

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Dietistica

**CORRELAZIONE TRA MICROBIOTA INTESTINALE E
ANORESSIA NERVOSA**

Tesi di Laurea in Fisiologia della nutrizione

Presentata da:

Irene Kasal

Relatore:

Prof.ssa Chiara Berteotti

Prima sessione

Anno Accademico 2022-2023

INDICE

Abstract	5
1. Introduzione	6
1.1 Microbiota e Uomo	6
2. Composizione del microbiota	9
2.1 Bacteroides	11
2.2 Firmicutes	12
2.3 Proteobacteria	12
2.4 Actinobacteria	13
2.5 Il concetto di eubiosi e disbiosi	14
3. L'asse microbiota-intestino-cervello: le vie che collegano il sistema nervoso centrale all'intestino	17
3.1 Nervo vago	18
3.2 Meccanismi immunitari per la segnalazione del microbiota all'intestino-cervello	19
3.3 Metaboliti microbici	21
3.3.1 Metabolismo del Triptofano - Serotonina	22
3.3.2 Metabolismo del Triptofano – Chinurenina	22
3.3.3 Metabolismo del Triptofano- Indolo e Triptamina	23
3.3.4 Acidi grassi a catena corta	23
4. Il microbiota e l'anoressia nervosa	26
4.1 Definizione di anoressia nervosa	26
4.2 Diversità microbica e disbiosi nei pazienti con anoressia nervosa	28
4.3 Lo stile di vita influenza il microbiota	32
4.4 Anoressia nervosa e infiammazione	33
5. Possibili approcci alimentari nella terapia all'anoressia nervosa	34
5.1 Gli psicobiotici	34
5.2 I probiotici	36
5.3 I prebiotici	39

5.4 Gli alimenti probiotici	40
5.5 Gli omega 3	43
5.6 La vitamina D	44
5.7 Il resveratrolo	46
6. Conclusioni	49
7. Bibliografia e sitografia	51

Abbreviazioni:

ALA	acido alfa- linolenico
AN	anoressia nervosa
BDNF	fattore neurotrofico cerebrale
CCK	colecistochinina
ClpB	proteina caseinolitica della peptidasi B
CFU	unità formante colonia
DCA	disturbi del comportamento alimentare
DHA	acido docosaesaenoico
EC	cellule enterocromaffini
EPA	acido eicosapentaenoico
FOS	frutto-oligosaccaridi
GLP-1	peptide-1 simile al glucagone
GOS	galatto-oligosaccaridi
HPA	asse ipotalamo-ipofisi-surrene
IGF-1	fattore di crescita insulino-simile 1
INF-gamma	interferone gamma
IMC	indice di massa corporea
LPS	lipopolisaccaridi
MM	macrofagi della muscularis mucosae
PYY	peptide YY
SCFA	acidi grassi a catena corta
SIRT-1	sirtuina 1
SNC	sistema nervoso centrale
SNE	sistema nervoso enterico
TLR	recettori Toll Like
5-HT	serotonina
25-OHD	25-idrossivitamina D sierica

Abstract

Il microbiota intestinale è composto da diversi microrganismi che svolgono un ruolo importante nell'ospite. La comunità microbica è unica e specifica per ciascun Uomo ed è soggetta a modifiche a causa di una serie di fattori, tra cui dieta, esercizio fisico, stress, stato di salute, genetica, farmaci ed età. Una recente ricerca scientifica mostra che tra il microbiota intestinale e il cervello avvengono delle comunicazioni bidirezionali, note come asse microbiota-intestino-cervello. Questa comunicazione è significativa e potrebbe avere un effetto negativo o positivo a seconda dello stato del microbiota intestinale.

L'anoressia nervosa è una malattia psichiatrica e rientra nella categoria dei disturbi del comportamento alimentare. Questa patologia è caratterizzata da restrizioni nutrizionali, perdita di peso e gravi sintomi comportamentali, tra cui fobia del peso, comorbidità di ansia e depressione, accompagnati da alterazioni endocrine, aumento dell'infiammazione e risposta immunitaria, Poiché la nutrizione è uno dei principali fattori che influenzano il microbiota intestinale, la restrizione calorica e l'alimentazione selettiva nell'anoressia nervosa sono fattori importanti nella determinazione della composizione della flora batterica. Al tempo stesso, anche il microbiota impatta gli effetti somatici dell'anoressia nervosa, come l'estrazione di energia dal cibo, l'aumento di peso corporeo, l'appetito, la permeabilità intestinale, l'infiammazione e i sintomi psicologici.

Lo scopo di questa tesi è di esaminare i meccanismi d'interazione tra il microbiota e l'ospite, rilevanti nell'anoressia nervosa e d'identificare alcuni potenziali approcci terapeutici mirati al microbiota, i quali potrebbero diventare importanti aggiunte all'attuale terapia della patologia. Tra questi, quelli presi in considerazione sono stati psicobiotici, probiotici, prebiotici, vitamina D, omega-3 e resveratrolo.

1. Introduzione

1.2 Microbiota e Uomo

Il nostro organismo si è evoluto convivendo con diverse popolazioni di microrganismi, come per esempio virus, elminti, protozoi e batteri. Quest'ultimi sono quelli maggiormente presenti, tanto da poter stimare che il numero di cellule batteriche nel nostro organismo sia maggiore rispetto a quello delle cellule umane con un rapporto di 1.3:1 (Cryan et al., 2019).

Le popolazioni dei microrganismi in simbiosi con l'organismo sono presenti in diversi compartimenti, come la pelle, il tratto urogenitale, la cavità orale e le vie aeree (Figura 1); tuttavia, la maggior parte risiede nell'intestino.

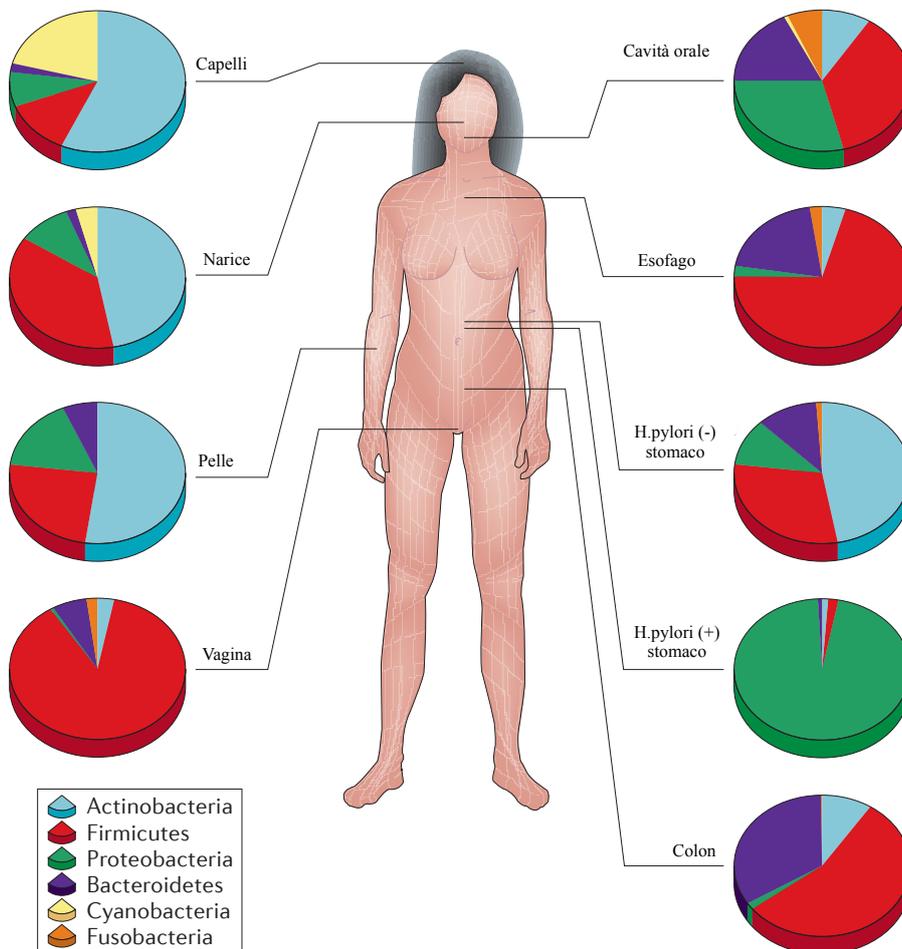


Figura 1. Differenze compositive nel microbiota per sede anatomica: la figura indica la proporzione relativa di batteri in otto siti anatomici. Alcune caratteristiche, come la presenza (+) o l'assenza (-) di *Helicobacter pylori* (*H. Pylori*), possono portare a perturbazioni permanenti e marcate nella composizione della comunità microbica (modificato da Cho et al., 2012a).

Sono oltre 10 milioni i geni dei batteri con cui l'Uomo si è co-evoluto (Cryan et al., 2019); appare quindi evidente l'influenza dei batteri sui meccanismi fisiologici e patologici. Infatti, è stato dimostrato il loro ruolo nella risposta immunitaria, nei processi metabolici, nella regolazione di fame e sazietà, nella regolazione del peso corporeo e nella regolazione dell'umore (Cryan et al., 2019). Quest'ultima funzione, in particolare, è stata studiata per comprendere la correlazione esistente tra una situazione di disbiosi intestinale e patologie neuropsichiatriche e neurodegenerative (Rogers et al., 2016; Schulz et al., 2021). Il microbiota intestinale fa parte di un complesso ecosistema composto anche dalla barriera vascolare-intestinale, ovvero un sistema di rivestimento fondamentale per il controllo della permeabilità dell'epitelio e per il passaggio di molecole e batteri potenzialmente patogeni verso il circolo ematico sistemico. Il microbiota, perciò, può essere definito come un meta-organo, ovvero una struttura che anatomicamente non fa parte dell'organismo umano, ma che essendosi evoluta con l'Uomo, ne prende parte e risulta essere fondamentale per la sua corretta fisiologia. Con il termine "microbiota" si intende una comunità molto ampia in cui sono presenti batteri, virus, funghi, archei ed eucarioti; con il termine "microbioma", invece, si indica l'insieme del patrimonio genetico degli organismi precedentemente indicati all'interno dell'organismo. Il microbioma intestinale consiste di circa 10 milioni di geni, che eccedono più di 400 volte la dimensione del genoma umano, che consiste di 23.000 geni circa (Capurso, 2016). Ogni individuo sviluppa nel tempo un proprio microbiota con specifiche caratteristiche, dipendenti anche dall'età e dalla fase di vita. Infatti, la componente microbica ed il suo relativo corredo genetico risentono molto dello stile di vita, dell'alimentazione ed in generale di tutti quei fattori ambientali esterni che si ripercuotono sulla salute psicofisica dell'Uomo; tuttavia, esso è in grado di manipolarlo a suo favore. Infatti, riuscendo a capire quali siano le vie di comunicazione e correlazione tra il microbiota ed i meccanismi eziologici di specifiche malattie, si può anche capire come andare a modulare la sua attività. Nell'ambito delle neuroscienze si sono andate a definire diverse vie di comunicazione che vanno a legare il microbiota e il sistema nervoso centrale (SNC), le quali costituiscono, nel complesso, quello che viene indicato come "asse intestino-cervello". Quest'asse comprende un insieme di vie di comunicazione a livello neuronale, immunitario, enterico, metabolico, endocrino ed epigenetico. Diversi studi hanno dimostrato che l'alterazione della flora intestinale può essere associata all'insorgenza di patologie infiammatorie, intestinali, metaboliche e psichiatriche, oltre ad influenzare il comportamento umano e l'umore. Queste rivelazioni hanno portato a volgere particolare attenzione verso determinate condizioni patologiche, fra cui i disturbi del comportamento alimentare (DCA). Tra i DCA, patologie estremamente complesse e in continuo aumento, caratterizzate da una persistente alterazione della condotta alimentare, l'anoressia nervosa (AN) è forse quella maggiormente studiata. Negli ultimi anni, la possibile correlazione tra i DCA, il

microbiota e l'alterazione dell'asse microbiota-intestino-cervello sta suscitando particolare interesse nella comunità scientifica, in merito soprattutto alla prevenzione e ad eventuali trattamenti integrati con simbionti, a coadiuvare trattamenti tradizionali.

2. Composizione del microbiota

I primi studi relativi alla scoperta del microbiota risalgono all'inizio del XX secolo. Elie Metchnikov, uno studente di Pasteur, esaminò le proprietà dei batteri simbiotici dell'organismo umano, mentre il suo maestro si interessò principalmente ai batteri patogeni. Metchnikov rese noti gli effetti benefici dei fermenti lattici sulla flora e sull'organismo in generale. Studi seguenti evidenziarono come questi batteri siano indispensabili per l'assimilazione di vitamine e sostanze nutritive oltre ad agire a livello immunitario (da pileje.it).

Gli anni '90 portarono alla luce il concetto di asse microbiota-intestino-cervello, coniato il termine "secondo cervello", evidenziando come il microbiota copra un ruolo importante e fisiologicamente determinante per il benessere dell'organismo.

A partire dal 2006, grazie allo sviluppo dell'analisi metagenomica, gli scienziati iniziarono a decodificare il genoma batterico, portando alla nascita del concetto di microbioma (da pileje.it).

Il microbiota è caratterizzato da un patrimonio genetico che per un adulto è stimato essere circa 150 volte più grande del pattern genetico umano complessivo (Milani et al., 2016). Inoltre, esso è un ecosistema formato da una varietà di nicchie ecologiche in stretto rapporto con la mucosa intestinale occupando circa 250-400 m² (Aureli et al., 2011).

Ogni individuo ha una sua impronta digitale batterica, ovvero un suo proprio profilo di specie, diverso da quello di altri individui; tuttavia, esiste un nucleo di almeno 57 specie comuni a tutti gli esseri umani.

Nonostante la grande varietà della comunità microbica, si possono evidenziare 4 phyla maggiormente presenti: Actinobacteria, Proteobacteria, Bacteroides e Firmicutes; gli ultimi due, in particolare, sono quelli in assoluto più presenti, andando a costituire più del 90% del microbiota intestinale umano (Capurso, 2016).

La composizione del microbiota varia notevolmente durante le diverse fasi della vita (figura 2).

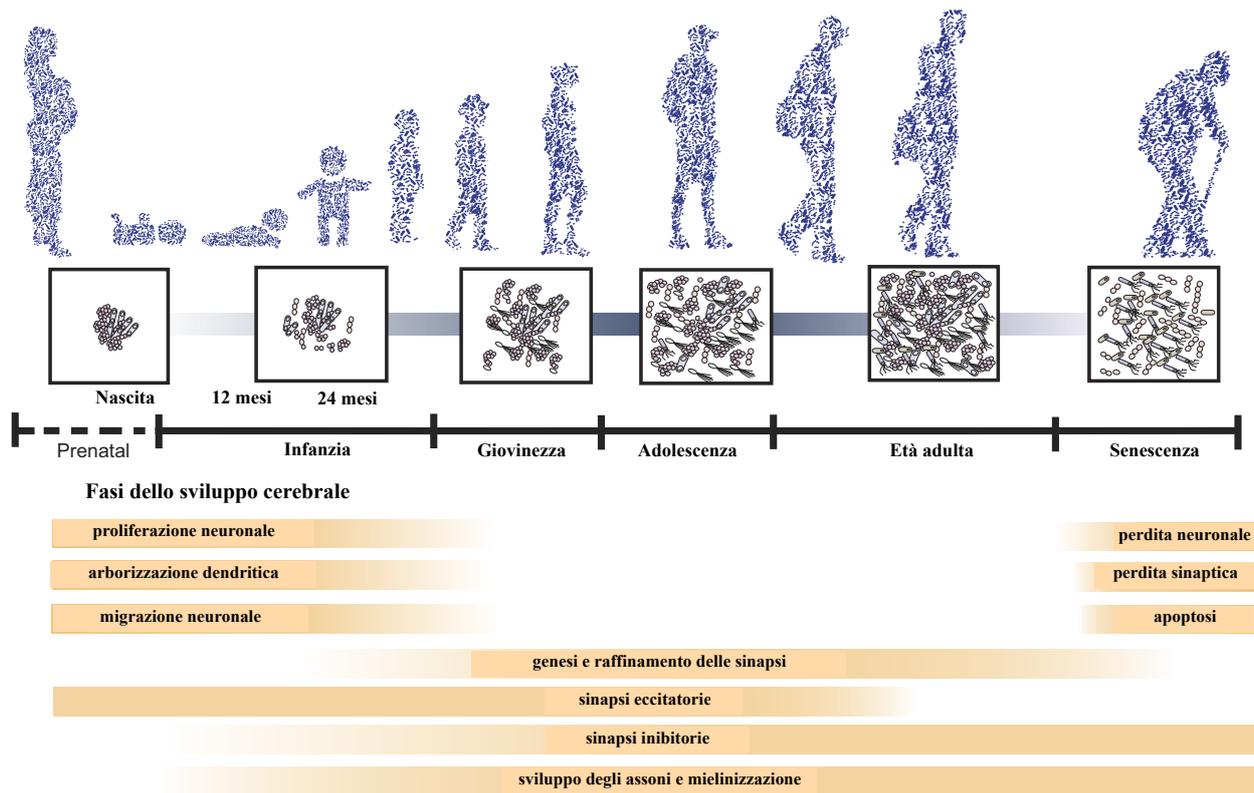


Figura 2. I cambiamenti nella diversità microbica nel corso della vita umana, dalla nascita all'età senile (compresa l'infanzia, la giovinezza, l'adolescenza e l'età adulta), accompagnati da cambiamenti tipici nello sviluppo neurale, i quali indicano processi neuronali concomitanti che si verificano durante fasi specifiche della vita. L'intensità di colore della barra blu indica il periodo di tempo durante il quale i processi indicati sono maggiori (modificato da Cryan et al., 2019).

È generalmente accettato che gli esseri umani nascano con un intestino sterile, anche se dati recenti indicano l'esistenza di un microbiota placentare (Tomlinson et al., 2019). In quest'ottica è stato studiato come i microrganismi nell'ambiente intrauterino possano influenzare durante la gravidanza il feto e il suo sviluppo psicofisico (Putignani et al., 2014).

Immediatamente dopo la nascita, si ha un'estesa colonizzazione batterica, che è influenzata sia dal metodo di parto (vaginale o taglio cesareo), sia dall'alimentazione del neonato (latte materno o quello artificiale) (Milani et al., 2016). Inoltre, il microbiota del neonato è caratterizzato da un'abbondanza di Actinobacteria e in particolare dal genere *Bifidobacterium*.

Man mano che il bambino cresce, la composizione batterica si arricchisce in termini di quantità e qualità; ciò avviene a causa del cambiamento dell'alimentazione e dell'introduzione di cibi solidi, che implementano la flora batterica, soprattutto per quanto riguarda le famiglie di Lachnospiraceae e Ruminococcaceae (Laursen et al., 2017).

La composizione del microbiota intestinale è influenzata per tutta la nostra vita da diversi fattori esterni, tra cui gioca un ruolo principale l'alimentazione; ad esempio studi metagenomici hanno evidenziato come la flora batterica di chi segue una dieta onnivora, sia arricchita da batteri

appartenenti alla famiglia dei Clostridia (i principali produttori di butirrato), rispetto a quella di chi ha un'alimentazione di tipo occidentale con una minore presenza di batteri che degradano le fibre come *Prevotella* e *Succinivibrio* (Milani et al., 2016).

Durante l'età anziana, la composizione del microbiota ritorna ad essere meno variabile; ciò è associato ad una riduzione della varietà di alimenti introdotti con la dieta e ad un apporto inferiore di fibre, il quale si traduce in una minore presenza di *Clostridium* con la conseguente riduzione della disponibilità di acidi grassi a catena corta (SCFA): una riduzione che contribuisce a sua volta all'invecchiamento, all'aumento della funzione proteolitica e all'infiammazione sistemica (Marangoni et al., 2017).

Un metodo efficace per andare a riconoscere i batteri appartenenti alle diverse classi, presenti nell'intestino, è il sequenziamento del RNA 16s, ovvero una regione genica identificata e riconosciuta come specificamente unica per fare ciò (Kai et al., 2019).

2.1 Bacteroides

I *Bacteroides* sono un genere appartenente al regno dei Bacteria, il quale comprende più famiglie e specie batteriche diverse.

I batteri hanno la caratteristica di possedere una parete costituita da peptidoglicani e in funzione di essa, vengono suddivisi in batteri Gram positivi (Gram+) e Gram negativi (Gram-) secondo la colorazione di Gram.

I *Bacteroides* sono batteri Gram-, anaerobi, non formanti spore e resistenti alla bile. Essi vanno a costituire circa il 25% dei batteri anaerobi presenti nell'organismo umano (Salysers, 1984).

La tassonomia dei *Bacteroides* ha subito varie revisioni negli ultimi decenni, ma attualmente i generi più importanti appartengono alla specie del gruppo *Bacteroides fragilis*, presenti in un numero maggiore di 20 (Wexler, 2007).

I *Bacteroides* possono essere trasmessi da madre a figlio durante il parto vaginale e diventare così parte della flora umana dalle prime fasi della vita (Reid, 2004).

Generalmente questi batteri mantengono una relazione complessa e benefica con l'ospite, quando sono trattenuti nell'intestino; quando accidentalmente sfuggono ad esso, come per esempio a causa della rottura del tratto intestinale o in seguito ad operazioni chirurgiche intestinali, possono causare patologie gravi. I *Bacteroides* collaborano per mantenere uno stato fisiologico salutare all'interno dell'organismo: essi, infatti, sono coinvolti in sistemi di rilevazione e aumento della biodisponibilità

dei nutrienti, di eliminazione di sostanze tossiche e nella regolazione del sistema immunitario, in modo tale da favorire il mantenimento di controllo nei confronti di altri ceppi batterici (Wexler, 2007). Per quanto riguarda la loro sopravvivenza, essi si nutrono di polisaccaridi e monosaccaridi derivanti dalla dieta dell'ospite, dai quali producono SCFA, tramite fermentazione. Gli SCFA vengono poi riassorbiti attraverso la barriera intestinale e utilizzati dall'ospite come fonte di energia (Hooper et al., 2002).

2.2 Firmicutes

Il phylum dei Firmicutes contiene le tre classi Bacilli, Clostridia, Mollicutes e quest'ultima comprende 235 generi e tutte le specie dei batteri produttori di acido lattico (Haakensen et al., 2008). I Firmicutes comprendono batteri che possiedono caratteristiche molto diverse dal punto di vista morfologico, fisiologico e della colorazione Gram (Sneath et al., 1986), rendendo quindi le proprietà fenotipiche inadatte per il loro rilevamento o identificazione. I Firmicutes sono batteri anaerobi o anaerobi facoltativi e la maggior parte di essi risulta essere Gram+ (Seong et al., 2018); occupano un'ampia varietà di habitat, infatti possiamo trovare batteri appartenenti a questo phylum sia benefici che patogeni per la salute umana (Carr et al., 2002) o utilizzati nell'industrie legate al cibo e alle bevande (Stiles et al., 1997).

2.3 Proteobacteria

I Proteobacteria rappresentano il phylum più ampio all'interno del dominio dei Bacteria: essi sono tutti Gram- e si spostano utilizzando i flagelli oppure sfruttando lo scivolamento batterico (Rizzatti et al., 2017).

Esiste una certa variabilità dal punto di vista metabolico: molti membri sono facoltativamente o obbligatoriamente organismi anaerobi ed eterotrofi. Tuttavia, esistono alcune eccezioni: alcune specie sono fototrofe (ricavano energia dalla luce, non necessariamente sfruttando la fotosintesi), altre chemioliotrofe (ricavano energia dall'ossidazione di composti inorganici) e molti di essi sono chemiorganotrofi (ricavano energia dall'ossidazione di composti organici) (Fukuyama et al., 2020). Molti dei Proteobacteria si trovano all'interno del suolo e vivono in simbiosi con famiglie vegetali. Nell'Uomo sono presenti in vari siti del corpo, come la pelle, la cavità orale, la lingua, il tratto intestinale e nelle feci (Huttenhower et al., 2012).

Molti agenti patogeni umani comuni si trovano nel phylum dei Proteobacteria, come ad esempio la Salmonella, Brucella, Rickettsia, Neisseria, Escherichia e Helicobacter (Rizzatti et al., 2017).

Dal punto di vista del loro ruolo all'interno del microbiota umano, è stato osservato che un loro incremento è spesso accompagnato da uno stato infiammatorio importante. I Proteobacteria, infatti, sono stati visti essere abbonandoti nel microbiota in condizioni di disbiosi intestinale, tanto che possono rappresentare una “firma microbica” della malattia (Shin et al., 2015).

2.4 Actinobacteria

Gli Actinobacteria sono batteri filamentosi Gram⁺ distribuiti sia negli ecosistemi acquatici che in quelli terrestri (Barka et al., 2016).

Tradizionalmente, gli Actinobacteria erano considerati forme di transizione tra funghi e batteri; infatti, molti dei batteri appartenenti a questo phylum formano dei miceli e si riproducono tramite spore. Tuttavia, il paragone con i funghi è solo superficiale: infatti l'organizzazione cellulare degli Actinobacteria ha caratteristiche indiscutibilmente batteriche, ovvero una struttura procariota, con materiale genetico privo di nucleo e una parete di peptidoglicani (Barka et al., 2016).

I generi di questo phylum mostrano un'enorme diversità in termini di morfologia e fisiologia.

Gli Actinobacteria hanno un metabolismo secondario molto sviluppato, tanto che i loro prodotti vengono utilizzati in vari settori, come quello clinico (essi, infatti, sono alla base di molti antibiotici e antitumorali), ma assumono una grande importanza anche in biotecnologia e in agricoltura (Barka et al., 2016).

Generalmente gli Actinobacteria sono aerobi, alcune specie possono essere eterotrofe, chemioautotrofe (ricavano energia da processi inorganici, usando l'anidride carbonica come fonte di carbonio) o chemioliotrofe e in grado di utilizzare un'ampia varietà di fonti nutritive, tra cui i polisaccaridi complessi (Zimmermann, 1990; Lechevalier et al., 1965).

A questo phylum appartengono molte specie patogene, ma anche simbiotici con l'organismo umano, come i microrganismi commensali gastrointestinali (ad esempio i Bifidobacteria) (Barka et al., 2016).

2.5 Il concetto di eubiosi e disbiosi

Il microbiota intestinale può essere visto come un ulteriore organo dell'organismo umano, in grado di collaborare in molti processi fisiologici e contribuire a mantenere uno stato di salute dell'individuo (figura 3) (Tomasello et al., 2016).

I microrganismi colonizzanti il tratto gastrointestinale svolgono vari ruoli come per esempio: stimolano il sistema immunitario, regolano l'assorbimento di nutrienti (Kelder et al., 2014), producono vitamine (vitamina K e biotina) ed enzimi (Parekh et al., 2015), migliorano la sintesi di composti trofici per la mucosa del colon e necessari per il rinnovamento cellulare (Tomasello et al., 2014). Tuttavia, una delle loro funzioni più importanti è quella di regolare ed influenzare il metabolismo e la fisiologia dell'ospite (Falcinelli et al., 2016) e di controllare la proliferazione di batteri patogeni presenti nel tratto gastrointestinale (es. Clostridia) (Tomasello et al., 2014).

