

Alimentazione Plant-Based e Permeabilità

Relatore *Calviello Federico vice presidente di*

S&NVE
Società Scientifica di Nutrizione Vegetale



Roma 9 novembre 2019



UNICUSANO
Università degli Studi Niccolò Cusano - Telematica Roma

INDIRIZZO DELLA RICERCA

Dopo anni di lavoro nella ricerca clinica, con lo scopo di stabilire una relazione fra le attuali patologie ed una condizione predisponente secondo un approccio di tipo genetico, negli ultimi venti anni sta crescendo un nuovo filone di studi che prende in considerazione il ruolo del microbiota intestinale, appartenente alle forme viventi più evolute, nella prevenzione e cura di diverse malattie.

I processi degenerativi che conducono ad un deterioramento fisiologico come la flogosi o l'invecchiamento e che sono in grado di determinare tutta una serie di patologie da quelle **cronico degenerative** a quelle a carico del **sistema immunitario**, sono correlati allo stile di vita ed ai fattori ambientali come il **microbiota** e la **dieta**.

Si rende necessario chiarire i rapporti che si stabiliscono fra le diverse abitudini alimentari, ognuna caratterizzata dai propri macro e micronutrienti, e la composizione del microbiota, tenendo in considerazione le diverse patologie. (**tab. 1**)

Table 1 Overview of select gut bacterial genera and species commonly affected by diet

Bacteria	Basic features	Associated physiologic changes	Associated disease states
<i>Bifidobacterium</i> spp.	Gram positive obligate anaerobe branched; nonmotile	SCFA production; improve gut mucosal barrier; lower intestinal LPS levels	Reduced abundance in obesity
<i>Lactobacillus</i> spp.	Gram positive facultative anaerobe rod-shaped	SCFA production; anti-inflammatory and anti-cancer activities	Attenuate IBD
<i>Bacteroides</i> spp.	Gram negative obligate anaerobe rod-shaped; variable motility	Activate CD4 + T cells	Increased abundance in IBD
<i>Alistipes</i> spp.	Gram negative obligate anaerobe rod-shaped; bile-resistant and pigment-producing ^a		Reported in tissue from acute appendicitis and perirectal and brain abscesses
<i>Bilophila</i> spp.	Gram negative obligate anaerobe urease-positive, bile resistant, catalase-positive	Promote pro-inflammatory T _H 1 immunity	<i>B. wadsworthia</i> observed in colitis, perforated and gangrenous appendicitis, liver and soft tissue abscesses, cholecystitis, FG, empyema, osteomyelitis, and HS
<i>Clostridium</i> spp.	Gram positive obligate anaerobe rod-shaped; spore-forming	Promote generation of T _H 17 cells	Several spp. are pathogenic causing tetanus, botulism, gas gangrene, or pseudomembranous colitis
<i>Roseburia</i> spp.	Gram variable obligate anaerobe curved rod-shaped; motile	SCFA production	Reduced abundance in IBD
<i>Eubacterium</i> spp.	Gram positive obligate anaerobe rod-shaped	SCFA production; form beneficial phenolic acids	Reduced abundance in IBD
<i>Enterococcus</i> spp.	Gram positive facultative anaerobe cocci		Several spp. are pathogenic causing UTI, endocarditis, or bacteremia
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	Gram positive obligate anaerobe rod-shaped; nonmotile	SCFA production; anti-inflammatory effects	Reduced abundance in IBD and obesity
<i>Akkermansia muciniphila</i>	Gram negative obligate anaerobe oval-shaped; nonmotile	Anti-inflammatory effects	Reduced abundance in IBD, obesity, and psoriatic arthritis
<i>Escherichia coli</i>	Gram negative facultative anaerobe rod-shaped	TLR-activation	Increased abundance in IBD gastroenteritis, UTI, and meningitis
<i>Helicobacter pylori</i>	Gram negative microaerophilic helix-shaped; motile		Gastritis; ulcers; MALT cancers
<i>Streptococcus</i> spp.	Gram positive facultative anaerobe cocci		Some spp. are pathogenic causing meningitis, pneumonia, and endocarditis

spp species, SCFA short chain fatty acid, LPS lipopolysaccharide, IBD inflammatory bowel disease, T_H T helper, FG Fournier's gangrene, HS hidradenitis suppurativa, UTI urinary tract infection(s), TLR toll-like receptor, MALT mucosa-associated lymphoid tissue

^a *A. putredinis* does not produce pigment and is susceptible to bile

EFFETTI DELLE PROTEINE SUL MICROBIOTA INTESTINALE

Gli effetti delle proteine sul microbiota intestinale sono stati descritti per la prima volta nel **1977**. Con i progressi raggiunti nel sequenziamento dell'rRNA 16S, diversi studi sono stati in grado di indagare a fondo sull'impatto delle proteine assunte con la dieta e la composizione microbica intestinale.

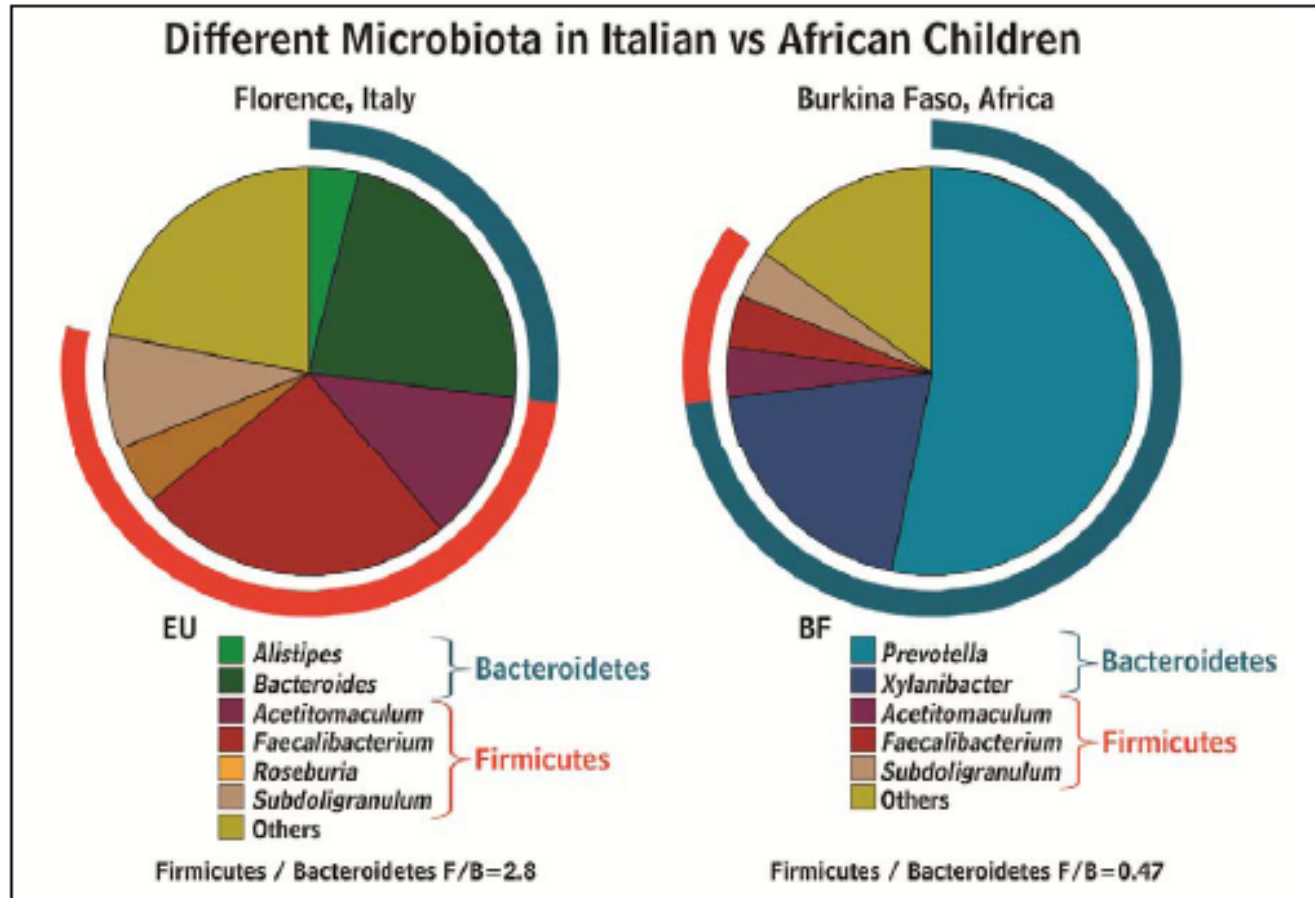
La maggior parte degli studi hanno mostrato come il consumo di proteine correli positivamente con la diversità microbica nel suo complesso.

Nel caso delle proteine del pisello, è stata osservata una riduzione dei patogeni *Bacteroides fragilis* e *Clostridium perfringens* (5-7), un aumento dei livelli dei batteri *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* e degli SCFA intestinali (antinfiammatori), considerati importanti per il mantenimento della barriera mucosa. (8) Mentre, il numero dei batteri anaerobi che tollerano la bile come *Bacteroides*, *Alistipes* e *Bilophila* aumentavano con il consumo delle proteine di origine animale. (9-11) (tab. 2).

Table 2 Effects of protein on gut microbiota

	Microbial diversity	Bifidobacteria	Lactobacilli	Bacteroides	Alistipes	Bilophila	Clostridia	Roseburia	Eubacterium Rectale
Animal protein	↑	↑↓		↑↓	↑	↑	↑	↓	↑↓
Whey protein extract	↑	↑	↑	↓			↓		
Pea protein extract	↑	↑	↑						

Arrow thickness corresponds to relative number of studies supporting the relationship



Dieta Europea

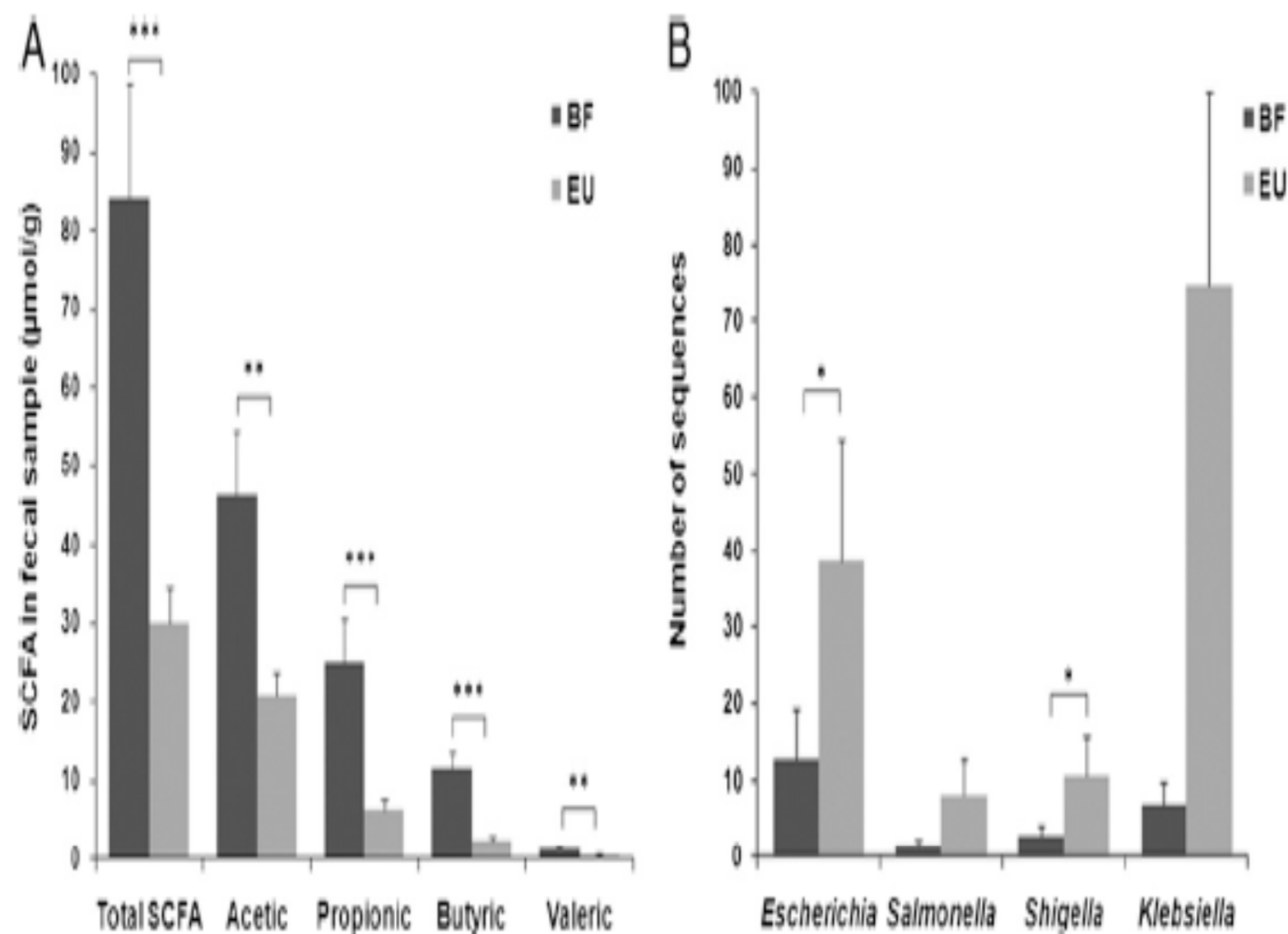
nutrienti

Dieta Africana



SFA
proteine animali
zuccheri semplici
amido
fibre solubili e insolubili
PUFA
MUFA
fitochimici

