Il microbiota nei disturbi della nutrizione e dell'alimentazione

Una visione biologica e psicodinamica per una trattamento con la Psicoterapia dinamica breve

The role of microbiota in feeding and eating disorders

A biological and psycodinamic vision for treatment with Brief Dynamic Therapy

Zebi L., Barbi M., Lupattelli I. , Moretti P.

Il microbiota nei disturbi della nutrizione e dell'alimentazione

Una visione biologica e psicodinamica per una trattamento con la Psicoterapia dinamica breve

Zebi L.[1], *Barbi M.*[1], *Lupattelli I.*[1], *Moretti P.*[1]

Key Words: microbiota intestinale – disturbi della nutrizione e dell'alimentazione (DNA) – disbiosi – asse intestino-cervello – inconscio personale – inconscio collettivo – mito

Citation: Zebi L., Barbi M., Lupattelli I., Moretti P. (2023). *Il microbiota nei disturbi della nutrizione e dell'alimentazione. Una visione biologica e psicodinamica per una trattamento con la Psicoterapia dinamica breve*

doi.medra.org: 10.48237/LIJ_065

30/06/2023 Licenza Creative Commons Attribuzione 4.0 Internazionale

Finanziamento: nessuno

Interessi concorrenziali: nessuno

Autore Corrispondente

Zebi L., Barbi M., Lupattelli I., Moretti P.

Abstract: La ricerca intorno all'eziologia dei DNA si è recentemente concentrata sullo studio dell'asse intestino-cervello e microbiota e della loro reciproca influenza. Il tema del microbiota mostra il superamento della scissione ontologica fra mente e corpo. L'asse intestino-cervello e la comunicazione bidirezionale fra i due organi esplicita come riduzionistica la visione dell'encefalo come luogo della malattia mentale. Il microbiota, in questo senso, si colloca come struttura biologica intermedia fra l'Io e l'ambiente, simboleggia il fattore della duplice comunicazione bidirezionale fra Io e ambiente alimentare inteso come "mondo", ma è anche espressione dell'inconscio collettivo nel corpo del singolo per la sua funzione di intermediazione e integrazione tra la singolarità dell'individuo e l'universalità del suo ambiente relazionale.

La "convivialità" del mangiare insieme diventa un veicolo simbolico dello stare insieme con gli altri non solo ad un livello affettivo-relazionale, ma anche biologo. In quest'ottica la popolazione intestinale, comune a tutti i convitati anche nella sua composizione, fa da mediatrice tra inconscio personale e inconscio collettivo.

[1] Cattedra di Psichiatria, Università degli Studi di Perugia, Perugia (PG).

Introduzione

L'eziologia dei Disturbi della Nutrizione e della Alimentazione (DNA) è indicata come "multifattoriale". Finora, l'attenzione principale è stata posta su fattori psicologici, motivo per cui la psicoterapia è il metodo di trattamento primario (Herman A et al. 2021). Intorno all'eziologia dei DNA è cresciuto l'interesse per l'individuazione di nuovi fattori che contribuiscono alla genesi ditali disturbi: la ricerca si è recentemente concentrata sullo studio del microbiota (Carbone EA et al. 2020). Il termine microbiota indica l'insieme dei microrganismi che popola il tratto digerente, per lo più l'intestino. Si tratta di oltre mille miliardi di batteri, virus, funghi e protozoi, con il peso totale di circa un chilogrammo e mezzo che, comunicando tra loro, agiscono come se fossero un unico organismo e svolgono funzioni importanti per la salute dell'uomo. Alcune volte, impropriamente, al posto di microbiota viene utilizzato il termine micro bioma che indica esclusivamente il patrimonio genetico (insieme dei suoi geni) del microbiota. Studiare il microbioma è importante, in primo luogo, perché esso rappresenta il 90% circa del totale dei geni, rappresentati dai geni del microbiota e dal genoma umano; in secondo luogo, perché permette di conoscere la struttura del microbiota, ossia i microbi che lo compongono, per poi valutarne le funzioni e studiarne il metabolismo. La parte costituita da batteri viene indicata con il nome di *batteriota*, quella costituita dai virus è detta *virota*, quella rappresentata dai funghi è chiamata *micota*. Tuttavia, quando si parla di microbiota si intende generalmente la parte batterica di esso, per la maggiore capacità dei batteri di metabolizzare (elaborare e convertire in altre sostanze preziose per la salute) i prodotti della digestione. Sostanzialmente questisi occupano dell'elaborazione finale (fermentazione) dei carboidrati e delle proteine da cui vengono prodotti acidi grassi a catena corta (SCFA), idrogeno, anidride carbonica, ammoniaca, amine, fenoli ed energia. La diversità dei microbi e la prevalenza di alcune specie su altre dipendono da molteplici fattori dell'ospite:

