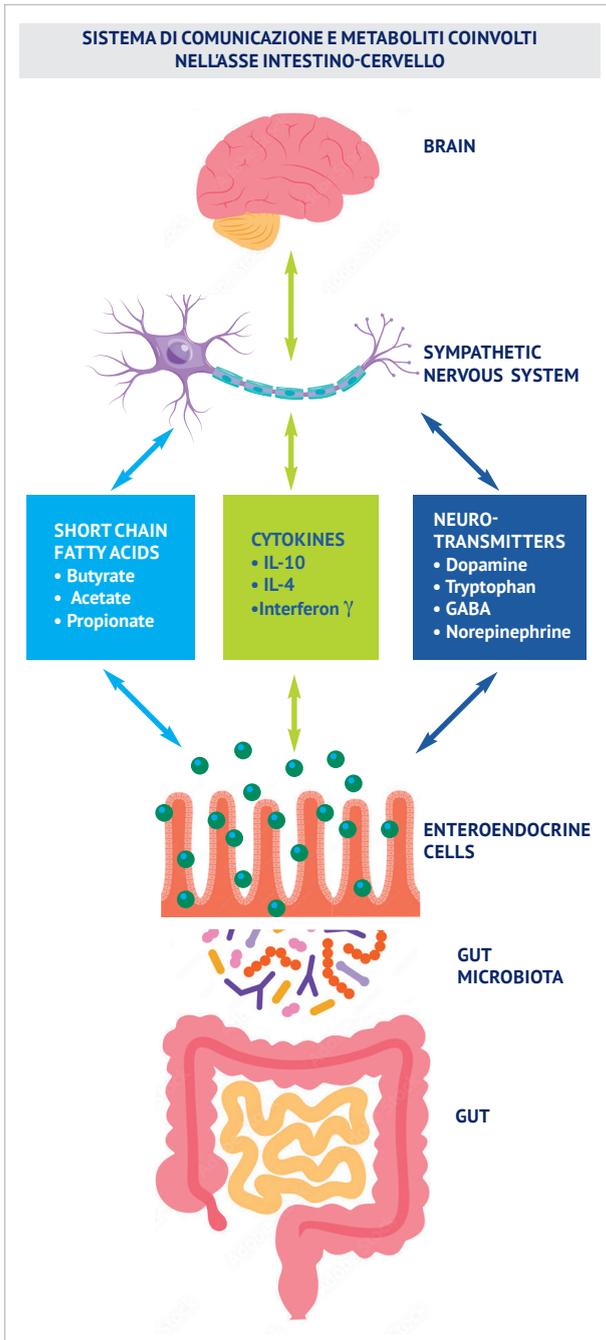
Il primo studio che ha dimostrato l'interazione tra intestino e cervello ha riguardato topi germ-free (GF), privi di microbiota intestinale. Questi animali GF, rispetto ai topi con microflora endogena inalterata, erano caratterizzati da una risposta allo stress esagerata, che veniva normalizzata dalla ricolonizzazione intestinale indotta dalla somministrazione di probiotici.

Le ricerche più recenti hanno precisato che il "secondo cervello" enterico è in grado di dialogare in modo raffinato e costante con il primo attraverso molteplici meccanismi integrati tra loro, ancora noti soltanto in parte, nei quali il microbiota intestinale svolge un ruolo determinante. Questo complesso sistema di comunicazione bidirezionale è stato indicato come "asse intestino-cervello". In particolare, è stato verificato che il mi-

crobiota intestinale comunica con il SNC attraverso:

- liberazione di lipopolisaccaridi (LPS) che stimolano debolmente il sistema immunitario enterico, garantendo l'equilibrio della mucosa e il corretto funzionamento della barriera intestinale;
- produzione di proteine batteriche che possono interagire con antigeni umani e alterare la risposta immunitaria adattativa (con produzione di anticorpi specifici, cellule della memoria ecc.);
- liberazione di ormoni e neurotrasmettitori microbici simili a quelli prodotti dal corpo umano e in grado di agire sulle stesse vie neuroendocrine (sistema nervoso enterico, ENS);
- metabolismo del triptofano e produzione di serotonina (che avviene principalmente nelle cellule enterocromaffini dell'intestino), produzione di GABA (acido gamma-aminobutirrico) e catecolamine (adrenalina, noradrenalina, dopamina ecc.);
- produzione di acidi grassi a catena corta (SCFA, *Short Chain Fatty Acid*), aminoacidi ramificati, peptidoglicani ecc.;
- stimolazione diretta dei recettori nervosi presenti nell'apparato gastroenterico e invio di segnali al "primo cervello" attraverso le fibre afferenti del nervo vago, con ripercussioni sul sonno e la risposta allo stress mediate dall'asse ipotalamo-ipofisi-surrene.

Intestino e cervello, come comunicano?



È stato verificato che qualunque alterazione significativa dell'equilibrio del microbiota intestinale (disbiosi), anche non sintomatica a livello gastroenterico, può avere risvolti negativi sulla funzionalità del SNC, con implicazioni psicoemotive e neurologiche rilevanti e riduzione della qualità di vita. Di converso, è noto che lo stress e i disturbi del sonno e dell'umore possono destabilizzare il microbiota e promuovere disturbi intestinali di vario tipo (alterazioni del transito, malassorbimento, intolleranze alimentari, infiammazione della mucosa, sindrome dell'intestino irritabile – IBS ecc.).