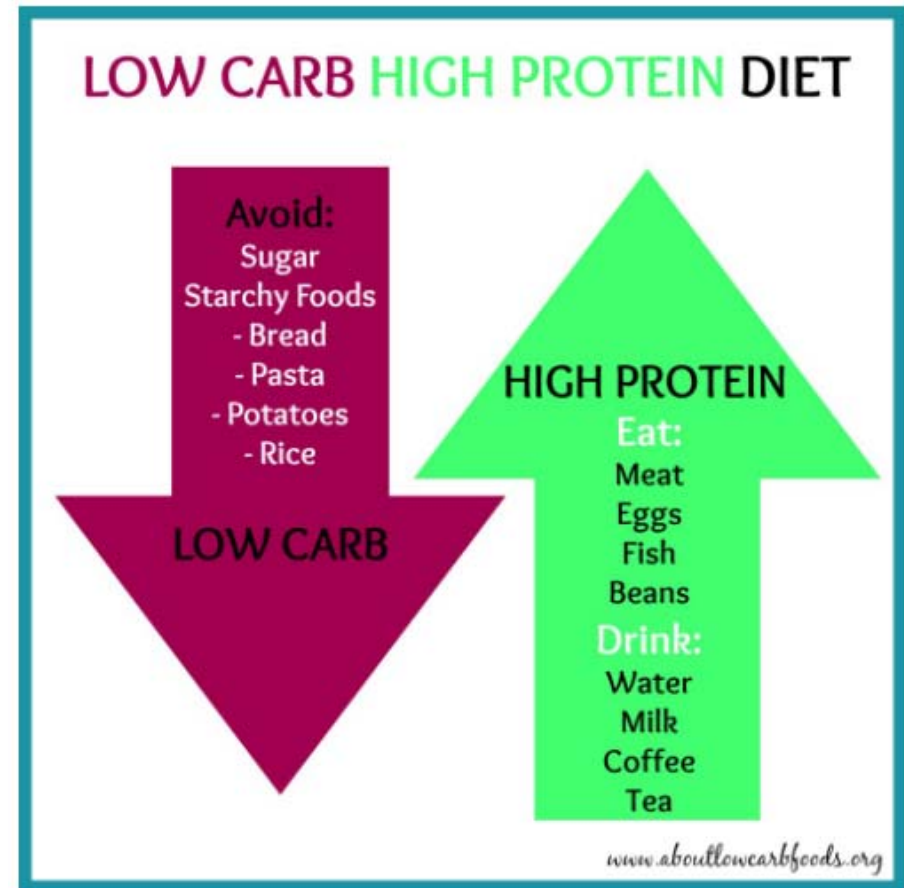




SCFA-producing bacteria could help to prevent establishment of some potentially pathogenic intestinal bacteria. (A) Quantification of SCFAs in fecal samples from BF and EU populations by SPME-GC-MS. (B) Number of sequences relative to principal *Enterobacteriaceae* genera, in BF and EU children microbiota. Mean values (\pm SEM) are plotted. Asterisks indicate significant differences (one-tailed Student t test of all data points: * $P < 0.05$; ** $P \leq 0.01$; *** $P \leq 0.001$).

Inoltre, sebbene un alto contenuto di proteine ed una bassa assunzione di carboidrati possa favorire una maggiore perdita di peso, questo schema dietetico può comportare un danno per la salute.

Uno studio ha scoperto che, in soggetti i quali seguivano una dieta con un alto contenuto di proteine ed un basso quantitativo di carboidrati aveva un ridotto livello di *Roseburia* ed *Eubacterium rettale* nel microbiota intestinale, una diminuzione di butirrato nelle loro feci (13) e un aumento dei livelli di trimetilammina-N-ossido (TMAO), un composto proaterogenico che aumenta il rischio di malattie cardiovascolari (14).



EFFETTI DEI LIPIDI SUL MICROBIOTA INTESTINALE

La dieta tipica occidentale è ricca di grassi saturi e trans, mentre è carente in grassi mono e polinsaturi, destinando, quindi, i consumatori abituali, a un gran numero di problemi riguardanti la propria salute. (15-17) (fig.2)

Diversi studi, sull'uomo, hanno evidenziato come una dieta ricca di grassi sia in grado di aumentare la microflora anaerobica totale e la conta dei *Bacteroides*. (18-21)

Il dottor *Fava* insieme ai suoi collaboratori, hanno notato che una dieta povera di grassi ha portato ad un aumento di *Bifidobacterium* nelle feci, con una contemporanea riduzione del glucosio plasmatico a digiuno ed al colesterolo totale rispetto al controllo. D'altra parte, una dieta ricca di grassi saturi è in grado di aumentare i livelli di *Faecalibacterium prausnitzii*, utile per la sintesi intestinale di SCFA. (tab. 3)

Table 3 Effects of fats on gut microbiota

	Lactic acid bacteria ^a	<i>Bifidobacteria</i>	<i>Clostridiales</i>	<i>Bacteroides</i>	<i>Bilophila</i>	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	<i>Akkermansia muciniphila</i>
High fat	↓		↑	↑			
Low fat		↑					
High saturated fat				↑	↑	↑	
High unsaturated fat	↑	↑					↑

^a Lactic acid bacteria include *Lactobacillus* and *Streptococcus*

EFFETTI DEI CARBOIDRATI SUL MICROBIOTA INTESTINALE

I carboidrati sono forse, fra i componenti della dieta, quelli meglio studiati per la loro capacità di modificare il microbioma intestinale. (tab. 4).

I carboidrati esistono in due varietà: digeribili e non digeribili.

Il primo gruppo comprende amidi e zuccheri, come glucosio, fruttosio, saccarosio e lattosio.

Coloro che ricevevano quantità significative di glucosio, fruttosio e saccarosio sotto forma di frutti nella dieta (22), mostravano un aumento della popolazione di *Bifidobatteri*, ed una riduzione di *Bacteroides* (23). Allo stesso tempo, in un altro studio, l'aggiunta di lattosio alla dieta comportava un cambiamento delle popolazioni batteriche, aumentando le specie di *Bifidobatteri* e diminuendo *Bacteroides*.

Contrariamente ai carboidrati del primo gruppo, quelli non digeribili come la fibra e l'amido resistente non sono degradati enzimaticamente nell'intestino tenue, ed arrivano nell'intestino crasso dove subiscono la fermentazione da parte dei microrganismi residenti. Le fibre alimentari sono una buona fonte di carboidrati accessibile al microbiota, che possono essere utilizzati dai batteri per fornire all'ospite energia e SCFA (24-26), modificando l'ambiente intestinale. Questa proprietà garantisce la loro designazione aggiuntiva di prebiotici, che per definizione sono componenti dietetici non digeribili che giovano alla salute dell'ospite attraverso la stimolazione selettiva della crescita e/o l'attività degli eubatteri. (tab. 5)

Table 4 Effects of natural and artificial sugar on gut microbiota

	<i>Bifidobacteria</i>	<i>Bacteroides</i>	<i>Clostridia</i>	<i>Lactobacilli</i>
Glucose	↑	↓		
Fructose	↑	↓		
Sucrose	↑	↓		
Lactose	↑	↓	↓	↑
Artificial sweeteners	↓	↑	↓	↓

Table 5 Effects of non-digestible carbohydrates on gut microbiota

	Bacterial abundance	Gene richness	<i>Lactobacilli</i>	<i>Bifidobacteria</i>	<i>Clostridia</i>	<i>Enterococcus</i>	<i>Roseburia</i>	<i>Eubacteria</i>	<i>Ruminococcus</i>
Fiber/prebiotics	↑	↑	↑	↑	↓	↑↓			
Resistant starch	↑	↑	↑	↑			↑	↑	↑

Arrow thickness corresponds to relative number of studies supporting the relationship

Table 6 Effects of dietary components on immune parameters

	SCFA	TLR	WAT	Met Endo	LPS	CRP	IL-6	IL-10	IgA
Prebiotics	↑				↓		↓	↑	
Probiotics	↑					↓		↑	↑
Polyphenols						↓			↑
Unsaturated fat		↓	↓	↓	↓				
Saturated fat		↑	↑	↑	↑				
Animal protein	↓								
Pea protein	↑								