- *popolazione a cui appartiene*
- *luogo in cui vive*
- *patrimonio genetico*
- *storia personale*, inclusa la gravidanza della propria madre
- *tipo di parto e di allattamento*
- *alimentazione*
- *stile di vita*

Per molto tempo si è pensato che, prima della nascita, il feto non fosse colonizzato da microrganismi. Alcuni studi sembrerebbero invece indicare che batteri contenuti all'interno della placenta, possano contribuire alla formazione del microbiota e del sistema di difesa dell'organismo (sistema immunitario) del nascituro. Tuttavia, si ritiene più probabile che

siano alcuni composti prodotti dal microbiota materno ad influenzare il sistema immunitario del feto e del neonato. In ogni caso, è ormai sempre più evidente che il periodo neonatale e i primi anni di vita, quando si sviluppa il microbiota, rappresentano un momento critico per le potenziali implicazioni a lungo termine sulla salute e la comparsa di alcuni tipi di malattia.

Il microbiota si modifica con l'età e con il variare degli elementi che lo influenzano come l'ambiente e la dieta che, nell'arco di un solo giorno, è in grado di cambiare transitoriamente circa il 60% della sua composizione. Il restante 40% tende a rimanere stabile, perlomeno nella parte centrale della vita. Tende, invece, a essere instabile nella fase iniziale, quando il processo di maturazione è in corso, e in quella finale, tipica dell'età avanzata. Anche per questa ragione queste fasce di età sono considerate "fragili" e maggiormente esposte a rischi. L'uomo e i microrganismi che popolano il suo intestino convivono stabilendo una relazione basata sullo scambio di vantaggi reciproci. Il primo fornisce le sostanze nutritive, mentre i secondi svolgono funzioni fisiologiche, metaboliche e immunologiche indispensabili per mantenere uno stato di benessere fisico e mentale. Tale benessere sembrerebbe dipendere, dallo stato di salute del microbiota misurato tenendo conto di tre fattori:

- *ricchezza della diversità delle specie di microbi presenti;*
- *abbondanza numerica relativa di ogni specie;*
- *rapporto tra specie benefiche e quelle potenzialmente dannose* (se sono più numerose le une rispetto alle altre).

In altri termini viene ritenuto sano un *microbiota* costituito da diverse specie di microbi, ciascuna costituita da un buon numero di unità, con prevalenza di quelle benefiche per l'uomo e in equilibrio tra loro e con l'intestino che li ospita.

Anche il parto vaginale costituisce un'occasione fondamentale per lo scambio di microbi tra madre e neonato e favorisce lo sviluppo di un microbiota ricco di tante specie diverse. È così importante che si sta valutando la possibilità di contaminare il neonato da parto cesareo con i microbi della mamma per mezzo di un tampone. Il parto cesareo, di contro, sembrerebbe impoverire tale diversità e favorire la prevalenza di alcuni batteri come l'*Escherichia coli* ed il *Clostridiumdifficilis* (potenzialmente nocivi) e lo sviluppo (insorgenza) di malattie dell'intestino e di altre non strettamente correlate ad esso come, per esempio, le allergie.

Anche l'allattamento naturale, in virtù dello scambio madre-bambino, rappresenta una tappa importante nella formazione del microbiota, per la ricchezza delle specie (diversità) e lo sviluppo di un buon sistema immunitario nel neonato. Una mancata contaminazione del bambino da parte della madre con alcune specie batteriche (per esempio i *Bifidobatteri*), o la loro riduzione a causa di terapie antibiotiche precoci, può determinare una maturazione non equilibrata del sistema immunitario.

Questo stato di equilibrio viene definito nel linguaggio scientifico "*eubiosi*". In particolari condizioni si può rompere causando un processo di alterazione del microbiota che porta a uno stato definito "*disbiosi*", condizione riscontrata in molte malattie: DNA, obesità, alcune malattie infiammatorie dell'intestino, alcune patologie immunologiche e metaboliche. Attualmente numerose ricerche sono volte a cercare di stabilire se la *disbiosi* può esserne considerata la causa o la conseguenza di numerose patologie. I DNA producono uno squilibrio fisiologico che innesca "disbiosiintestinale", ovvero alterazioni nell'abbondanza e nella composizione del microbiota intestinale, che può causare effetti negativi sulla salute dell'ospite. Attraverso l'asse intestino-cervello, lo stress psicologico può causare disturbi al normale stato del microbiota intestinale, che a sua volta può influenzare il sistema nervoso centrale e, di conseguenza, causare cambiamenti nell'umore e nel comportamento dell'ospite (Herman A et al. 2021). L'esposizione ad infezioni virali o batteriche è stata correlata a un aumentato rischio di sviluppo di DNA e vengono riportati diversi casi in cui l'insorgenza di Anoressia Nervosa (AN) si sia verificata dopo un'infezione. È stato ipotizzato che l'anoressia secondaria che si verifica durante l'infezione sia il risultato del rilascio di citochine proinfiammatorie con l'attivazione del sistema immunitario. Il persistere dell'anoressia secondaria dopo l'infezione potrebbe costituire un fattore di rischio per lo sviluppo di AN (Anoressia Nervosa) (GalmicheM et al. 2022).

L'asse intestino-cervello può essere alterato da diversi fattori come dieta, stile di vita, infezioni e trattamenti antibiotici.Le alterazioni della dieta generano disbiosi intestinale che influenza le risposte del sistema immunitario, i meccanismi infiammatori, la permeabilità intestinale, nonché la produzione di acidi grassi a catena corta (*Short Chain FattyAcids* – SCFA) e neurotrasmettitori da parte del microbiota intestinale (Navarro-Tapia E et al. 2021).La dieta sembra avere un impatto non solo sulla modifica del microbiota intestinale, facilitando la disbiosi, ma anche sul suo recupero nei pazienti con DNA (Carbone EA et al. 2020).Studi recenti hanno indicato che i pazienti con Disturbi del comportamento alimentare, in particolare Anoressia Nervosa (AN), Bulimia Nervosa (BN) e Binge Eating Disorder (BED), mostrano un profilo specifico del microbiota intestinale e questo squilibrio può essere parzialmente ripristinato dopo un'integrazione probiotica singola o multi-ceppo. Uno dei fattori che influenza la fisiopatologia dei DNA è la composizione del microbiota intestinale a causa della forte associazione tra microbiota e funzione cerebrale. Il microbiota intestinale comprende i phyla *Firmicutes* (inclusi i generi *Lactobacillus, Enterococcus* e *Clostridium*) e *Bacteroidetes* (incluso il genere *Bacteroides*) nonché *Actinobacteria* e *Proteobacteria* (Navarro-Tapia E et al 2021). I due phyla *Bacteroidetes* e *Firmicutes* rappresentano circa il 90% delle popolazioni batteriche identificate mentre il restante 10% è composto principalmente da *Actinobacteria* e *Proteobacteria* (Carbone EA et al. 2020). *Bifidobacterium* spp. e *Lactobacillus* spp. producono GABA, correlato al controllo dell'ansia; *Enterococcus*spp., *Escherichia* spp., *Streptococcus* spp.e *Candida* spp. pro-

ducono serotonina, un neurotrasmettitore coinvolto nella regolazione dell'umore, così come la dopamina prodotta da *Bacillus* spp. In generale, i batteri gram-negativi producono lipopolisaccaridi batterici, coinvolti nella regolazione dell'assunzione di cibo attraverso l'attivazione delle cellule enteroendocrine che esprimono recettori toll-like (TLRs). Uno squilibrio di tali molecole può compromettere i comportamenti alimentari e la perdita di peso. Inoltre, i disturbi nella composizione del microbiota sono stati collegati all'ansia e alla depressione tipiche dei pazienti con AN e lo stress psicologico può portare a traslocazioni microbiche che aumentano l'infiammazione intestinale (Terry SM et al. 2022).
I meccanismi neurali alterati nei DNA sono principalmente legati al circuito della ricompensa, al controllo comportamentale e ai percorsi decisionali. In AN e BN c'è una maggiore connettività tra insula, corteccia orbitofrontale e striato ventrale, ma minore connettività dalla corteccia orbitofrontale e dall'amigdala all'ipotalamo. Nel BED c'è una diminuita attività nella corteccia prefrontale ventromediale, nel giro frontale inferiore e nell'insula, aree coinvolte nell'autoregolazione e nel controllo degli impulsi. Inoltre, l'alterazione della via della dopamina dà un importante contributo allo sviluppo di qualsiasi DNA. Nell'AN e nella BNanche i meccanismi di evitamento del danno legati alla disponibilità del recettore della serotonina e al legame del recettore della dopamina sono alterati. (Navarro-Tapia E et al. 2021).

Asse intestino-cervello nei DNA

Quando si fa riferimento all'asse intestino-cervello ci si riferisce all'interazione bidirezionale tra il microbiota intestinale e il sistema nervoso centrale (SNC). I batteri intestinali influenzano il sistema nervoso centrale dell'ospite producendo sostanze come noradrenalina, serotonina, melatonina, GABA, istamina, acetilcolina. (Herman A et al. 2021). Inoltre, la diversità microbica intestinale è anche associata alla disregolazione dell'appetito andando a influenzare le vie della sazietà (Navarro-Tapia E et al. 2021).
La fermentazione di carboidrati indigeribili da parte del microbiota del colon produce acidi grassi a catena corta (SCFA), come acetato, propionato e butirrato, implicati nel mantenimento dell'omeostasi, nella regolazione dell'appetito e nei processi antinfiammatori (Navarro-Tapia E et al. 2021). Gli SCFAsono acidi grassi prodotti dal microbiota intestinale durante la fermentazione dei polisaccaridi non digeribili (fibre e amido resistente). I livelli di SCFA rappresentano la misurazione indiretta della composizione microbica e sono influenzati dalla disbiosi. È stato osservato come gli SCFA risultano più bassi nei campioni di feci dei pazienti con AN, specialmente nel sottogruppo con AN di tipo restrittivo, rispetto al gruppo di controllo. La riduzione degli SCFA nei pazienti con AN è una conseguenza della ridotta abbondanza di *Roseburia*. È stato dimostrato un aumento significativo dei livelli di acetato fecale e butirrato durante il rinutrimento dei pazienti con AN e una composizione modificata del microbiota, in particolare un aumento di *Firmicutes*, dopo il

recupero del peso. È stato suggerito un ruolo benefico degli SCFA nella regolazione dell'appetito e nella regolazione dell'omeostasi energetica. L'importanza degli SCFA sull'appetito e sul metabolismo energetico suggerisce come essi possano essere considerati come nuovo bersaglio nutrizionale per prevenire o contrastare i DNA (Carbone EA et al. 2020).
Le alterazioni della dieta possono generare uno squilibrio sia nella diversità microbica che nella ricchezza (alfa-diversità) con riduzione dei *Firmicutes* e aumentodei *Bacteroides* nell'intestino (Seitz J et al. 2018).Da studi recenti si è notato che la alfa-diversità e i livelli di acidi grassi a catena corta erano più bassi nei pazienti con AN (Carbone EA et al. 2020).La alfa-diversità era inferiore durante la fase di perdita di peso, con conseguente riduzione di *Firmicutes* e SCFA e l'aumento di *Bacteroides*, *Actinobacteria*, *Enterobacteriaceae* e *Methanobrevibactersmithii.* Durante l'aumento di peso di questi pazienti sono stati evidenziati un rapporto *Firmicutes/ Bacteroides* (F/B) ristabilito e un aumento dei livelli di SCFA (Carbone EA et al. 2020). Inoltre, le alterazioni del microbiota intestinale riducono l'assunzione di calorie dalla dieta, alterando la risposta immunologica(Navarro-Tapia E et al. 2021).
Il sistema immunitario innato viene attivato sotto disbiosi dall'aumento dei lipopolisaccaridi (LPS) prodotti dai batteri intestinali. Quest'ultimi aumentano la permeabilità della barriera emato-encefalica, facendo sì che le citochine abbiano un impatto maggiore sulla regolazione dell'appetito (Herman et al., 2021). Queste endotossine innescano il rilascio di citochine pro-infiammatorie, come l'interleuchina-6 (IL-6) e il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF) nel plasma (Seitz J et al. 2019). È ormai ampiamente accettato che gli eventi infiammatori periferici possono causare direttamente infiammazione nel sistema nervoso centrale. Le citochine proinfiammatorie circolanti attraversano la barriera ematoencefalica e stimolano il rilascio di citochine proinfiammatorie dalla microglia (Na KS et al. 2014). I cambiamenti centrali nella segnalazione immunitaria possono avere impatti significativi su una varietà di funzioni cerebrali, tra cui il comportamento alimentare e la regolazione dell'umore (Butler MJ et al. 2021).
Infine, studi recenti dimostrano che il microbiota intestinale modula la reattività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene che influenza la via endocrina. