

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II

DIPARTIMENTO DI AGRARIA



DOTTORATO IN FOOD SCIENCE

XXXIV CICLO

**Digeribilità *in vivo* degli alimenti: un approccio fisiologico per
lo sviluppo di nuovi alimenti**

Tutor:

Ch.ma Prof.ssa Paola Vitaglione

Candidato:

Silvia Tagliamonte

Coordinatore: Ch.ma Prof.ssa Amalia Barone

2020-2021

Sintesi della tesi

Negli ultimi decenni, abbiamo assistito a un preoccupante **aumento dell'obesità**, accompagnato da un incremento delle **malattie croniche** e dei **disturbi gastrointestinali (GID)** in tutto il mondo (OECD, 2019). Questa tendenza ha suscitato una crescente preoccupazione per la salute pubblica. La **dieta** e lo stile di vita sono i principali fattori determinanti di queste condizioni (Jayedi et al., 2020). In questo contesto una delle sfide più complesse affrontate dalla comunità scientifica riguarda la ricerca di **approcci nutrizionali ottimali** per l'essere umano. Tuttavia, è emerso che la domanda fondamentale, su quale sia la dieta ideale per l'essere umano richiede un **capovolgimento di prospettiva**, poiché finora si è assunto che la dieta ideale dipenda solo dal cibo stesso trascurando il **ruolo cruciale dell'individuo** che lo sta consumando.

In effetti, numerosi studi hanno evidenziato che esiste una notevole variabilità inter-individuale nella risposta post-prandiale a uno stesso alimento (Zeevi et al., 2015). Nonostante ciò, la maggior parte delle ricerche nutrizionali e le relative linee guida definite finora si concentrano su medie di popolazione (EFSA, 2017), ignorando un tema emergente non solo in ambito sociale ma anche in ambito nutrizionale: il concetto di **"diversità"**. La "diversità" è sempre stata una ricchezza per il genere umano, giocando un ruolo chiave nell'adattabilità e nell'evoluzione della specie. Oggi, questa stessa "diversità", influenzata da fattori genetici, metabolici, ormonali e dal microbioma intestinale, svolge un ruolo fondamentale nella variabilità della **risposta individuale** agli alimenti (Zeevi et al., 2015; De Filippis et al., 2018). Questo fenomeno sottolinea l'importanza di sviluppare **approcci personalizzati** alla nutrizione. Ogni individuo reagisce in modo unico agli stessi alimenti, il che può avere un impatto significativo sulla sua salute e sul benessere a lungo termine. Allo stesso modo della medicina di precisione, la **nutrizione personalizzata** o lo sviluppo di alimenti funzionali su misura per i consumatori, possono rappresentare una strategia promettente per migliorare la salute umana, affrontando le sfide legate all'obesità e al dismetabolismo associato (De Filippis et al., 2018). Per raggiungere questo obiettivo, è essenziale fornire evidenze mediche ottenute attraverso un approccio multi-sistema su individui ben caratterizzati. Questo approccio è cruciale per **identificare i marcatori** e i **meccanismi fisiologici** associati alla salute e al benessere nei vari sistemi corporei, i quali possono essere **influenzati** in modo positivo da specifici **nutrienti, alimenti o diete** (Lordan et al., 2020). **L'obiettivo** principale della presente tesi di dottorato è stato quello di svelare i **meccanismi fisiologici** che regolano la **sazietà** e il **benessere** a breve e lungo termine in individui sani, sovrappeso/obesi e ileostomizzati attraverso un **approccio multi-sistema**, al fine di sviluppare **prodotti alimentari/diete personalizzate**.

La tesi è suddivisa in sei capitoli: il primo (**Capitolo 1**) è dedicato ad un'introduzione generale sulla biologia dei sistemi per comprendere la complessità della nutrizione personalizzata. In questo capitolo si pone la necessità di produrre evidenze mediche ottenute con un approccio multi-sistema, cioè monitorando diversi sistemi biologici, per svelare i meccanismi fisiologici alla base della sazietà e del benessere post-prandiale. Seguono il capitolo due e tre che descrivono due studi clinici randomizzati (RCT) che ho condotto utilizzando un sistema multi-approccio per valutare l'effetto della digestione dei nutrienti sulla sazietà e il benessere dopo il consumo di un pane arricchito in melanoidine del caffè e del pane rispetto a un pane convenzionale in soggetti sani (**Capitolo 2**), e di latte vaccino in soggetti sani e tolleranti al lattosio affetti da GID legati al consumo di latte (**Capitolo 3**). Gli altri due capitoli, descrivono invece due studi condotti per valutare l'effetto a lungo termine della dieta sul microbioma intestinale e/o sul sistema endocannabinoide. In particolare, un RCT è stato eseguito per valutare l'effetto del consumo di una dieta mediterranea sul microbioma intestinale e sui livelli circolanti di endocannabinoidi e di N-aciletanolammine in soggetti sovrappeso/obesi (**Capitolo 4**), mentre lo studio osservazionale ha studiato l'effetto della dieta abituale individuale sui livelli di fluidi ileali di endocannabinoidi (ECs) e