SCFA short chain fatty acids, TLR toll-like receptor activation, WAT white adipose tissue inflammation, Met Endo metabolic endotoxemia, LPS lipopolysaccharide levels, CRP C-reactive protein, IL-6 interleukin-6, IL-10 interleukin-10, IgA immunoglobulin A

Table 7 Effects of dietary components on metabolic parameters

	Total chol	LDL-chol	HDL-chol	Plasma TG	Insulin sensitivity	IGF-1 production
Prebiotics	↓	↓		↓	↑	
Probiotics	↓	↓	↑	↓	↑	
Polyphenols			↑	↓		
Unsaturated fat	↓	↓				
Saturated fat					↓	
Animal protein						↑
Artificial sweeteners					↓	

Chol cholesterol, LDL low-density lipoprotein, HDL high-density lipoprotein, TG triglycerides, IGF-1 insulin-like growth factor-1

Summary of diet-microbiota interactions in health and disease.

Healthy Microbiota	Gut Dysbiosis	Other Cause/Consequence
High dietary fiber intake	Western diet; low core diversity	High in choline/fat/added sugar
Plant foods low in choline	High [TMAO] in blood	Arterial plaque formation
Fruits and vegetables; prebiotic-containing foods	Low fiber intake/low FODMAP carbs	Beer, bread, sugar/artificially-sweetened beverages
High α species diversity; butyrate-producing	Low short-chain fatty acid fermentation	Intestinal inflammation
Anti-inflammatory omega-3	Diet high in omega-6 fatty acids	Pro-inflammatory
Lean body mass, increased lipolysis	Obesity, vagal remodeling, increased energy harvest	Increased appetite/lipogenesis
High <i>Prevotella</i> /low <i>Bacteroides</i> ; abundance of <i>A. muciniphila</i>	Abundance of <i>Ruminococcus</i>	High Firmicutes:Bacteroidetes ratio
Glucose and lipid homeostasis	Insulin resistance, bacterial encroachment	Cardiovascular disease
Beneficial bacteria/probiotics: <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i>	Oxidative stress; facultative anaerobes; <i>E. coli</i>	Broad-spectrum antibiotics; medication dysbiosis
Gut-brain interactions	Mental health issues or visceral pain	Leaky gut, plasma endotoxin, psychological stress; emulsifiers
Regular intestinal motility	Structural or functional bowel disorders	Colorectal cancer
Healthy fecal biomarkers	Need butyrate/inulin supplementation	Potential for fecal transplant
Intermittent fasting; adipose	Excess starch/sugar consumption	<i>Candida</i> overgrowth; gluten

Table 8 Effects of special diets on gut microbiota*Singh et al. J Transl Med (2017) 15:73*

Diet	Food constituents	Total bacteria	<i>Bifidobacteria</i>	<i>Lactobacilli</i>	<i>Prevotella</i>	<i>Eubacteria</i>	<i>Roseburia</i>	<i>Bacteroides</i>	<i>Enterobacteria</i>
Western	High animal fat/protein	↓	↓	↓		↓		↑	↑
Mediterranean	High fiber/antioxidants/UFA low red meat	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	
Gluten-free	No gluten	↓	↓	↓	↓	↓	↓		↑