Prevenire le disbiosi intestinali attraverso una dieta sana e l'assunzione di alimenti in grado di supportare la proliferazione di microrganismi favorevoli per la salute enterica e generale dell'organismo (cibi fermentati, prodotti probiotici e fibre prebiotiche) potrebbe aiutare, quindi, a migliorare il benessere, non soltanto a livello fisico, ma anche psicologico e intellettuale. Ai microrganismi probiotici potenzialmente in grado di influenzare la funzionalità del SNC è stato dato il nome di psicobiotici.



ANSIA-STRESS E DEPRESSIONE

La depressione è una patologia dall'origine multifattoriale indotta non soltanto dalla carenza di neurotrasmettitori come serotonina, noradrenalina e dopamina e dall'alterato funzionamento di specifici circuiti cerebrali, ma anche dalla combinazione di innumerevoli fattori ambientali e organici sfavorevoli, quali un'augmentata risposta allo stress, l'infiammazione sistemica, le oscillazioni ormonali e gli squilibri della funzionalità gastroenterica. In molti casi, la depressione è accompagnata da una componente ansiosa più o meno accentuata, così come, di converso, i disturbi d'ansia e lo stress si presentano spesso in associazione a sintomi depressivi, condividendone almeno in parte i meccanismi eziopatogenetici.

Studi recenti hanno evidenziato l'importanza del microbiota intestinale e dell'asse intestino-cervello nello sviluppo e nella persistenza di condizioni di depressione, ansia e stress, mediati dal sistema neuroendocrino intestinale, dal nervo vago, dall'alterata sollecitazione del sistema immunitario enterico e dall'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Tutti meccanismi che vengono direttamente o indirettamente influenzati dalla composizione e dalla funzionalità del microbiota intestinale e che possono essere destabilizzati dalla presenza di disbiosi.

Le informazioni attualmente disponibili sui dettagli biologici e molecolari della correlazione tra microbiota enterico e depressione, ansia e stress provengono prevalentemente da studi preclinici, condotti in modelli animali, e richiedono conferme nell'uomo. D'altro canto, è stato ripetutamente verificato che i pazienti affetti da depressione presentano alcune differenze di composizione della microflora intestinale, rispetto a soggetti privi di disturbi psichiatrici, che supportano l'esistenza di una relazione causale.

In particolare, alcune analisi del microbiota intestinale di persone depresse confrontato con quello di controlli sani hanno evidenziato:

- una diminuzione della quota di batteri lattici (*Bifidobacterium* e *Lactobacillus*);
- un aumento di *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* e *Actinobacteria* e una riduzione di *Firmicutes* (phylum di cui fa parte il genere *Lactobacillus*) inversamente correlata alla severità dei sintomi depressivi;
- un incremento significativo dei *Bacteroidales* e una riduzione delle *Lachnospiraceae*;
- livelli più elevati di cortisolo fecale, a fronte di una riduzione della ricchezza microbica intestinale.

È stato, inoltre, osservato che il microbiota fecale ottenuto da pazienti depressi e trapiantato in ratti Germ-Free (GF) è in grado di indurre sintomi depressivi e ansiosi negli animali riceventi, mentre il trapianto di microbiota fecale prelevato da soggetti non depressi non determina la comparsa di alterazioni comportamentali riferibili a depressione o ansia negli stessi ratti GF.

Ulteriori dati raccolti in un ampio studio di caratterizzazione degli enterotipi microbici, il Belgium Flemish Gut Flora Project, hanno indicato che i soggetti affetti da depressione e con una minore qualità di vita tendono ad avere un microbiota più povero di batteri del genere *Faecalibacterium*, in aggiunta a una minore ricchezza microbica intestinale generale. L'abbondanza di batteri del genere *Faecalibacterium* e altri microrganismi produttori di SCFA (come *Coprococcus*) è risultata indicativa anche di una migliore qualità di vita.

Dal momento che gli SCFA (acetato, propionato, butirrato) sono in grado di migliorare l'integrità della barriera intestinale, prevenendo l'infiammazione della mucosa e l'eccessiva sollecitazione del sistema immunitario enterico e generale, è plausibile che il microbiota intestinale possa influenzare il tono dell'umore attraverso una maggiore o minore produzione di questi composti. Gli SCFA sono, inoltre, risultati in grado di oltrepassare la barriera ematoencefalica e di raggiungere il cervello attraverso il circolo sanguigno potendo, quindi, esercitare anche un'azione diretta sul SNC.

A supporto del ruolo degli SCFA nella modulazione dell'umore e dello stress contribuiscono: 1) l'osservazione che la somministrazione di butirrato in un modello murino di mania è in grado di far regredire il comportamento maniaco-depressivo degli animali; 2) il riscontro di un'associazione tra bassi livelli di propionato e neuroinfiammazione, con contemporaneo declino della quantità di serotonina presente sia nel tratto gastroenterico sia a livello cerebrale.

A tal proposito, va ricordato che circa il 95% della serotonina presente nell'organismo umano è prodotta dalle cellule enterocromaffini della mucosa intestinale a partire dal triptofano e che questo aminoacido essenziale può essere fornito all'organismo non solo attraverso l'alimentazione, ma anche da alcuni microrganismi enterici in grado di sintetizzarlo. In aggiunta, è stato verificato che batteri appartenenti ai generi *Candida*, *Streptococcus*, *Escherichia* ed *Enterococcus* sono in grado di produrre serotonina, resa disponibile per l'ospite sia a livello intestinale sia a livello cerebrale, dove arriva trasportata dalle fibre afferenti del nervo vago o attraverso il circolo sanguigno, stante la capacità di questo neurotrasmettitore di oltrepassare la barriera ematoencefalica.

La serotonina rappresenta un anello di congiunzione chiave tra tono dell'umore, comportamento e microbiota intestinale poiché, oltre che come neurotrasmettitore, questa amina biogena è in grado di modu-



lare l'attività del sistema immunitario (compresa l'infiammazione) e lo sviluppo e la funzionalità del sistema nervoso enterico (ENS).

Altri studi su metaboliti microbici neuroattivi potenzialmente in grado di modulare il tono dell'umore e il comportamento dell'ospite hanno focalizzato l'attenzione su batteri produttori di acido di-idrossi-fenilacetico (catabolita della dopamina) o in grado di sintetizzare/scindere glutammato (neurotrasmettitore eccitatorio) e GABA (neurotrasmettitore inibitorio dagli effetti ansiolitici). Dagli studi condotti finora, è noto che:

- i batteri lattici (*Lactobacillus* e *Bifidobacterium*) sono in grado di produrre GABA;
- i *Lactobacillus* possono secernere anche acetilcolina;
- *Escherichia*, *Bacillus* e *Saccharomyces* producono noradrenalina;
- i generi *Bacillus* e *Serratia* possono liberare dopamina.

Analizzando il microbiota intestinale di pazienti depressi in terapia farmacologica, è stato osservato che gli antidepressivi (inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e/o della noradrenalina, SSRI/SNRI) influenzano la composizione della microflora enterica, suggerendo che il microbiota possa mediare/modulare la loro attività terapeutica. In particolare, è stato osservato che la riduzione dell'abbondanza di *Ruminococcus flavefaciens* indotta da antidepressivi si associa a una diminuzione del comportamento depresso.

Relativamente ad ansia e stress, è noto che l'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e il rilascio di cortisolo e catecolamine (adrenalina e noradrenalina) può influenzare la permeabilità e la peristalsi intestinali, nonché la composizione del microbiota. Ciò promuove il passaggio di tossine e antigeni dal lume intestinale al circolo sanguigno, con conseguente attivazione immunitaria e aumento dell'infiammazione locale e sistemica, risultate

associate a situazioni di depressione, ansia e stress. Di converso, un'alterazione del microbiota enterico di qualunque origine può indurre un'analogha destabilizzazione della barriera intestinale e l'infiammazione conseguente, esponendo maggiormente al rischio di sviluppare ansia e stress in risposta a stimoli esterni.

Benché non ancora sufficienti per dedurre indicazioni sul piano terapeutico, i dati forniti da studi e revisioni della letteratura relativi al possibile ruolo favorevole sul tono dell'umore di diversi interventi probiotici in grado di modulare il microbiota intestinale aprono alla possibilità di utilizzare specifici microrganismi come terapia aggiuntiva nei pazienti con depressione o interessati da stati di ansia/stress.



Per esempio, in uno studio condotto in pazienti affetti da depressione maggiore o bipolare, la somministrazione quotidiana per 12 settimane di un latte fermentato probiotico contenente *L. casei* Shirota (LcS) al dosaggio di 8×10^{10} CFU/die è stata in grado di determinare una riduzione dei sintomi depressivi. Il miglioramento dell'umore osservato è risultato associato a una modificazione del microbiota intestinale ed era tanto maggiore quando i batteri del phylum *Actinobacteria* (*Bifidobacterium* e *Atopobium*) erano mantenuti a livelli più elevati.

In un altro trial, l'assunzione dello stesso latte fermentato probiotico con *L. casei* Shirota al dosaggio di 1×10^{11} CFU/die per 8 settimane da parte di studenti in salute prima di un esame universitario è risultata associata a una riduzione dei sintomi gastrointestinali correlabili allo stress e a minori livelli di cortisolo salivare prima della prova rispetto al gruppo di controllo che aveva ricevuto un preparato non probiotico. Anche in questo caso, gli esiti favorevoli erano accompagnati dal riscontro di una maggiore ricchezza microbica nell'intestino dei soggetti che avevano assunto il latte fermentato, con una minore quota di batteri della famiglia delle *Bacteroidaceae*.

Ulteriori evidenze di effetti favorevoli sul controllo di ansia e stress nell'uomo sono state ottenute con preparati probiotici a base di altri batteri lattici come *L. plantarum* DR7, *L. plantarum* 299v, *B. longum* e mix di *L. helveticus* R0052 e *B. longum* R0175, soltanto per citarne alcuni.



PARKINSON

Diversi studi condotti negli ultimi 15 anni hanno indicato che il microbiota intestinale potrebbe avere un ruolo nell'insorgenza e nella sintomatologia di alcune patologie neurodegenerative associate all'invecchiamento, come la malattia di Parkinson e Alzheimer.

Come noto, la malattia di Parkinson si instaura come conseguenza della degenerazione delle cellule produttrici di dopamina presenti in una specifica regione del cervello chiamata *substantia nigra*. I sintomi motori caratteristici, come rigidità, tremore, bradicinesia e alterazioni dell'equilibrio (cardini della diagnosi clinica della malattia) iniziano a manifestarsi quando la *substantia nigra* è ormai estesamente degenerata e i livelli di dopamina non più sufficienti a garantire il controllo del tono muscolare, con effetti progressivamente invalidanti.

Queste manifestazioni distintive sono generalmente accompagnate o precedute da una serie di sintomi non motori che contribuiscono a ridurre la qualità di vita dei pazienti, come l'insonnia, la depressione, il declino cognitivo, i disturbi genitourinari e una particolare forma di costipazione spesso resistente ai trattamenti nutrizionali o con lassativi convenzionali e difficilmente contrastabile aumentando l'attività fisica, a causa delle limitazioni motorie.

Il microbiota intestinale potrebbe contribuire allo sviluppo sia delle alterazioni neurologiche della malattia di Parkinson sia della costipazione associata, attraverso una molteplicità di meccanismi (ancora in fase di caratterizzazione) che coinvolgono l'asse intestino-cervello.

Quel che si sa, a oggi, è che le persone affette da malattia di Parkinson presentano una composizione peculiare del microbiota intestinale, differente da quella dei soggetti sani e orientata verso un assetto pro-infiammatorio che potrebbe avere ripercussioni negative a livello cerebrale. Inoltre, chi soffre di malattia di Parkinson tende a essere spesso interessato da disbiosi intestinali, infezione da *H. pylori*, IBS (*Irritable Bowel Syndrome*), SIBO (*Small Intestine Bacterial Over-growth*) e diarrea, tutte condizioni a loro volta in grado di aumentare lo stato infiammatorio sistemico.

Un anello di congiunzione tra microbiota enterico e malattia di Parkinson potrebbe essere rappresentato anche dalla α -sinucleina, una proteina che tende ad aggregarsi nel cervello dei pazienti, costituendo un elemento distintivo della malattia. L' α -sinucleina viene prodotta anche dal microbiota intestinale e potrebbe essere trasportata nel SNC attraverso le fibre afferenti del

nervo vago. L'aggregazione della α -sinucleina sembra, inoltre, essere promossa dai LPS di origine batterica.

Le valutazioni condotte finora non permettono di stabilire se la correlazione tra microflora enterica e malattia di Parkinson sia di tipo causale o una semplice associazione di fenomeni. Viceversa, alcuni studi effettuati in modelli animali e nell'uomo hanno suggerito la possibilità di migliorare la costipazione e altri sintomi motori e non motori tipici della malattia grazie alla somministrazione di diversi preparati probiotici e/o prebiotici.

In particolare, uno studio condotto presso il Centro Parkinson - ex Istituti Clinici di Perfezionamento (ICP) di Milano - ha esaminato gli effetti dell'assunzione di un latte fermentato a base di *L. casei* Shirota 65 ml/die ($6,5 \times 10^9$ CFU) per 5 settimane in 40 pazienti con malattia di Parkinson e costipazione non migliorata da dieta adeguata e assunzione occasionale di lassativi (macrogol). Per tutto il periodo di osservazione, i pazienti hanno seguito una dieta ricca di

fibre vegetali e liquidi, riportando quotidianamente in un diario il numero e le caratteristiche delle evacuazioni e i sintomi gastroenterici sperimentati.

Dalla valutazione di 1.680 record complessivi è emerso che l'assunzione regolare del probiotico a base di *L. casei* Shirota è associata a un aumento dei giorni con feci di consistenza normale e a una riduzione dei giorni in cui i pazienti si sentivano gonfi, con dolori addominali o sensazione di svuotamento incompleto. Nonostante il numero dei giorni con evacuazioni non fosse variato in modo significativo rispetto al periodo pre-intervento, i pazienti hanno segnalato un beneficio soggettivo durante l'assunzione del probiotico.

Su queste basi e in assenza di controindicazioni all'uso, il consumo regolare di latte fermentato con *L. casei* Shirota può essere proposto come rimedio in grado di migliorare la costipazione tipica dei pazienti con malattia di Parkinson, in aggiunta a una dieta appropriata e all'eventuale impiego occasionale e cauto di lassativi.

Resta, invece, da verificare se il miglioramento dell'equilibrio microbico intestinale e/o l'influenza dei probiotici su specifici meccanismi dell'asse intestino-cervello (infiammazione, produzione di sostanze neuroattive ecc.) possa avere ripercussioni favorevoli anche su alcuni fenomeni cerebrali che possono verificarsi in chi soffre malattia di Parkinson (come la depressione o il declino cognitivo).



L. casei Shirota (LcS)



INSONNIA

Il sonno è un processo fisiologico complesso, oggetto di intensi studi da decenni e non ancora del tutto caratterizzato, il cui equilibrio può essere influenzato e destabilizzato da innumerevoli fattori endogeni di tipo metabolico, immunitario, endocrino, neurologico e psicologico, oltre che dalla dieta, dall'attività fisica, dallo stato di salute e dalle abitudini di vita.

Inoltre, è ampiamente dimostrato che un riposo notturno inadeguato può avere ripercussioni negative su tutte le funzioni fisiologiche e psico-intellettive (favorendo anche l'insorgenza di vere e proprie patologie come ipertensione, diabete, malattie cardiovascolari, depressione ecc.), nonché interferire con le relazioni interpersonali, la vita sociale e la produttività lavorativa.