molecole endocannabinoidi-simili (NAEs) in soggetti con ileostomia (**Capitolo 5**). Infine l'ultimo capitolo (**Capitolo 6**) è dedicato alle discussioni generali dei risultati complessivi così come le prospettive future basate sulla conoscenza generata.

Il primo capitolo introduttivo (**Capitolo 1**) offre una panoramica generale sulla biologia dei sistemi per mettere in luce la complessità della nutrizione personalizzata, esplorando in modo dettagliato il "nutrient sensing", l'asse microbioma-intestino-cervello e il sistema Endocannabinoide, che rappresentano il fulcro della risposta individuale post-prandiale. L'obiettivo chiave della nutrizione personalizzata è adattare le raccomandazioni dietetiche alle specifiche esigenze biologiche di ciascun individuo, tenendo conto dello stato di salute e degli obiettivi personali (De Filippis et al., 2018). Tuttavia, questa personalizzazione è complessa a causa della natura intricata dei processi biologici che coinvolgono diversi distretti corporei contemporaneamente. Per affrontare questa complessità, viene proposto un approccio basato sulla biologia dei sistemi che combina diverse discipline "omiche" per esaminare come l'alimentazione influenzi la salute e le malattie (Van Ommen et al., 2017). Il tratto gastrointestinale è l'organo endocrino principale del corpo umano, con meccanismi chemosensoriali sottili che monitorano costantemente la concentrazione di nutrienti e metaboliti. Questi meccanismi attivano una cascata di eventi, tra cui la secrezione di oltre 20 diversi peptidi che modulano le vie fisiologiche sottostanti, tra cui sazietà, digestione meccanica e chimica, assorbimento dei nutrienti e utilizzo. Le cellule enteroendocrine (EEC) localizzate nell'intestino rivestono un ruolo centrale nell'ambito dell'appetito, del metabolismo dei nutrienti e delle preferenze alimentari, in quanto producono una vasta gamma di ormoni in risposta a segnali chimici specifici. Esistono vari sottotipi di EEC, ognuno dei quali esprime ormoni e recettori analoghi a quelli presenti sulle papille gustative situate sulla lingua. Questi recettori gustativi intestinali sono in grado di individuare diversi composti, tra cui carboidrati, proteine, grassi, composti amari e composti fitochimici, con un impatto diretto sulla secrezione di ormoni gastrointestinali, che a loro volta regolano processi cruciali come la digestione, l'assorbimento dei nutrienti e il controllo dell'appetito (Steensel & Depoortere 2018). Esiste anche una complessa interazione tra il microbioma intestinale, il sistema endocannabinoide e i recettori gustativi intestinali, poiché questi sistemi possono influenzarsi a vicenda e giocare un ruolo cruciale nella risposta individuale post-prandiale. In effetti, la composizione della dieta, la presenza di fitochimici e altri composti bioattivi possono influenzare il microbioma intestinale, che a sua volta modula una o più vie fisiologiche e sistemi corporei (Steensel & Depoortere 2018). Questo apre la strada a un crescente interesse per gli alimenti funzionali che agiscono su specifiche vie metaboliche, come gli acidi grassi polinsaturi per ridurre l'ipertrigliceridemia, i peptidi bioattivi come anti-infiammatori e antiossidanti, nonché probiotici e prebiotici per mantenere un'omeostasi dell'ecosistema intestinale.

Il sistema endocannabinoide, che regola la fame, il metabolismo e la regolazione del peso corporeo, è un altro elemento determinante da considerare nella nutrizione personalizzata. I mediatori del sistema endocannabinoide comprendono gli Endocannabinoidi (ECs) e le N-aciletanolammine (NAEs). Tra gli ECs si annoverano: il 2-arachidonoilglicerolo (2-AG) e l'arachidonoiletanolammide (AEA). I NAEs includono: l'oleoiletanolammide (OEA), Palmitoiletanolammide (PEA), Linoiletanolammide (LEA) e stearoiletanolammide (SEA). Le due classi di composti svolgono un'attività pleiotropica nell'organismo, essendo strettamente coinvolti nelle sensazioni di appetito, nell'assorbimento dei nutrienti e nei processi infiammatori (Witkamp et al., 2018).