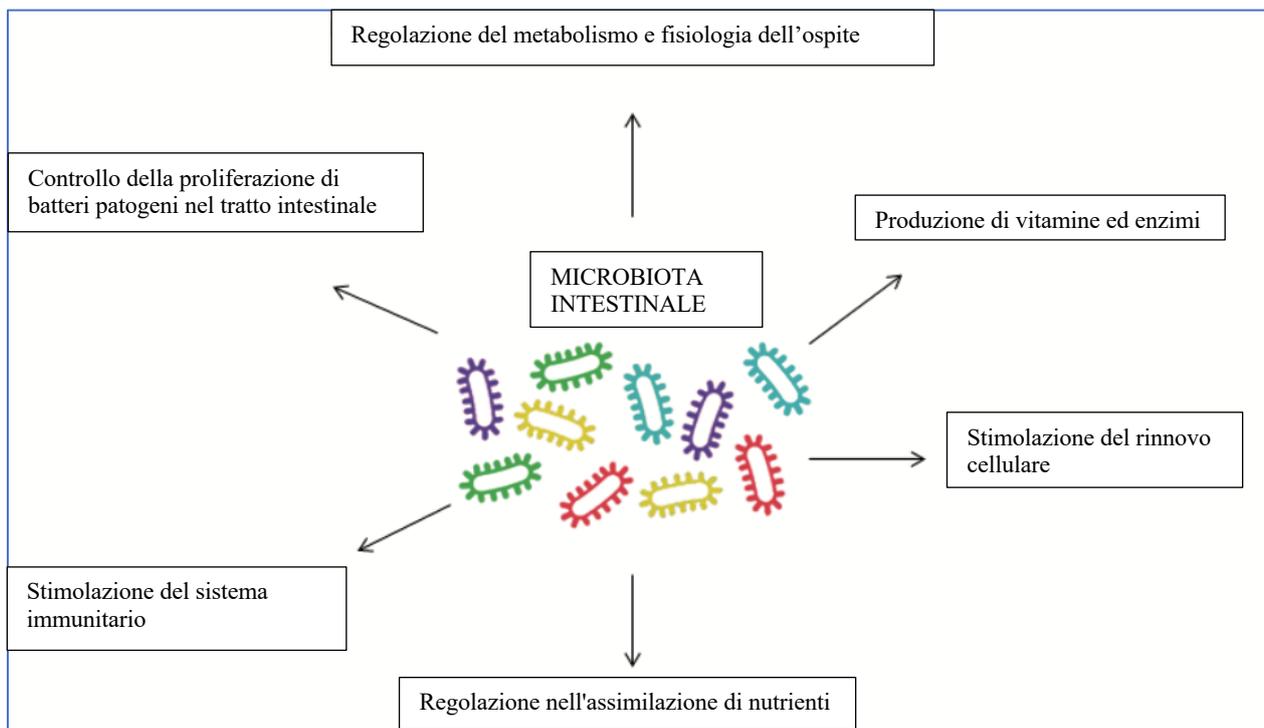


Figura 3. Ruolo del microbiota nell'Uomo. Il microbiota intestinale umano gioca ruoli importanti: stimola il sistema immunitario e il rinnovamento cellulare, produce vitamine ed enzimi (come la vitamina K e la biotina), potenzia la sintesi di composti utili al trofismo della mucosa del colon e regola l'assorbimento dei nutrienti; una delle sue funzioni più importanti, tuttavia, è quella di regolare ed influenzare il metabolismo dell'ospite e di controllare la proliferazione dei batteri patogeni presenti nel tratto gastrointestinale (modificato da Tomasello et al., 2016).

I phyla sopra elencati, che nell'insieme costituiscono il microbiota, devono essere presenti in un rapporto particolare e stabile, mantenendo una concentrazione in cui i Proteobacteria devono essere

numericamente inferiori rispetto ai Bacteroides e Firmicutes (Iebba et al., 2016). Questo stato di equilibrio con l'intestino che li ospita viene definito nel linguaggio scientifico "eubiosi".

In particolari condizioni, cioè quando si ha un'alterazione del rapporto tra i phyla o quando una specie prevale sulle altre, si verifica lo stato di "disbiosi". Le caratteristiche principali di uno stato di disbiosi intestinale sono rappresentate da un aumento delle specie batteriche patogene e da una riduzione dell'abbondanza e della diversità delle specie batteriche simbiotiche, cioè quando si ha un impoverimento complessivo del microbiota (Zhang et al., 2015). La disbiosi può essere influenzata da fattori ereditari, da alcuni farmaci come gli antibiotici, radioterapia e chemioterapia, dal passare dell'età, dall'alimentazione e dallo stress psico-fisico, il quale si traduce in una deregolazione del sistema immunitario. Uno stato di disbiosi può predisporre all'insorgenza di condizioni come il diabete di tipo 2, malattie epatiche, ma soprattutto malattie infiammatorie intestinali e tumore del colon-retto (Figura 4) (Tomasello et al., 2016).

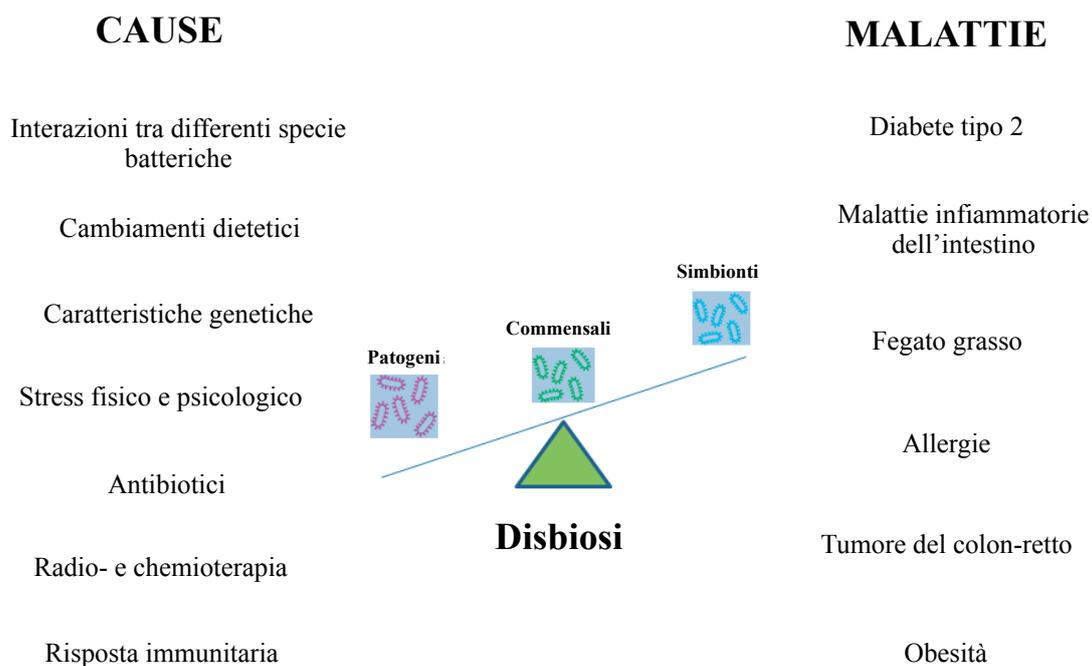


Figura 4. Cause di disbiosi e malattie correlate. La disbiosi è uno stato di squilibrio tra i vari organismi che popolano l'intestino umano, con un aumento dei batteri patogeni rispetto ai simbiotici; può essere causata da fattori ereditari, da alcuni farmaci, dalla radioterapia e chemioterapia, dal passare dell'età, da una cattiva alimentazione e dallo stress fisico e psicologico. Tutti questi fattori predispongono all'insorgenza di condizioni patologiche come il diabete di tipo 2, le malattie del fegato, le malattie infiammatorie intestinali e il tumore del colon-retto (modificato da Tomasello et al., 2016).

Tra i fattori d'influenza, l'alimentazione è quello più impattante sulla composizione del microbiota (Tomasello et al., 2014). Andando a modificare sia la qualità che la quantità degli alimenti si può

sovralimentare o al contrario “affamare” la flora intestinale. Questo causa un cambiamento in termine di composizione dei phyla presenti e, di conseguenza, comporta un cambiamento dello stato di salute dell’intestino. È stato osservato, ad esempio, che le diete dimagranti e l’assenza prolungata di cibo, porta ad un aumento dei Proteobacteria, promuovendo uno stato di infiammazione (Walker et al., 2011). La condizione di obesità invece, è caratterizzata da un aumento di Firmicutes a discapito di una riduzione di Bacteroides (Kasai et al., 2015). Perciò, il tipo di dieta modella la composizione del microbiota intestinale, definendo quali microrganismi colonizzano, crescono, persistono o si estinguono, e quindi influenza anche la salute dell’ospite (Claesson et al., 2012; Shanahan et al., 2017). La dieta mediterranea, ricca di alimenti vegetali, fibre, antiossidanti, vitamine, acidi grassi mono- e polinsaturi, è il modello alimentare più utile per la prevenzione della disbiosi (Sáez-Almendros et al., 2013). Al contrario una dieta occidentale, ovvero un regime alimentare in cui prevalgono zuccheri e grassi saturi, comporta un maggior rischio di andare contro al verificarsi di disbiosi e quindi a malattie infiammatorie intestinali (Agus et al., 2016).

Il mantenimento di un corretto stato di eubiosi risulta essere fondamentale per la prevenzione e come supporto terapeutico del trattamento di malattie, incluse quelle di natura psichiatrica (Sherwin et al., 2018).

3. L'asse microbiota-intestino-cervello: le vie che collegano il sistema nervoso centrale all'intestino

Negli ultimi decenni, si è verificata una rivoluzione nella biomedicina che ha portato a riconoscere il ruolo del microbiota intestinale nella regolazione di quasi tutti i principali meccanismi fisiologici del corpo, compreso il SNC (Cryan et al., 2020).

L'insieme delle vie di comunicazione tra batteri intestinali e il SNC, è definito come "asse microbiota-intestino-cervello" (Marano et al., 2023). Con il termine "asse microbiota-intestino-cervello", si fa riferimento alla rete complessa che comprende le connessioni bidirezionali tra la comunità di microbi che popolano il tratto gastrointestinale dell'Uomo, l'intestino, il sistema nervoso enterico (SNE) e il SNC (Rea et al., 2020).

Il SNE è una branca del sistema nervoso autonomo strutturato in due plessi gangliari (il sottomucoso e il mioenterico), localizzato nella parete intestinale, nel pancreas e nella cistifellea (Furness, 2012). Esso è in stretta connessione con il sistema nervoso autonomo simpatico e parasimpatico e interagendo con il SNC, coordina le diverse funzioni dell'apparato digerente (Pennella, 2018). La struttura e la neurochimica del SNE assomigliano a quelle del SNC, e quindi qualsiasi meccanismo disfunzionale implicato nel SNC può portare ad una disfunzione nel SNE o viceversa (Rao et al., 2016). Una caratteristica unica del SNE è quella di funzionare autonomamente anche senza input dal SNC. In effetti, possiede neuroni sensoriali, motori, secretori e vasomotori: quindi trasmette sensazioni, dirige movimenti, ordina la secrezione di trasmettitori, regola l'afflusso sanguigno e si relaziona con il SNC. Si tratta di funzioni molto complesse, tanto che si è ipotizzata la possibile esistenza di un "secondo cervello" (Pennella, 2018). Un esempio dell'importanza del secondo cervello si focalizza sulla relazione tra microbiota e SNE, evidenziando come la produzione di serotonina (5-HT), un neurotrasmettitore che nel cervello svolge un ruolo chiave nella regolazione dell'umore, del sonno e dell'appetito, avvenga principalmente grazie a cellule presenti nel microbiota intestinale (Ridaura et al., 2015). I meccanismi di comunicazione tra microbiota, intestino e cervello includono: attivazione del nervo vago, di citochine, delle cellule immunitarie, di neuropeptidi, di neurotrasmettitori e di sottoprodotti microbici, tra cui SCFA (Rea et al., 2020).

3.1 Nervo vago

Il nervo vago è il decimo nervo cranico ed è il principale costituente del sistema nervoso parasimpatico, formato da un insieme di fibre diverse, le quali sono per l'80% fibre afferenti e per il 20% fibre efferenti (Cryan et al., 2019).

Il ramo afferente del nervo vago è il principale condotto neurale che collega il tratto gastrointestinale al cervello (Figura 5), in particolare al nucleo del tratto solitario e alle reti di regolazione delle emozioni superiori nei mammiferi (Han et al., 2018).

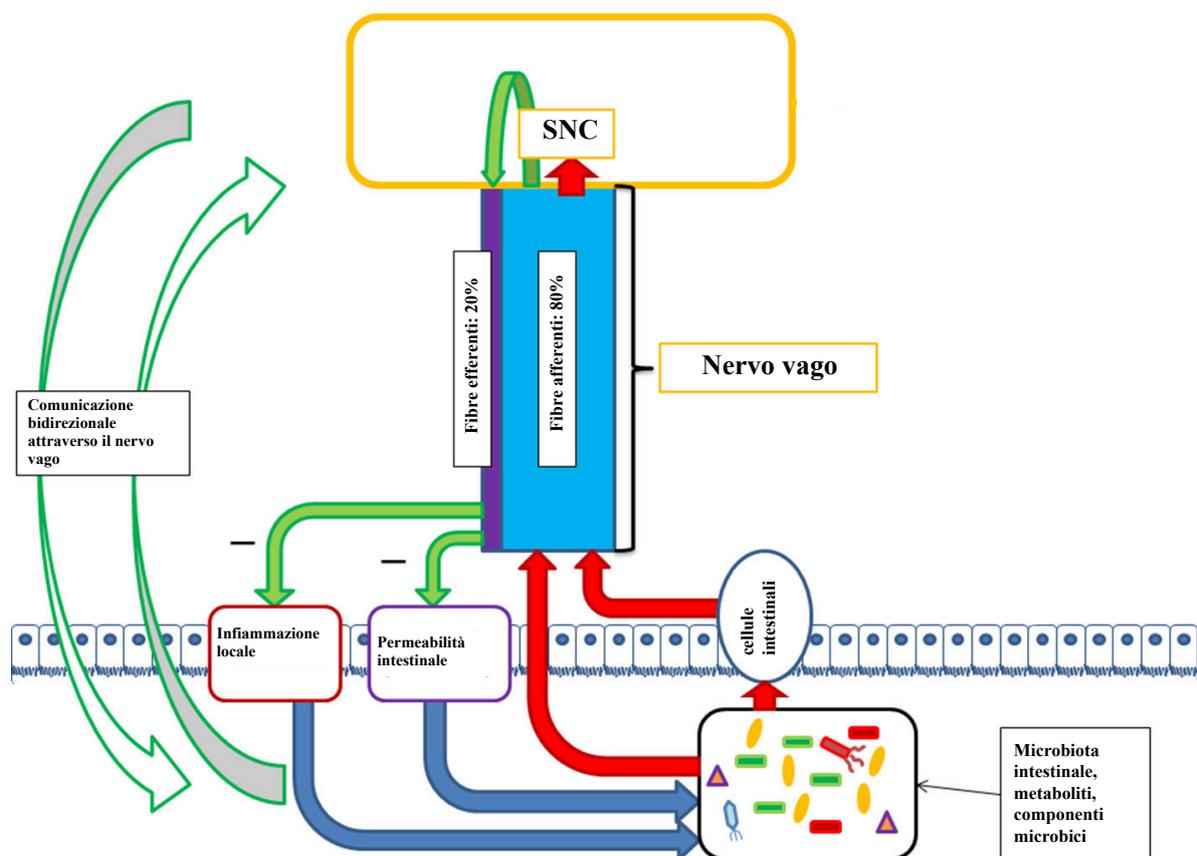


Figura 5. Schema di comunicazione tra il SNC e il microbiota attraverso il nervo vago: le fibre afferenti esercitano stimoli sul SNC, il quale a sua volta può stimolare le fibre efferenti. Le fibre efferenti hanno un'azione diretta sull'intestino (ad esempio possono ridurre l'infiammazione e la permeabilità intestinale, rinforzando le giunzioni strette), modulando la composizione del microbiota (modificato da Bonaz et al., 2018).

Le fibre afferenti vagali sono distribuite a tutti gli strati della parete intestinale, ma non attraversano lo strato epiteliale (Wang et al., 2007), in modo che non interagiscano direttamente con il microbiota intestinale. Di conseguenza, queste fibre possono percepire solo indirettamente i metaboliti prodotti dall'attività microbica o essere influenzate dalla modulazione mediata dal microbiota delle cellule

neuroendocrine ed enterocromaffini (EC) dell'epitelio intestinale (Bonaz et al., 2018). Le EC, che rappresentano l'1% delle cellule intestinali, sono in grado di modulare le attività motorie, secretorie ed assimilatorie dei nutrienti, rilasciando il loro contenuto in presenza di carboidrati, proteine, lipidi e trigliceridi derivanti dalla dieta (Wu et al., 2013a).

La comunicazione diretta tra EC e nervo vago si basa sul rilascio di 5-HT, la quale è in grado di attivare i recettori 5-HT₃ situati sulle fibre vagali afferenti (Li et al., 2000.). Le EC possono utilizzare anche ormoni peptidici, come la colecistochinina (CCK), il peptide-1 simile al glucagone (GLP-1) e il peptide YY (PYY), i quali avranno come obiettivo quello di andare ad attivare determinate aree cerebrali, deputate alla regolazione dei segnali anoressigenici ed oressigenici (Strader et al., 2005).

Le EC, inoltre, sono in grado di rilevare i prodotti del metabolismo batterico, grazie ai recettori Toll-Like (TLR) e ad altre strutture atte alla captazione degli SCFA. Ad esempio, l'oleato, un acido grasso a lunga catena, agisce sulle fibre afferenti attraverso un meccanismo mediato dalla CCK, mentre il butirrato ha un effetto diretto sulle afferenze vagali (Lal et al., 2001).

Le terminazioni afferenti vagali sono sia chemio- che mecano sensibili (Powley et al., 2011), nonostante siano suddivise in tre sottotipi (Fülling et al., 2019). Nella comunicazione tra intestino e cervello, i chemiorecettori sono perlopiù implicati nella rilevazione degli SCFA e degli ormoni intestinali (Raybould, 2010).

Recentemente è stato descritto il meccanismo coinvolto nella comunicazione tra EC e il sistema neurale. Le EC esprimono specifici chemiocettori e modulano le fibre nervose afferenti sensibili alla 5-HT tramite connessioni sinaptiche, consentendo di rilevare e tradurre informazioni metaboliche, ambientali ed omeostatiche dall'intestino al SNC. Di circa 30 composti presenti nell'intestino come prodotti microbici, agenti infiammatori e neurotrasmettitori, solo l'isotiocianato di allile, l'isovalerato e le catecolammine sono in grado di attivare le EC. Anche il butirrato e l'isobutirrato, suscitano piccole, ma importanti risposte. Quindi, le EC risultano essere chemiosensori polimodali, che integrano segnali estrinseci ed intrinseci nell'intestino convergendoli al sistema nervoso (Bellono et al. 2017).

3.2 Meccanismi immunitari per la segnalazione del microbiota all'intestino-cervello

Nell'intestino un sistema immunitario intatto è necessario per mantenere l'equilibrio tra la tolleranza omeostatica degli organismi commensali e la protezione del corpo dall'invasione microbica patogena (Margolis et al., 2021).

Il tratto gastrointestinale ospita la più densa concentrazione di cellule immunitarie del corpo ed è in costante comunicazione con i trilioni di microbi che abitano nell'intestino, sia attraverso contatto diretto, che mediante rilascio di composti secreti (Cryan et al., 2019). È essenziale che la barriera intestinale sia intatta per limitare il contatto del microbiota con il tessuto viscerale, cosa che fa secernendo uno strato di muco viscoso protettivo dalle cellule caliciformi dell'epitelio. In questo modo impedisce l'attivazione inappropriata delle cellule immunitarie e lo sviluppo dell'attivazione immunitaria sistemica (Margolis et al., 2021).

L'interfaccia lumino-mucosa è quella dove si verifica la maggior parte dell'interazione tra ospite e microbiota e dello scambio di molecole attraverso lo strato mucoso e l'epitelio. Essa serve a facilitare la comunicazione tra l'intestino e il sistema immunitario, attraverso il riconoscimento di antigeni self e non self e quindi ad innescare l'identificazione da parte del sistema immunitario di agenti patogeni potenzialmente dannosi (Cryan et al., 2019).

L'immunità, inoltre, svolge un ruolo fondamentale nel mediare la comunicazione tra il microbiota intestinale, il SNE e il cervello. Il microbiota può influenzare lo sviluppo e la funzione del SNE, mediante l'attivazione di alcuni recettori di riconoscimento, come i TLR (Hyland et al., 2016).

I TLR comprendono una famiglia di recettori di riconoscimento di pattern che rilevano prodotti molecolari di microrganismi, come i lipopolisaccaridi (LPS) e l'acido lipoteicoico, riconosciuti rispettivamente da TLR4 e TLR2 (Takeda et al., 2003). I TLR funzionano come sensori d'infezione microbica e sono fondamentali per l'avvio delle risposte infiammatorie e di difesa immunitaria (Rakoff-Nahoum et al., 2004). È importante sottolineare che i ligandi batterici riconosciuti dai TLR non sono esclusivi dei patogeni, ma sono condivisi da intere classi di batteri e sono prodotti quindi anche da microrganismi commensali. Non è ancora chiaro come l'ospite distingua tra batteri patogeni e commensali. Si ritiene, tuttavia, che il sequestro della microflora da parte degli epitelii superficiali svolga un ruolo importante nel prevenire l'attivazione dei TLR da parte dei commensali, mentre i batteri patogeni sono dotati di fattori di virulenza che consentono loro di passare attraverso le barriere epiteliali dove possono essere rilevati dai TLR espressi su macrofagi e cellule dendritiche (Gewirtz et al., 2001; Sansonetti, 2002).

I cambiamenti indotti dalla dieta nel microbiota intestinale possono portare ad una compromissione dello strato di muco, consentendo l'accesso dei microbi dalle estensioni delle cellule dendritiche, con conseguente attivazione di queste sia da parte di agenti patogeni che commensali. Quest'attivazione immunitaria locale può portare ad una maggiore permeabilità delle giunzioni strette epiteliali, che comprometterebbe ulteriormente la barriera intestinale. Il rilascio di mediatori immunitari, indotto dalla dieta nella circolazione sistemica, è denominato "endotossiemia metabolica", che può portare all'attivazione immunitaria in diversi organi, compreso il cervello (André et al., 2019).

I TLR ed altri componenti del sistema immunitario, come ad esempio i macrofagi, possono fungere da sensori della presenza microbica intestinale e inviare messaggi al SNE, che determineranno cambiamenti nella sua funzione. I macrofagi sono presenti in tutto l'intestino dove svolgono un ruolo essenziale nella risposta riparativa al danno intestinale (Farache et al., 2013; Mikkelsen et al., 1992). I macrofagi, derivati da monociti e residenti nei tessuti, risultano essere diminuiti in termini di quantità nei topi germ-free o nei topi impoveriti di microbiota a causa di trattamento antibiotico; ciò implica un ruolo per il microbiota nel reclutamento e nella differenziazione dei macrofagi intestinali (Muller et al., 2020).

I macrofagi della muscolaris mucosae (MM), ovvero una sottile fascia di muscolatura liscia presente nella mucosa intestinale, intrattengono una relazione bidirezionale con i neuroni enterici, la quale sembra essere regolata dal microbiota intestinale. L'attivazione dei macrofagi della MM avviene grazie alla proteina morfogenetica ossea 2, che provoca alterazioni nella motilità gastrointestinale e nella produzione del fattore 1 stimolante le colonie dei macrofagi. Sia la produzione del fattore 1 stimolante le colonie, che della proteina morfogenetica ossea 2, risulta essere diminuita dopo il trattamento antibiotico (Muller et al., 2020).

3.3 Metaboliti microbici

Il microbiota intestinale genera metaboliti, implicati nella modulazione della fisiologia e del comportamento sia del SNC che del SNE.

Numerosi studi in vitro hanno dimostrato che batteri specifici sono in grado di produrre neurotrasmettitori (ad esempio catecolammine, istamina, noradrenalina, dopamina, GABA) (Taj et al., 2018); tuttavia, non è ancora noto il meccanismo esatto tramite cui questi neurotrasmettitori siano in grado di raggiungere i bersagli specifici all'interno del SNC.

Il meccanismo, con cui questa tipologia di comunicazione microbiota-intestino-cervello può avvenire, è stato studiato approfonditamente per alcuni metaboliti del triptofano e per gli SCFA, i quali esercitano importanti influenze sullo sviluppo e sulle funzioni del SNE e del SNC, tra cui la motilità gastrointestinale, l'umore e il comportamento (Brummelte et al., 2017; Mawe et al., 2013).

3.3.1 Metabolismo del Triptofano – Serotonina

La 5-HT è un neurotrasmettitore prodotto dal triptofano, tramite l'enzima triptofano idrossilasi. La capacità di sintetizzare 5-HT dal triptofano è ampiamente conservata tra i mammiferi e in diverse specie batteriche (Bailey et al., 2011). Nei mammiferi la 5-HT svolge diversi ruoli, tra cui la modulazione del comportamento dell'ospite e della motilità gastrointestinale, oltre ad influenzare il rimodellamento osseo e sulla salute degli eritrociti (Spohn et al., 2017). Sebbene le EC del tratto gastrointestinale siano responsabili di oltre il 95% della produzione di 5-HT dell'organismo (Foster et al., 2017), si ritiene che anche il microbiota intestinale abbia un impatto importante sul sistema serotoninergico gastrointestinale dell'ospite (Hata et al., 2017; O'Mahony et al., 2015). Recentemente, si è dimostrato che specifici batteri, come ad esempio la specie dei Clostridia, aumentano i livelli di 5-HT sia in modelli murini che nell'Uomo (Beaver et al., 1962) ed aumentano la produzione di SCFA (Furusawa et al., 2013).

Prove recenti suggeriscono che la 5-HT rilasciata dalle EC comunica con il microbiota intestinale, in particolare con il batterio *Turicibacter sanguinis*, che dispone di meccanismi d'assorbimento della 5-HT coinvolti nella sua colonizzazione e nella fisiologia dell'ospite (Fung et al., 2019).

Il microbiota intestinale induce la maturazione del SNE adulto, tramite l'attivazione del recettore 5-HT_{4R}: i topi germ-free conservano un grado più elevato di cellule staminali neuronali, mostrano un transito intestinale più lento ed entrambi i fattori si normalizzano dopo la colonizzazione batterica, la quale dipende dalla segnalazione di 5-HT_{4R} (De Vadder et al., 2018). Infine, il microbiota può agire anche attraverso precursori di neurotrasmettitori. Esso può influenzare la trasmissione serotoninergica regolando la disponibilità del precursore della 5-HT, ovvero il triptofano (Clarke et al., 2013).

3.3.2 Metabolismo del Triptofano – Chinurenina

La principale via fisiologica per il metabolismo del triptofano è la via della chinurenina. Diversi studi hanno dimostrato una riduzione dell'attivazione della chinurenina con conseguente aumento del triptofano nei topi germ-free (Clarke et al., 2013).

Inoltre, in modelli murini con stress cronico, una riduzione del *Lactobacillus* indotta dallo stress, ha ridotto l'inibizione dell'enzima indoleamina 2,3-diossigenasi (enzima che catalizza la conversione di triptofano in chinurenina). Quest'inibizione ha comportato un aumento della chinurenina (Marin et al., 2017).

La chinurenina, diversamente dalla 5-HT, possiede la capacità di attraversare la barriera ematoencefalica ed ha un impatto negativo sulla salute del cervello se in eccesso, inducendo neuroinfiammazione e neurodegenerazione (Kennedy et al., 2017). Non a caso, l'aumento della chinurenina è una caratteristica collegata ad alterazioni comportamentali simili alla depressione (Marin et al., 2017).

3.3.3 Metabolismo del Triptofano - Indolo e Triptamina

La produzione di indolo, una terza via di metabolizzazione del triptofano operata dal microbiota intestinale, è catalizzata dall'enzima triptofano idrossilasi. L'indolo è stato trovato nel sangue, nel cervello e nel tratto gastrointestinale (Agus et al., 2018).

Esiste una crescente letteratura a sostegno del fatto che la conversione microbica del triptofano in indolo, influisce sulla funzione dell'asse microbiota-intestino-cervello (Osadchiy et al., 2018). Gli indoli, infatti, esercitano diverse azioni benefiche sull'omeostasi intestinale e sistemica (Galligan, 2018); tuttavia, sono stati dimostrati effetti avversi quando alcuni derivati dell'indolo risultano essere in quantità eccessive, andando ad esercitare effetti neurodepressivi sul comportamento, almeno negli studi preclinici (Gheorghe et al., 2019).

I batteri esprimono anche la triptofano decarbossilasi, un enzima in grado di produrre la triptamina dal triptofano alimentare. È stato recentemente dimostrato che la triptamina di origine batterica può agire attraverso il 5-HT₄R per influire sulla motilità gastrointestinale (Bhattarai et al., 2018).

La capacità del microbiota intestinale di produrre metaboliti come la triptamina, che può influenzare la fisiologia dell'ospite mediante l'attivazione dei recettori accoppiati alle proteine G, è un aspetto importante delle interazioni tra ospite e microbo che merita maggiore attenzione (Cohen et al., 2017; Colosimo et al., 2019). Attualmente non è chiaro, tuttavia, se la triptamina di origine microbica raggiunga il SNC e se agisca a livello centrale per controllare il comportamento.

3.3.4 Acidi grassi a catena corta

Gli SCFA sono acidi grassi saturi con una lunghezza della catena compresa tra uno e sei atomi di carbonio e sono i principali prodotti della fermentazione delle fibre alimentari nel colon (Miller et al., 1996). Acetato, propionato e butirato sono quelli più abbondanti nell'organismo umano (Dalile et al., 2019).

Gli SCFA sono implicati in funzioni gastrointestinali (Gill et al., 2018), nella regolazione della pressione arteriosa (Pluznick, 2017), nel ritmo circadiano (Tahara et al., 2018) e nella funzione immunitaria (Erny et al., 2017). Essi, inoltre, risultano essere coinvolti nella segnalazione microbiota-intestino-cervello agendo attraverso i recettori degli acidi grassi liberi sulle cellule epiteliali, le cellule enteroendocrine, le EC, le cellule immunitarie e sui neuroni intrinseci ed estrinseci (Del Colle et al., 2020; Reigstad et al., 2015; Yano et al., 2015).

Gli SCFA esercitano una serie di effetti a livello locale per migliorare la salute dell'intestino. Ad esempio, mantengono l'integrità della barriera intestinale e proteggono dall'infiammazione intestinale (Lewis et al., 2010); inoltre, influenzano anche la produzione di muco nel tratto gastrointestinale (Dalile et al., 2019). Studi preclinici sui roditori suggeriscono che gli SCFA possono influenzare anche la motilità gastrointestinale (Cherbut et al., 1998). Tali effetti, potrebbero essere mediati dall'attivazione dei recettori SCFA (Dass et al., 2007), dal rilascio di PYY (Cherbut et al., 1998) o dal rilascio di 5-HT indotto da SCFA da parte delle EC (Fukumoto et al., 2003). Oltre ad esercitare effetti locali nel colon, gli SCFA influiscono sull'infiammazione e sulla regolazione ormonale e interagiscono con le afferenze vagali (Dalile et al., 2019).

Sia il propionato che il butirato aumentano la produzione intestinale di glucosio (Dalile et al., 2019) e inibiscono l'attività di enzimi (Waldecker et al., 2008) coinvolti in una serie di disturbi neuropsichiatrici, come la depressione (Whittle et al., 2014).

Inoltre, gli SCFA possono modulare la neuroinfiammazione ed influenzare il sistema immunitario regolando la differenziazione, il reclutamento e l'attivazione di cellule immunitarie (Corrêa-Oliveira et al., 2016).

Altri ormoni metabolici che influenzano la funzione cerebrale e che vengono a loro volta influenzati dagli SCFA, sono la leptina, la grelina e l'insulina. La leptina, un ormone anoressigenico, è noto principalmente per il suo ruolo regolatore nel bilancio energetico attivando neuropeptidi anoressigeni come il neuropeptide Y e l'ormone stimolante gli alfa-melanociti, inibendo così l'assunzione di cibo (Elias et al., 1999). La grelina, il principale ormone oressigenico, funziona come un neuropeptide nel SNC (Olszewski et al., 2008) e agisce sull'ipotalamo per aumentare la fame e preparare il corpo all'assunzione di cibo (Wren et al., 2001). L'insulina è un ormone prodotto dal pancreas che consente all'organismo di mantenere stabili i livelli di zucchero nel sangue, evitando l'iperglicemia e l'ipoglicemia (Wilcox, 2005). Diversi studi (Horino et al., 1968.; Iván et al., 2017; Robertson et al., 2005; Xiong et al., 2003) hanno dimostrato un aumento della leptina e dell'insulina, attivati entrambi dagli SCFA. Inoltre, questi ormoni sembrano influenzare l'apprendimento, la memoria (Morrison, 2009) e l'umore (Benedict et al., 2004; Bohringer et al., 2008). Altri studi (Fukumori et al., 2011;

Tarini et al., 2010), invece, hanno osservato una relazione inversa tra SCFA e grelina. Tuttavia, i meccanismi sottostanti queste relazioni non sono del tutto chiari.

A livello centrale, la somministrazione di acetato, butirrato e propionato è in grado di ripristinare i deficit morfologici della microglia (cellule della glia, che si occupano della prima e principale difesa immunitaria attivata nel SNC) (Erny et al., 2015), invertire gli effetti comportamentali e fisiologici dello stress cronico e alleviare i sintomi della depressione nei topi (Van de Wouw et al., 2018). A sostegno del loro coinvolgimento nell'eziologia della depressione, è stata segnalata una deplezione di butirrato, acetato e propionato nei pazienti con disturbo depressivo maggiore (Jiang et al., 2015; Skonieczna-zydecka et al., 2018; Zheng et al., 2016), mentre è stata rilevata un'elevata abbondanza di batteri produttori di butirrato in soggetti con indicatori di qualità di vita più elevati (Valles-Colomer et al., 2019).

Sono stati rilevati livelli di SCFA fecali ridotti, riportati in vari disturbi in cui la fisiologia del cervello e il comportamento risultano essere compromessi, inclusa l'AN (Morita et al., 2015).

4. Il microbiota e l'anoressia nervosa

4.1 Definizione di anoressia nervosa

L'anoressia nervosa (AN) è una patologia che rientra nella sfera dei DCA, i quali sono caratterizzati da una relazione persistentemente alterata con il cibo, tale per cui si hanno dei danni significativi sulla salute fisica, psicologica e sul benessere sociale dell'individuo.

L'AN è una malattia psichiatrica grave e riguarda un aspetto di sanità pubblica molto rilevante. Il Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th ed. (DSM-5) riporta per giovani di sesso femminile una prevalenza (numero percentuale di casi presenti nella popolazione generale) in 12 mesi per l'AN di 0,4 - 1 %, specificando che i dati sono meno chiari per il sesso maschile dove la patologia è meno frequente, con un rapporto tra femmine e maschi approssimativo di 10:1.

L'età di esordio è in genere compresa tra i 15 e i 19 anni. Raramente, la malattia esordisce prima della pubertà e dopo i 30 anni, tuttavia, sono stati diagnosticati casi di esordio sia precoce che tardivo (salute.gov.it).

L'incidenza (numero di nuovi casi di malattia, in una popolazione, in un determinato momento) è stimata per il sesso femminile in almeno 8 casi per 100.000 persone in un anno, e fra 0,02- 1,4 nuovi casi nel sesso maschile (Quaderni del Ministero della Salute, n. 29 settembre 2017).

L'AN è caratterizzata da: restrizione nell'assunzione delle calorie, intensa paura di aumentare di peso o "diventare grassi", distorta percezione di sé con eccessiva influenza del peso e della forma del corpo sui livelli di autostima (DSM-5). Esistono due sottotipi di questa patologia: il tipo con restrizioni e quello con condotte di eliminazione/abbuffate.

Il livello di gravità dell'anoressia viene valutata in funzione del percentile di indice di massa corporea (IMC) per i bambini e sull'IMC per gli adulti (figura 6).

Lieve	IMC > 17 kg / mq
Moderato	IMC 16 – 16,99 kg / mq
Grave	IMC 15 – 15,99 kg / mq
Estremo	IMC < 15 kg / mq

Figura 6. Tabella riportante la suddivisione in livelli di gravità dell'anoressia nervosa in funzione di IMC nell'adulto (da DSM -5).

Per la diagnosi di AN caratterizzata da condotte eliminatorie ed abbuffate, gli episodi di abbuffate così come le pratiche di svuotamento (ossia vomito autoindotto o abuso/ uso improprio di lassativi, diuretici o clisteri), devono essersi presentate nell'arco degli ultimi tre mesi.

Nella tipologia con modalità restrittiva, le caratteristiche elencate prima non appaiono, ma piuttosto, la perdita di peso in questi casi avviene esclusivamente attraverso diete restrittive, digiuni e la pratica eccessiva di attività fisica.

La suddivisione nei due sottotipi è utile a scopo clinico, ma essi sono poco stabili nel tempo; infatti, quasi due terzi delle donne con AN di tipo restrittivo, nel corso del tempo passano all'altro sottotipo (Eddy et al., 2002).

Inoltre, per la diagnosi di tale patologia, oltre alle valutazioni psichiatriche, ci sono valori di tipo ematico, osseo, biochimico, endocrino, cardiovascolare, oltre a segni e sintomi specifici.

L'eziologia dell'AN non è ben compresa; può avere cause genetiche o epigenetiche, ma anche i fattori psicosociali, ambientali e individuali svolgono un ruolo importante (Herpertz-Dahlmann, 2015).

Ad oggi l'AN è considerata una malattia di origine metabo-psichiatrica, a causa della sua associazione genetica con un basso IMC, una bassa incidenza di diabete mellito di tipo 2 ed obesità, bassi livelli di insulina a digiuno e alti livelli di colesterolo HDL (Bulik et al., 2021; Watson et al., 2019).

Il tasso di mortalità dell'AN è il più alto tra tutti i DCA (Zipfel et al., 2015), a causa soprattutto dell'impatto negativo che la patologia ha sulla maggior parte dei sistemi fisiologici, compreso quello cardiovascolare, scheletrico e riproduttivo. Le aritmie, l'ipotensione, l'osteoporosi (perdita di densità minerale ossea), l'amenorrea (assenza del ciclo mestruale), la lanugine (peluria sottile sul corpo, oppure un eccesso di peluria sul viso e sul corpo), l'ipotermia e l'iperattività, sono alcuni dei segni derivanti dalla malnutrizione associata all'AN (Harrington et al., 2015; Zipfel et al., 2015).

Inoltre, è stato stimato che il 90% dei casi di pazienti con AN presenta disturbi gastrointestinali (Salvioli et al., 2013). Da un lato, il comportamento disfunzionale, come il vomito autoindotto, l'abuso di lassativi e il digiuno, ha un forte impatto sulle funzioni gastrointestinali e, dall'altro, i disturbi gastrointestinali, come il gonfiore, la costipazione, l'alterata motilità intestinale e la disfagia, possono rinforzare i sintomi tipici dell'AN, inclusa la perdita di appetito (Schalla et al., 2019).

Nel complesso, l'AN è associata ad anomalie metaboliche, immunologiche, biochimiche, sensoriali, oltre ad un peso corporeo estremamente basso (Milner et al., 1985). Il recupero di peso nei pazienti anoressici è essenziale per la prevenzione di sequele psicologiche e somatiche come l'osteoporosi, l'infertilità e la depressione (Herpertz-Dahlmann, 2017).

Le linee guida internazionali per i disturbi dell'alimentazione (NICE 2017) raccomandano, durante il trattamento dell'AN, la combinazione tra la riabilitazione nutrizionale e interventi psicologici come la psicoterapia e la terapia cognitivo comportamentale (CBT-ED).

4.2 Diversità microbica e disbiosi nei pazienti con AN

La ricerca scientifica ha esaminato il possibile ruolo del microbiota sulla salute mentale (Hooks et al., 2018), e, ad oggi, sono state proposte associazioni con l'autismo, i disturbi psicotici, l'ansia, la depressione e con i DCA (Hooks et al., 2018). Infatti, la sua possibile funzione nella patogenesi dell'AN è diventato un argomento di recente interesse (Kleiman et al., 2015a; Ruusunen et al., 2019), considerando la stretta relazione tra la composizione del microbiota intestinale e la dieta sia nel breve termine (David et al., 2014), che nel lungo termine (Wu et al., 2011). Cambiamenti significativi (Figura 7) nella composizione del microbiota intestinale (in termini di qualità e quantità dei phyla) sulla base dell'apporto calorico sono stati valutati in pazienti con AN durante la perdita di peso (Borgo et al., 2017; Hanachi et al., 2019; Mack et al., 2016; Million et al., 2013), la rialimentazione (Kleiman et al., 2017; Monteleone et al., 2021) e l'aumento di peso (Million et al., 2013). Una diminuzione significativa dei livelli di Firmicutes (Hanachi et al., 2019; Mack et al., 2016), in particolare del genere *Roseburia* (Borgo et al., 2017), *Lactobacillus*, *Streptococcus* (Morita et al., 2015) e *Clostridium* (Hanachi et al., 2019; Morita et al., 2015), è stata riscontrata nei pazienti con AN rispetto ai controlli sani, indipendentemente dal sottotipo (restrittivo o con abbuffata/eliminazione) (Morita et al., 2015).

ANORESSIA NERVOSA		
<u>Perdita di peso</u>	<u>Rialimentazione</u>	<u>Guarigione</u>
alfa diversità ridotta	aumento della diversità alfa	alfa diversità aumentata
Firmicutes (<i>Roseburia</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Streptococcus</i>), Bacteroides (<i>B.fragilis</i>): ridotti	Firmicutes (<i>Roseburia</i>), Bacteroides: ridotti	Bacteroides, Actinobacteria, Proteobacteria: ridotti
Bacteroides (<i>Prevotella</i>), Actinobacteria, Proteobacteria, Enterobacteriaceae (<i>E. coli</i> , <i>Klesbiella</i> , <i>Salmonella</i>), <i>M. smithii</i> : aumentati	Firmicutes (<i>Clostridium</i>): aumentati	Firmicutes (<i>Roseburia</i> , <i>Clostridium</i>): aumentati
SCFA: ridotti	SCFA: aumentati	SCFA: aumentati
ClpB: elevata		ClpB: ridotta (nella norma)
rapporto F/B < 1		rapporto F/B=1

Figura 7. Principali cambiamenti nella composizione del microbiota intestinale nell'AN, durante la fase acuta di malattia (con perdita di peso), la rialimentazione e la guarigione. Durante la fase acuta si ha una riduzione della diversità alfa con un rapporto tra Firmicutes e Bacteroides (F/B) minore di 1; il rapporto F/B risulta essere fortemente associato al BMI ed aumenta all'aumentare del peso (Koliada et al., 2017). Inoltre, ad un peso corporeo basso è associata una minore produzione di SCFA, la quale aumenta durante la rialimentazione grazie alla maggior presenza dei batteri produttori di

butirrato. Infine, la proteina ClpB, elevata durante la fase acuta, indica che sia un fattore importante per il mantenimento dei comportamenti ossessivi verso la restrizione calorica.

È stato osservato che la diversità alfa (ovvero la diversità all'interno del singolo ospite) nei pazienti con AN era inferiore (Hanachi et al., 2019; Kleiman et al., 2015b; Monteleone et al., 2021; Mörkl et al., 2017) e che interferiva con l'assorbimento dei nutrienti e con l'assunzione di calorie (Mörkl et al., 2019). Negli esseri umani, è stato riportato un rapporto tra Firmicutes e Bacteroides inferiore nei soggetti sottopeso rispetto ai soggetti normopeso (Koliada et al., 2017).

Una dieta a basso apporto di carboidrati o di lipidi, come quella dei pazienti con AN, può favorire un aumento di Bacteroides (Fava et al., 2013), Actinobacteria, Proteobacteria, Enterobacteriaceae (Borgo et al., 2017; Mack et al., 2016), Escherichia coli (Borgo et al., 2017; Million et al., 2013) e l'archeano Methanobrevibacter smithii (Armougom et al., 2009).

M. smithii sembra aumentare significativamente nell'epitelio intestinale dei pazienti malnutriti e la sua presenza sembra essere correlata all'ottimizzazione dell'utilizzo energetico nelle diete ipocaloriche seguite dai pazienti anoressici (Armougom et al., 2009), fornendo un apporto più efficiente e maggiore di energia e calorie (Carr et al., 2016; Hoffmann et al., 2013). Infatti, quest'archeone è in grado di rimuovere l'eccesso di idrogeno della fermentazione batterica e metabolizzarlo in metano (Armougom et al., 2009). Borgo e collaboratori (Borgo et al., 2017) hanno riportato aumenti dei livelli di M. smithii, una diminuzione dei generi Roseburia, Ruminococcus e Clostridium, con conseguente riduzione della produzione di butirrato (probabilmente dovuta alla diminuzione di Roseburia e Clostridium, i principali produttori di butirrato). Il butirrato aiuta a proteggere la barriera della parete intestinale e ne riduce la permeabilità (Seitz et al., 2020). È stata osservata una correlazione negativa tra la produzione di questo SCFA e i livelli di ansia nei pazienti anoressici (Borgo et al., 2017). Inoltre, gli autori hanno osservato un aumento delle Enterobacteriaceae, che normalmente sono associate all'infiammazione intestinale e possono produrre il peptide batterico caseinolitico proteasi b (ClpB), un antigene che mima l'ormone stimolante gli alfa-melanociti, il quale sopprime l'appetito attraverso l'attivazione dei neuroni anoressizzanti. Le pazienti di sesso femminile con AN mostrano elevati livelli di ClpB (Breton et al., 2016).

La riduzione di Roseburia e Clostridium, insieme all'aumento di Firmicutes e Akkermansia che degradano la mucina, potrebbero quindi portare ad ulteriori aumenti della permeabilità intestinale (Geirnaert et al., 2017) e dell'infiammazione (Vieira et al., 2016). Geirnaert e collaboratori ipotizzano che somministrando batteri produttori di butirrato, si potrebbero modulare efficacemente i livelli di butirrato nei pazienti con malattia di Crohn e aumentare l'integrità della parete intestinale. Pertanto,

chiarire ulteriormente la funzione di queste specie nell'AN potrebbe essere un'opzione interessante per la futura ricerca sui trattamenti.

Solo nelle pazienti adolescenti è stata osservata una riduzione del genere *Romboutsia* e delle *Enterobacteriaceae* ed un aumento delle *Lachnospiraceae* (Schulz et al., 2021). Ciò evidenzia potenziali effetti dipendenti dall'età e dallo sviluppo che potrebbero essere dovuti a diversi stati fisiologici e livelli ormonali, come l'esercizio fisico o il sonno, negli adolescenti o a una durata della malattia generalmente più breve nei pazienti più giovani.

In uno studio condotto in un gruppo di adolescenti (Schulz et al., 2021), i generi appartenenti alle *Lachnospiraceae* hanno contribuito a prevedere l'esito clinico a breve termine sotto forma di una durata del trattamento più breve, indipendentemente da altri predittori noti, come la durata della malattia e il basso peso corporeo al momento del ricovero. Le *Lachnospiraceae* sono associate all'aumento di peso in seguito al trattamento antibiotico (Liu et al., 2019) e all'aumento dei livelli di glucosio nel sangue (Kameyama et al., 2014) e potrebbero quindi essere collegate al consumo di energia e ad un aumento di peso più rapido. Le *Lachnospiraceae* producono anche butirrato (Vital et al., 2017), il quale influenza la barriera intestinale. Una loro riduzione è anche il segno distintivo delle malattie infiammatorie intestinali, come il morbo di Crohn, e delle malattie autoimmuni sistemiche, come la sclerosi multipla (Geirnaert et al., 2017; Vital et al., 2017). Poiché tutte queste malattie sono caratterizzate anche da disbiosi microbica, un altro meccanismo delle *Lachnospiraceae* potrebbe essere rappresentato dai processi immunitari e infiammatori (Lobionda et al., 2019).

La mancanza di assunzione di cibo nell'AN potrebbe modificare in modo significativo il microbiota dell'intestino ospite, ad esempio riducendo la popolazione di *Lactobacilli* che solitamente vive in ambienti ricchi di nutrienti e, che in assenza di essi, entra nella fase stazionaria di crescita (Papadimitriou et al., 2016).

Esistono diverse popolazioni di batteri (ad esempio *Bifidobacteria* e *Bacteroides*) che si nutrono di carboidrati non digeribili e che in assenza di essi possono utilizzare i glicani derivati dall'ospite, in particolare dalle mucine che costituiscono lo strato protettivo dell'intestino (Bottacini et al., 2017; Derrien et al., 2004). I batteri che degradano le mucine si trovano in una posizione privilegiata per influenzare la risposta immunitaria dell'ospite e potrebbero spiegare l'aumento del rischio di infezioni opportunistiche tipico nei pazienti con AN (Hanachi et al., 2018). È stato dimostrato che la ridotta diversità alfa e altri marcatori di un microbiota malsano aumentano la permeabilità intestinale, il che può favorire problemi gastrointestinali ed infiammazioni (Kelly et al., 2015). Coerentemente con questi risultati, l'analisi istologica dell'intestino in modelli murini sottopeso con AN ha rivelato un aumento della permeabilità del colon, una diminuzione dello spessore della parete gastrica e una diminuzione dell'espressione delle proteine delle giunzioni strette (Jésus et al., 2014). Oltre ad

alterare la permeabilità del colon, è stato dimostrato che il microbiota intestinale influisce sulla funzione della barriera della mucosa intestinale (Kelly et al., 2015). Ciò solleva la possibilità che nell'AN l'integrità della mucosa intestinale possa essere compromessa da un aumento di alcuni batteri che preferibilmente digeriscono le proteine ed i glicani, compresi quelli del muco intestinale, portando ad un aumento della permeabilità dell'intestino. A sostegno di questa nozione, studi sull'Uomo hanno mostrato un aumento del numero di batteri che degradano la mucina nell'intestino di individui con diagnosi di AN (Kleiman et al., 2015b; Mack et al., 2016).

Queipo-Ortuño e collaboratori (Queipo-Ortuño et al., 2013) in uno studio preclinico, hanno confermato cambiamenti diffusi nel microbiota intestinale degli animali sottoposti a restrizioni alimentari, alcuni dei quali (le specie *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*) erano associati alla leptina sierica e inversamente associati alle concentrazioni sieriche di grelina. È noto che la leptina induce sazietà ed è gravemente ridotta nei pazienti con AN, mentre il peptide gastrico grelina che induce l'appetito, è aumentato (Hebebrand et al., 2007).

Nello studio di Hata e collaboratori (Hata et al., 2019), il microbiota fecale di quattro individui con AN e quattro controlli sani è stato trasferito in modelli murini privi di germi e sono state misurate le alterazioni nell'aumento di peso e nel comportamento. I topi che avevano ricevuto microbi da pazienti con AN hanno mostrato una riduzione dell'assunzione di cibo, un ridotto aumento di peso e un aumento del comportamento ansioso e compulsivo rispetto a quelli che avevano ricevuto microbi da controlli sani. Ciò suggerisce che la disbiosi intestinale sia un mediatore fondamentale della patologia dell'AN e quindi potrebbe essere presa di mira direttamente per migliorare i sintomi dell'AN. A sostegno di questa visione, il trapianto di microbiota fecale è stato utilizzato nei pazienti con AN con risultati promettenti. Nel case report di Prochazkova e collaboratori (Prochazkova et al., 2019), un paziente con AN, il quale soffriva anche di compromissioni significative nella funzione della barriera intestinale e bassa diversità alfa, ha mostrato miglioramenti sia della condizione di AN, che della funzionalità intestinale dopo il trapianto di microbiota fecale da un parente sano di primo grado. Anche gli SCFA sono aumentati in seguito al trapianto di microbiota fecale, così come la 5-HT (Prochazkova et al., 2019).

Nello studio di De Clercq e collaboratori (De Clercq et al., 2019), un paziente con AN ha mostrato un miglioramento significativo nell'aumento di peso in seguito al trapianto di microbiota fecale da una donatrice sana non imparentata. Questo aumento di peso è stato determinato principalmente da un aumento del 55% del grasso corporeo nonostante un apporto calorico stabile riportato. La capacità dei trapianti di microbiota fecale di aumentare il peso corporeo/l'adiposità senza un concomitante aumento dell'assunzione di cibo ha implicazioni terapeutiche significative per coloro che soffrono di AN grave, poiché la rialimentazione è spesso difficile in questi soggetti.

Dato che si tratta di casi clinici e che non sono stati utilizzati studi controllati randomizzati su larga scala per valutare l'impatto del trapianto di microbiota fecale nell'AN, questi risultati dovrebbero essere interpretati con una certa cautela. Tuttavia, i dati raccolti forniscono una prova del fatto che il trattamento della disbiosi intestinale nell'AN può essere un approccio terapeutico promettente.

4.3 Lo stile di vita influenza il microbiota

L'eziologia dell'AN è complessa. I dati suggeriscono che fattori ambientali e psicologici possono innescare l'espressione del rischio genetico associato a causare il DCA (Culbert et al., 2015).

Per quanto riguarda l'ambiente, l'impatto dei fattori legati allo stile di vita dietetico sul microbiota intestinale è ben noto, ma non sono disponibili molti dati per i pazienti con AN. Tale patologia sembra essere una conseguenza diretta di comportamenti alimentari disordinati come vomito o pratiche lassative e uno stile di vita non sano. La discussione se alcuni casi di AN possano essere considerati una conseguenza di uno stile di vita o di comportamenti alimentari inappropriati è sempre nell'aria, come, ad esempio, dimostra lo studio dei movimenti Pro-Ana, gruppi di persone che discutono di anoressia nei social media, definendo come stile di vita adeguato il mantenimento di alcuni modelli che mantengono l'idea ossessiva di ottenere un peso corporeo molto basso (Lladó et al., 2017).

È comune per i pazienti affetti da AN evitare i carboidrati nella dieta ed aumentare il consumo di proteine di origine animale. Ottenendo una minore quantità di fibre, si forma una minore quantità di SCFA e la produzione di acidi grassi a catena ramificata aumenta, modificando la composizione del microbiota. Questo cambiamento nel tipo di acidi grassi può essere rilevante nei DCA per poter migliorare le disfunzioni metaboliche e la resistenza all'insulina, presenti nell'AN (Lam et al., 2017). Gli individui con AN presentano comunemente un disturbo d'ansia in comorbidità (Kaye et al., 2004). Infatti, la composizione del microbiota intestinale nei pazienti anoressici è stata associata ai sintomi psicopatologici di depressione ed ansia (Kleiman et al., 2015b).

Alcuni fattori di stress possono promuovere la traslocazione microbica aumentando l'infiammazione intestinale, considerata il collegamento tra i cambiamenti del microbiota nell'AN e la sua insorgenza (Rieder et al., 2017). Infatti, sebbene l'analisi di molti biomarcatori di infiammazione nel sangue non abbia riportato cambiamenti nei pazienti con sintomi di AN grave (Dalton et al., 2018), il microbiota subisce cambiamenti nei pazienti con AN (Lam et al., 2017). Inoltre, alcuni modelli di microbiota in situazioni infiammatorie sono correlati alla risposta dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) (Sudo, 2014).

Le diete utilizzate per il recupero di peso, basate su prodotti animali, potrebbero portare allo sviluppo di un microbiota con un profilo infiammatorio (Herpertz-Dahlmann et al., 2017).