Un numero sempre maggiore di evidenze indica che il microbiota intestinale è in grado di modulare il sonno attraverso diversi meccanismi, mentre una scarsa qualità e un'insufficiente durata del riposo notturno possono far aumentare i livelli di infiammazione dell'organismo e alterare la composizione e la funzionalità del microbiota intestinale, favorendo le disbiosi.

Considerando gli aspetti puramente gastroenterici, è esperienza comune che la pre-

senza di disturbi digestivi e malesseri associati a disbiosi intestinali (meteorismo, diarrea, infiammazione del colon, dolori addominali, gonfiore, reflusso gastroesofageo ecc.) possono ostacolare l'addormentamento o causare risvegli notturni e riposo insoddisfacente. Inoltre, la composizione del microbiota enterico e alcuni prodotti del metabolismo batterico possono modulare l'appetito e la propensione ad assumere cibo, con possibile maggiore tendenza a sentire il bisogno di spuntini notturni in presenza di squilibri o di particolari assetti della microflora.

Il microbiota intestinale può influenzare il sonno notturno anche attraverso una serie di interazioni più complesse e raffinate con i meccanismi che regolano i ritmi circadiani (da cui dipendono tutte le attività fisiologiche fondamentali, compresa l'alternanza sonno-veglia e la capacità di mantenere il sonno), il tono dell'umore, gli stati d'ansia e la risposta allo stress.

Tra le principali sostanze di origine batterica implicate nell'asse intestino-cervello e potenzialmente in grado di influire sul sonno ci sono gli SCFA, il triptofano e la serotonina (che fanno anche da precursori per la produzione di melatonina) e diversi altri neurotrasmettitori (in particolare, il

GABA e il glutammato) e neuroormoni (compresi quelli che regolano l'appetito). Queste sostanze vengono prodotte in misura diversa da differenti tipi di batteri intestinali e ciò può spiegare perché è stata evidenziata una correlazione tra composizione del microbiota intestinale e alterazioni del sonno.

Finora, a essere chiamato in causa nei disturbi del sonno è stato soprattutto l'incremento del rapporto tra le quantità di *Firmicutes* e *Bacteroidetes* presenti nel colon, con conseguente compromissione della barriera intestinale e aumento della permeabilità della mucosa. *Firmicutes*, *Bacteroidetes* e *Actinobacteria* sembrano essere in grado di influenzare la qualità del sonno anche attraverso la modulazione dell'appetito e dei ritmi circadiani, principalmente attraverso la produzione di GABA.

Un incremento della permeabilità intestinale, con conseguente aumento delle concentrazioni plasmatiche di LPS batterici e mediatori dell'infiammazione, è stato riscontrato anche in adulti e bambini interessati da disturbi respiratori del sonno (in particolare, la sindrome delle apnee ostruttive del sonno, OSAS). Queste alterazioni sono risultate associate a modificazioni distintive del microbiota enterico, con aumento del rapporto tra *Firmicutes* e *Bacteroidetes* e riduzione di quello tra *Actinobacteria* e *Proteobacteria*.

Nonostante i dettagli molecolari delle innumerevoli possibili interazioni tra microflora e sonno restino da precisare, è opinio-

ne condivisa che ottimizzare la composizione e l'abbondanza reciproca delle popolazioni batteriche intestinali sia una premessa fondamentale per supportare un riposo sereno, di buona qualità e di sufficiente durata.

A questo scopo, potrebbe risultare utile il consumo regolare di cibi fermentati e prodotti probiotici, preferibilmente orientandosi verso quelli che hanno dato prova di proprietà psicobiotiche, ossia in grado di influenzare positivamente il tono dell'umore e la risposta allo stress, nei casi in cui gli aspetti emotivi o gli stati di tensione e ansia siano riconosciuti tra le cause dell'insonnia di cui si soffre.

A riguardo, un recente studio in modelli murini di insonnia ha indicato che l'assunzione di latte fermentato con elevata concentrazione di GABA può contribuire ad attenuare l'ansia e a migliorare la qualità del sonno attraverso la modulazione dell'asse intestino-cervello. L'effetto ottenuto è risultato analogo a quello di comuni sedativi ipnoinduttori (benzodiazepine), con riduzione del periodo di addormentamento e prolungamento della durata del sonno. Nello stesso studio è stato osservato che l'assunzione di latte fermentato ricco di GABA si associava a un cambiamento della composizione del microbiota intestinale, con uno shift verso le specie batteriche maggiormente in grado di produrre SCFA.

Un ulteriore studio condotto in topi "normali" e in modelli murini di insonnia ha ve-



rificato che la somministrazione di uno specifico ceppo di lattobacillo con proprietà psicobiotiche (*L. fermentum PS150TM*) si associava a un miglioramento del sonno in modo tempo- e dose-dipendente.

Gli effetti positivi sul sonno di diversi microrganismi probiotici (principalmente, lattobacilli) potrebbero dipendere sia da una riduzione delle sollecitazioni gastrointestinali sfavorevoli inviate dal sistema nervoso

enterico e neuroendocrino al SNC, sia dalla capacità del microbiota intestinale di modulare l'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, riducendo lo stress. Inoltre, il migliore equilibrio intestinale promosso dai probiotici potrebbe attenuare l'attivazione immunitaria e l'infiammazione sistemica dell'organismo, che alcuni studi ritengono essere l'anello di congiunzione tra destabilizzazione del microbiota e alterazione dei ritmi circadiani.