In sintesi, le evidenze mediche ottenute con un approccio multi-sistema in persone ben caratterizzate sono fondamentali per identificare i marcatori/meccanismi fisiologici di salute e benessere nei sistemi corporei che possono essere modulati da specifici nutrienti/alimenti/diete. Pertanto l'obiettivo specifico del presente lavoro di tesi è stato quello di svelare i meccanismi fisiologici alla base della sazietà e del benessere post-prandiale/lungo termine in soggetti sani,

sovrappeso/obesi, ileostomizzati, utilizzando un approccio multi-sistema per progettare nuovi prodotti alimentari su misura. A questo scopo sono stati eseguiti tre studi clinici randomizzati (RCT) e uno studio osservazionale monitorando simultaneamente i mediatori dell'asse microbioma-intestino-cervello, del processo di digestione e delle sensazioni come gli ormoni gastrointestinali, i neuropeptidi, gli endocannabinoidi e le molecole endocannabinoidi-simili e i metaboliti microbici.

Una delle cause principali dell'obesità è la sovralimentazione che può essere mitigata fornendo alimenti sazianti ad alto contenuto di fibre. Per tale motivo, le aziende alimentari sono alla costantemente ricerca di nuove fonti di fibra alimentare da utilizzare come ingredienti a causa dei loro effetti fisiologici sulla salute intestinale e sulla sazietà (Salleh et al., 2019). In questo contesto, le melanoidine del caffè e del pane si formano nell'ultima fase della reazione di Maillard durante la lavorazione degli alimenti e condividono proprietà fisicochimiche, biochimiche e biologiche con la fibra alimentare. Inoltre, sono ben noti per migliorare il sapore del cibo, che è un fattore importante per la personalizzazione degli alimenti (Troise et al., 2016). Pertanto il primo RCT descritto nel **Capitolo 2**, è stato condotto con l'obiettivo di indagare se le melanoidine hanno un impatto sulle sensazioni di appetito post-prandiale e l'introito alimentare, e di comprendere i meccanismi attraverso cui queste influenze si manifestano. Questo studio ha coinvolto 14 partecipanti sani che hanno consumato un "pasto test" in un disegno sperimentale crossover a tre bracci. L'obiettivo era esaminare l'effetto saziante di due tipi di pane: uno arricchito con melanoidine del caffè (CM) e l'altro con melanoidine del pane (BM). Inoltre, sono state valutate le risposte postprandiali di 21 modulatori dell'appetito e neuropeptidi.

Il CM ha ridotto significativamente l'assunzione giornaliera di energia del 26% e ha abbassato il picco di glucosio nel sangue, l'insulina, l'ormone melanotropo- α , l'orexina-A, la β -endorfina e la risposta di tre N-aciletanolammine (NAE) rispetto al BM. Il diverso comportamento tra CM e BM può essere dovuto alla capacità di CM di rilasciare composti fenolici che inibiscono l'attività degli enzimi digestivi dei carboidrati (Vitaglione et al., 2012). Infatti, CM e BM sono chimicamente diversi, con CM che presenta tutte le caratteristiche di una "fibra alimentare antiossidante" avendo incorporato l'acido clorogenico nella struttura. Infine, i risultati di questo studio suggeriscono l'uso del CM come ingrediente alimentare per il controllo del peso corporeo e dell'insulino-resistenza. I risultati dello studio sono pubblicati su **Journal of Functional Food** (<https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.104063>).