I modelli del microbiota nell'AN e i suoi cambiamenti dall'esordio alle prime fasi di recupero, potrebbero probabilmente dare informazioni sui singoli casi e sulle implicazioni dei diversi attori nello sviluppo del DCA. È stato osservato, infatti, che l'esordio precoce del disturbo può avere un impatto sullo sviluppo neurologico ed essere responsabile di problemi mentali sofferti più avanti nella vita, poiché entrambi sembrano evolvere in parallelo. Questo è un punto in cui un intervento terapeutico basato sullo stile di vita dovrebbe essere preso in considerazione per combattere futuri disturbi mentali (Borre et al., 2014).

4.4 Anoressia nervosa ed infiammazione

Come esaminato sopra, le alterazioni nel microbiota intestinale nell'AN possono aumentare la permeabilità intestinale attraverso la diminuzione delle mucine intestinali, l'assottigliamento della parete intestinale e l'alterazione delle giunzioni strette, che possono facilitare la diffusione dei sottoprodotti batterici e, spesso, di batteri interi attraverso la barriera intestinale per giungere poi nel flusso sanguigno (Kelly et al., 2015). Questo aumento di batteri e/o sottoprodotti batterici potrebbe attivare le cellule immunitarie ed innescare l'infiammazione periferica. Tale risposta immunitaria suscitata dalla disbiosi intestinale è probabilmente avviata tramite l'attivazione dei TLR (Bambury et al., 2018).

I cambiamenti centrali nella segnalazione immunitaria possono avere impatti significativi su una varietà di funzioni cerebrali, inclusi il comportamento alimentare e la regolazione dell'umore (Miller et al., 2009; Reis et al., 2015), entrambi deregolati nell'AN. Pertanto, almeno il mantenimento dei sintomi dell'AN, come la perdita di peso, i comportamenti ansiosi e ossessivi, la disbiosi e l'infiammazione, sembrano essere influenzati dal microbiota intestinale, aumentando potenzialmente il rischio di cronicità (Seitz et al., 2020).

5. Possibili approcci alimentari nella terapia all'AN

Sulla base delle considerazioni fatte e tenendo conto della necessità di una terapia nutrizionale adattata al singolo paziente, gli alimenti si potrebbero utilizzare come strumenti per nutrire adeguatamente e modulare la composizione del microbiota intestinale. Infatti, la presenza di un ceppo rispetto ad un altro comporterebbe una maggiore concentrazione di alcuni prodotti del metabolismo batterico, capaci di esercitare uno specifico effetto sull'organismo umano.

Esistono numerosi studi (Bercik et al., 2011; Jeong et al., 2016; Liu et al., 2015a; Marchesi et al., 2016; Numakawa et al., 2014; Saulnier et al., 2013; Wang et al., 2016), che analizzano il ruolo di nuove terapie utilizzate per la modulazione del microbiota intestinale come nuovo approccio per la cura dei disturbi psichiatrici.

Uno dei metodi più conosciuti per manipolare il microbiota è la somministrazione di integratori alimentari, come probiotici e prebiotici, e il loro potenziale terapeutico in caso di AN sembra essere promettente (Larroya-García et al., 2019). Tuttavia, si conoscono anche delle sostanze nutritive e degli alimenti in grado di dare lo stesso effetto.

5.1 Gli psicobiotici

Gran parte della ricerca scientifica sugli psicobiotici si basa sullo studio in modelli murini, utilizzando l'induzione allo stress e dei test comportamentali per valutare l'ansia e la depressione. Le indagini sull'Uomo rappresentano una pratica molto recente (Sarkar et al., 2016).

Il termine “psicobiotici” si riferisce a probiotici, prebiotici e a qualsiasi sostanza che esercita un effetto psicologico sul microbiota, portando effetti positivi sulle funzioni neurologiche come l'umore, la cognizione e l'ansia (Sarkar et al., 2016). Ad esempio, l'ingestione dell'antipsicotico olanzapina aumenta l'abbondanza relativa di Actinobacteria e Proteobacteria, ed è associato all'aumento di peso (Davey et al., 2012). Gli antibiotici inducono cambiamenti neurochimici e comportamentali attraverso effetti sul microbiota (Bercik et al., 2011) e la loro ingestione cronica può alterare permanentemente la composizione e il metabolismo del microbiota (Cho et al., 2012b). Pertanto, sia gli antibiotici che gli antipsicotici possono essere classificati come psicobiotici.

I principali effetti psicofisiologici degli psicobiotici possono essere raggruppati in tre categorie:

- I. Effetti psicologici sui processi emotivi e cognitivi;
- II. Effetti sistemici sull'asse HPA, il coordinatore centrale dei sistemi di risposta neuroendocrina allo stress e di risposta allo stress da glucocorticoidi e infiammazione. Le citochine pro-infiammatorie

condividono un'associazione positiva forte e ben documentata con condizioni psichiatriche come la depressione (Dowlati et al., 2010). Ad esempio, è stato dimostrato che l'iniezione di interferone alfa, una citochina pro-infiammatoria, induce depressione, che può essere alleviata attraverso l'azione antidepressiva degli psicobiotici (McNutt et al., 2012; Udina et al., 2012);

- III. Effetti nervosi su neurotrasmettitori e proteine: i neurotrasmettitori controllano l'equilibrio tra eccitazione e inibizione neurale; le proteine coinvolte includono il fattore neurotrofico cerebrale (BDNF), che svolge un ruolo cruciale nei processi di apprendimento e memoria (Heldt et al., 2007.; Lu et al., 2008). Il BDNF si riduce nell'ansia e nella depressione, riduzione reversibile attraverso l'azione antidepressiva degli psicobiotici (Martinowich et, 2008).

Dinan e collaboratori (Dinan et al., 2013) nella loro revisione della letteratura si sono concentrati sui possibili effetti antidepressivi di alcuni ceppi batterici, in particolare di Lactobacilli e Bifidobacteria, su modelli murini e sull'Uomo. Gli autori hanno sottolineato l'importanza della dieta sulla composizione del microbiota e le sue capacità di cambiare l'equilibrio tra batteri benefici e dannosi. Per quanto riguarda l'effetto degli psicobiotici sull'asse HPA, si sono ottenuti risultati contrastanti. In uno studio preclinico (Desbonnet et al., 2010), la somministrazione di *B. Infantis* su modelli animali con depressione, causata dalla separazione materna precoce, ha ripristinato la funzionalità normale dell'asse HPA, ma non i livelli di cortisolo (i quali risultano elevati negli stati depressivi e ansiosi); mentre la somministrazione di *Lactobacillus* ha dimostrato avere effetti su entrambi i parametri (Gareau et al., 2007).

Uno studio clinico (Messaoudi et al., 2011) ha fornito prove di un miglioramento dell'umore in un campione di volontari sani. Rispetto al gruppo di controllo, quello trattato con psicobiotici ha mostrato un calo significativo dell'umore negativo e del disagio auto-riferito. Parallelamente a questi cambiamenti si è verificata una diminuzione del cortisolo libero urinario, che suggerisce una riduzione dello stress.

Dinan e collaboratori (Dinan et al., 2013) hanno cercato di identificare quali fenotipi di pazienti potrebbero trarre maggior beneficio dall'uso degli psicobiotici: per esempio, i pazienti depressi con alte concentrazioni di citochine pro-infiammatorie sono quelli che rispondono meglio alla somministrazione degli psicobiotici.

Lo studio in vitro di Liu e collaboratori (Liu et al., 2021) ha esaminato l'impatto della restrizione dietetica associata all'AN sulla comunità microbica intestinale e sui suoi metaboliti. Questo modello non è una replica esatta della comunità batterica in vivo dell'AN, ma evidenzia lo stretto legame tra il ridotto apporto alimentare, la comunità batterica e lo stato di omeostasi intestinale. Dopo le restrizioni dietetiche, il microbiota e i metaboliti di origine microbica risultano essere ridotti rispetto allo stato di salute. La somministrazione di psicobiotici ha mostrato risultati promettenti e positivi,

ripristinando la comunità batterica. L'uso di psicobiotici potrebbe rappresentare un approccio per supportare positivamente il microbiota, i metaboliti e i composti neuroattivi in un ospite con AN.

5.2 I probiotici

I probiotici sono definiti come microrganismi vivi e, se somministrati in quantità adeguate, hanno la capacità di apportare benefici alla salute del consumatore (Dinan et al., 2011). Essi includono sia batteri, tra cui Lactobacilli, Bifidobacteria, E. Coli, Lactococchi, Enterococchi e Streptococchi, sia lieviti, tra cui il più comunemente usato è il *Saccoromyces boulardii* (Andrews et al., 2012).

I probiotici sopravvivono all'ambiente gastrico acido e alla bile, quindi, possono esercitare i loro effetti nell'intestino, colonizzandolo temporaneamente e modificandone l'ambiente in base alla persistenza dei ceppi ingeriti (Balakrishnan et al., 2012; Ceapa et al., 2013).

Diversi meccanismi (Figura 8) sono coinvolti nel ruolo protettivo dei probiotici, rappresentati sia dall'interazione diretta su organi e tessuti dell'ospite, sia dalla modulazione indiretta del microbiota intestinale (Boirivant et al., 2007). Questi meccanismi includono: la promozione della funzione di barriera della parete gastrointestinale (Madsen et al., 2001), la modulazione delle risposte immunitarie locali e sistemiche (Ceapa et al., 2013) e delle citochine antinfiammatorie (Gareau et al., 2010), l'antagonismo nei confronti di batteri patogeni (Hooper et al., 2001) ed infine la sintesi di composti ad attività enzimatica o di metaboliti benefici per l'ospite (Boirivant et al., 2007).

Aumento delle funzioni di barriera	Mantenimento dell'integrità delle giunzioni strette endoteliali
	Aumento della produzione di mucina (cellule di Goblet)
	Aumento della produzione di peptidi trifoglio e di defensine (cellule di Paneth)
Modulazione della risposta immunitaria	Aumento delle IgA secretorie
	Produzione di citochine anti-infiammatorie e inibizione delle citochine pro-infiammatorie
	Promozione delle cellule dendritiche tollerogeniche e delle cellule T regolatorie (TREGS)
	Aumento dell'attività delle cellule NK (<i>Natural Killer</i>)
Antagonismo nei riguardi dei patogeni	Eliminazione diretta (<i>killing</i>) dei batteri
	Riduzione dell'aderenza dei patogeni
	Inibizione della crescita dei batteri patogeni mediante la produzione di composti antimicrobici e antitossinici (come SCFA, batteriocine, microcine)
Produzione di sostanze attive	Produzione di enzimi e/o di metaboliti benefici per l'ospite
	Promozione del controllo del dolore nell'iperalgisia viscerale

Figura 8. Attività e meccanismi d'azione dei probiotici (Marangoni et al., 2017).

Studi preclinici mostrano che i probiotici possono alterare i processi cognitivi ed emotivi, modulando comportamenti e processi cerebrali attraverso l'asse microbiota-intestino-cervello in modelli animali (Reis et al., 2018; Valcarce et al., 2020; Yang et al., 2020).

Come affermato in precedenza, l'ansia è significativamente più frequente nei soggetti con DCA rispetto alla popolazione generale e può predisporre i soggetti allo sviluppo di AN (Reis et al., 2018; Swinbourne et al., 2007). Inoltre, sembra che l'effetto dei probiotici nel ridurre l'ansia sia tanto più efficace quanto più alto è il livello di ansia di base dell'individuo (Navarro-Tapia et al., 2021). Infatti, analizzando sette studi, in cinque di essi la somministrazione di probiotici ha ridotto i livelli di ansia nonostante l'utilizzo di trattamenti diversi (Chong et al., 2019; Colica et al., 2017; Lew et al., 2019; Messaoudi et al., 2011; Smith-Ryan et al., 2019), mentre negli altri due non sono stati ottenuti cambiamenti significativi (Takada et al., 2016; Takeda et al., 2017). Questo esito è dovuto ad una differenza nei livelli di stress basale nei soggetti in studio, non osservando nessun miglioramento significativo dopo il trattamento con probiotici in quelli con stress inferiore (Tran et al., 2019). Ciò si verifica allo stesso modo nei sintomi depressivi, dove una metanalisi con un totale di 1349 pazienti ha mostrato che l'integrazione di probiotici ha migliorato significativamente l'umore degli individui con sintomi depressivi lievi-moderati rispetto agli individui sani (Ng et al., 2018).

In altri due studi (Chong et al., 2019; Lew et al., 2019) sono state misurate delle citochine pro-infiammatorie plasmatiche dopo il trattamento con probiotici, ottenendo un livello ridotto con

conseguente diminuzione dell'ansia. Infatti, tali citochine erano significativamente correlate con i tratti psicologici, indicando che l'infiammazione è probabilmente una delle principali cause di stress ed ansia, compromettendo alcune regioni cerebrali come l'amigdala, l'insula e la corteccia cingolata anteriore (Felger, 2017). Pertanto, l'utilizzo di specifici ceppi probiotici con effetti antinfiammatori potrebbe rappresentare un potente strumento coadiuvante nel trattamento o nella prevenzione dell'ansia, che, come accennato, è solitamente legata all'AN.

Oltre ai loro effetti antinfiammatori, i probiotici possono agire anche sugli stati d'ansia in vari modi, anche se queste caratteristiche varieranno a seconda del ceppo probiotico scelto.

Innanzitutto, i probiotici possono attenuare l'aumentata e prolungata attivazione dell'asse HPA. Ad esempio, nei modelli murini, *B. brevis* CCFM1025 ha ridotto significativamente la risposta iperattiva dell'HPA, probabilmente regolando l'espressione dei recettori dei glucocorticoidi (Tian et al., 2020). Questi risultati sono notevoli, poiché l'iperattività persistente dell'asse HPA e la funzione del recettore dei glucocorticoidi è compromessa nei disturbi d'ansia (Juruena et al., 2020).

Altri ceppi probiotici possono regolare l'asse HPA, migliorando lo stato antiossidante sistemico e nervoso (Morshedi et al., 2018) e modificando la plasticità cerebrale dovuta alla produzione di BDNF (Ait-Belgnaoui et al., 2014).

In secondo luogo, alcuni ceppi del genere *Bifidobacterium*, come *B. adolescentis* PRL2019 e *B. adolescentis* HD17T2H, possono stimolare la produzione in vivo di GABA (Duranti et al., 2020). Il GABA è il principale neurotrasmettitore inibitorio nel cervello e i suoi livelli centrali sono stati collegati all'ansia e alla depressione (Bienenstock et al., 2010), indicando che l'aumento della produzione di GABA nell'intestino potrebbe essere associato a comportamenti di tipo ansioso e depressivo. Questo neurotrasmettitore inibitorio è il bersaglio delle benzodiazepine per trattare il disturbo d'ansia (Nuss, 2015).

Alcuni probiotici possono anche aumentare la via di 5-HT e mantenere adeguati i livelli di norepinefrina e dopamina, che sono più elevati nei soggetti stressati (Chong et al., 2019).

Infine, lo stress ossidativo e la permeabilità intestinale sono bersagli terapeutici e campi di enorme interesse per i probiotici a causa della loro relazione con l'ansia (Fedoce et al., 2018; Kelly et al., 2015).

Pertanto, l'effetto dei probiotici sulla riduzione dell'ansia non può essere attribuito ad un unico meccanismo d'azione, né tutti i probiotici hanno le stesse caratteristiche per esercitare il loro effetto (Navarro-Tapia et al., 2021).

Per quanto riguarda l'utilizzo dei probiotici in casi di AN, tenendo conto dell'associazione con l'ansia, essi potrebbero essere una strategia per prevenire il disturbo o come supporto nel trattamento psicologico (Navarro-Tapia et al., 2021).

Come è stato già discusso, le caratteristiche fisiche e psicologiche dei pazienti con AN comportano differenze nella composizione del microbiota intestinale (Gouba et al., 2014; Pflieger et al., 2013). Diversi microrganismi sono associati alle caratteristiche della malattia: Bifidobacteria e Lactobacilli sono coinvolti nella regolazione dell'ansia; Enterococchi, Escherichia e Streptococchi sono legati alla regolazione dell'umore (Barrett et al., 2012; Lyte, 2011). Inoltre, i LPS prodotti dai batteri gram- sono legati alla regolazione dell'assunzione di cibo (Palazzo et al., 2007).

La principale via molecolare studiata è la ClpB anoressigenica e ansiogenica, prodotta dalle Enterobacteriaceae e la cui produzione risulta essere abbondante nei pazienti con AN (Borgo et al., 2017). Quindi, lo screening di ceppi probiotici con proprietà antagoniste contro i produttori di proteina ClpB potrebbe essere utile nel trattamento dell'AN.

In secondo luogo, la modulazione della segnalazione di grelina per bilanciare il comportamento alimentare potrebbe essere un altro meccanismo per lo sviluppo di nuovi strumenti terapeutici. Infatti, diversi ceppi di Lactobacilli e Bifidobacteria sono in grado di modulare il recettore della grelina (Fuentes et al., 2016).

Infine, l'aumento dei commensali intestinali produttori di butirrato, mediante la somministrazione di alcune specie di Bifidobacteria, potrebbe stimolare la proliferazione delle cellule epiteliali. Il butirrato rinforzerebbe la parete intestinale, determinando una superficie di assorbimento più ampia, per migliorare l'assorbimento dei nutrienti dalla dieta (Sakata et al., 1995).

5.3 I prebiotici

Un prebiotico è definito come “un substrato che viene utilizzato selettivamente dai microrganismi ospiti, che porta un beneficio per la salute” (Gibson et al., 2017). Il termine non include solo quelli che stimolano la proliferazione di microbi salutari, ma anche i benefici conferiti dai loro prodotti e metaboliti sui marcatori della salute. I prebiotici sono componenti non digeribili che si trovano naturalmente negli alimenti (Gibson et al., 1995).

Lactobacilli e Bifidobacteria sono i bersagli abituali dei prebiotici, tuttavia è più probabile che si osservino dei cambiamenti nei secondi rispetto ai primi. Ciò potrebbe essere dovuto al fatto che nel colon umano risiedono solitamente più Bifidobacteria che Lactobacilli ed i Bifidobacteria mostrano una preferenza per gli oligosaccaridi.

Sebbene tutti i prebiotici sono fibre, non tutte le fibre sono prebiotici (Gibson et al., 1995). Infatti, la classificazione di un ingrediente alimentare come prebiotico richiede la dimostrazione scientifica che l'ingrediente sia resistente all'acido gastrico, all'idrolisi enzimatica e all'assorbimento nel tratto

gastrointestinale superiore, venga fermentato dalla microflora batterica e stimoli selettivamente la crescita e/o l'attività dei batteri intestinali potenzialmente associati alla salute e al benessere (Gibson et al., 1995). I prebiotici comunemente studiati includono l'inulina, i frutto-oligosaccaridi (FOS) e i galatto-oligosaccaridi (GOS).

I prebiotici si trovano naturalmente in alimenti come porri, asparagi, cicoria, topinambur, aglio, cipolle, grano, avena e soia (Loo et al., 1995). Alcuni prebiotici noti (ad esempio l'inulina) sono carboidrati poco digeribili e sono associati ad una ridotta tolleranza gastrointestinale, soprattutto se consumati in grandi quantità (Grabitske et al., 2009; Lied et al., 2011), mentre altre fibre prebiotiche (ad esempio, destrina di grano e polidestrosio) mostrano un'elevata tollerabilità gastrointestinale (Pasman et al., 2006). A causa della loro struttura chimica e della conseguente mancanza di capacità dell'ospite di digerirli, i prebiotici vengono fermentati direttamente nel colon dai batteri endogeni in SCFA (Scott et al., 2013) con conseguente diminuzione del pH. Attraverso questo processo, possono esercitare effetti antinfiammatori, stimolando ad esempio l'aumento di cellule immunitarie e la riduzione di citochine pro-infiammatorie (Gibson et al., 1999; Wang et al., 2012).

I prebiotici possono anche inibire l'adesione dei patogeni all'epitelio intestinale, impedendo loro di traslocare attraverso le cellule epiteliali gastrointestinali (De Jesus Raposo et al., 2016; Mendis et al., 2016). Infine, essi possono causare un aumento dello strato di mucosa, con allungamento dei microvilli, ed un aumento del numero di cellule epiteliali (De Jesus Raposo et al., 2016).

È importante sottolineare che i prebiotici non sempre modificano la composizione e l'attività del microbiota intestinale in modo selettivo e prevedibile (Bindels et al., 2015). Ciononostante, è stato dimostrato che l'integrazione con prebiotici riduce la reattività allo stress, l'ansia e il comportamento di tipo depressivo, riduce le citochine pro-infiammatorie, aumenta l'espressione di BDNF e in generale migliora l'attività cognitiva e l'apprendimento (Baxter et al., 2019; Burokas et al., 2017; Farhangi et al., 2018; Mika et al., 2017). Tuttavia, si può osservare che il numero di studi sull'utilizzo dei prebiotici per i disturbi mentali ed alimentari è inferiore a quello sui probiotici (Schneider et al., 2023).

5.4 Gli alimenti psicobiotici

Gli alimenti fermentati sono definiti come “alimenti o bevande prodotti attraverso la crescita microbica controllata e la conversione dei componenti alimentari, attraverso l'azione enzimatica” (Marco et al., 2017). Gli alimenti fermentati tra cui yogurt, kefir, tempeh e kimchi sono ricche fonti

di probiotici (Dimidi et al., 2019). Generalmente, un prodotto probiotico dovrebbe contenere almeno 10^7 CFU/g o 10^7 CFU/cellule probiotiche vitali essiccate (Homayouni-Rad et al., 2020).

Numerosi studi hanno confermato che i microrganismi presenti negli alimenti fermentati possono raggiungere il tratto gastrointestinale (Zhang et al., 2016) ed esercitare un beneficio fisiologico nell'intestino, attraverso la competizione con i batteri patogeni (Derrien et al., 2015). I metaboliti derivati dalla fermentazione possono avere potenziali effetti positivi sulla salute cardiovascolare, immunitaria e metabolica (Pessione et al., 2016). Inoltre, la fermentazione può convertire alcuni composti in metaboliti biologicamente attivi; ad esempio, i batteri dell'acido lattico possono convertire i composti fenolici (come i flavonoidi) in metaboliti biologicamente attivi (Filannino et al., 2015).

Infine, la fermentazione può ridurre le tossine e gli anti-nutrienti; ad esempio, la fermentazione della soia può ridurre le concentrazioni di acido fitico (Ferial et al., 2014) e la fermentazione del lievito madre può ridurre il contenuto di carboidrati fermentabili (ad esempio oligosaccaridi fermentabili, disaccaridi, monosaccaridi e polioli), aumentando la tolleranza di questi prodotti nei pazienti con disturbi funzionali intestinali come la sindrome dell'intestino irritabile (Laatikainen et al., 2016).

Il kefir, originario delle montagne del Caucaso, è una bevanda a base di latte fermentato, prodotto aggiungendo una coltura chiamata "grani di kefir". I grani di kefir sono costituiti da matrici esopolisaccaridi che ospitano specie microbiche simbiotiche, includenti lieviti e batteri, che prese insieme sono responsabili della fermentazione (Bourrie et al., 2016).

Al kefir sono stati attribuiti numerosi benefici per la salute (Rosa et al., 2017; Slattery et al., 2019), come gli effetti antinfiammatori (Liu et al., 2006), la riduzione dell'affanno fisico e il miglioramento delle prestazioni fisiche in modelli murini (Hsu et al., 2018). Inoltre, è in grado di modulare la composizione del microbiota intestinale in ratti (Bourrie et al., 2018; Gao et al., 2019; Hsu et al., 2018), meritando un approfondimento riguardo il suo effetto sull'asse HPA e sulla regolazione dell'umore sull'ospite.

Non è chiaro se la diversa composizione del kefir sia in grado di determinare effetti diversi nell'ambito dell'asse microbiota-intestino-cervello (Bourrie et al., 2016). Pertanto, nello studio di Van De Wouw e collaboratori (Van De Wouw et al., 2020) sono stati presi in considerazione due tipi di kefir, la cui composizione batterica rimanesse costante nel tempo. I principali componenti osservati sono stati: il *Lactococcus lactis* e, in minoranza, i generi di *Bifidobacterium brevis* e di *Pseudomonas*. È stato osservato che entrambi i tipi di kefir somministrati hanno prodotto un cambiamento della composizione del microbiota nei ratti, influenzando maggiormente la diversità beta (ovvero quella tra soggetti simili), piuttosto che quella alfa. Essi hanno fatto incrementare la concentrazione dei generi di *Lactobacillus reuteri*, di *Eubacterium plexicaudatum*, di *Bifidobacterium pseudolongum* e

hanno fatto diminuire quelli di *Lachnospiraceae bacterium*, di *Propionibacterium acnes* e di *Bacillus amyloliquefaciens*. In particolare, *L. reuteri* è un ceppo batterico a cui sono stati attribuiti numerosi effetti benefici sull'immunità e sul metabolismo dell'ospite (Mobini et al., 2017; Mu et al., 2018). È importante sottolineare che i *Lactobacillus* sono associati alla produzione di GABA (Barrett et al., 2012; Bienenstock et al., 2010; Lin, 2013) e risultano aumentati dopo somministrazione di kefir. I dati estratti da questo studio preclinico (Van De Wouw et al., 2020), indicano che effettivamente il kefir è in grado di modulare la composizione batterica intestinale, e che differenti tipi di questo alimento portano ad effetti diversi. Il kefir è in grado di influenzare specifiche e caratteristiche funzionalità del microbiota, come produrre neurotrasmettitori. Questi cambiamenti nelle funzionalità del microbiota potrebbero contribuire a cambiamenti comportamentali fenotipici indotti da quest'alimento. Comunque, altri studi sono necessari per capire quali meccanismi relativi all'asse microbiota- intestino-cervello siano effettivamente coinvolti.

Lo yogurt è considerato un alimento salutare dall'alto valore nutritivo unito a proprietà funzionali; molte di queste sono state correlate ai batteri in esso contenuti. Forse i più studiati sono gli effetti benefici dovuti all'interazione di questi batteri lattici con la microflora intestinale, che potrebbero prevenire le infezioni enteriche. Questi batteri possono esercitare anche alcune proprietà immunomodulanti, attraverso l'attivazione di citochine antinfiammatorie, come ad esempio l'interferone gamma (INF gamma) (Solis-Pereyra et al., 1997; Halpern et al., 1991) e il mantenimento di una miglior resistenza contro gli agenti patogeni (Erickson et al., 2000; Hoerr et al., 2000.; Solis-Pereyra et al., 1997; Halpern et al. 1991).

L'inclusione dello yogurt nella terapia nutrizionale delle popolazioni malnutrite è clinicamente adeguata ed è stata suggerita dall'OMS (WHO, 2000). Solis e collaboratori (Solis et al., 2002) hanno voluto valutare i vantaggi nutrizionali ed immunologici dell'inclusione dello yogurt nella rialimentazione di due gruppi (pazienti con AN e bambini malnutriti) rispetto ad una dieta a base di latte. In conclusione, confrontando entrambe le diete, non sono state osservate differenze nei parametri clinici di recupero come la durata del periodo di ospedalizzazione o l'aumento di peso. Tuttavia, è stata osservata una tendenza verso un miglioramento dei parametri biochimici, dei sottoinsiemi di linfociti e una moderata produzione di INF-gamma. Lo yogurt, quindi, potrebbe essere utile nel trattamento dei pazienti affetti da malnutrizione, per ottenere una migliore protezione contro gli agenti patogeni.