ALIMENTI FERMENTATI E PROBIOTICI

Bevande e cibi fermentati fanno parte dell'alimentazione umana da millenni e si sono evoluti nel corso del tempo in relazione alle materie prime disponibili, a esigenze pratiche, esiti organolettici desiderabili e innovazioni tecnologiche nella conservazione e preparazione degli alimenti. Benché l'interesse scientifico nella comprensione delle loro caratteristiche e proprietà nutrizionali sia nato abbastanza recentemente, l'idea che alcuni alimenti fermentati possano associarsi a benefici per la salute si tramanda dall'antichità.

Il primo vantaggio riconosciuto ai cibi fermentati, all'origine del loro successo, è la maggiore conservabilità che la fermenta-

zione da parte di batteri e/o lieviti conferisce a molti alimenti deperibili di origine animale (latte, carne, pesce ecc.) e vegetale (cereali, legumi, verdura, frutta), permettendo di sfruttare al meglio le produzioni agricole stagionali e quelle animali che si rendevano disponibili ciclicamente in grande quantità, in epoche in cui non esistevano ancora altre tecniche di conservazione (come refrigerazione, disidratazione, sottovuoto ecc.).

Questo effetto è dovuto alla liberazione, durante la fermentazione o attraverso altre reazioni metaboliche microbiche, di sostanze come acidi, alcol, batteriocine e altri composti in grado di contrastare la proliferazio-

ne di microrganismi patogeni e il deperimento spontaneo del materiale organico, consentendo al prodotto fermentato di mantenersi commestibile più a lungo (settimane, mesi o anni). Inoltre, i batteri fermentanti, innocui e ben tollerati dall'organismo umano, possono aumentare la sicurezza degli alimenti degradando sostanze tossiche naturalmente presenti nei substrati di partenza (come nel caso dei glucosidi cianogenetici contenuti nella manioca).

Alcuni batteri fermentanti possono anche migliorare le proprietà nutrizionali dei cibi eliminando dall'alimento di partenza composti "anti-nutritivi" che ostacolano l'assorbimento di composti utili per l'organismo (come i fitati e gli ossalati, che riducono rispettivamente l'assorbimento di ferro e calcio) oppure facilitare la liberazione di questi ultimi (come nel caso dei flavonoidi e dei tannini, a opera dei batteri lattici aggiunti a substrati ricchi di polifenoli). La fermentazione batterica può, inoltre, ridurre l'indice glicemico di alimenti ricchi di carboidrati e migliorare la digestione di proteine, grassi e polisaccaridi difficili da scindere per l'uomo a livello gastrico o intestinale.

Cibi e bevande fermentate d'uso comune in tutto il mondo comprendono yogurt e altri lattici fermentati, formaggi, panna acida, vino, birra, aceto, cereali fermentati, pasta madre, crauti, carni e insaccati fermentati, nonché salsa di soia, miso, natto e tempeh (tutti prodotti derivati dalla soia). Le evidenze epidemiologiche disponibili suggeriscono che il consumo regolare di questi e altri ali-

menti fermentati può associarsi a vari benefici per la salute, ma gli studi randomizzati controllati nell'uomo a supporto di questi effetti sono molto limitati e focalizzati soprattutto sullo yogurt e sui lattici fermentati/probiotici.

Un alimento fermentato può contenere diversi tipi di microrganismi, naturalmente presenti nel materiale di partenza o appositamente aggiunti dall'uomo per ottenere un determinato tipo di fermentazione (lattica, alcolica, acetica) e i relativi esiti organolettici e/o nutrizionali. I microrganismi più usati a questo scopo sono batteri lattici (lattobacilli e bifidobatteri), lieviti e funghi filamentosi (*Saccharomyces caerevisiae*, *Penicillium*, *Aspergillus* ecc.), mentre taluni ceppi batterici vengono usati per produrre cibi fermentati particolari (come *Bacillus subtilis* per il natto).

Il fatto di essere fermentato non implica necessariamente che l'alimento in questione sia anche probiotico. Secondo la definizione della FAO/WHO (*Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organisation*), infatti, un probiotico è un prodotto contenente "microrganismi vivi non patogeni che, una volta ingeriti in quantità adeguata, hanno un'influenza positiva sull'equilibrio del microbiota intestinale e il benessere dell'ospite", grazie alla loro capacità di arrivare inalterati e vitali nell'intestino e di colonizzarlo almeno temporaneamente, aderendo alla mucosa. Questa definizione richiede che il microrganismo probiotico sia resistente all'azione lesiva degli acidi gastri-



ci e dei sali biliari, per sua natura (come nel caso dei batteri lattici e di alcuni batteri sporigeni) o come conseguenza della formulazione probiotica in cui è inserito.

Oltre a favorire l'equilibrio del microbiota intestinale, alcuni microrganismi probiotici possono offrire ulteriori benefici in relazione alla loro capacità di:

- liberare nell'intestino sostanze specifiche (SCFA, vitamine, acidi organici, aminoacidi essenziali e loro derivati, peptidi bioattivi, composti antiossidanti ecc.);
- acidificare il pH intestinale scoraggiando la crescita di batteri patogeni (come nel caso dei batteri lattici);
- interagire favorevolmente con il sistema immunitario intestinale e contrastare l'infiammazione della mucosa.

Gli effetti favorevoli aggiuntivi determinati da alcuni probiotici sono ritenuti ceppo-specifici: quindi, per poter affermare che un certo alimento fermentato induce un particolare beneficio è necessario che i microrganismi contenuti nel prodotto siano precisamente identificati a livello di genere, specie e ceppo e che l'effetto favorevole dichiarato sia stato verificato in almeno uno studio sull'uomo.

Partendo da queste premesse, è evidente che soltanto un alimento formulato secondo precisi criteri e dalla composizione controllata in termini di tipologia e quantità dei microrganismi probiotici presenti possa essere considerato ufficialmente "probiotico", mentre altri alimenti che non soddisfa-

no questi requisiti possono essere definiti soltanto "fermentati" o "fermentati contenenti probiotici".

La colonizzazione temporanea dell'intestino da parte dei microrganismi probiotici è sufficiente per migliorare l'equilibrio del microbiota endogeno e la funzionalità enterica nel breve periodo, ma per consolidare questi effetti (attraverso una persistente modulazione della composizione della microflora) e/o per ottenere benefici a livello di altri organi o funzioni fisiologiche è necessario prevedere un'assunzione regolare ripetuta del prodotto probiotico per periodi prolungati.

Dal momento che, come abbiamo visto, le caratteristiche e la funzionalità del microbiota intestinale sono potenzialmente in grado di influenzare vari aspetti dell'attività cerebrale, l'ottimizzazione dell'equilibrio della microflora endogena attraverso l'assunzione regolare di lattici fermentati e altri alimenti probiotici può aiutare a supportare la funzionalità del SNC, sul piano psicomotivo e cognitivo, migliorando anche la risposta allo stress.

Se esistono specifiche esigenze su questo fronte, può essere utile integrare l'alimentazione con un preparato "psicobiotico" che abbia dato prova di apportare benefici in studi sull'uomo o, almeno, in modelli animali di stress, ansia, depressione o patologie neurologiche ecc.

Per esempio, in uno studio condotto su 124 uomini e donne, l'assunzione per tre setti-

mane di un latte fermentato probiotico a base di *L. casei* Shirota rispetto a un preparato placebo ha determinato un aumento del numero di soggetti che si dichiaravano “felici” anziché “depressi” nel sottogruppo di partecipanti con tono dell’umore inizialmente più basso.

L’assunzione per 8 settimane dello stesso latte fermentato con *L. casei* Shirota da parte di studenti universitari prima di un esame stressante si è associata a minori livelli di cortisolo plasmatico il giorno prima della prova e a più elevati livelli di serotonina nelle feci due settimane dopo l’esame, rispetto al gruppo di controllo che aveva assunto il placebo.

Analogamente, al termine di uno studio condotto su 55 soggetti randomizzati per l’assunzione di un mix probiotico (*L. helveticus* R0052 e *Bifidobacterium longum*) o di un preparato placebo per 30 giorni, chi aveva ricevuto il placebo dichiarava un umore meno negativo e meno stress e presentava livelli di cortisolo urinario inferiori.

Effetti favorevoli sull’umore sono stati osservati anche dopo quattro settimane di assunzione di un mix di vari batteri lattici (*B. bifidum* W23, *B. lactis* W52, *L. acidophilus* W37, *L. brevis* W63, *L. casei* W56, *L. salivarius* W24 e *Lactococcus lactis* W19/W58). In particolare, rispetto al gruppo di controllo che aveva ricevuto il placebo, chi aveva assunto il mix probiotico presentava una minore reattività alla tristezza correlata alla riduzione dei pensieri aggressivi.

Alcuni studi hanno fornito indicazioni preliminari di una possibile associazione tra benefici psicoemotivi determinati dai probiotici e influenza dei microrganismi somministrati sul sistema immunitario. In particolare, in un gruppo di soggetti affetti da IBS (condizione spesso associata sia ad alterazioni del microbiota intestinale sia a stati di ansia e depressione) l’assunzione di un probiotico a base di *B. infantis* 35624, ha determinato la normalizzazione dei livelli plasmatici delle citochine proinfiammatorie IL-8 e IL-10, che risultavano aumentati al basale.



Bibliografia

Aizawa E, et al. Possible association of Bifidobacterium and Lactobacillus in the gut microbiota of patients with major depressive disorder. *J Affect Disord* 2016;202:254-257.

Allen AP, et al. Bifidobacterium longum 1714 as a translational psychobiotic: modulation of stress, electrophysiology and neurocognition in healthy volunteers. *Transl Psychiatry* 2016;6:e939.

Andersson H, et al. Oral Administration of Lactobacillus plantarum 299v Reduces Cortisol Levels in Human Saliva during Examination Induced Stress: A Randomized, Double-Blind Controlled Trial. *Int J Microbiol* 2016; 8469018.

Barouei J, et al. Effect of maternal probiotic intervention on HPA axis, immunity and gut microbiota in a rat model of irritable bowel syndrome. *PLoS One* 2012;7: e46051.

Barrett E, et al. Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J Appl Microbiol* 2012;113:411-417.

Benton D. Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition. *Eur J Clin Nutr* 2007;61:355-361.

Cassani E, et al. Use of Probiotics for the Treatment of Constipation in Parkinson's Disease Patients. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2011;57:117-121.

Chong HX, et al. Lactobacillus plantarum DR7 alleviates stress and anxiety in adults: a randomised, double-blind, placebo controlled study. *Benef Microbes* 2019;10:355-373.