Oltre alle fibre alimentari, negli ultimi decenni, le industrie alimentari hanno prestato attenzione a una vasta gamma di peptidi bioattivi di origine alimentare (BAPs), ampiamente ritrovati in latte e derivati, poiché associati a molteplici benefici per la salute. Tuttavia, l'applicazione commerciale di questi BAPs come alimenti funzionali richiede studi clinici ben disegnati per fornire evidenze significative a supporto di potenziali effetti sulla salute, a causa dell'elevata variabilità nella digestione e nell'assorbimento gastrointestinale tra gli individui, il che talvolta può causare sintomi gastrointestinali in alcune persone (Walther et al., 2019). Infatti, attualmente i disturbi gastrointestinali (GID) correlati al consumo di latte vaccino in soggetti sani, tolleranti al lattosio e non allergici alle proteine del latte, sono piuttosto comuni, causando una auto-diagnosi di intolleranza al lattosio da parte dei soggetti che ne soffrono e all'esclusione dalla dieta di un alimento altamente nutritivo. Tuttavia le relazioni tra la digestione delle proteine, le risposte ormonali, metaboliche, degli endocannabinoidi e le sensazioni post-prandiali individuali sono state poco esplorate. Pertanto, un altro studio *in vivo* (**Capitolo 3**) è stato condotto per rispondere alla domanda se la digestione delle proteine del latte influisce sui GID postprandiali in soggetti sani e tolleranti al lattosio e, eventualmente, investigarne i meccanismi sottostanti. È stato eseguito un pasto test su 20 consumatori abituali di latte (HMC) e 19 consumatori non abituali di latte (NHMC) ai quali è stato chiesto di consumare 50 mL di latte vaccino, sono stati raccolti campioni di sangue, urine e feci. I dati hanno mostrato una più bassa e lenta comparsa di peptidi derivati dal latte nel plasma di soggetti NHMC (indipendentemente

dalla permeabilità intestinale) in concomitanza con più alti punteggi di GID. Inoltre, monitorando il profilo ematico dei peptidi con attività oppioide nella prima ora, si osservava una maggiore percentuale di peptidi oppioidi agonisti rispetto agli antagonisti nel gruppo NHMC vs HMC. Tale risultato potrebbe aver causato la sensazione di sgradevole ripienezza riportata dai volontari del gruppo NHMC rispetto ai controlli. Infatti, mediante il legame con i recettori degli oppioidi nel sistema nervoso enterico, i peptidi oppioidi rallentano la motilità gastrointestinale, causando l'inibizione dello svuotamento gastrico, la stitichezza, la distensione addominale, il gonfiore, disturbi addominali e il reflusso gastroesofageo (Holzer, 2009). In aggiunta, si può ipotizzare che le proteine/polipeptidi non digerite e accumulate nel lume intestinale potrebbero aver causato un ulteriore rallentamento del transito intestinale, scatenando quindi i GID. Rispetto a HMC, NHMC hanno mostrato una minore capacità proteolitica del microbioma intestinale probabilmente influenzato dalla dieta abituale e ha contribuito alla digestione proteica più lenta dopo il consumo di latte. I risultati dello studio sono pubblicati su **Food Research International** (<https://doi.org/10.1016/j.foodres.2023.112953>).

In definitiva, la digestione umana non è efficiente al 100%. Parte dei nutrienti sfugge alla digestione ed entra nel colon a seconda del grado di processo che ha subito l'alimento (come mostrato per le fibre alimentari e le melanoidine nel **Capitolo 2**), a seconda del transito gastrointestinale (come discusso in precedenza nel **Capitolo 3**) o a seconda della permeabilità intestinale. In particolare, nelle persone che consumano una dieta occidentale, ovvero caratterizzata da un alto consumo di prodotti di origine animale, grassi saturi e una bassa assunzione di frutta e verdura, si osserva un aumento del rischio di sviluppare la "leaky gut syndrome" o "sindrome dell'intestino giocciolante" (Cani et al., 2016). Questa patologia comporta la compromissione delle giunzioni serrate e un aumento della permeabilità tra le cellule enteriche per nutrienti parzialmente digeriti e/o tossine associate a microrganismi patogeni. Questo fenomeno può causare danni non solo all'intestino ma anche ad altri organi, causando un aumento dell'infiammazione locale e sistemica, accumulo di tessuto adiposo, lo sviluppo di obesità, malattie cardiovascolari e insulino-resistenza. In questo contesto trova collocazione l'ECS poiché ha dimostrato di essere al crocevia tra il microbioma intestinale e il metabolismo dell'ospite. In effetti, il sistema endocannabinoide è strettamente coinvolto nella regolazione della funzione della barriera intestinale e in altri processi biologici. L'AEA è stato definito come "gate opener" ovvero agisce come "apriporta" della barriera intestinale, consentendo a nutrienti parzialmente digeriti e a sostanze nocive, di attraversare la barriera venendo aumentando l'infiammazione. Viceversa, il rapporto OEA/PEA è stato definito come "gate keeper", in quanto un elevato rapporto tra le due molecole è associato a una migliore funzionalità di barriera prevenendo l'infiammazione, riducono il rischio di sviluppare l'obesità, malattie cardiovascolari e l'insulino-resistenza (Cani et al., 2016). Tuttavia, la maggior parte di queste evidenze derivano da studi pre-clinici e/o osservazionali. Inoltre, le relazioni tra ECS, il microbioma intestinale e i parametri metabolici relative al passaggio da una dieta occidentale a una dieta mediterranea (MD) in soggetti sovrappeso/obesi, non sono mai state esplorate. Per questo motivo, un RCT di 8 settimane, descritto nel **Capitolo 4**, è stato condotto per rispondere alla domanda se un passaggio da una dieta occidentale (WD) a una dieta mediterranea (MD) fosse efficace nel modulare la concentrazione plasmatica di ECs, NAEs e microbioma intestinale. Per testare questa ipotesi, 82 soggetti sovrappeso e obesi sono stati randomizzati per il consumo di una MD adattata alla loro abituale assunzione di energia e macronutrienti (n=43) o a mantenere la loro dieta abituale (n=39). ECs e NAEs, marcatori metabolici, infiammatori e microbioma intestinale sono stati monitorati durante il periodo di studio. I risultati hanno mostrato che MD ha influenzato i mediatori circolanti del ECS e ha aumentato i livelli di *Akkermansia muciniphila* nell'intestino. Il tono endocannabinoide al basale ha inoltre guidato una risposta individualizzata a una dieta mediterranea verso un miglioramento dell'insulino-resistenza e dell'infiammazione. Questi risultati rivelano opportunità nel contesto della nutrizione personalizzata che pone le basi per RCT specificamente progettati per costruire e convalidare un modello