5.5 Gli omega 3

Gli Omega-3 sono acidi grassi polinsaturi essenziali per la salute e lo sviluppo umano. Ci sono tre tipi di omega-3 coinvolti nella fisiologia umana: l'acido alfa-linolenico (ALA), l'acido eicosapentaenoico (EPA) e l'acido docosaesanoico (DHA). Questi svolgono un ruolo chiave nella crescita, nello sviluppo e nel metabolismo del corpo poiché sono coinvolti nella segnalazione cellulare e costituiscono parte integrante della membrana cellulare in tutto il corpo. Il DHA è il lipide più abbondante nel cervello, costituendo il 50% delle membrane plasmatiche dei neuroni, ed è fondamentale per il mantenimento delle funzioni regolatrici di base (Alashmali et al., 2018). I cali dei livelli di DHA sono stati associati al declino cognitivo e a molti altri problemi di salute mentale (Orr et al., 2008).

Uno dei meccanismi d'azione proposti attraverso cui DHA ed EPA aiutano a mantenere l'integrità della funzione cerebrale, è quello di ridurre le reazioni infiammatorie e proteggere il tessuto cerebrale dai danni; questo meccanismo può essere ottenuto dal DHA stesso e dai suoi derivati, poiché hanno proprietà antinfiammatorie e funzione neuroprotettiva (Orr et al., 2008; Gleissman et al., 2010).

Oltre alle fibre prebiotiche, anche gli acidi grassi polinsaturi omega-3 hanno un impatto sul microbiota intestinale, il quale però risulta essere meno definito (Costantini et al., 2017).

I pochi studi completati sugli adulti (Balfegò et al., 2016; Noriega et al., 2016) hanno mostrato alcuni cambiamenti comuni nel microbiota intestinale dopo l'integrazione di omega-3. In particolare, è stata osservata in pazienti con malattia infiammatoria intestinale, una diminuzione del *Faecalibacterium* (appartenenti al phylum dei Firmicutes), spesso associato ad un aumento dei *Bacteroides*. Gli omega-3 possono esercitare un'azione positiva, ripristinando il rapporto tra *Bacteroides* e Firmicutes e aumentando la produzione di composti antinfiammatori, come gli SCFA.

Gli omega-3, quindi, influenzano lo stato infiammatorio dell'intestino e migliorano l'integrità della parete intestinale, regolando le giunzioni strette (Li et al., 2008; Mani et al., 2013).

Recentemente è emersa una nuova applicazione degli acidi grassi omega-3 nel trattamento di alcune malattie mentali. Un tale utilizzo è biologicamente plausibile dato che gli acidi grassi omega-3, in particolare il DHA, sono abbondanti nel cervello e sono coinvolti o modulano il meccanismo attraverso il quale i neuroni cerebrali comunicano (Stahl et al., 2010). È stato dimostrato che essi alterano il funzionamento dei sistemi neurali utilizzando la dopamina e la 5-HT, entrambe ricoprenti un ruolo importante nella malattia mentale e principali bersagli dei farmaci psicoattivi (Leslie et al., 1985; Stahl et al. 2010). L'integrazione con omega-3 può migliorare l'umore e ridurre i sintomi depressivi e d'ansia (Ross et al., 2007).

I pazienti con AN presentano un cambiamento nella composizione della membrana fosfolipidica oltre ad una diminuzione dei livelli di acidi grassi omega-3 (Prior et al., 2012).

Uno studio di coorte condotto da Allen e collaboratori (Allen et al., 2013) ha osservato un apporto significativamente inferiore di omega-3 in adolescenti con AN e sintomi depressivi pronunciati, rispetto agli adolescenti con AN, ma senza depressione marcata. Nel campione di AN, ma non in quello di controllo, gli acidi grassi omega-3 erano correlati negativamente con i sintomi dei disturbi alimentari e con i sintomi depressivi. L'integrazione con omega-3 potrebbe servire a migliorare l'umore, anche nelle prime fasi del trattamento di AN, quando i pazienti potrebbero non essere disposti a impegnarsi in un cambiamento dietetico più ampio. Tuttavia, in uno studio randomizzato e controllato sull'integrazione di acidi grassi omega-3 per il trattamento dell'ansia in adolescenti con AN (Manos et al., 2018), non sono state trovate prove sufficienti che gli omega-3 apportassero benefici all'ansia oltre che al ripristino nutrizionale.

Inoltre, la mancanza di omega-3 modula i cambiamenti nel livello dei neuropeptidi anoressigenici nel cervello, i quali riducono l'appetito e l'assunzione di cibo, provocando di conseguenza la perdita di peso (Goncalves et al., 2005).

Pertanto, si ipotizza che gli integratori di omega-3 possano agire, allo stesso modo come nei disturbi dell'umore, come agenti antinfiammatori, migliorando l'integrità della membrana neuronale e della sua funzione attraverso i percorsi interessati dalla 5-HT. Inoltre, avrebbero un ruolo nella produzione e nel rilascio di neurotrasmettitori oreossigenici, come il neuropeptide Y, che sono responsabili della stimolazione dell'appetito e dell'aumento dell'assunzione di cibo (Goncalves et al., 2005.; Wall et al., 2010). Tuttavia, le prove della ricerca clinica sugli integratori di omega-3 in AN sono preliminari e non definitive rispetto ad altri disturbi di salute mentale. Pertanto, questa sarà un'area importante per la ricerca futura e potrebbe portare allo sviluppo di nuovi interventi terapeutici (Alashmali et al., 2018).

5.6 La vitamina D

La vitamina D è una vitamina liposolubile, la quale viene accumulata nel fegato per poi essere rilasciata a piccole dosi quando il suo utilizzo diventa necessario. Si presenta sotto due forme: l'ergocalciferolo che viene assunto tramite il cibo, e il colecalciferolo che viene sintetizzato dal nostro organismo. La vitamina D è perlopiù sintetizzata dal nostro organismo, attraverso l'assorbimento dei raggi solari operato dalla pelle. Lo stato della vitamina D è determinato in modo più affidabile

misurando la 25-idrossivitamina D sierica (25-OHD) (Holick et al., 2011; Misra et al., 2008; Ross et al., 2011).

Il suo ruolo principale è quello di regolare il metabolismo del calcio e del fosfato, mantenendo l'omeostasi scheletrica (Lamberg-Allardt, 2006).

Recentemente la vitamina D è stata collegata ad una più ampia gamma di attività biologiche. Tra queste, c'è il mantenimento dell'omeostasi intestinale, attraverso la stabilizzazione delle giunzioni strette e il raggiungimento di un equilibrio adeguato tra il microbiota intestinale e l'immunità intestinale (Fakhoury et al., 2020). Infatti, la carenza di vitamina D è associata a malattie gastrointestinali (Gagliani et al., 2014; Manichanh et al., 2012), ma è correlata anche all'insorgenza e alla gravità di molte malattie croniche (Holick, 2007), come per esempio malattie autoimmuni (Cantarel et al., 2015), tumori (Gaksch et al., 2017), malattie cardiovascolari (Zhang et al., 2017) ed infezioni (Laaksi et al., 2007; Martineau et al., 2017). Inoltre, la vitamina D è stata sempre più correlata al declino cognitivo e alla salute mentale, tanto da poter ipotizzare che una sua carenza possa contribuire alla depressione (Annweiler et al., 2009; Cherniack et al., 2009).

Tra le complicanze più comuni dell'AN ci sono le alterazioni del metabolismo osseo con conseguente rischio elevato di osteoporosi (Misra et al., 2008). Più del 50% dei pazienti anoressici presenta osteoporosi al momento della diagnosi (Muñ Oz et al., 2002) e il rischio di frattura è significativamente più elevato rispetto ai controlli sani (Biller et al., 1989; Faje et al., 2014). Inoltre, l'adolescenza è l'età con la più alta incidenza di AN e rappresenta contemporaneamente il momento più critico nell'accrescimento osseo (Teng, 2011). Pertanto, i deficit sostenuti durante questo periodo possono interferire con il raggiungimento del picco della massa ossea, determinando un maggior rischio di osteoporosi e di fratture ossee rispetto ad altri adolescenti sani (Soyka et al., 1999).

Diversi fattori contribuiscono all'alterazione del metabolismo osseo nell'AN, ad esempio il carico meccanico ha un effetto sul metabolismo osseo e pertanto la diminuzione della massa magra è un importante determinante della bassa densità minerale ossea. Inoltre, l'AN è associata a diversi cambiamenti ormonali, come ad esempio la diminuzione del fattore di crescita insulino-simile 1 (IGF-1). Una riduzione di IGF-1 comporta ipogonadismo, ipercolesterolemia relativa ed influenza la disponibilità di energia (Misra et al., 2008).

Veronese e collaboratori (Veronese et al., 2015) hanno condotto una metanalisi in cui sono stati confrontati i livelli di 25-OHD e di vitamina D alimentare tra pazienti con AN e un gruppo di controllo sano, prima e dopo l'integrazione con vitamina D. È stato dimostrato che i pazienti anoressici hanno livelli sierici significativamente più bassi di 25-OHD rispetto ai controlli, nonostante l'assunzione di vitamina D introdotta con la dieta risulti essere simile nei due gruppi. Tuttavia, è verosimile che i pazienti affetti da AN abbiano sovrastimato il proprio apporto alimentare ed è possibile che abbiano

trascorso più tempo svolgendo delle attività al chiuso piuttosto che all'aperto, o che abbiano indossato abiti coprenti, riducendo così al minimo l'esposizione solare. Pertanto, lo studio supporta l'idea che nei pazienti affetti da AN la supplementazione con colecalciferolo può essere utile per invertire il deficit di vitamina D. Infatti, nella metanalisi si è dimostrato che i pazienti con AN, se integrati con colecalciferolo, hanno concentrazioni sieriche di 25-OHD significativamente più elevate rispetto ai controlli.

Nello studio di Modan-Moses e collaboratori (Modan-Moses et al., 2015) è stato dimostrato che nei pazienti affetti da AN vi è un'alta prevalenza di carenza e insufficienza di vitamina D ed è stato osservato un miglioramento della depressione e del benessere generale in seguito all'aumento dei livelli di 25-OHD con l'integrazione di vitamina D.

Quindi, l'integrazione con la vitamina D potrebbe essere vantaggiosa nei pazienti con AN, col fine di ripristinare il 25-OHD a livelli sierici normali (Modan-Moses et al., 2015).

5.7 Il resveratrolo

Il resveratrolo è una molecola di origine vegetale appartenente al gruppo degli stilbeni, composti non flavonoidi appartenenti alla famiglia dei polifenoli, il quale è presente nella sua forma trans-isomerica in varie piante, come ad esempio *Polygonum cuspidatum*, nella frutta, compresa l'uva e le bacche, nelle arachidi e nel vino rosso (Gambini et al., 2015; Walle, 2011). È una sostanza nota per i suoi effetti nutraceutici, in quanto ha proprietà antinfiammatorie, antimicotiche, antiossidanti, antitrombotiche, anticoagulanti, antitumorali e antivirali (Liu et al., 2015b; Malhotra et al., 2015; Olas et al., 2005; Santacroce et al., 2020; Zainal et al., 2017).

Il resveratrolo può agire come agente neuroprotettivo per ridurre la progressione di malattie neurodegenerative (Rege et al., 2014) e più recentemente, è stato esaminato come potenziale aiuto per migliorare la qualità del sonno (Wightman et al., 2015), ridurre l'affaticamento (Wu et al., 2013b) e alleviare l'ansia e la depressione (Ge et al., 2016).

Il resveratrolo riduce i comportamenti depressivi e i marcatori biochimici associati alla depressione nei modelli animali, ma esistono pochi studi sull'Uomo in cui si replicano questi risultati (Moore et al., 2018). Sulla base della letteratura attuale, il resveratrolo può essere una nuova terapia promettente per il trattamento della depressione (Ali et al., 2015; Ge et al., 2016; Hurley et al., 2014; Liu et al., 2014; Liu et al., 2016; Wang et al., 2016; Xu et al., 2010).

Gli effetti del trattamento con resveratrolo sono simili a quelli degli antidepressivi classici (Ali et al., 2015; Ge et al., 2013; Ge et al., 2016; Wang et al., 2013; Xu et al., 2010), convalidandone il potenziale

utilizzo come agente terapeutico. È importante sottolineare che il resveratrolo ha ridotto i sintomi depressivi in tutti gli studi esaminati, indipendentemente dal tipo di stress indotto. Le cause della depressione sono multifattoriali ed è evidente che sono coinvolte molte regioni cerebrali e percorsi neurali (Hurley et al., 2014). Molte ricerche si sono concentrate sull'associazione tra infiammazione e depressione e i risultati mostrano che, indipendentemente da una malattia medica in comorbilità, l'infiammazione è spesso presente nei pazienti depressi (Felger et al., 2013). Sebbene non sia chiaro se l'infiammazione causi la depressione o il contrario, è noto che le citochine pro-infiammatorie hanno effetti che potrebbero contribuire ai sintomi depressivi (Jeon et al., 2016). Ad esempio, le citochine pro-infiammatorie attivano l'asse HPA tramite la produzione di cortisolo (Besedovsky et al., 2000), possono diminuire la sintesi di 5-HT nel cervello e inibire la neurogenesi (Busch et al., 2012). Il resveratrolo è capace di inibire il rilascio eccessivo di citochine pro-infiammatorie (Busch et al., 2012; Liu et al., 2016) e di ridurre efficacemente i livelli di cortisolo (Ali et al., 2015; Ge et al., 2013; Ge et al., 2016; Liu et al., 2014; Wang et al., 2013).

Questo polifenolo naturale partecipa a molteplici processi metabolici attivando la sirtuina-1 (SIRT-1), presente in molti tessuti, come muscoli, tessuto osseo e tessuto adiposo (Asgary et al., 2019).

La SIRT-1 è una proteina che migliora la sopravvivenza cellulare in seguito all'esposizione a stress, fattori ossidativi e genotossici; questi effetti protettivi sono stati attribuiti alla sua influenza su diversi bersagli di deacetilazione non istonici (Abdelmohsen et al., 2007). Inoltre, questa proteina ha un ruolo nel metabolismo del glucosio e dei lipidi (Rodgers et al., 2007), nell'infiammazione (Yang et al., 2007) e nell'aterosclerosi (Stein et al., 2010).

Nella restrizione calorica, è stato dimostrato che l'espressione e l'attività di SIRT-1 ha una regolazione tessuto-dipendente. Nei pazienti con AN è stato riscontrato un aumento dell'adiposità nel midollo osseo, soprattutto in quelli che presentavano anche osteoporosi. Lo studio di Louvet e collaboratori (Louvet et al., 2020) si è concentrato sul legame tra SIRT-1, adiposità del midollo osseo ed osteoporosi correlata ad AN in modelli murini. Si è dimostrato che una carenza energetica cronica nei topi, induce una bassa massa ossea e un'elevata adiposità del midollo osseo. Inoltre, nei topi malnutriti si osserva una riduzione dell'espressione e dell'attività di SIRT-1, accompagnata da un aumento dell'adipogenesi a discapito dell'osteogenesi. I bassi livelli di SIRT-1 sono stati ripristinati a livelli normali, grazie ad un trattamento con resveratrolo, il quale comporta di conseguenza una diminuzione dell'adipogenesi ed un aumento dell'osteogenesi. Questi dati potrebbero suggerire una nuova strategia terapeutica per prevenire o trattare l'osteoporosi correlata all'AN.

Tuttavia, gli studi sono ancora pochi, inoltre i risultati ottenuti riguardano modelli animali; quindi, la traslazione all'Uomo, non può essere immediata.

Per la corretta metabolizzazione del resveratrolo, è di fondamentale importanza l'attività svolta dal microbiota intestinale. Dopo l'assunzione il resveratrolo entra nell'intestino, dove viene parzialmente metabolizzato dal microbiota intestinale per aumentarne la biodisponibilità e per produrre i suoi derivati. Il resveratrolo libero e i suoi metaboliti vengono coniugati nell'intestino e nel fegato, da dove le forme coniugate possono ritornare nell'intestino. Nel fegato, il resveratrolo può essere metabolizzato in piceatannolo, il quale viene rilasciato nel flusso sanguigno e distribuito ai tessuti bersaglio insieme al resveratrolo alle sue rispettive forme coniugate (Chaplin et al., 2018).

6. Conclusioni

In questo elaborato si è voluto approfondire il legame che vi è tra l'intestino, il cosiddetto "piccolo cervello", e il SNC. Sempre più ricerche supportano l'ipotesi che l'interazione tra questi due sistemi possa essere la chiave di lettura per ricerche di nuove terapie innovative contro malattie psichiatriche, come l'AN.

Numerosi sono i modi, mediante i quali il nostro cervello interagisce con l'intestino e altrettanto numerosi sono i meccanismi con cui quest'ultimo influenza il funzionamento cerebrale.

Il microbiota intestinale, con l'enorme diversità di batteri che lo caratterizza, è il protagonista che guida tali meccanismi e per questo deve essere nutrito nel miglior modo. Infatti, i cambiamenti del microbiota intestinale dipendono dalle abitudini alimentari.

Nei pazienti con AN si verifica una perdita di diversità microbica e una riduzione del rapporto tra Firmicutes e Bacteroides. Inoltre, i livelli di *M. smithii* sono aumentati e potrebbero essere considerati un marcatore dell'insorgenza e della progressione della malattia (Mendez-Figueroa et al., 2019).

L'attività dei batteri produttori di SCFA è fondamentale nel preservare l'integrità della parete intestinale. Nell'AN si verifica un impoverimento di questi batteri e il conseguente aumento dei batteri degradatori delle mucine favoriscono l'infiammazione intestinale, la permeabilità dell'epitelio intestinale e il passaggio di LPS e ClBp nel circolo sanguigno. Queste molecole possono innescare reazioni disfunzionali nel centro di regolazione del senso di fame e sazietà, perdendo la capacità di controllo nell'assunzione di cibo. Quindi, il microbiota è influenzato dall'alimentazione, ma anche il comportamento alimentare è fortemente influenzato dal microbiota. Una dieta ricca di fibre, acidi grassi essenziali e micronutrienti aiuta il microbiota ad esprimere tutto il suo potenziale, grazie anche ai prodotti del suo metabolismo. Il peso corporeo è modulato dal microbiota intestinale, ma non è l'unico tratto rilevante nell'AN ad essere influenzato. L'umore e il comportamento sono caratteristiche integranti dei DCA. Infatti, l'AN è una malattia psichiatrica in cui non solo vi sono problematiche fisiche legate alla malnutrizione, ma vi è anche una forte componente psicologica alterata. In letteratura ci sono diverse prove che documentano l'impatto della comunità microbica su ansia, depressione ed altri sintomi psicologici. Recentemente, sempre più ricerche si occupano di capire in che modo il microbiota possa essere manipolato nell'ottica di migliorare lo stato di salute dei pazienti con AN. Attualmente è ben noto l'effetto degli psicobiotici, dei probiotici e prebiotici sul ripristino dell'eubiosi intestinale e sulla regolazione dell'asse HPA, con conseguente riduzione di ansia, depressione ed infiammazione. Gli omega-3 regolano i neurotrasmettitori oreoressigenici e anoressigenici, stimolando il ripristino del corretto senso di fame e sazietà. La vitamina D e il

resveratrolo possono agire sul metabolismo dell'osso, prevenendo e trattando l'osteoporosi dovuta all'AN.

In conclusione, la modulazione del microbiota intestinale potrebbe essere usata come un trattamento terapeutico aggiuntivo alla riabilitazione nutrizionale e psicologica classica, migliorando lo stato nutrizionale e gli effetti collaterali comuni dell'AN.

7. BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

<https://www.pileje.it>

<https://www.salute.gov.it>

- Abdelmohsen K., Pullmann R., Lal A., Ho Kim H., Galban S., Yang X., Blethrow J., Walker M., Shubert J., Gillespie D. A., Furneaux H., Gorospe M. (2007). Phosphorylation of HuR by Chk2 regulates SIRT1 expression. *Da Moll Cell* 25(4):543-557
- Agus A., Denizot J., Thévenot J., Martinez-Medina M., Massier S., Sauvanet P., Bernalier-Donadille A., Denis S., Hofman P., Bonnet R., Billard E., Barnich N. (2016). Western diet induces a shift in microbiota composition enhancing susceptibility to Adherent-Invasive E. coli infection and intestinal inflammation. *Da Scientific Reports* 6
- Agus A., Planchais J., Sokol H. (2018). Gut Microbiota Regulation of Tryptophan Metabolism in Health and Disease. *Da Cell Press Host and Microbe* 23(6):716-724
- Ait-Belgnaoui A., Colom A., Braniste V., Ramalho L., Marrot A., Cartier C., Houdeau E., Theodorou V., Tompkins T. (2014). Probiotic gut effect prevents the chronic psychological stress-induced brain activity abnormality in mice. *Da Neurogastroenterology and Motility* 26(4):510–520
- Alashmali M.Y., Sameer Basabrain A., Ibrahim Habadi A., Ghaleb Alroweli N., Ahmed Bana H., Farouk Helmi Faisal K., Abdalhadi Altayeb M., Abdullah Alqurashi L., Ibrahim A. H., Mahmoud Alsa E. (2018). Review on Omega-3-Supplementation in Eating Disorders. *Da The Egyptian Journal of Hospital Medicine* 73(8)
- Ali S. H., Madhana R. M., Athira K. V., Kasala E. R., Bodduluru L. N., Pitta S., Mahareddy J. R., Lahkar M. (2015). Resveratrol ameliorates depressive-like behavior in repeated corticosterone-induced depression in mice. *Da Steroids* 101:37–42
- Allen K. L., Mori T. A., Beilin L., Byrne S. M., Hickling S., Oddy W. H. (2013). Dietary intake in population-based adolescents: Support for a relationship between eating disorder symptoms, low fatty acid intake and depressive symptoms. *Da Journal of Human Nutrition and Dietetics* 26(5):459–469
- American Psychological Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th ed.; American Psychological Association: Washington, DC, USA, 2013
- André P., Laugerette F., Féart C. (2019). Metabolic endotoxemia: A potential underlying mechanism of the relationship between dietary fat intake and risk for cognitive impairments in humans? *Da Nutrients* 11(8)
- Andrews J. M., Tan M. (2012). Probiotics in luminal gastroenterology: The current state of play. *Da Internal Medicine Journal*, 42(12):1287–1291
- Annweiler C., Allali G., Allain P., Bridenbaugh S., Schott A. M., Kressig R. W., Beauchet O. (2009). Vitamin D and cognitive performance in adults: A systematic review. *Da European Journal of Neurology* 6 16(10):1083-1089
- Armougom F., Henry M., Vialettes B., Raccach D., Raoult D. (2009). Monitoring bacterial community of human gut microbiota reveals an increase in Lactobacillus in obese patients and Methanogens in anorexic patients. *Da PLoS ONE* 4(9)
- Asgary S., Karimi R., Momtaz S., Naseri R., Farzaei M. H. (2019). Effect of resveratrol on metabolic syndrome components: A systematic review and meta-analysis. *Da Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 20(2):173-186
- Aureli P., Capurso L., Castellazzi A. M., Clerici M., Giovannini, M., Morelli L., Poli A., Pregliasco F., Salvini F., Zuccotti G. V. (2011). Probiotics and health: An evidence-based review. *Da Pharmacological Research* 63(5):366-376

- Bailey M. T., Dowd S. E., Galley J. D., Hufnagle A. R., Allen R. G., Lyte M. (2011). Exposure to a social stressor alters the structure of the intestinal microbiota: Implications for stressor-induced immunomodulation. *Da Brain, Behavior, and Immunity* 25(3):397-407
- Balakrishnan M., Floch M. H. (2012). Prebiotics, probiotics and digestive health. *Da Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 15(6):580-585
- Balfegò M., Canivell S., Hanzu F. A., Sala-Vila A., Martínez-Medina M., Murillo S., Mur T., Ruano E. G., Linares F., Porrás N., Valladares S., Fontalba M., Roura E., Novials A., Hernández C., Aranda G., Sisó-Almirall A., Rojo-Martínez G., Simò R., Gomis R. (2016). Effects of sardine-enriched diet on metabolic control, inflammation and gut microbiota in drug-naïve patients with type 2 diabetes: A pilot randomized trial. *Da Lipids in Health and Disease* 15(1)
- Bambury A., Sandhu K., Cryan J.F., Dinan G. (2018). Finding the needle in the haystack: systematic identification of psychobiotics. *Da British Journal of Pharmacology* 175(24):4430-4438
- Barka E. A., Vatsa P., Sanchez L., Gaveau-Vaillant N., Jacquard C., Klenk H.-P., Clément C., Ouhdouch Y., van Wezel G. P. (2016). Taxonomy, Physiology, and Natural Products of Actinobacteria. *Da Microbiology and Molecular Biology Reviews* 80(1):1-43
- Barrett E., Ross R. P., O'Toole P. W., Fitzgerald G. F., Stanton C. (2012). γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *Da Journal of Applied Microbiology* 113(2):411-417
- Baxter N. T., Schmidt A. W., Venkataraman A., Kim K. S., Waldron C., Schmidt T. M. (2019). Dynamics of Human Gut Microbiota and Short-Chain Fatty Acids in Response to Dietary Interventions with Three Fermentable Fibers. *American Society for Microbiology* 10(1)
- Beaver M. H., Wostmann B. S. (1962). histamine and 5-ydroxytryptamine in the intestinal tract of germ-free animals, animals harbouring one microbial species and conventional animals. *Da J. Pharmacol* 19
- Bellono N.W., Bayrer J.R., Leitch D.B., Cstro J., Chuchu Z., O'Donnell T., Brierley S.M., Ingraham H.A., Julius D. (2017). Enterochromaffin Cells Are Gut Chemosensors that Couple to Sensory Neural Pathways. *Da Cell* 170(1):185-198
- Benedict C., Hallschmid M., Hatke A., Schultes B., Fehm H. L., Born J., Kern W. (2004). Intranasal insulin improves memory in humans. *Da Psychoneuroendocrinology* 29(10):1326-1334
- Bercik P., Denou E., Collins J., Jackson W., Lu J., Jury J., Deng Y., Blennerhassett P., MacRi J., McCoy K. D., Verdu E. F., Collins S. M. (2011). The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotropic factor and behavior in mice. *Da Gastroenterology* 141(2)
- Bercik P., Park A. J., Sinclair D., Khoshdel A., Lu J., Huang X., Deng Y., Blennerhassett P. A., Fahnestock M., Moine D., Berger B., Huizinga J. D., Kunze W., Mclean P. G., Bergonzelli G. E., Collins S. M., Verdu E. F. (2011). The anxiolytic effect of *Bifidobacterium longum* NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication. *Da Neurogastroenterology and Motility* 23(12):1132-1139
- Besedovsky H.O., del Rey A. (2000). The cytokine-HPA axis feed-back circuit. *Da Zeitschrift Fur Rheumatologie* 59:1126-1130
- Bhattarai Y., Williams B. B., Battaglioli E. J., Whitaker W. R., Till L., Grover M., Linden D. R., Akiba Y., Kandimalla K. K., Zachos N. C., Kaunitz J. D., Sonnenburg J. L., Fischbach M. A., Farrugia G., Kashyap P. C. (2018). Gut Microbiota-Produced Tryptamine Activates an Epithelial G-Protein-Coupled Receptor to Increase Colonic Secretion. *Da Cell Host and Microbe* 23(6):775-785
- Bienenstock J., Forsythe P., Karimi K., Kunze W. (2010). Neuroimmune aspects of food intake. *Da International Dairy Journal* 20(4):253-258

- Biller B. M. K., Saxe V., Herzog D. B., Rosenthal D. I., Holzman S., Klibanski A. (1989). Mechanisms of Osteoporosis in Adult and Adolescent Women with Anorexia Nervosa. *Da Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 68(3)
- Bindels L. B., Delzenne N. M., Cani P. D., Walter J. (2015). Opinion: Towards a more comprehensive concept for prebiotics. *Da Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 12(5):303-310
- Bohringer A., Schwabe L., Richter S., Schachinger H. (2008). Intranasal insulin attenuates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to psychosocial stress. *Da Psychoneuroendocrinology* 33(10): 1394–1400
- Boirivant M., Strober W. (2007). The mechanism of action of probiotics. *Da Current opinion in gastroenterology* 6:679-92
- Bonaz B., Bazin T., Pellissier S. (2018). The vagus nerve at the interface of the microbiota-gut-brain axis. *Da Frontiers in Neuroscience* 12(FEB)
- Borgo F., Riva A., Benetti A., Casiraghi M. C., Bertelli S., Garbossa S., Anselmetti S., Scarone S., Pontiroli A. E., Morace G., Borghi E. (2017). Microbiota in anorexia nervosa: The triangle between bacterial species, metabolites and psychological tests. *Da PLoS ONE* 12(6)
- Borre Y. E., O’Keeffe G. W., Clarke G., Stanton C., Dinan T. G., Cryan J. F. (2014). Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Da Trends in molecular medicine* 20(9):509-518
- Bottacini F., Van Sinderen D., Ventura M. (2017). Omics of bifidobacteria: Research and insights into their health-promoting activities. *Da Biochemical Journal* 474(24):4137-4152
- Bourrie B. C. T., Cotter P. D., Willing B. P. (2018). Traditional kefir reduces weight gain and improves plasma and liver lipid profiles more successfully than a commercial equivalent in a mouse model of obesity. *Da Journal of Functional Foods* 46:29-37
- Bourrie B. C. T., Willing B. P., Cotter P. D. (2016). The microbiota and health promoting characteristics of the fermented beverage kefir. *Da Frontiers in Microbiology* 7(MAY)
- Breton J., Legrand R., Akkermann K., Järv A., Harro J., Déchelotte P., Fetissov S. O. (2016). Elevated plasma concentrations of bacterial ClpB protein in patients with eating disorders. *Da International Journal of Eating Disorders* 49(8):805-808
- Brummelte S., Mc Glanaghy E., Bonnin A., Oberlander T. F. (2017). Developmental changes in serotonin signaling: Implications for early brain function, behavior and adaptation. *Da Neuroscience Elsevier* 342:212-231
- Bulik C. M., Carroll I. M., Mehler P. (2021). Reframing anorexia nervosa as a metabopsychiatric disorder. *Da Trends in Endocrinology and Metabolism* 32(10):752-761
- Burokas A., Arboleya S., Moloney R. D., Peterson V. L., Murphy K., Clarke G., Stanton C., Dinan T. G., Cryan J. F. (2017). Targeting the Microbiota-Gut-Brain Axis: Prebiotics Have Anxiolytic and Antidepressant-like Effects and Reverse the Impact of Chronic Stress in Mice. *Da Biological Psychiatry* 82(7):472-487
- Busch F., Mobasheri A., Shayan P., Lueders C., Stahlmann R., Shakibaei M. (2012). Resveratrol modulates interleukin-1 β -induced phosphatidylinositol 3-kinase and nuclear factor κ b signaling pathways in human tenocytes. *Da Journal of Biological Chemistry* 287(45):38050–38063
- Cantarel B. L., Waubant E., Chehoud C., Kuczynski J., Desantis T. Z., Warrington J., Venkatesan A., Fraser C. M., Mowry E. M. (2015). Gut microbiota in multiple sclerosis: Possible influence of immunomodulators. *Da Journal of Investigative Medicine* 63(5):729-734
- Capurso L. (2016). Il microbiota intestinale. *Da Recenti Prog Med* 107(6):257-266
- Carr F. J., Chill D., Maida N. (2002). The Lactic Acid Bacteria: A Literature Survey. *Da Critical Reviews in Microbiology* 28(4)

- Carr J., Kleiman S. C., Bulik C. M., Bulik-Sullivan E. C., Carroll I. M. (2016). Can attention to the intestinal microbiota improve understanding and treatment of anorexia nervosa? *Da Expert Review of Gastroenterology and Hepatology* 10(5):565-569
- Ceapa C., Wopereis H., Rezaiki L., Kleerebezem M., Knol J., Oozeer R. (2013). Influence of fermented milk products, prebiotics and probiotics on microbiota composition and health. *Da Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology* 72(1):139-155
- Chaplin A., Carpéné C., Mercader J. (2018). Resveratrol, metabolic syndrome, and gut microbiota. *Da Nutrients* 10(11)
- Cherbut C., Ferrier L., Rozé C., Youne` Y., Anini Y., Blottie`re H., Blottie`re B., Lecannu G. R., Galmiche J.P. (1998). Short-chain fatty acids modify colonic motility through nerves and polypeptide YY release in the rat. *Da American Journal of Physiology* 275(6):1415-1422
- Cherniack E. P., Troen B. R., Florez H. J., Roos B. A., Levis S. (2009). Some New Food for Thought: The Role of Vitamin D in the Mental Health of Older Adults. *Da Current Psychiatry Reports* 11(1):12-9
- Cho I., Blaser M. J. (2012a). The human microbiome: At the interface of health and disease. *Da Nature Reviews Genetics* 13(4):260-270
- Cho I., Yamanishi S., Cox L., Methé B. A., Zavadil J., Li K., Gao Z., Mahana D., Raju K., Teitler I., Li H., Alekseyenko A. V., Blaser M. J. (2012b). Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. *Da Nature* 488(7413):621-626
- Chong H. X., Yusoff N. A. A., Hor Y. Y., Lew L. C., Jaafar M. H., Choi S. B., Yusoff M. S. B., Wahid N., Abdullah M. F. I. L., Zakaria N., Ong K. L., Park Y. H., Liong M. T. (2019). *Lactobacillus plantarum* DR7 alleviates stress and anxiety in adults: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Da Beneficial Microbes* 10(4):355-373
- Claesson M. J., Jeffery I. B., Conde S., Power S. E., O'connor E. M., Cusack S., Harris H. M. B., Coakley M., Lakshminarayanan B., O'sullivan O., Fitzgerald G. F., Deane J., O'connor M., Harnedy N., O'connor K., O'mahony D., Van Sinderen D., Wallace M., Brennan L., O'toole P. W. (2012). Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Da Nature* 488(7410):178-184
- Clarke G., Grenham S., Scully P., Fitzgerald P., Moloney R. D., Shanahan F., Dinan T. G., Cryan J. F. (2013). The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Da Molecular Psychiatry* 18(6):666-673
- Cohen L. J., Esterhazy D., Kim S. H., Lemetre C., Aguilar R. R., Gordon E. A., Pickard A. J., Cross J. R., Emiliano A. B., Han S. M., Chu J., Vila-Farres X., Kaplitt J., Rogoz A., Calle P. Y., Hunter C., Bitok J. K., Brady S. F. (2017). Commensal bacteria make GPCR ligands that mimic human signalling molecules. *Da Nature* 549(7670):48-53
- Colica C., Avolio E., Bollero P., Costa De Miranda R., Ferraro S., Sinibaldi Salimei P., De Lorenzo A., Di Renzo L. (2017). Evidence of a New Psychobiotic Formulation on Body Composition and Anxiety. *Da Mediators of Inflammation*
- Colosimo D. A., Kohn J. A., Luo P. M., Piscotta F. J., Han S. M., Pickard A. J., Rao A., Cross J. R., Cohen L. J., Brady S. F. (2019). Mapping Interactions of Microbial Metabolites with Human G-Protein-Coupled Receptors. *Da Cell Host and Microbe* 26(2):273-282
- Corrêa-Oliveira R., Fachi J. L., Vieira A., Sato F. T., Vinolo M. A. R. (2016). Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. *Da Clinical and Translational Immunology* 5(4)
- Costantini L., Molinari R., Farinon B., Merendino N. (2017). Impact of omega-3 fatty acids on the gut microbiota. *Da International Journal of Molecular Sciences* 18(12)
- Cryan J. F., O K. J., M Cowan C. S., Sandhu K. V, S Bastiaanssen T. F., Boehme M., Codagnone M. G., Cusotto S., Fulling C., Golubeva A. V, Guzzetta K. E., Jaggar M., Long-Smith C. M., Lyte J. M., Martin J. A., Molinero-Perez A., Moloney G., Morelli E., Morillas E., Dinan T. G. (2019). The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Da Physiol Review* 99:1877-2013

- Cryan J. F., O’Riordan K. J., Sandhu K., Peterson V., Dinan T. G. (2020). The gut microbiome in neurological disorders. *Da The Lancet Neurology* 19(2):179-194
- Culbert K. M., Racine S. E., Klump K. L. (2015). Research Review: What we have learned about the causes of eating disorders - A synthesis of sociocultural, psychological, and biological research. *Da Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines* 56(11):1141-1164
- Dalile B., Van Oudenhove L., Vervliet B., Verbeke K. (2019). The role of short-chain fatty acids in microbiota–gut–brain communication. *Da Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 16(8):461-478
- Dalton B., Campbell I. C., Chung R., Breen G., Schmidt U., Himmerich H. (2018). Inflammatory markers in anorexia nervosa: An exploratory study. *Da Nutrients* 10(11)
- Dass N. B., John A. K., Bassil A. K., Crumbley C. W., Shehee W. R., Maurio F. P., Moore G. B. T., Taylor C. M., Sanger G. J. (2007). The relationship between the effects of short-chain fatty acids on intestinal motility in vitro and GPR43 receptor activation. *Da Neurogastroenterology and Motility* 19(1):66-74
- Davey K. J., O’Mahony S. M., Schellekens H., O’Sullivan O., Bienenstock J., Cotter P. D., Dinan T. G., Cryan J. F. (2012). Gender-dependent consequences of chronic olanzapine in the rat: Effects on body weight, inflammatory, metabolic and microbiota parameters. *Da Psychopharmacology* 221(1):155-169
- David L. A., Maurice C. F., Carmody R. N., Gootenberg D. B., Button J. E., Wolfe B. E., Ling A. V., Devlin A. S., Varma Y., Fischbach M. A., Biddinger S. B., Dutton R. J., Turnbaugh P. J. (2014). Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Da Nature* 505(7484):559-563
- De Clercq N. C., Frissen M. N., Davids M., Groen A. K., Nieuwdorp M. (2019). Weight Gain after Fecal Microbiota Transplantation in a Patient with Recurrent Underweight following Clinical Recovery from Anorexia Nervosa. *Da Psychotherapy and Psychosomatics* 88(1)-52-54
- De Jesus Raposo M. F., De Morais A. M. M. B., De Morais R. M. S. C. (2016). Emergent sources of prebiotics: Seaweeds and microalgae. *Da Marine Drugs* 14(2)
- De Vadder F., Grasset E., Holm L. M., Karsenty G., Macpherson A. J., Olofsson L. E., Bäckhed F. (2018). Gut microbiota regulates maturation of the adult enteric nervous system via enteric serotonin networks. *Da Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 115(25):6458–6463
- Del Colle A., Israelyan N., Margolis K. G. (2020). Novel aspects of enteric serotonergic signaling in health and brain-gut disease. *Da American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology* 318(1):130–143
- Derrien M., Van Hylckama Vlieg J. E. T. (2015). Fate, activity, and impact of ingested bacteria within the human gut microbiota. *Da Trends in Microbiology* 23(6):354-366
- Derrien M., Vaughan E. E., Plugge C. M., De Vos W. M. (2004). *Akkermansia muciniphila* gen. nov., sp. nov., a human intestinal mucin-degrading bacterium. *Da International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology* 54(5):1469-1476
- Desbonnet L., Garrett L., Clarke G., Kiely B., Cryan J. F., Dinan T. G. (2010). Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Da Neuroscience* 170(4):1179-1188
- Dimidi E., Cox S. R., Rossi M., Whelan K. (2019). Fermented foods: Definitions and characteristics, impact on the gut microbiota and effects on gastrointestinal health and disease. *Da Nutrients* 11(8)
- Dinan T. G., Quigley E. M. (2011). Probiotics in the treatment of depression: Science or science fiction? *Da Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 45(12):1023-1025
- Dinan, T. G., Stanton C., Cryan J. F. (2013). Psychobiotics: A novel class of psychotropic. *Da Biological Psychiatry* 74(10):720-726

- Dowlati Y., Herrmann N., Swardfager W., Liu H., Sham L., Reim E. K., Lanctôt K. L. (2010). A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. *Da Biological Psychiatry* 67(5):446-457
- Duranti S., Ruiz L., Lugli G. A., Tames H., Milani C., Mancabelli L., Mancino W., Longhi G., Carnevali L., Sgoifo A., Margolles A., Ventura M., Ruas-Madiedo P., Turrone F. (2020). *Bifidobacterium adolescentis* as a key member of the human gut microbiota in the production of GABA. *Da Scientific Reports* 10(1)
- Eddy K. T., Keel P. K., Dorer D. J., Delinsky S. S., Franko D. L., Herzog D. B. (2002). Longitudinal comparison of anorexia nervosa subtypes. *Da International Journal of Eating Disorders* 31(2):191-201
- Elias C. F., Aschkenasi C., Lee C., Kelly J., Ahima R. S., Bjorbaek C., Flier J. S., Saper C. B., Elmquist J. K. (1999). Leptin Differentially Regulates NPY and POMC Neurons Projecting to the Lateral Hypothalamic Area. *Da Neuron* 23(4):775-86
- Erickson K. L., Hubbard N. E. (2000). Symposium: Probiotic Bacteria: Implications for Human Health Probiotic Immunomodulation in Health and Disease. *Da Journal Nutrition* 130(2):403-409
- Erny D., De Angelis A. L. H., Jaitin D., Wieghofer P., Staszewski O., David E., Keren-Shaul H., Muhlakoiv T., Jakobshagen K., Buch T., Schwierzeck V., Utermöhlen O., Chun E., Garrett W. S., McCoy K. D., Diefenbach A., Staeheli P., Stecher B., Amit I., Prinz M. (2015). Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Da Nature Neuroscience* 18(7):965-977
- Erny D., Hrabě de Angelis A. L., Prinz M. (2017). Communicating systems in the body: how microbiota and microglia cooperate. *Da Immunology* 150(1):7-15
- Faje A. T., Fazeli P. K., Miller K. K., Katzman D. K., Ebrahimi S., Lee H., Mendes N., Snelgrove D., Meenaghan E., Misra M., Klibanski A. (2014). Fracture risk and areal bone mineral density in adolescent females with anorexia nervosa. *Da International Journal of Eating Disorders* 47(5):458-466
- Fakhoury H. M. A., Kvietyts P. R., AlKattan W., Anouti F. Al, Elahi M. A., Karras S. N., Grant W. B. (2020). Vitamin D and intestinal homeostasis: Barrier, microbiota, and immune modulation. *Da Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 200
- Falcinelli, S., Rodiles, A., Unniappan, S., Picchietti, S., Gioacchini, G., Merrifield, D. L., & Carnevali, O. (2016). Probiotic treatment reduces appetite and glucose level in the zebrafish model. *Da Scientific Reports* 6
- Farache J., Zigmund E., Shakhar G., Jung S. (2013). Contributions of dendritic cells and macrophages to intestinal homeostasis and immune defense. *Da Immunology and Cell Biology* 19(3):232-239
- Farhangi M. A., Javid A. Z., Sarmadi B., Karimi P., Dehghan P. (2018). A randomized controlled trial on the efficacy of resistant dextrin, as functional food, in women with type 2 diabetes: Targeting the hypothalamic–pituitary–adrenal axis and immune system. *Da Clinical Nutrition* 37(4):1216-1223
- Fava F., Gitau R., Griffin B. A., Gibson G. R., Tuohy K. M., Lovegrove J. A. (2013). The type and quantity of dietary fat and carbohydrate alter faecal microbiome and short-chain fatty acid excretion in a metabolic syndrome “at-risk” population. *Da International Journal of Obesity* 37(2):216-223
- Fedoce A. das G., Ferreira F., Bota R. G., Bonet-Costa V., Sun P. Y., Davies K. J. A. (2018). The role of oxidative stress in anxiety disorder: cause or consequence? *Da Free Radical Research* 52(7):737-750
- Felger J. C. (2017). Imaging the role of inflammation in mood and anxiety-related disorders. *Current Neuropharmacology* 15

- Felger J. C., Lotrich F. E. (2013). Inflammatory cytokines in depression: Neurobiological mechanisms and therapeutic implications. *Da Neuroscience* 246:199-229 (Vol. 246, pp. 199–229)
- Ferial M. Abu-Salem, Rasha K. Mohamed, Ahmed Y. Gibriel, Nagwa M.H. Ramsy. (2014). Levels of some antinutritional factors in tempeh produces from some legumes and jojobas seeds. *Da International Journal of Biological, Agricultural, Biosystems, Life Science and Engineering* 8:296-301
- Filannino P., Bai Y., Di Cagno R., Gobetti M., Gänzle M. G. (2015). Metabolism of phenolic compounds by *Lactobacillus* spp. during fermentation of cherry juice and broccoli puree. *Da Food Microbiology* 46:272–279
- Foster J. A., Rinaman L., Cryan J. F. (2017). Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. *Da Neurobiology of Stress* 7:124-136
- Fuentes C. T., Schellekens H.; Hoevenaars N., Ross P., Roy B., Stanton C., Timothy G. D., John F. C. Identification of Novel Probiotics to Modify Appetite and Satiety Directly Targeting the Ghrelin Receptor. *Da Faseb Journal* 30
- Fukumori R., Sugino T., Hasegawa Y., Kojima M., Kangawa K., Obitsu T., Taniguchi K. (2011). Plasma ghrelin concentration is decreased by short chain fatty acids in wethers. *Da Domestic Animal Endocrinology* 41(1):50-55
- Fukumoto S., Tatewaki M., Yamada T., Fujimiya M., Mantyh C., Voss M., Eubanks S., Harris M., Pappas T. N., Takahashi T., Pap-pas T. N. (2003). Short-chain fatty acids stimulate colonic transit via intraluminal 5-HT release in rats. *American Journal Physiology:Regulatory Integrative Comparative Physiology* 284(5):1269-1276
- Fukuyama Y., Inoue M., Omae K., Yoshida T., Sako Y. (2020). Anaerobic and hydrogenogenic carbon monoxide-oxidizing prokaryotes: Versatile microbial conversion of a toxic gas into an available energy. *Da Advances in Applied Microbiology* 110:99-148
- Fülling C., Dinan T. G., Cryan J. F. (2019). Gut Microbe to Brain Signaling: What Happens in Vagus. *Da Neuron* 101(6):998-1002
- Fung T. C., Vuong H. E., Luna C. D. G., Pronovost G. N., Aleksandrova A. A., Riley N. G., Vavilina A., McGinn J., Rendon T., Forrest L. R., Hsiao E. Y. (2019). Intestinal serotonin and fluoxetine exposure modulate bacterial colonization in the gut. *Da Nature Microbiology* 4812):2064-2073
- Furness JB. (2012). The enteric nervous system and neurogastroenterology. *Da Nature Review Gastroenterol Hepatol* 9:286-294
- Furusawa Y., Obata Y., Fukuda S., Endo T. A., Nakato G., Takahashi D., Nakanishi Y., Uetake C., Kato K., Kato T., Takahashi M., Fukuda N. N., Murakami S., Miyauchi E., Hino S., Atarashi K., Onawa S., Fujimura Y., Lockett T., Ohno H. (2013). Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Da Nature* 504(7480):446-450
- Gagliani N., Hu B., Huber S., Elinav E., Flavell R. A. (2014). The fire within: Microbes inflame tumors. *Da Cell* 157(4):776-783
- Gaksch M., Jorde R., Grimnes G., Joakimsen R., Schirmer H., Wilsgaard T., Mathiesen E. B., Njølstad I., Lochen M. L., Maürz W., Kleber M. E., Tomaschitz A., Gruübler M., Eiriksdottir G., Gudmundsson E. F., Harris T. B., Cotch M. F., Aspelund T., Gudnason V., Pilz S. (2017). Vitamin D and mortality: Individual participant data meta-analysis of standardized 25-hydroxyvitamin D in 26916 individuals from a European consortium. *Da PLoS ONE* 12(2)
- Galligan J. J. (2018). Beneficial actions of microbiota-derived tryptophan metabolites. *Da Neurogastroenterology and Motility* 30(2)
- Gambini J., Inglés M., Olaso G., Lopez-Grueso R., Bonet-Costa V., Gimeno-Mallench L., Mas-Bargues C., Abdelaziz K. M., Gomez-Cabrera M. C., Vina J., Borrás C. (2015). Properties

- of Resveratrol: In Vitro and In Vivo Studies about Metabolism, Bioavailability, and Biological Effects in Animal Models and Humans. *Oxidative medicine and cellular longevity*
- Gao J., Ding G., Li Q., Gong L., Huang J., Sang Y. (2019). Tibet kefir milk decreases fat deposition by regulating the gut microbiota and gene expression of Lpl and Angptl4 in high fat diet-fed rats. *Da Food Research International* 121:278-287
- Gareau M. G., Jury J., MacQueen G., Sherman P. M., Perdue M. H. (2007). Probiotic treatment of rat pups normalises corticosterone release and ameliorates colonic dysfunction induced by maternal separation. *Da Gut* 56(11):1522-1528
- Gareau M. G., Sherman P. M., Walker W. A. (2010). Probiotics and the gut microbiota in intestinal health and disease. *Da Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 7(9):503-514
- Ge J. F., Peng L., Cheng J. Q., Pan C. X., Tang J., Chen F. H., Li J. (2013). Antidepressant-Like effect of resveratrol: Involvement of antioxidant effect and peripheral regulation on HPA axis. *Da Pharmacology Biochemistry and Behavior* 114-115:64-69
- Ge J. F., Xu Y. Y., Qin G., Cheng J. Q., Chen F. H. (2016). Resveratrol ameliorates the anxiety- and depression-like behavior of subclinical hypothyroidism rat: Possible involvement of the HPT axis, HPA axis, and Wnt/ β -catenin pathway. *Da Frontiers in Endocrinology* 7
- Geirnaert A., Calatayud M., Grootaert C., Laukens D., Devriese S., Smagghe G., De Vos M., Boon N., Van De Wiele T. (2017). Butyrate-producing bacteria supplemented in vitro to Crohn's disease patient microbiota increased butyrate production and enhanced intestinal epithelial barrier integrity. *Da Scientific Reports* 7(1)
- Gewirtz A. T., Navas T. A., Lyons S., Godowski P. J., Madara J. L. (2001). Cutting Edge: Bacterial Flagellin Activates Basolaterally Expressed TLR5 to Induce Epithelial Proinflammatory Gene Expression 1. In *Salmonella*. *Da The Journal of Immunology* 167
- Gheorghie C. E., Martin J. A., Manriquez F. V., Dinan T. G., Cryan J. F., Clarke G. (2019). Focus on the essentials: tryptophan metabolism and the microbiome-gut-brain axis. *Da Current Opinion in Pharmacology* 48:137-145
- Gibson G. R., Hutkins R., Sanders M. E., Prescott S. L., Reimer R. A., Salminen S. J., Scott K., Stanton C., Swanson K. S., Cani P. D., Verbeke K., Reid G. (2017). Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Da Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 14(8):491-502
- Gibson P. R., Rosella O., Wilson A. J., Mariadason J. M., Rickard K., Byron K., Barkla D. H. (1999). Colonic epithelial cell activation and the paradoxical effects of butyrate. *Da Carcinogenesis* 20(4)
- Gibson Y., Roberfroid M. B. (1995). Dietary Modulation of the Human Colonie Microbiota: Introducing the Concept of Prebiotics. *Da J. Nutr* 125
- Gill P. A., Van Zelm M. C., Muir J. G., Gibson P. R. (2018). Review article: short chain fatty acids as potential therapeutic agents in human gastrointestinal and inflammatory disorders. *Da Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 48(1):15-34
- Gleissman H., Johnsen J. I., Kogner P. (2010). Omega-3 fatty acids in cancer, the protectors of good and the killers of evil? *Da Experimental Cell Research* 316(8):1365-1373
- Goncalves C. G., Ramos E. J. B., Suzuki S., Meguid M. M. (2005). Omega-3 fatty acids and anorexia. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care* 8(4):403-407
- Gouba N., Raoult D., Drancourt M. (2014). Gut microeukaryotes during anorexia nervosa: a case report. *Da BMC Research Notes* 7(33)
- Grabitske H. A., Slavin J. L. (2009). Gastrointestinal effects of low-digestible carbohydrates. *Critical Da Reviews in Food Science and Nutrition* 49(4):327-360
- Haakensen M., Dobson C. M., Deneer H., Ziola B. (2008). Real-time PCR detection of bacteria belonging to the Firmicutes Phylum. *Da International Journal of Food Microbiology* 125(3):236-241

- Halpern GM, Vruwink KG, Van de Water J, Keen CL, Gershwin ME (1991): Influence of long-term yoghurt consumption in young adults. *Da Int. J. Immunother* 7:205-210
- Han W., Tellez L. A., Perkins M. H., Perez I. O., Qu T., Ferreira J., Ferreira T. L., Quinn D., Liu Z. W., Gao X. B., Kaelberer M. M., Bohórquez D. V., Shammah-Lagnado S. J., de Lartigue G., de Araujo I. E. (2018). A Neural Circuit for Gut-Induced Reward. *Da Cell* 175(3):665-678
- Hanachi M., Bohem V., Bemer P., Kayser N., de Truchis P., Melchior J. C. (2018). Negative role of malnutrition in cell-mediated immune response: *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP) in a severely malnourished, HIV-negative patient with anorexia nervosa. *Da Clinical Nutrition ESPEN* 25:163-165
- Hanachi M., Manichanh C., Schoenenberger A., Pascal V., Levenez F., Cournède N., Doré J., Melchior J. C. (2019). Altered host-gut microbes' symbiosis in severely malnourished anorexia nervosa (AN) patients undergoing enteral nutrition: An explicative factor of functional intestinal disorders? *Da Clinical Nutrition* 38(5):2304-2310
- Harrington B. C., Jimerson M., Jimerson D. C. (2015). Initial Evaluation, Diagnosis, and Treatment of Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa. *Da American Family Physician* 91(1)
- Hata T., Asano Y., Yoshihara K., Kimura-Todani T., Miyata N., Zhang X. T., Takakura S., Aiba Y., Koga Y., Sudo N. (2017). Regulation of gut luminal serotonin by commensal microbiota in mice. *Da PLoS ONE* 12(7)
- Hata T., Miyata N., Takakura S., Yoshihara K., Asano Y., Kimura-Todani T., Yamashita M., Zhang X. T., Watanabe N., Mikami K., Koga Y., Sudo N. (2019). The Gut Microbiome Derived from Anorexia Nervosa Patients Impairs Weight Gain and Behavioral Performance in Female Mice. *Da Endocrinology* 160(10):2441-2452
- Hebebrand J., Muller T. D., Holtkamp K., Herpertz-Dahlmann B. (2007). The role of leptin in anorexia nervosa: Clinical implications. *Da Molecular Psychiatry* 12(1):23-25
- Heldt S. A., Stanek L., Chhatwal J. P., Ressler K. J. (2007). Hippocampus-specific deletion of BDNF in adult mice impairs spatial memory and extinction of aversive memories. *Da Molecular Psychiatry* 12(7):656-670
- Herpertz-Dahlmann B. (2015). Adolescent Eating Disorders: Update on Definitions, Symptomatology, Epidemiology, and Comorbidity. *Da Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America* 24(1):177-196
- Herpertz-Dahlmann B., Seitz J., Baines, J. (2017). Food matters: how the microbiome and gut-brain interaction might impact the development and course of anorexia nervosa. *Da European Child and Adolescent Psychiatry* 26(9):1031-1041
- Hoerr R. A., Bostwick E. F. (2000). Bioactive Proteins and Probiotic Bacteria: Modulators of Da Nutritional Health. *Nutrition* 16(7-8):711-3
- Hoffmann C., Dollive S., Grunberg S., Chen J., Li H., Wu G. D., Lewis J. D., Bushman F. D. (2013). Archaea and Fungi of the Human Gut Microbiome: Correlations with Diet and Bacterial Residents. *Da PLoS ONE* 8(6)
- Holick M. F. (2007). Vitamin D Deficiency. *Da N Engl J Med* 357
- Holick M. F., Binkley N. C., Bischoff-Ferrari H. A., Gordon C. M., Hanley D. A., Heaney R. P., Murad M. H., Weaver C. M. (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *Da Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 96(8):1911-1930
- Homayouni-Rad A., Azizi A., Oroojzadeh P., Pourjafar H. (2020). *Kluyveromyces marxianus* as a Probiotic Yeast: A Mini review. *Da Current Nutrition and Food Science* 16(8):1163-1169
- Hooks K. B., Konsman J. P., O'malley M. A. (2018). Behavioral and Brain Sciences (forthcoming) Microbiota-gut-brain research: a critical analysis. *Da The Behavioral Brain Sciences* 12:42

- Hooper L. V., Gordon J. I. (2001). Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Da Science* 292(5519):1115-1118
- Hooper L. V., Midwedt T., Gordon J. I. (2002). How host-microbial interactions shape the nutrient environment of the mammalian intestine. *Da Annual Review of Nutrition* 22:283-307)
- Horino M., Machlin L. J., Hertelendy F., Kipnis D. M. (1968). Effect of Short-Chain Fatty Acids on Plasma Insulin in Ruminant and Nonruminant Species. *Da Endocrinology* 83(1):118-128
- Hsu Y. J., Huang W. C., Lin J. S., Chen Y. M., Ho S. T., Huang C. C., Tung Y. T. (2018). Kefir supplementation modifies gut microbiota composition, reduces physical fatigue, and improves exercise performance in mice. *Da Nutrients* 10(7)
- Hurley L. L., Akinfiresoye L., Kalejaiye O., Tizabi, Y. (2014). Antidepressant effects of resveratrol in an animal model of depression. *Da Behavioural Brain Research* 268:1-7
- Huttenhower C., Gevers D., Knight R., Abubucker S., Badger J. H., Chinwalla A. T., Creasy H. H., Earl A. M., Fitzgerald M. G., Fulton R. S., Giglio M. G., Hallsworth-Pepin K., Lobos E. A., Madupu R., Magrini V., Martin J. C., Mitreva M., Muzny D. M., Sodergren E. J., White O. (2012). Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Da Nature* 486(7402):207-214
- Hyland N. P., Cryan J. F. (2016). Microbe-host interactions: Influence of the gut microbiota on the enteric nervous system. *Da Developmental Biology* 417(2):182–187
- Iebba V., Totino V., Gagliardi A., Santangelo F., Cacciotti F., Trancassini M., Mancini C., Cicerone C., Corazziari E., Pantanella F., Schippa S. (2016). Eubiosis and dysbiosis: the two sides of the microbiota. *Da New Microbiologica* 39
- Iván J., Major E., Sipos A., Kovács K., Horváth D., Tamás I., Bay P., Dombrádi V., Lontay B. (2017). The Short-Chain Fatty Acid Propionate Inhibits Adipogenic Differentiation of Human Chorion-Derived Mesenchymal Stem Cells Through the Free Fatty Acid Receptor 2. *Da Stem Cells and Development* 26(23):1724–1733
- Jeon S. W., Kim Y. K. (2016). Neuroinflammation and cytokine abnormality in major depression: Cause or consequence in that illness? *Da World Journal of Psychiatry* 6(3):283
- Jeong J. J., Kim K. A., Hwang Y. J., Han M. J., Kim D. H. (2016). Anti-inflammaging effects of *Lactobacillus brevis* OW38 in aged mice. *Da Beneficial Microbes* 7(5):707-718
- Jésus P., Ouelaa W., François M., Riachy L., Guérin C., Aziz M., Do Rego J. C., Déchelotte P., Fetissov S. O., Coëffier M. (2014). Alteration of intestinal barrier function during activity-based anorexia in mice. *Da Clinical Nutrition* 33(6):1046-1053
- Jiang H., Ling Z., Zhang Y., Mao H., Ma Z., Yin Y., Wang W., Tang W., Tan Z., Shi J., Li L., Ruan B. (2015). Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Da Brain, Behavior, and Immunity* 48:186-194
- Juruena M.F., Eror F., Cleare A.J., Young A.H. (2020) The role of early life stressin HPA axis and anxiety. *Da Adv.Exp.Med.Biol* 1191:141-153
- Kai S., Matsuo Y., Nakagawa S., Kryukov K., Matsukawa S., Tanaka H., Iwai T., Imanishi T., Hirota K. (2019). Rapid bacterial identification by direct PCR amplification of 16S rRNA genes using the MinION™ nanopore sequencer. *Da FEBS Open Bio* 9(3):548-557
- Kameyama K., Itoh K. (2014). Intestinal colonization by a lachnospiraceae bacterium contributes to the development of diabetes in obese mice. *Da Microbes and Environments* 29(4):427-430
- Kasai C., Sugimoto K., Moritani I., Tanaka J., Oya Y., Inoue H., Tameda M., Shiraki K., Ito M., Takei Y., Takase K. (2015). Comparison of the gut microbiota composition between obese and non-obese individuals in a Japanese population, as analyzed by terminal restriction fragment length polymorphism and next-generation sequencing. *Da BMC Gastroenterology* 15(100)

- Kaye W. H., Cynthia M., Bulik L., Thornton N., Barbarich B. S. K., Masters B. S. (2004). Comorbidity of Anxiety Disorders with Anorexia and Bulimia Nervosa. *Da Am J Psychiatry* 161(12):2215-2221
- Kelder T., Stroeve J. H. M., Bijlsma S., Radonjic M., Roeselers G. (2014). Correlation network analysis reveals relationships between diet-induced changes in human gut microbiota and metabolic health. *Da Nutrition and Diabetes* 4
- Kelly J. R., Kennedy P. J., Cryan J. F., Dinan T. G., Clarke G., Hyland N. P. (2015). Breaking down the barriers: The gut microbiome, intestinal permeability, and stress-related psychiatric disorders. *Da Frontiers in Cellular Neuroscience* 9
- Kennedy P. J., Cryan J. F., Dinan T. G., Clarke G. (2017). Kynurenine pathway metabolism and the microbiota-gut-brain axis. *Da Neuropharmacology* 112:399-412
- Kleiman S. C., Carroll I. M., Tarantino L. M., Bulik C. M. (2015a). Gut feelings: A role for the intestinal microbiota in anorexia nervosa? *Da International Journal of Eating Disorders* 48(5):449-451
- Kleiman S. C., Glenny E. M., Bulik-Sullivan E. C., Huh E. Y., Tsilimigras M. C. B., Fodor A. A., Bulik C. M., Carroll I. M. (2017). Daily Changes in Composition and Diversity of the Intestinal Microbiota in Patients with Anorexia Nervosa: A Series of Three Cases. *Da European Eating Disorders Review* 25(5):423-427
- Kleiman S. C., Watson H. J., Bulik-Sullivan E. C., Huh E. Y., Tarantino L. M., Bulik C. M., Carroll I. M. (2015b). The Intestinal Microbiota in Acute Anorexia Nervosa and during Renourishment: Relationship to Depression, Anxiety, and Eating Disorder Psychopathology. *Da Psychosomatic Medicine* 77(9):969-981
- Koliada A., Syzhenko G., Moseiko V., Budovska L., Puchkov K., Perederiy V., Gavalko Y., Dorofeyev A., Romanenko M., Tkach S., Sineok L., Lushchak O., Vaiserman A. (2017). Association between body mass index and Firmicutes/Bacteroidetes ratio in an adult Ukrainian population. *Da BMC Microbiology* 17(120)
- Laaksi I., Ruohola J.-P., Tuohimaa P., Auvinen A., Haataja R., Pihlajamäki H., Ylikomi T. (2007). An association of serum vitamin D concentrations 40 nmol/L with acute respiratory tract infection in young Finnish men 1-3. *Da Am J Clin Nutr* 86
- Laatikainen R., Koskenpato J., Hongisto S. M., Lopenen J., Poussa T., Hillilä M., Korpela R. (2016). Randomised clinical trial: low-FODMAP rye bread vs. regular rye bread to relieve the symptoms of irritable bowel syndrome. *Da Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 44(5):460-470
- Lal S., Kirkup A. J., Brunson A. M., Thompson D. G., Grundy D., Vagal D. G. (2001). Vagal afferent responses to fatty acids of different chain length in the rat. *Da Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 281(4):907-915
- Lam Y. Y., Maguire S., Palacios T., Caterson I. D. (2017). Are the gut bacteria telling us to eat or not to eat? Reviewing the role of gut microbiota in the etiology, disease progression and treatment of eating disorders. *Da Nutrients* 9(6):602
- Lamberg-Allardt C. (2006). Vitamin D in foods and as supplements. *Da Progress in Biophysics and Molecular Biology* 92(1):33-38
- Larroya-García A., Navas-Carrillo D., Orenes-Piñero E. (2019). Impact of gut microbiota on neurological diseases: Diet composition and novel treatments. *Da Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 59(19):3102-3116
- Laursen M. F., Bahl M. I., Michaelsen K. F., Licht T. R. (2017). First foods and gut microbes. *Da Frontiers in Microbiology* 8:356
- Lechevalier H., Lechevalier M.P. (1965). Classification des actinomycètes aérobies basée sur leur morphologie et leur composition chimique. *Da Ann Inst Pasteur* 108:662-673
- Leslie J. B., David Watkins W. (1985). Eicosanoids in the central nervous system. *Da J Neurosurg* 63(5):659-68

- Lew L. C., Hor Y. Y., Yusoff N. A. A., Choi S. B., Yusoff M. S. B., Roslan N. S., Ahmad A., Mohammad J. A. M., Abdullah M. F. I. L., Zakaria N., Wahid N., Sun Z., Kwok L. Y., Zhang H., Liong M. T. (2019). Probiotic *Lactobacillus plantarum* P8 alleviated stress and anxiety while enhancing memory and cognition in stressed adults: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Da Clinical Nutrition* 38(5):2053-2064
- Lewis K., Lutgendorff F., Phan V., Söderholm J. D., Sherman P. M., McKay D. M. (2010). Enhanced translocation of bacteria across metabolically stressed epithelia is reduced by butyrate. *Da Inflammatory Bowel Diseases* 16(7):1138-1148
- Li Q., Zhang Q., Wang M., Zhao S., Xu G., Li J. (2008). n-3 polyunsaturated fatty acids prevent disruption of epithelial barrier function induced by proinflammatory cytokines. *Da Molecular Immunology* 45(5):1356-1365
- Li Y., Hao Y., Zhu J., Owyang C. (2000). Serotonin Released from Intestinal Enterochromaffin Cells Mediates Luminal Non-Cholecystokinin-Stimulated Pancreatic Secretion in Rats. *Da Gastroenterology* 118(6):1197-207
- Lied G. A., Lillestøl K., Lind R., Valeur J., Morken M. H., Vaali K., Gregersen K., Florvaag E., Tangen T., Berstad A. (2011). Perceived food hypersensitivity: A review of 10 years of interdisciplinary research at a reference center. *Da Scandinavian Journal of Gastroenterology* 46(10):1169-1178
- Lin Q. (2013). Submerged fermentation of *Lactobacillus rhamnosus* YS9 for γ -aminobutyric acid (GABA) production. *Da Brazilian Journal of Microbiology* 44(1):183-187
- Liu D., Wen B., Zhu K., Luo Y., Li J., Li Y., Lin H., Huang J., Liu Z. (2019). Antibiotics-induced perturbations in gut microbial diversity influence metabolic phenotypes in a murine model of high-fat diet-induced obesity. *Da Applied Microbiology and Biotechnology* 103(13):5269-5283
- Liu D., Xie K., Yang X., Gu J., Ge L., Wang X., Wang Z. (2014). Resveratrol reverses the effects of chronic unpredictable mild stress on behavior, serum corticosterone levels and BDNF expression in rats. *Da Behavioural Brain Research* 264:9-16
- Liu F. C., Tsai Y. F., Tsai H. I., Yu H. P. (2015b). Anti-inflammatory and organ-protective effects of resveratrol in trauma-hemorrhagic injury. *Da Mediators of Inflammation*
- Liu J. R., Wang S. Y., Chen M. J., Yueh P. Y., Lin C. W. (2006). The anti-allergenic properties of milk kefir and soymilk kefir and their beneficial effects on the intestinal microflora. *Da Journal of the Science of Food and Agriculture* 86(15):2527-2533
- Liu L., Poveda C., Jenkins P. E., Walton G. E. (2021). An in vitro approach to studying the microbial community and impact of pre and probiotics under anorexia nervosa related dietary restrictions. *Da Nutrients* 13(12):4447
- Liu L., Zhang Q., Cai Y., Sun D., He X., Wang L., Yu D., Li X., Xiong X., Xu H., Yang Q., Fan X. (2016). Resveratrol counteracts lipopolysaccharide-induced depressive-like behaviors via enhanced hippocampal neurogenesis *Oncotarget* 7(35):56045-56059
- Liu X., Cao S., Zhang X. (2015a). Modulation of Gut Microbiota-Brain Axis by Probiotics, Prebiotics, and Diet. *Da Journal of Agricultural and Food Chemistry* 63(36):7885-7895
- Lladó G., González-Soltero R., Blanco M. J. (2017). Anorexia y bulimia nerviosas: Difusión virtual de la enfermedad como estilo de vida. *Da Nutricion Hospitalaria* 34(3):693-701
- Lobionda S., Sittipo P., Kwon H. Y., Lee Y. K. (2019). The role of gut microbiota in intestinal inflammation with respect to diet and extrinsic stressors. *Da Microorganisms* 7(8):271
- Loo J. Van Coussement P., De Leenheer L., Hoebreg H., Smits G. (1995). On the Presence of Inulin and Oligofructose as Natural Ingredients in the Western Diet. *Da Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 35(6):525-552
- Louvet L., Leterme D., Delplace S., Miellot F., Marchandise P., Gauthier V., Hardouin P., Chauveau C., Ghali Mhenni O. (2020). Sirtuin 1 deficiency decreases bone mass and increases bone marrow adiposity in a mouse model of chronic energy deficiency. *Da Bone* 136

- Lu, Y., Christian, K., & Lu, B. (2008). BDNF: A key regulator for protein synthesis dependent LTP and long-term memory? *Da Neurobiology of Learning and Memory* 89(3):312-323
- Lyte M. (2011). Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compounds: Microbial endocrinology in the design and use of probiotics. *Da BioEssays* 33(8):574–581
- Mack I., Cuntz U., Grmer C., Niedermaier S., Pohl C., Schwiertz A., Zimmermann K., Zipfel S., Enck P., Penders J. (2016). Weight gain in anorexia nervosa does not ameliorate the faecal microbiota, branched chain fatty acid profiles, and gastrointestinal complaints. *Da Scientific Reports* 27(6)
- Madsen K., Cornish A., Soper P., McKaigney C., Jijon H., Yachimec C., Doyle J., Jewell L., De Simone C. (2001). Probiotic bacteria enhance murine and human intestinal epithelial barrier function. *Da Gastroenterology* 121(3):580-591
- Malhotra A., Bath S., Elbarbry F. (2015). An organ system approach to explore the antioxidative, anti-inflammatory, and cytoprotective actions of resveratrol. *Da Oxidative Medicine and Cellular Longevity*
- Mani V., Hollis J. H., Gabler N. K. (2013). Dietary oil composition differentially modulates intestinal endotoxin transport and postprandial endotoxemia. *Da Nutrition and Metabolism* 10(6)
- Manichanh C., Borrueal N., Casellas F., Guarner F. (2012). The gut microbiota in IBD. *Da Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 9(10):599-608
- Manos B. E., Bravender T. D., Harrison T. M., Lange H. L. H., Cottrill C. B., Abdel-Rasoul M., Bonny A. E. (2018). A pilot randomized controlled trial of omega-3 fatty acid supplementation for the treatment of anxiety in adolescents with anorexia nervosa. *Da International Journal of Eating Disorders* 51(12):1367-1372
- Marangoni F., Poli A. (2017). *Microbiota Intestinale, Probiotici e Salute Umana*. *Da Nutrition Foundation of Italy, Milano. Pacini editore Milano*
- Marano G., Mazza M., Lisci F. M., Ciliberto M., Traversi G., Kotzalidis G. D., De Berardis D., Laterza L., Sani G., Gasbarrini A., Gaetani E. (2023). The Microbiota–Gut–Brain Axis: Psychoneuroimmunological Insights. *Da Nutrients* 15(6):1496
- Marchesi J. R., Adams D. H., Fava F., Hermes G. D. A., Hirschfield G. M., Hold G., Quraishi M. N., Kinross J., Smidt H., Tuohy K. M., Thomas L. V., Zoetendal E. G., Hart, A. (2016). The gut microbiota and host health: A new clinical frontier. *Da Gut* 65(2):330-339
- Marco M. L., Heeney D., Binda S., Cifelli C. J., Cotter P. D., Foligné B., Gänzle M., Kort R., Pasin G., Pihlanto A., Smid E. J., Hutkins R. (2017). Health benefits of fermented foods: microbiota and beyond. *Da Current Opinion in Biotechnology* 44:94-102
- Margolis K. G., Cryan J. F., Mayer E. A. (2021). The Microbiota-Gut-Brain Axis: From Motility to Mood. *Da Gastroenterology* 160(5):1486-1501
- Marin I. A., Goertz J. E., Ren T., Rich S. S., Onengut-Gumuscu S., Farber E., Wu M., Overall C. C., Kipnis J., Gaultier A. (2017). Microbiota alteration is associated with the development of stress-induced despair behavior. *Da Scientific Reports* 7
- Martineau A. R., Jolliffe D. A., Hooper R. L., Greenberg L., Aloia J. F., Bergman P., Dubnov-Raz G., Esposito S., Ganmaa D., Ginde A. A., Goodall E. C., Grant C. C., Griffiths C. J., Janssens W., Laaksi I., Manaseki-Holland S., Mauger D., Murdoch D. R., Neale R., Camargo C. A. (2017). Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: Systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Da British Medical Journal* 356
- Martinowich K., Lu B. (2008). Interaction between BDNF and serotonin: Role in mood disorders. *Da Neuropsychopharmacology* 33(1):73–83
- Mawe G. M., Hoffman J. M. (2013). Serotonin signalling in the gut-functions, dysfunctions and therapeutic targets. *Da Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 10(8):473–486

- McNutt M. D., Liu S., Manatunga A., Royster E. B., Raison C. L., Woolwine B. J., Demetrashvili M. F., Miller A. H., Musselman D. L. (2012). Neurobehavioral effects of interferon- α in patients with hepatitis-C: Symptom dimensions and responsiveness to paroxetine. *Da Neuropsychopharmacology* 37(6):1444-1454
- Mendez-Figueroa V., Biscaia J. M., Mohedano R. B., Blanco-Fernandez A., Bailen M., Bressa C., Larrosa M., Gonzalez-Soltero R. (2019). Can gut microbiota and lifestyle help us in the handling of anorexia nervosa patients? *Da Microorganisms* 7(2)
- Mendis M., Leclerc E., Simsek, S. (2016). Arabinoxylans, gut microbiota and immunity. *Da Carbohydrate Polymers* 139:159-166
- Messaoudi M., Lalonde R., Violle N., Javelot H., Desor D., Nejdi A., Bisson J. F., Rougeot C., Pichelin M., Cazaubiel M., Cazaubiel J. M. (2011). Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Da British Journal of Nutrition* 105(5):755-764
- Mika A., Day H. E. W., Martinez A., Rumian N. L., Greenwood B. N., Chichlowski M., Berg B. M., Fleshner M. (2017). Early life diets with prebiotics and bioactive milk fractions attenuate the impact of stress on learned helplessness behaviours and alter gene expression within neural circuits important for stress resistance. *Da European Journal of Neuroscience* 45(3):342-357
- Mikkelsen H. B., Rumessen J. J. (1992). Characterization of macrophage-like cells in the external layers of human small and large intestine. *Da Cell Tissue Res* 270
- Milani C., Ferrario C., Turroni F., Duranti S., Mangifesta M., Van Sinderen D., Ventura M. (2016). The human gut microbiota and its interactive connections to diet. *Da Journal of Human Nutrition and Dietetics: The Official Journal of the British Dietetic Association* 29(5):539-546
- Miller A. H., Maletic V., Raison C. L. (2009). Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. *Da Biological Psychiatry* 65(9):732-741
- Miller T. L., Wolin M. J. (1996). Pathways of Acetate, Propionate, and Butyrate Formation by the Human Fecal Microbial Flora. *Da applied and environmental microbiology* 62(5):1589-1592
- Million M., Angelakis E., Maraninchi M., Henry M., Giorg R., Valero R., Vialettes B., Raoult D. (2013). Correlation between body mass index and gut concentrations of *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium animalis*, *Methanobrevibacter smithii* and *Escherichia coli*. *Da International Journal of Obesity* 37(11):1460-1466
- Milner M. R., Mearney E. R., Klish W. J. (1985). Metabolic Abnormalities with Anorexia Nervosa in Adolescent Patients. *Da J Adolesc Health Care* 6(3):191-195
- Misra M., Pacaud D., Petryk A., Collett-Solberg P. F., Kappy M. (2008). Vitamin D deficiency in children and its management: Review of current knowledge and recommendations. *Da Pediatrics* 122(2):398-417
- Mobini R., Tremaroli V., Ståhlman M., Karlsson F., Levin M., Ljungberg M., Sohlén M., Bertéus Forslund H., Perkins R., Bäckhed F., Jansson P. A. (2017). Metabolic effects of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in people with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Da Diabetes, Obesity and Metabolism* 19(4):579-589
- Modan-Moses D., Levy-Shraga Y., Pinhas-Hamiel O., Kochavi B., Enoch-Levy A., Vered I., Stein D. (2015). High prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency in adolescent inpatients diagnosed with eating disorders. *Da International Journal of Eating Disorders*, 48(6):607-614
- Monteleone A. M., Troisi J., Fasano A., Dalle Grave R., Marciello F., Serena G., Calugi S., Scala G., Corrivetti G., Cascino G., Monteleone P., Maj M. (2021). Multi-omics data integration in anorexia nervosa patients before and after weight regain: A microbiome-metabolomics investigation. *Da Clinical Nutrition* 40(3):1137-1146

- Moore A., Beidler J., Hong M. Y. (2018). Resveratrol and depression in animal models: A systematic review of the biological mechanisms. *Da Molecules* 23(9)
- Morita C., Tsuji H., Hata T., Gondo M., Takakura S., Kawai K., Yoshihara K., Ogata K., Nomoto K., Miyazaki K., Sudo N. (2015). Gut Dysbiosis in Patients with Anorexia Nervosa. *Da PLoS ONE* 10(12)
- Mörkl S., Lackner S., Meinitzer A., Gorkiewicz G., Kashofer K., Painold A., Holl A., Holasek S. (2019). Pilot study: Gut microbiome and intestinal barrier in anorexia nervosa. *Da Fortschritte Der Neurologie Psychiatrie* 87(1):39-45
- Mörkl S., Lackner S., Müller W., Gorkiewicz G., Kashofer K., Oberascher A., Painold A., Holl A., Holzer P., Meinitzer A., Mangge H., Holasek S. (2017). Gut microbiota and body composition in anorexia nervosa inpatients in comparison to athletes, overweight, obese, and normal weight controls. *Da International Journal of Eating Disorders* 50(12):1421-1431
- Morrison C. D. (2009). Leptin signaling in brain: A link between nutrition and cognition? In *Biochimica et Biophysica Acta Molecular Basis of Disease* 1792(5):401–408
- Morshedi M., Valenlia K. B., Hosseinifard E. S., Shahabi P., Abbasi M. M., Ghorbani M., Barzegari A., Sadigh-Eteghad S., Saghafi-Asl M. (2018). Beneficial psychological effects of novel psychobiotics in diabetic rats: the interaction among the gut, blood, and amygdala. *Da Journal of Nutritional Biochemistry* 57:145-152
- Mu Q., Tavella V. J., Luo X. M. (2018). Role of *Lactobacillus reuteri* in human health and diseases. In *Frontiers in Microbiology* 9(APR)
- Muller P. A., Schneeberger M., Matheis F., Wang P., Kerner Z., Ilanges A., Pellegrino K., del Mármol J., Castro T. B. R., Furuichi M., Perkins M., Han W., Rao A., Picard A. J., Cross J. R., Honda K., de Araujo I., Mucida D. (2020). Microbiota modulate sympathetic neurons via a gut–brain circuit. *Da Nature* 583(7816):441-446
- Muñ Oz M. T., Argente J. (2002). Anorexia nervosa in female adolescents: endocrine and bone mineral density disturbances. *Da European Journal of Endocrinology* 147(3):275-286
- Navarro-Tapia E., Almeida-toledano L., Sebastiani G., Serra-delgado M., García-algar Ó., Andreu-fernández V. (2021). Effects of microbiota imbalance in anxiety and eating disorders: Probiotics as novel therapeutic approaches. *Da International Journal of Molecular Sciences* 22(5):1-41
- Ng Q. X., Peters C., Ho C. Y. X., Lim D. Y., Yeo W. S. (2018). A meta-analysis of the use of probiotics to alleviate depressive symptoms. *Da Journal of Affective Disorders* 228:13-19
- NICE (2017) Eating disorders: Recognition and treatment. National Institute for Health and Care Excellence website. [http:// www.nice.org.uk/guidance/ng69](http://www.nice.org.uk/guidance/ng69)
- Noriega B. S., Sanchez-Gonzalez M. A., Salyakina D., Coffman, J. (2016). Understanding the Impact of Omega-3 Rich Diet on the Gut Microbiota. *Da Case Reports in Medicine*
- Numakawa T., Richards M., Nakajima S., Adachi N., Furuta M., Odaka H., Kunugi, H. (2014). The role of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in comorbid depression: Possible linkage with steroid hormones, cytokines, and nutrition. *Da Frontiers in Psychiatry* 5(SEP)
- Nuss P. (2015). Anxiety disorders and GABA neurotransmission: A disturbance of modulation. *Da Neuropsychiatric Disease and Treatment* 11:165-175
- Olas B., Wachowicz B. (2005). Resveratrol, a phenolic antioxidant with effects on blood platelet functions. *Da Platelets* 16(5):251-260
- Olszewski P. K., Schiöth H. B., Levine A. S. (2008). Ghrelin in the CNS: From hunger to a rewarding and memorable meal? *Da Brain Res Rev* 58:1
- O’Mahony S. M., Clarke G., Borre Y. E., Dinan T. G., Cryan J. F. (2015). Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Da Behavioural Brain Research* 277:32-48
- Osadchiy V., Labus J. S., Gupta A., Jacobs J., Ashe-McNalley C., Hsiao E. Y., Mayer E. A. (2018). Correlation of tryptophan metabolites with connectivity of extended central reward network in healthy subjects. *Da PLoS ONE* 13(8)