Cryan JF, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev* 2019;99(4):1877-2013.

FAO/WHO, Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food 2002 (https://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf). Accesso Gennaio 2022.

Fukui H, et al. Effect of probiotic Bifidobacterium bifidum G9-1 on the relationship between gut microbiota profile and stress sensitivity in maternally separated rats. *Sci Rep* 2018;8:12384.

Galland L. The gut microbiome and the brain. *J Med Food* 2014;17(12):1261-1272.

International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP). Fermented Foods (<https://isappscience.org/for-scientists/resources/fermented-foods/>). Accesso Gennaio 2022.

Jiang H, et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun* 2015;48:186-194.

Kato-Kataoka A. Fermented milk containing Lactobacillus casei strain Shirota preserves the diversity of the gut microbiota and relieves abdominal dysfunction in healthy medical students exposed to academic stress. *Appl Environ Microbiol* 2016;82:3649-3658.

Kelly JR, et al. Transferring the blues: depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *J Psychiatr Res* 2016;82:109-118.

Lin A, et al. Hypnotic effects of Lactobacillus fermentum PS150TM on pentobarbital-induced sleep in mice. *Nutrients* 2019;11(10).

Marco ML, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on fermented foods. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021;18(3):196-208.

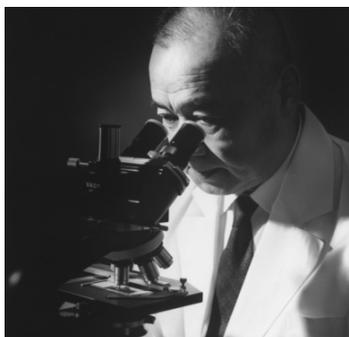
- Messaoudi M. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr* 2011;105:755-764.
- Messaoudi M, Violle N, Bisson JF, Desor D, Javelot H, Rougeot C. Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175) in healthy human volunteers. *Gut Microbes* 2011;2:256-261.
- Ministero della Salute. Linee Guida su Probiotici e Prebiotici 2018 (https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1016_allegato.pdf). Accesso Gennaio 2022.
- Mulak A, Bonaz B. Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease. *World J Gastroenterol* 2015;21(37):10609-10620.
- Naseribafrouei A, et al. Correlation between the human fecal microbiota and depression. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26:1155-1162.
- Neroni B, et al. Relationship between sleep disorders and gut dysbiosis: what affects what? *Sleep Med* 2021;87:1-7.
- O'Mahony L. Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005; 128:541-551.
- Otaka M, et al. Effect of Lacticaseibacillus paracasei Strain Shirota on Improvement in Depressive Symptoms, and Its Association with Abundance of Actinobacteria in Gut Microbiota. *Microorganisms* 2021;9(5):1026
- Pocock JM, Kettenmann H. Neurotransmitter receptors on microglia. *Trends Neurosci* 2007; 30:527-535.
- Sarkar A, et al. Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria-Gut-Brain Signals. *Trends Neurosci* 2016;39 (11):763-781.
- Scassellati C, et al. The Complex Molecular Picture of Gut and Oral Microbiota-Brain-Depression System: What We Know and What We Need to Know. *Front Psychiatry* 2021;12:722335.
- Steenbergen L. A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain Behav Immun* 2015;48:258-264.
- Stilling RM, et al. The neuropharmacology of butyrate: The bread and butter of the microbiota-gut-brain axis? *Neurochem Int* 2016;99:110-132.
- Sudo N. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol* 2004;558:263-275.
- Valles-Colomer M, et al. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nat Microbiol* 2019;4:623-632.
- Yu L, et al. Beneficial effect of GABA-rich fermented milk on insomnia involving regulation of gut microbiota. *Microbiol Res* 2020; 233:126409.
- Yu Li et al. Intestinal Inflammation and Parkinson's Disease. *Aging and Disease* 2021;12(8):2052-2068.

Yakult

Science for Health

«La nostra filosofia: contribuire al benessere delle persone in tutto il mondo, attraverso l'eccellenza nella ricerca scientifica e la specializzazione nel campo dei probiotici».

La visione lungimirante del fondatore di Yakult, il Dott. Minoru Shirota, microbiologo e ricercatore della facoltà di medicina di Kyoto in Giappone, lo portò ad isolare e coltivare in latte l'esclusivo ceppo probiotico *L. casei* Shirota (LcS). 85 anni dopo, molta strada è stata fatta nel rispetto dei valori fondanti: la promozione di un corretto stile di vita attraverso una sana alimentazione per la salute dell'intestino.



Dott. Minoru Shirota



L. casei Shirota (LcS)

Oggi come allora, il cuore di Yakult è rappresentato dai suoi due Centri di Ricerca in costante collaborazione con la Comunità Scientifica internazionale: l'Istituto centrale per la Ricerca Microbiologica di Kunitachi in Giappone e il Centro di Ricerca Europeo a Gent in Belgio.

Oltre 300 sono gli studi clinici condotti con LcS e pubblicati sulle principali riviste scientifiche.

Ti invitiamo a visitare i nostri canali di informazione riservati ai professionisti della salute:

Science for Health:
www.scienceforhealth.it

Probiotics Digest:
www.probioticsdigest.it

LinkedIn Yakult Italia:
www.linkedin.com/company/yakult-italia/