che integri ECS e risposta del microbioma intestinale. I risultati dello studio sono pubblicati su **European Journal of Nutrition** (<https://doi.org/10.1007/s00394-021-02538-8>).

Uno recente studio ha evidenziato la presenza di ECs e NAEs negli alimenti, suggerendo che le loro concentrazioni potrebbero essere sufficienti per influenzare le risposte fisiologiche nel tratto gastrointestinale (De Luca et al., 2019). Pertanto, nel contesto di questa scoperta, è stato condotto uno studio osservazionale (come descritto nel **Capitolo 5**) per indagare se la dieta abituale possa effettivamente influenzare i mediatori del sistema endocannabinoide (ECS) presenti nel lume intestinale umano. I fluidi ileali e i campioni di sangue di 35 soggetti con ileostomia sono stati analizzati per il loro contenuto in ECs e NAEs. I dati hanno mostrato che la dieta influenza i mediatori di ECS nel plasma e nel lume intestinale. Inoltre, i NAEs sono presenti nel lume intestinale a concentrazioni che possono essere sufficienti per attivare i recettori localizzati sulla mucosa gastrointestinale e modulare l'appetito. Questi risultati sono ancora preliminari per l'applicazione nell'innovazione alimentare e sono state approfondite durante il periodo post-dottorato. I risultati dello studio sono pubblicati su **European Journal of Nutrition** (<https://doi.org/10.1007/s00394-020-02398-8>).

L'ultimo capitolo (**Capitolo 6**) è una discussione generale dei risultati complessivi (**Tabella 1**), nonché delle possibili prospettive future della ricerca basate sulle evidenze generate.

Per riassumere, i due RCT descritti nel **Capitolo 2** e nel **Capitolo 3** hanno avuto lo scopo di indagare la digestione di nutrienti (fibra alimentare e proteine) per la formulazione di alimenti funzionali personalizzati per il controllo dell'appetito e il benessere post-prandiale. I risultati ottenuti hanno evidenziato che:

- ✓ Le melanoidine del caffè aggiunte nel pane aumentano la sazietà e riducono la glicemia post-prandiale nelle persone sane; quindi, le melanoidine del caffè possono rappresentare un ingrediente alimentare funzionale per il controllo dell'appetito. Gli effetti sono mediati principalmente dalle risposte postprandiali delle NAE (N-aciletanolammine) e da diversi neuropeptidi. I risultati di questo studio e le evidenze precedenti negli animali suggeriscono l'uso delle melanoidine del caffè come ingrediente alimentare per la gestione del peso corporeo e dell'insulino-resistenza. L'inibizione degli enzimi digestivi nell'intestino tenue e la fermentazione nell'intestino crasso possono rappresentare i principali meccanismi fisiologici coinvolti.
- ✓ Le proteine del latte vaccino vengono digerite in misura minore e più lentamente nelle persone con sintomi gastrointestinali dopo il consumo di latte. Pertanto, se le proteine del latte venissero incluse nel cibo in una forma pre-digerita potrebbero non causare più GID nelle persone che ne soffrono. In alternativa, un'altra strategia efficace potrebbe essere l'utilizzo di terapie farmacologiche con enzimi proteolitici o strategie dietetiche personalizzate con lo scopo di potenziare gli enzimi proteolitici umani e probiotici intestinali.