- Orr S.K., Bazinet R.P. (2008): The emerging role of docosahexaenoic acid in neuroinflammation. *Da Curr Opin Investig Drugs* 9(7):735-43
- Palazzo M., Balsari A., Rossini A., Selleri S., Calcaterra C., Gariboldi S., Zanobbio L., Arnaboldi F., Shirai Y. F., Serrao G., Rumio C. (2007). Activation of Enteroendocrine Cells via TLRs Induces Hormone, Chemokine, and Defensin Secretion. *Da The Journal of Immunology* 178(7):4296-4303
- Papadimitriou K., Alegría Á., Bron P. A., de Angelis M., Gobetti M., Kleerebezem M., Lemos J. A., Linares D. M., Ross P., Stanton C., Turrone F., van Sinderen D., Varmanen P., Ventura M., Zúñiga M., Tsakalidou E., Kok J. (2016). Stress Physiology of Lactic Acid Bacteria. *Da Microbiology and Molecular Biology Reviews* 80(3):837-890
- Parekh P. J., Balart L. A., Johnson D. A. (2015). The influence of the gut microbiome on obesity, metabolic syndrome and gastrointestinal disease. *Da Clinical and Translational Gastroenterology* 6(6)
- Pasman W., Wils D., Saniez M. H., Kardinaal A. (2006). Long-term gastrointestinal tolerance of NUTRIOSE®FB in healthy men. *Da European Journal of Clinical Nutrition* 60(8):1024-1034
- Pennella Valentino (2018). *Fisiologia della nutrizione umana*
- Pessione E., Cirrincione S. (2016). Bioactive molecules released in food by lactic acid bacteria: Encrypted peptides and biogenic amines. *Da Frontiers in Microbiology* 7
- Pfleiderer A., Lagier J. C., Armougom F., Robert C., Vialettes B., Raoult D. (2013). Culturomics identified 11 new bacterial species from a single anorexia nervosa stool sample. *Da European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 32(11):1471-1481
- Pluznick J. L. (2017). Microbial Short-Chain Fatty Acids and Blood Pressure Regulation. *Da Current Hypertension Reports* 19(4)
- Powley T. L., Spaulding R. A., Haglof S. A. (2011). Vagal afferent innervation of the proximal gastrointestinal tract mucosa: Chemoreceptor and mechanoreceptor architecture. *Da Journal of Comparative Neurology* 519(4):644-660
- Prior P. L., Galduróz J. C. F. (2012). (N-3) fatty acids: Molecular role and clinical uses in psychiatric disorders. *Da Advances in Nutrition* 3(3):257-265
- Prochazkova P., Roubalova R., Dvorak J., Tlaskalova-Hogenova H., Cermakova M., Tomasova P., Sediva B., Kuzma M., Bulant J., Bilej M., Hrabak P., Meisnerova E., Lambertova A., Papezova, H. (2019). Microbiota, microbial metabolites, and barrier function in a patient with anorexia nervosa after fecal microbiota transplantation. *Da Microorganisms* 7(9):338
- Putignani L., Del Chierico F., Petrucca A., Vernocchi P., Dallapiccola B. (2014) The human gut microbiota: a dynamic interplay with the host from birth to senescence settled during childhood. *Da Pediatric Research* 76(1):2-10
- Quaderni del Ministero della Salute (2017). *Linee di indirizzo nazionali per la riabilitazione nutrizionale nei disturbi dell'alimentazione*. ISSN 2038-5293
- Queipo-Ortuño M. I., Seoane L. M., Murri M., Pardo M., Gomez-Zumaquero J. M., Cardona F., Casanueva F., Tinahones F. J. (2013). Gut Microbiota Composition in Male Rat Models under Different Nutritional Status and Physical Activity and Its Association with Serum Leptin and Ghrelin Levels. *Da PLoS ONE* 8(5)
- Rakoff-Nahoum S., Paglino J., Eslami-Varzaneh F., Edberg S., Medzhitov R. (2004). Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Da Cell* 118(2):229-241
- Rao M., Gershon M. D. (2016). The bowel and beyond: The enteric nervous system in neurological disorders. *Da Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 13(9):517-528
- Raybould H. E. (2010). Gut chemosensing: Interactions between gut endocrine cells and visceral afferents. *Da Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 153(1-2):41-46

- Rea K., Dinan T. G., Cryan J. F. (2020). Gut microbiota: A perspective for psychiatrists. *Da Neuropsychobiology* 79(1):50-62
- Rege S. D., Geetha T., Griffin G. D., Broderick T. L., Babu J. R. (2014). Neuroprotective effects of resveratrol in Alzheimer disease pathology. *Da Frontiers in Aging Neuroscience* 6:1-27
- Reid G. (2004). When Microbe Meets Human. *Da Clinical Infectious Diseases* 39(6):827-830
- Reigstad C. S., Salmons C. E., Rainey J. F., Szurszewski J. H., Linden D. R., Sonnenburg J. L., Farrugia G., Kashyap P. C. (2015). Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells. *Da Faseb Journal* 29(4):1395-1403
- Reis D. J., Ilardi S. S., Punt S. E. W. (2018). The anxiolytic effect of probiotics: A systematic review and meta-analysis of the clinical and preclinical literature. *Da PLoS ONE* 13(6)
- Reis W. L., Yi C. X., Gao Y., Tschöp M. H., Stern J. E. (2015). Brain innate immunity regulates hypothalamic arcuate neuronal activity and feeding behavior. *Da Endocrinology* 156(4):1303-1315
- Ridaura V., Belkaid Y. (2015). Gut microbiota: The link to your second brain. *Da Cell* 161(2):193-194
- Rieder R., Wisniewski P. J., Alderman B. L., Campbell S. C. (2017). Microbes and mental health: A review. *Da Brain, Behavior, and Immunity* 66:9-17
- Rizzatti G., Lopetuso L. R., Gibiino G., Binda C., Gasbarrini A. (2017). Proteobacteria: A common factor in human diseases. *Da BioMed Research International*
- Robertson D., Bickerton A. S., Dennis L., Vidal H., Frayn K. N. (2005). Insulin-sensitizing effects of dietary resistant starch and effects on skeletal muscle and adipose tissue metabolism 1-3. *Da The American Journal of Clinical Nutrition* 82(3):559-67
- Rodgers J. T., Puigserver P., Lazar M. (2007). Fasting-dependent glucose and lipid metabolic response through hepatic sirtuin 1. *Da Proceedings of the National Academy of Sciences* 104(31):12861-12866
- Rogers G. B., Keating D. J., Young R. L., Wong M. L., Licinio J., Wesselingh S. (2016). From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: Mechanisms and pathways. *Da Molecular Psychiatry* 21(6):738-748
- Rosa D. D., Dias M. M. S., Grześkowiak Ł. M., Reis S. A., Conceição L. L., Peluzio M. D. C. G. (2017). Milk kefir: Nutritional, microbiological and health benefits. *Da Nutrition Research Reviews* 30(1):82-96
- Ross A. C., Manson J. A. E., Abrams S. A., Aloia J. F., Brannon P. M., Clinton S. K., Durazo-Arvizu R. A., Gallagher J. C., Gallo R. L., Jones G., Kovacs C. S., Mayne S. T., Rosen C. J., Shapses S. A. (2011). The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: What clinicians need to know. *Da Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 96(1):53-58
- Ross B. M., Seguin J., Sieswerda L. E. (2007). Omega-3 fatty acids as treatments for mental illness: Which disorder and which fatty acid? In *Lipids in Health and Disease* 6
- Ruusunen A., Rocks T., Jacka F., Loughman A. (2019). The gut microbiome in anorexia nervosa: relevance for nutritional rehabilitation. *Da Psychopharmacology* 236(5):1545-1558
- Sáez-Almendros S., Obrador B., Bach-Faig A., Serra-Majem L. (2013). Environmental footprints of Mediterranean versus Western dietary patterns: beyond the health benefits of the Mediterranean diet. *Da Environmental Health* 12(1):118
- Sakata T., Adachi M., Hashida M., Sato N., Kojima T. (1995). Effect of n-butyric acid on epithelial cell proliferation of pig colonic mucosa in short term culture. *Da Deutsche Tierärztliche Wochenschrift* 102(4):163-164
- Salyers A.A. (1984). Bacteroides of the human lower intestinal tract. *Da Annual Review Microbiology*. 38:293-313

- Salvioli B., Pellicciari A., Iero L., Di Pietro E., Moscano F., Gualandi S., Stanghellini V., De Giorgio R., Ruggeri E., Franzoni E. (2013). Audit of digestive complaints and psychopathological traits in patients with eating disorders: A prospective study. *Da Digestive and Liver Disease* 45(8):639-644
- Sansonetti P. (2002) Host -pathogen interactions: the seduction of molecular cross talk. *Da Gut*
- Santacroce L., Sardaro N., Topi S., Pettini F., Bottalico L., Cantore S., Cascella G., Del Prete R., Dipalma G., Inchingolo F. (2020). The private role of oral microbiota in health and disease. *Da J Biol Regul Homeost Agents* 34(2):733-737
- Sarkar A., Lehto S. M., Harty S., Dinan T. G., Cryan J. F., Burnet P. W. J. (2016). Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria–Gut–Brain Signals. *Da Trends in Neurosciences* 39(11):763-781
- Saulnier D. M., Ringel Y., Heyman M. B., Foster J. A., Bercik P., Shulman R. J., Versalovic J., Verdu E., Dinan T. G., Hecht G., Guarner F. (2013). The intestinal microbiome, probiotics and prebiotics in neurogastroenterology. *Da Gut Microbes* 4(1):17-27
- Schalla M. A., Stengel A. (2019). Gastrointestinal alterations in anorexia nervosa -A systematic review. *Da European Eating Disorders Review* 27(5):447-461
- Schneider A., Zeiler M., Koop K., Wagner G., Karwautz A. (2023). The Therapeutic Potential of Prebiotics and Probiotics in Child and Adolescent Psychiatric Disorders. *Da Zeitschrift für Kinder und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*
- Schulz N., Belheouane M., Dahmen B., Ruan V. A., Specht H. E., Dempfle A., Herpertz-Dahlmann B., Baines J. F., Seitz J. (2021). Gut microbiota alteration in adolescent anorexia nervosa does not normalize with short-term weight restoration. *Da International Journal of Eating Disorders* 54(6):969-980
- Scott K. P., Gratz S. W., Sheridan P. O., Flint H. J., Duncan S. H. (2013). The influence of diet on the gut microbiota. *Da Pharmacological Research* 69(1):52-60
- Seitz J., Dahmen B., Keller L., Herpertz-Dahlmann B. (2020). Gut feelings: How microbiota might impact the development and course of anorexia nervosa. *Da Nutrients* 12(11):1-14
- Seong C.N., Kang J.W., Lee J.H., Seo S.Y., Woo J.J., Park C., Bae K.S., Kim M.S. (2018). Taxonomic hierarchy of the phylum Firmicutes and novel Firmicutes species originated from various environments in Korea. *Da Journal of Microbiology* 56(1):1-10
- Shanahan F., Van Sinderen D., O'Toole P.W., Stanton, C. (2017). Feeding the microbiota: Transducer of nutrient signals for the host. *Da Gut* 66(9):1709-1717
- Sherwin E., Dinan T. G., Cryan, J. F. (2018). Recent developments in understanding the role of the gut microbiota in brain health and disease. In *Annals of the New York Academy of Sciences* 1420(1):5-25
- Shin N.R., Whon T.W., Bae J.W. (2015). Proteobacteria: Microbial signature of dysbiosis in gut microbiota. *Da Trends in Biotechnology* 33(9):496-503
- Skonieczna-zydecka K., Grochans E., Maciejewska D., Szkup M., Schneider-Matyka D., Jurczak A., Łoniewski I., Kaczmarczyk M., Marlicz W., Czerwińska-Rogowska M., Pełka-Wysiecka J., Dec K., Stachowska E. (2018). Faecal short chain fatty acids profile is changed in Polish depressive women. *Da Nutrients* 10(12):1939
- Slattery C., Cotter P.D., O'Toole, P.W. (2019). Analysis of health benefits conferred by *Lactobacillus* species from kefir. In *Nutrients* (Vol. 11, Issue 6). doi: 10.3390/nu11061252
- Smith-Ryan A.E., Mock M.G., Trexler E.T., Hirsch K.R., Blue M.N. (2019). Influence of a multi-strain probiotic on body composition and mood in female occupational shift-workers. *Da Physiol Nutr Metab.* 44(7):765-773
- Sneath P.H.A., Mair M.E., Sharpe M.E., Holt J.G. (1986). Gram-positive Bacteria other than Actinomycetes. *Bergey's manual of systematic bacteriology* 2
- Solis B., Nova E., Gómez S., Samartín S., Mouane N., Lemtouni A., Belaoui H., Marcos A. (2002). The effect of fermented milk on interferon production in malnourished children and

- in anorexia nervosa patients undergoing nutritional care. *Da European Journal of Clinical Nutrition* 56:27-33
- Solis-Pereyra B., Aattouri N., Lemonnier D. (1997). Role of food in the stimulation of cytokine production. *Da Am J Clin Nutr* 66(2):521-525
- Soyka L.A., Grinspoon S., Levitsky L.L., Herzog D.B., Klibanski A. (1999). The Effects of Anorexia Nervosa on Bone Metabolism in Female Adolescents. *Da The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 84(12):4489-96
- Spohn S.N., Mawe G.M. (2017). Non-conventional features of peripheral serotonin signalling—the gut and beyond. *Da Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 14(7):412-420
- Stahl S.M., Andrade C. (2010). Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. *Da Men Sana Monographs* 8(1):146-150
- Stein M.A., Lohmann C., Schafer N., Hofmann J., Rohre L., Besler C., Rothgiesser K.M., Becher B., O Hottiger M., Boren J., W McBurney M., Landmesser U., F Luscher., M Matter C. (2010). SIRT1 protects against atherosclerosis by decreasing macrophage infiltration and foam cell formation. *Da Eur. Heart J.* 31(18):2301-2309
- Stiles M.E., Holzapfel W.H. (1997). Lactic acid bacteria of foods and their current taxonomy. *Da International Journal of Food Microbiology* 36(1):1-29
- Strader A.D., Woods, S.C. (2005). Gastrointestinal hormones and food intake. *Da Gastroenterology* 128(1):175-191
- Sudo N. (2014). Microbiome, HPA axis and production of endocrine hormones in the gut. *Da Advances in Experimental Medicine and Biology* 817:177-194
- Swinbourne J.M., Touyz S.W. (2007). The co-morbidity of eating disorders and anxiety disorders: A review. *Da European Eating Disorders Review* 15(4):253-274
- Tahara Y., Yamazaki M., Sukigara H., Motohashi H., Sasaki H., Miyakawa H., Haraguchi A., Ikeda Y., Fukuda S., Shibata S. (2018). Gut Microbiota-Derived Short Chain Fatty Acids Induce Circadian Clock Entrainment in Mouse Peripheral Tissue. *Da Scientific Reports* 8(1)
- Taj A., Jamil N. (2018). Bioconversion of tyrosine and tryptophan derived biogenic amines by neuropathogenic bacteria. *Da Biomolecules* 8(1):10
- Takada M., Nishida K., Gondo Y., Kikuchi-Hayakawa H., Ishikawa H., Suda K., Kawai M., Hoshi R., Kuwano Y., Miyazaki K., Rokutan K. (2017). Beneficial effects of *Lactobacillus casei* strain Shirota on academic stress-induced sleep disturbance in healthy adults: A double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Da Beneficial Microbes* 8(2):153-162
- Takada M., Nishida K., Kataoka-Kato A., Gondo Y., Ishikawa H., Suda K., Kawai M., Hoshi R., Watanabe O., Igarashi T., Kuwano Y., Miyazaki K., Rokutan K. (2016). Probiotic *Lactobacillus casei* strain Shirota relieves stress-associated symptoms by modulating the gut–brain interaction in human and animal models. *Da Neurogastroenterology and Motility* 28(7)
- Takeda K., Kaisho T., Akira S. (2003). Toll-like receptors. *Da Annual Review of Immunology* 21:335-376
- Tarini J., Wolever T.M.S. (2010). The fermentable fiber inulin increases postprandial serum short-chain fatty acids and reduces free-fatty acids and ghrelin in healthy subjects. *Da Applied Physiology, Nutrition and Metabolism* 35(1):9-16
- Teng K. (2011). Premenopausal osteoporosis, an overlooked consequence of anorexia nervosa. *Da Cleveland Clinic Journal of Medicine* 7(1):50-58
- Tian P., O'Riordan K.J., Lee Y.K., Wang G., Zhao J., Zhang H., Cryan J.F., Chen W. (2020). Towards a psychobiotic therapy for depression: *Bifidobacterium breve* CCFM1025 reverses chronic stress-induced depressive symptoms and gut microbial abnormalities in mice. *Da Neurobiology of Stress* 12
- Tomasello G., Mazzola M., Leone A., Sinagra E., Zummo G., Farina F., Damiani P., Cappello, F., Geagea A.G., Jurjus A., Assi T.B., Messina M., Carini F. (2016). Nutrition, oxidative

- stress and intestinal dysbiosis: Influence of diet on gut microbiota in inflammatory bowel diseases. *Da Biomedical Papers* 160(4):461-466
- Tomasello G., Tralongo P., Damiani P., Sinagra E., Di Trapani B., Zeenny M.N., Hussein I.H., Jurjus A., Leone A. (2014). Dismicrobism in inflammatory bowel disease and colorectal cancer: Changes in response of colocytes. *Da World Journal of Gastroenterology* 20(48):18121-18130
- Tomlinson M.S., Lu K., Stewart J.R., Marsit C.J., Michael O'shea T., Fry R.C. (2019). Microorganisms in the Placenta: Links to Early-Life Inflammation and Neurodevelopment in Children. *Da Clinical Microbiology Review* 32(3)
- Tran N., Zhebrak M., Yacoub C., Pelletier J., Hawley D. (2019). The gut-brain relationship: Investigating the effect of multispecies probiotics on anxiety in a randomized placebo-controlled trial of healthy young adults. *Da Journal of Affective Disorders* 252:271-277
- Udina M., Pere C., Moreno-España J., Navinés R., Valdés M., Forns X., Langohr K., Solí R., Vieta E., Martín-Santos R. (2012) Interferon-induced depression in chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Da J. Clin. Psychiatry* 73:1128-1138
- Valcarce D.G., Martínez-Vázquez J.M., Riesco M.F., Robles V. (2020). Probiotics reduce anxiety-related behavior in zebrafish. *Da Heliyon* 6(5)
- Valles-Colomer M., Falony G., Darzi Y., Tigchelaar E.F., Wang J., Tito R.Y., Schiweck C., Kurilshikov A., Joossens M., Wijmenga C., Claes S., Van Oudenhove L., Zhernakova A., Vieira-Silva S., Raes J. (2019). The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Da Nature Microbiology* 4(4):623-632
- Van De Wouw M., Boehme M., Lyte J.M., Wiley N., Strain C., O'Sullivan O., Clarke G., Stanton C., Dinan T.G., Cryan J.F. (2018). Short-chain fatty acids: microbial metabolites that alleviate stress-induced brain-gut axis alterations. *Da Journal of Physiology* 596(20):4923-4944
- Van De Wouw M., Walsh A.M., Crispie F., Van Leuven L., Lyte J.M., Boehme M., Clarke G., Dinan T.G., Cotter P.D., Cryan J.F. (2020). Distinct actions of the fermented beverage kefir on host behaviour, immunity and microbiome gut-brain modules in the mouse. *Da Microbiome* 8(1):67
- Veronese N., Solmi, M., Rizza, W., Manzato, E., Sergi G., Santonastaso P., Caregaro L., Favaro A., Correll C.U. (2015). Vitamin D status in anorexia nervosa: A meta-analysis. *Da International Journal of Eating Disorders* 48(7):803-813
- Vieira A.T., Fukumori C., Ferreira C.M. (2016). New insights into therapeutic strategies for gut microbiota modulation in inflammatory diseases. *Da Clinical and Translational Immunology* 5(6)
- Vital M., Karch A., Pieper D.H. (2017). Colonic Butyrate-Producing Communities in Humans: an Overview Using Omics Data. *Da mSystems* 2(6)
- Waldecker M., Kautenburger T., Daumann H., Busch C., Schrenk D. (2008). Inhibition of histone-deacetylase activity by short-chain fatty acids and some polyphenol metabolites formed in the colon. *Da Journal of Nutritional Biochemistry* 19(9):587-593
- Walker A.W., Ince J., Duncan S.H., Webster L.M., Holtrop G., Ze X., Brown D., Stares M.D., Scott P., Bergerat A., Louis P., McIntosh F., Johnstone A.M., Lobley G.E., Parkhill J., Flint H.J. (2011). Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. *Da ISME Journal* 5(2):220-230
- Wall R., Ross R.P., Fitzgerald G.F., Stanton C. (2010). Fatty acids from fish: The anti-inflammatory potential of long-chain omega-3 fatty acids. *Da Nutrition Reviews* 68(5):280-289
- Walle T. (2011). Bioavailability of resveratrol. *Da Annals of the New York Academy of Sciences* 1215(1):9-15

- Wang F.B., Powley T.L. (2007). Vagal innervation of intestines: Afferent pathways mapped with new en bloc horseradish peroxidase adaptation. *Da Cell and Tissue Research* 329(2):221-230
- Wang H.B., Wang P.Y., Wang X., Wan Y.L., Liu Y.C. (2012). Butyrate enhances intestinal epithelial barrier function via up-regulation of tight junction protein claudin-1 transcription. *Da Digestive Diseases and Sciences* 57(12):3126-3135
- Wang H., Lee I.S., Braun C., Enck P. (2016a). Effect of probiotics on central nervous system functions in animals and humans: A systematic review. *Da Journal of Neurogastroenterology and Motility* 22(4):589-605
- Wang X., Xie Y., Zhang T., Bo S., Bai X., Liu H., Li T., Liu S., Zhou Y., Cong X., Wang Z., Liu D. (2016b). Resveratrol reverses chronic restraint stress-induced depression-like behaviour: Involvement of BDNF level, ERK phosphorylation and expression of Bcl-2 and Bax in rats. *Da Brain Research Bulletin* 125:134-143
- Wang Z., Gu J., Wang X., Xie K., Luan Q., Wan N., Zhang Q., Jiang H., Liu D. (2013). Antidepressant-like activity of resveratrol treatment in the forced swim test and tail suspension test in mice: The HPA axis, BDNF expression and phosphorylation of ERK. *Da Pharmacology Biochemistry and Behavior* 112:104-110
- Watson H.J., Yilmaz Z., Thornton L.M., Hübel C., Coleman J.R.I., Gaspar H.A., Bryois J., Hinney A., Leppä V.M., Mattheisen M., Medland S.E., Ripke S., Yao S., Giusti-Rodríguez P., Hanscombe K.B., Purves K.L., Adan R.A.H., Alfredsson L., Ando T., Bulik C.M. (2019). Genome-wide association study identifies eight risk loci and implicates metabo-psychiatric origins for anorexia nervosa. *Da Nature Genetics* 51(8):1207-1214
- Wexler H.M. (2007). Bacteroides: The good, the bad, and the nitty-gritty. *Da Clinical Microbiology Reviews* 20(4):593-621
- Whittle N., Singewald N. (2014). HDAC inhibitors as cognitive enhancers in fear, anxiety and trauma therapy: Where do we stand? *Da Biochemical Society Transactions* 42(2):569-581
- Wightman E.L., Haskell-Ramsay C.F., Reay J.L., Williamson G., Dew T., Zhang W., Kennedy D.O. (2015). The effects of chronic trans-resveratrol supplementation on aspects of cognitive function, mood, sleep, health and cerebral blood flow in healthy, young humans. *Da British Journal of Nutrition* 114(9):1427-1437
- World Health Organisation 2000 (WHO 2000). Health Systems: Improving Performance. ISSN 1020-3311
- Wilcox G. (2005). Insulin and Insulin Resistance. *Da The Clinical Biochemist Reviews* 26(2):19-39
- Wren A.M., Seal L.J., Cohen M.A., Brynes A.E., Frost G.S., Murphy K.G., Dhillo W.S., Ghatei M.A., Boom S.R. (2001) Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *Da The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 86(12):5992
- Wu G.D., Chen J., Hoffmann C., Bittinger K., Chen Y.Y., Keilbaugh S.A., Bewtra M., Knights D., Walters W.A., Knight R., Sinha R., Gilroy E., Gupta K., Baldassano R., Nessel L., Li H., Bushman F. D., Lewis J. D. (2011). Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Da Science* 334(6052):105-108
- Wu R.E., Huang W.C., Liao C.C., Chang Y.K., Kan N.W., Huang C.C. (2013b). Resveratrol protects against physical fatigue and improves exercise performance in mice. *Da Molecules* 18(4):4689-4702
- Wu T., Rayner C.K., Young R.L., Horowitz M. (2013a). Gut motility and enteroendocrine secretion. *Da Current Opinion in Pharmacology* 13(6):928-934
- Xiong Y., Miyamoto N., Shibata K., Valasek M.A., Motoike T., Kedzierski R.M., Yanagisawa M. (2003). Short-chain fatty acids stimulate leptin production in adipocytes through the G protein-coupled receptor GPR41. *Da Proceedings of the National Academy of Sciences* 101(4):1045-1050

- Xu Y., Wang Z., You W., Zhang X., Li S., Barish P.A., Vernon M.M., Du X., Li G., Pan J., Ogle W.O. (2010). Antidepressant-like effect of trans-resveratrol: Involvement of serotonin and noradrenaline system. *Da European Neuropsychopharmacology* 20(6):405-413
- Yang J., Wang C., Huang K., Zhang M., Wang J., Pan X. (2020). Compound *Lactobacillus* sp. administration ameliorates stress and body growth through gut microbiota optimization on weaning piglets. *Da Applied Microbiology and Biotechnology* 104(15):6749-6765
- Yang S.R., Wright J., Bouter M., Seweryniak K., Kode A., Rahman I. (2007). Sirtuin regulates cigarette smoke-induced proinflammatory mediator release via RelA/p65 NF- κ B in macrophages in vitro and in rat lungs in vivo: Implications for chronic inflammation and aging. *Da American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology* 292(2):567-576
- Yano J.M., Yu K., Donaldson G.P., Shastri G.G., Ann P., Ma L., Nagler C.R., Ismagilov R.F., Mazmanian S.K., Hsiao E.Y. (2015). Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Da Cell* 161(2):264-276
- Zainal N., Chang C.P., Cheng Y.L., Wu Y.W., Anderson R., Wan S.W., Chen C.L., Ho T.S., Abubakar S., Lin Y.S. (2017). Resveratrol treatment reveals a novel role for HMGB1 in regulation of the type 1 interferon response in dengue virus infection. *Da Scientific Reports* 20(7)
- Zhang C., Derrien M., Levenez F., Brazeilles R., Ballal S.A., Kim J., Degivry M.C., Quéré G., Garault P., Van Hylckama Vlieg J.E.T., Garrett W.S., Doré J., Veiga P. (2016). Ecological robustness of the gut microbiota in response to ingestion of transient food-borne microbes. *Da ISME Journal* 10(9):2235-2245
- Zhang R., Li B., Gao X., Tian R., Pan Y., Jiang Y., Gu H., Wang Y., Wang Y., Liu G. (2017). Serum 25-hydroxyvitamin D and the risk of cardiovascular disease: Dose-response meta-analysis of prospective studies 1-3. *Da American Journal of Clinical Nutrition* 105(4):810-819
- Zhang Y.J., Li S., Gan R.Y., Zhou T., Xu D.P., Li H.B. (2015). Impacts of gut bacteria on human health and diseases. *Da International Journal of Molecular Sciences* 16(4):7493-7519
- Zheng P., Zeng B., Zhou C., Liu M., Fang Z., Xu X., Zeng L., Chen J., Fan S., Du X., Zhang X., Yang D., Yang Y., Meng H., Li W., Melgiri N.D., Licinio J., Wei H., Xie P. (2016). Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Da Molecular Psychiatry* 21(6):786-796
- Zimmermann W. (1990). Degradation of lignin by bacteria. *Da Journal of Biotechnology* 13(2-3):119-130
- Zipfel S., Giel K.E., Bulik C.M., Hay P., Schmidt U. (2015). Anorexia nervosa: Aetiology, assessment, and treatment. *Da The Lancet Psychiatry* 2(12):1099-1111