UFA unsaturated fatty acids

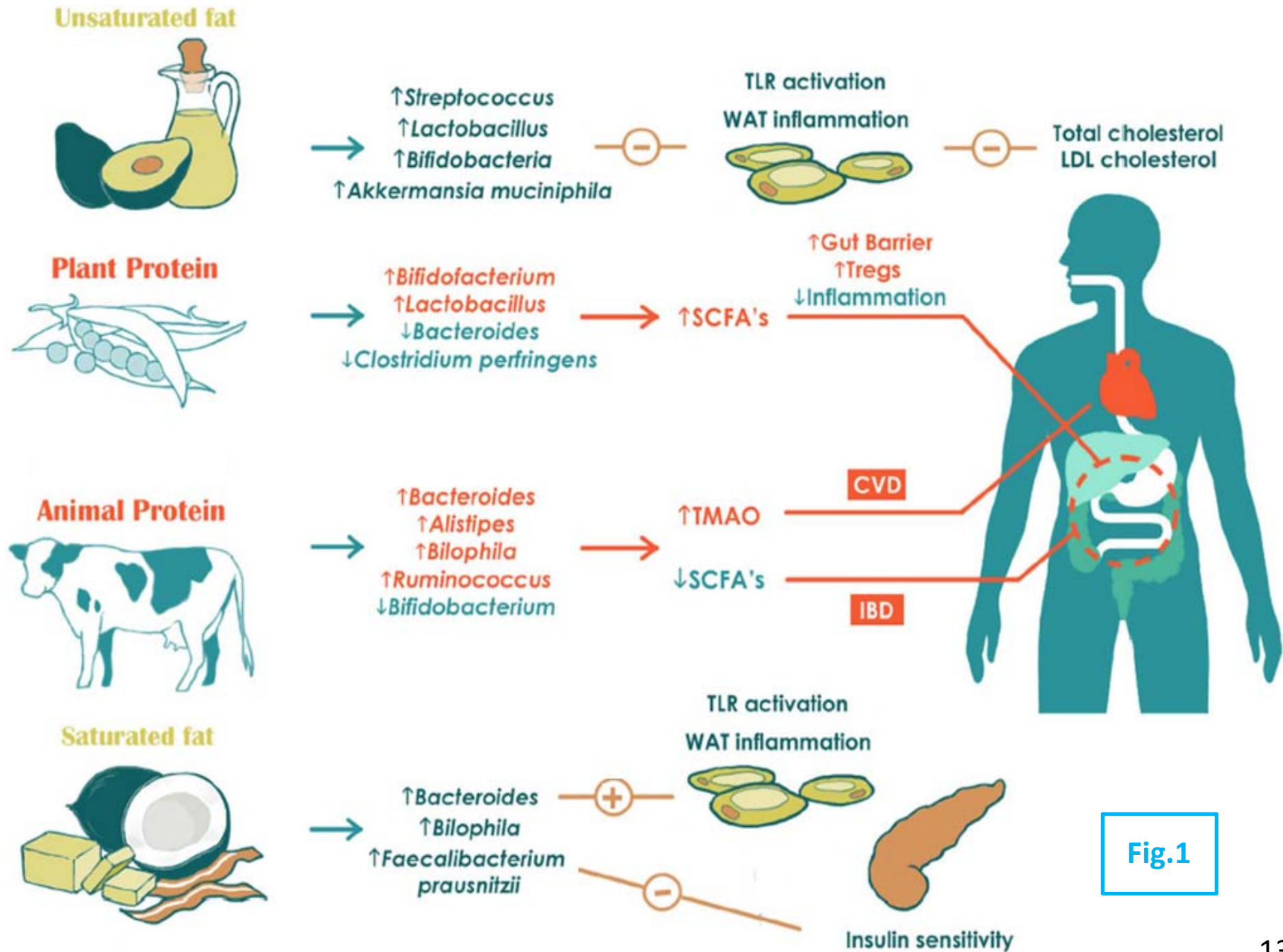


Fig.2



Pufa - ω -6 ω -3
Mufa - oleic acid
Soluble and Insoluble Fiber
Nutraceuticals

High Proteins
High SFA
Low fibers
Low antioxidants
Low complex carbs

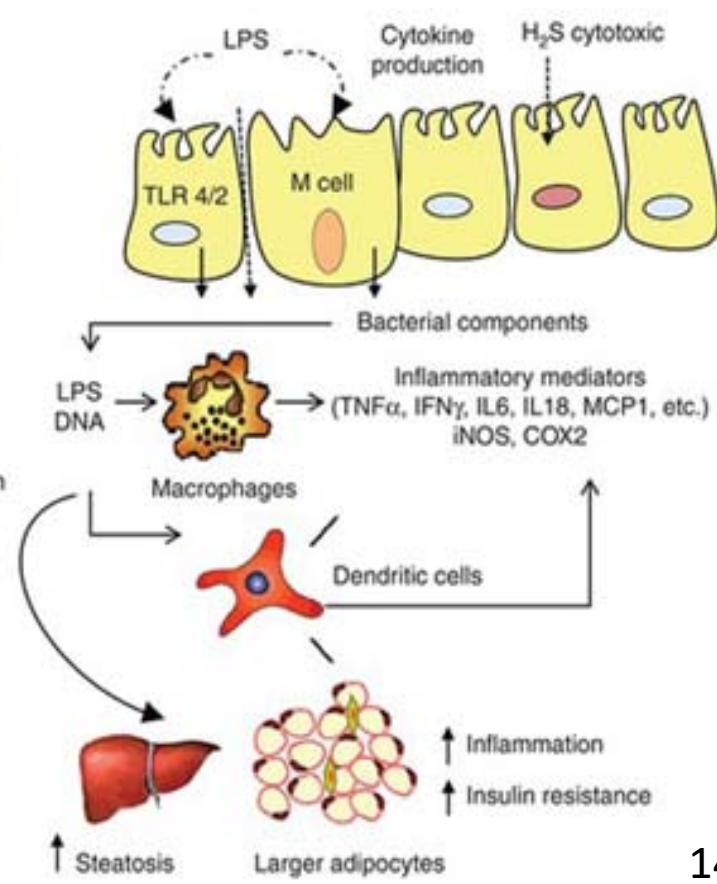
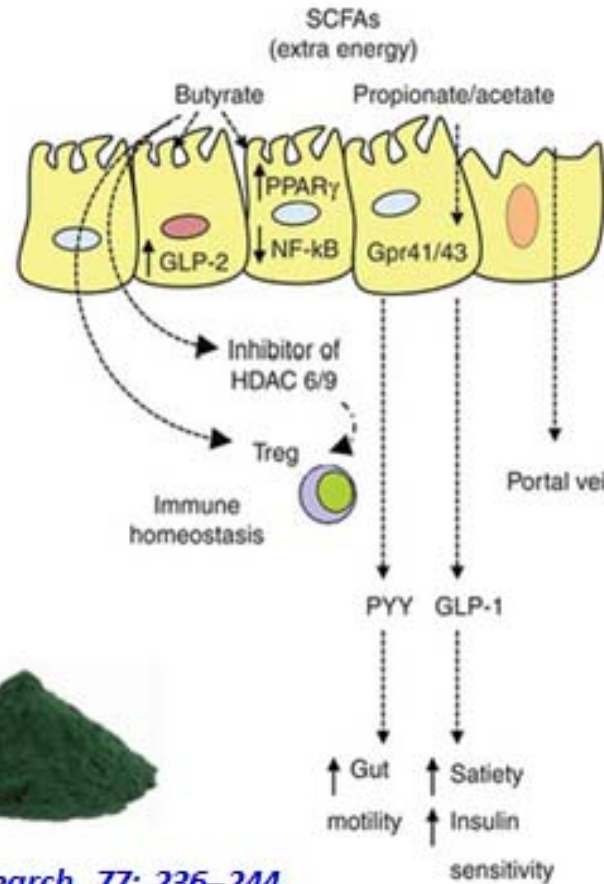


DIET
(fiber vs. fat)



Eubiosis/symbiosis

Dysbiosis



CONCLUSIONI

Appare oramai evidente come la scelta alimentare di ogni individuo, che non è solamente una **esigenza per la propria sopravvivenza**, si traduce in una variabilità sostanziale e significativa nella quantità e qualità del microbiota.

Se da una parte questa biodiversità è in grado di **assolvere centinaia di funzioni** per mantenere in buona salute il nostro organismo, dall'altra tanta diversità ha bisogno di una vasta gamma di sostanze nutritive e di energia per assicurare la normale crescita e lo svolgimento delle proprie funzioni.

La diversità a livello mondiale del microbioma proviene dalle antiche comunità, dove le infezioni gastrointestinali possono fare la differenza tra la vita e la morte, rappresenta **una miniera d'oro** per gli studi rivolti a spiegare il ruolo del microbiota intestinale sul sottile equilibrio tra salute e malattia.

È quindi auspicabile che una dieta “ideale” preveda una buona rotazione dei vari cibi appartenenti allo stesso gruppo alimentare, mettendo a disposizione dei batteri una serie di substrati preziosi per la loro (e la nostra) sopravvivenza.

La '**occidentalizzazione**' delle diete insieme con **stili di vita sedentari** si traducono in modifiche del microbiota intestinale, le quali possono contribuire all'insorgenza di disturbi infiammatori cronici, come la malattia cardiovascolare, l'obesità, depressione, allergie, diabete e le patologie autoimmuni. **(Tab.6)**

Nello stesso tempo, nell'ultimo decennio, si sta prestando sempre più attenzione ad un **modello dietetico emergente**, dove la componente vegetale assume una importanza rilevante. I vantaggi sono evidenti per un gran numero di persone sia nella prevenzione che in appoggio alle terapie farmacologiche o biointegrate. **(Tab.7)**

THE HUMAN MICROBIOME PROJECT SAYS THE HUMAN BODY HAS 100 TRILLION MICROSCOPIC LIFE FORMS LIVING IN IT.

GRAZIE PER
L'ATTENZIONE

YOU CALL
THIS LIVING?

Frank Miller
6/15/12
100 Trillion Microscopic Life Forms