Un altro tema affrontato nei **Capitoli 4 e 5**, è l'effetto a lungo termine dei nutrienti sulla salute mediato dal sistema Endocannabinoide e il microbioma intestinale. I risultati ottenuti hanno evidenziato che:

- ✓ Un passaggio da una dieta occidentale (povera di frutta, verdura, legumi e ricca di prodotti di origine animale) a una dieta mediterranea isocalorica (ricca di frutta, verdura, legumi e povera di prodotti di origine animale) può influenzare il sistema endocannabinoide e modellare il microbiota intestinale incrementando l'abbondanza di *A. muciniphila* nell'intestino, indipendentemente dai cambiamenti del peso corporeo. Le modifiche nel sistema endocannabinoide sono associate a una risposta personalizzata alla dieta mediterranea che migliora la sensibilità all'insulina, l'infiammazione sistemica e la salute intestinale. Questi risultati rivelano opportunità nel contesto della nutrizione personalizzata, gettando le basi per studi clinici randomizzati specificamente disegnati per sviluppare e validare un

modello basato sul sistema endocannabinoide per modellare il microbiota intestinale. Tali modelli potrebbero essere utili per predire e guidare una risposta individuale verso un miglioramento dell'infiammazione e dell'insulino-resistenza.

- ✓ I grassi alimentari influenzano i mediatori del sistema endocannabinoide nella circolazione sanguigna e nei fluidi intestinali. Per cui possono essere assorbiti nel colon e interagire con il microbiota intestinale. Inoltre, i livelli di N-aciletanolammine nel lume intestinale sono sufficienti a modulare l'appetito mediante il legame con i recettori GPR119 che rivestono la mucosa gastrointestinale. Tuttavia, questi risultati sono ancora preliminari nel contesto di un'applicazione nel campo dell'innovazione alimentare. Sono necessari studi disegnati appositamente per valutare se l'assunzione dietetica di NAEs e NAEs influenzi le concentrazioni post-prandiali di NAEs nel lume intestinale, modulando il controllo omeostatico dell'assunzione alimentare.

In conclusione, questa tesi ha fornito nuove prove nel quadro di innovazione alimentare e nutrizione personalizzata utilizzando un approccio multi-sistema monitorando le risposte postprandiali e biologiche di lungo termine ai pasti o diete orchestrate da marker dell'asse intestino-cervello e microbioma intestinale in diverse popolazioni target.

Tabella 1. Panoramica dei risultati dei trial clinici riportati nel presente lavoro di tesi.

Capitolo	Obiettivi	Metodi	Risultati	Principali risultati	Conclusioni
2	Studiare l'efficacia saziante nell'uomo, del pane arricchito con melanoidine del caffè (CM) e del pane arricchito con melanoidine (BM) rispetto a un pane convenzionale (CT) nell'uomo	<p>Studio: crossover randomizzato, pasto test</p> <p>Parametri monitorati:</p> <ul style="list-style-type: none"> Biomarcatori del sangue (postprandiale, 0-180 min) Assunzione di energia (EI, 24h) Appetito <p>Volontari:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sani 14 - 7M/7F Età, anni: 26.4 (19-49) BMI kg/m²: 22,2±0,14 	<ul style="list-style-type: none"> ECs (n=2) NAEs (n=3) Peptide GI (n=8) Neuropeptidi (n=7) Valutazioni dell'appetito EI 	<ul style="list-style-type: none"> CM and BM ↓ EI; CM vs BM ↓ glucosio, insulina, α-MSH, orexina-A, β-endorphin; Nessun effetto sui NAEs 	Le melanoidine al caffè a colazione riducono l'apporto energetico giornaliero, modulando la glicemia postprandiale e i marcatori dell'asse intestino-cervello.
3	Studiare le implicazioni della digestione delle proteine del latte vaccino e delle relative risposte fisiologiche, del microbioma intestinale e della permeabilità intestinale nell'insorgenza di disturbi gastrointestinali (GID) dopo il consumo di latte in soggetti sani.	<p>Studio: studio parallelo osservazionale e pasto test</p> <p>Parametri monitorati:</p> <ul style="list-style-type: none"> Microbioma intestinale Abitudini alimentari Permeabilità intestinale (GPT) Biomarcatori del sangue (postprandiale, 0-360 min) Biomarcatori urinari (postprandiali) Sintomi gastrointestinali Appetito <p>Volontari:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sano 39 - 19 NHMC (9M/10F); 20 HMC (10M/10F) Età, anni: NHMC (24,2 ± 0,9); HMC (25 ± 0,7) BMI kg/m²: NHMC (23,5 ± 0,7); HMC (25,6 ± 0,8) 	<ul style="list-style-type: none"> Microbioma intestinale (GM) Abitudini alimentari Lattulosio urinario 24 ore su 24, mannitolo e sucralosio peptidi GI (n=4); Glicemia Amminoacidi (n=20) Peptidi bioattivi (31 BAPS) DPPIV conc & attività ECs (n=2) NAEs (n=4) Indicano urinario Valutazioni dei GID Valutazioni dell'appetito 	<p>NHMC vs HMC:</p> <ul style="list-style-type: none"> > ansia < assunzione di prodotti lattiero-caseari > rapporto fibre/proteine alimentari < <i>Bifidobatteri</i>, > <i>Prevotella</i> < attività proteolitica nel GM Aspetti del GM associati alla salute intestinale <p>Consumo di latte in NHMC:</p> <ul style="list-style-type: none"> ↑ GID ↓ BAPS invariata grelina & AEA ↓ insulina ↑ glucosio & Attività DPPIV ↓ fame a fine giornata ↓ indicano 	Una minore e più lenta digestione delle proteine del latte ha spiegato la presenza di GID in soggetti sani indipendentemente dalla permeabilità intestinale. Una minore attività proteolitica del microbioma intestinale modellata dalla dieta abituale probabilmente ha contribuito ai risultati.
4	Indagare se una dieta mediterranea (MD) influenza le concentrazioni plasmatiche di ECs e NAEs e i loro rapporti, in soggetti a rischio di CVD. Valutare la relazione tra tali livelli, il microbioma intestinale, insulino-resistenza e stato infiammatorio.	<p>Studio: studio randomizzato controllato di 8 settimane</p> <p>Parametri monitorati:</p> <ul style="list-style-type: none"> Biomarcatori del sangue Microbioma intestinale Diario alimentare di 7 giorni Dati antropometrici <p>Volontari:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sovrappeso/obesi 82 - 43 MD (21M/22F); 39 CT (18M/21F) Age, anni: MD (43±1.9); CT (42±2.0) BMI kg/m²: MD= 30.9 ±0.6; CT= 31.2±2.0) 	<ul style="list-style-type: none"> ECs (n=2) NAEs (n=3) hs-CRP Glucosio Insulina Microbioma intestinale 	<p>MD</p> <ul style="list-style-type: none"> ↓ AEA ↑ OEA/PEA & OEA/AEA ↑ <i>Akkermansia muciniphila</i> Associazione positiva tra OEA / PEA, IMI e microbioma intestinale eubiotico. Soggetti con basso OEA/PEA (alto AEA) ↓ HOMA-index. Soggetti con alto OEA/PEA (basso AEA) ↑ <i>A. muciniphila</i> & ↓ CRP. 	Il sistema endocannabinoide è modellato da MD che aumenta l'abbondanza di <i>A. muciniphila</i> nell'intestino indipendentemente dai cambiamenti di peso corporeo. Il tono EC e la funzionalità del microbioma al basale guidano una risposta individualizzata a un MD migliorando la sensibilità all'insulina e l'infiammazione.
5	Quantificare i livelli di ECs e NAEs nell'intestino tenue. Valutare la relazione tra questi livelli, la dieta abituale e lo stato infiammatorio in soggetti con ileostomia.	<p>Studio: Studio osservazionale</p> <p>Parametri monitorati:</p> <ul style="list-style-type: none"> Biomarcatori del sangue Biomarcatori dei fluidi ileali Diario alimentare di 4 giorni <p>Volontari:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ileostomizzati 35 - 17M/18F Age, anni: 51.1 (18-70) BMI kg/m²: 26.9 ± 0.9 	<p>Fluidi ileali:</p> <ul style="list-style-type: none"> ECs (n=2) NAEs (n=4) NAPes (n=19) <p>Plasma:</p> <ul style="list-style-type: none"> ECs (n=2) NAEs (n=4) NAPes (n=19) hs-CRP Lipidi (n=8) 	<p>Fluidi ileali:</p> <ul style="list-style-type: none"> NAEs= 0.72-17.6 µg/mL; NAPes= 0.3-71.5 µg/ mL; Associazione positiva tra LEA, energia e consumo di grassi. Associazione positiva tra OEA e consumo di grassi <p>Plasma:</p> <ul style="list-style-type: none"> NAEs= 0.014-0.039 µg/mL; NAPes= 0.19-1.24 µg/mL; Associazione negativa tra LEA, OEA e AEA e consumo di energia e grassi. Associazione positiva tra PEA e CRP. 	La dieta può influenzare le concentrazioni plasmatiche e intestinali di NAEs e NAPes. La quantità di NAEs nel lume intestinale può essere fisiologicamente rilevante per attivare i recettori GPR119 che rivestono la mucosa gastro-intestinale.

Riferimenti bibliografici

- Zeevi, D., Korem, T., Zmora, N., Israeli, D., Rothschild, D., Weinberger, A., ... & Segal, E. (2015). Personalized nutrition by prediction of glycemic responses. *Cell*, 163(5), 1079-1094.
- OCSE – The Heavy Burden of Obesity. The Economics of Prevention – (2019).
- Jayedi A, Soltani S, Abdolshahi A, Shab-Bidar S (2020) Healthy and unhealthy dietary patterns and the risk of chronic disease: an umbrella review of meta-analyses of prospective cohort studies. *Br J Nutr*, 124(11): 1133-1144.
- De Filippis, F., Vitaglione, P., Cuomo, R., Berni Canani, R., Ercolini, D. (2018). Dietary interventions to modulate the gut microbiome—how far away are we from precision medicine. *Inflammatory bowel diseases*, 24(10), 2142-2154.
- European Food Safety Authority. Dietary reference values for nutrients summary report. EFSA Supporting Publications 14, e15121E (2017).
- Lordan, C., Thapa, D., Ross, R. P., & Cotter, P. D. (2020). Potential for enriching next-generation health-promoting gut bacteria through prebiotics and other dietary components. *Gut Microbes*, 11(1), 1-20.
- van Ommen, B., van den Broek, T., de Hoogh, I., van Erk, M., van Someren, E., Rouhani- Rankouhi, T., ... & Wopereis, S. (2017). Systems biology of personalized nutrition. *Nutrition reviews*, 75(8), 579-599.
- Steensels, S., & Depoortere, I. (2018). Chemoreceptors in the Gut. *Annual review of physiology*, 80, 117-141.
- Witkamp, R. F. (2018). The role of fatty acids and their endocannabinoid-like derivatives in the molecular regulation of appetite. *Molecular aspects of medicine*, 64, 45-67.
- Salleh, S. N., Fairus, A. A. H., Zahary, M. N., Bhaskar Raj, N., & Mhd Jalil, A. M (2019). Unravelling the effects of soluble dietary fibre supplementation on energy intake and perceived satiety in healthy adults: evidence from systematic review and meta-analysis of randomised-controlled trials. *Foods*, 8(1), 15.
- Troise, A. D., Buonanno, M., Fiore, A., Monti, S. M., & Fogliano, V. (2016). Evolution of protein bound Maillard reaction end-products and free Amadori compounds in low lactose milk in presence of fructosamine oxidase I. *Food chemistry*, 212, 722-729.
- Vitaglione, P., Fogliano, V., & Pellegrini, N. (2012). Coffee, colon function and colorectal cancer. *Food & function*, 3(9), 916-922.
- Walther, B., Lett, A. M., Bordoni, A., Tomás-Cobos, L., Nieto, J. A., Dupont, D., ... & Vergères, G. (2019). GutSelf: Interindividual variability in the processing of dietary compounds by the human gastrointestinal tract. *Molecular nutrition & food research*, 63(21), 1900677.
- Holzer, P. (2009). Opioid receptors in the gastrointestinal tract. *Regulatory peptides*, 155(1-3), 11-17.
- Cani, P. D., Plovier, H., Van Hul, M., Geurts, L., Delzenne, N. M., Druart, C., & Everard, A. (2016). Endocannabinoids—at the crossroads between the gut microbiota and host metabolism. *Nature Reviews Endocrinology*, 12(3), 133-143.
- De Luca, L., Ferracane, R., & Vitaglione, P. (2019). Food database of N-acyl phosphatidylethanolamines, N-acylethanolamines and endocannabinoids and daily intake from a Western, a Mediterranean and a vegetarian diet. *Food chemistry*, 300, 125218.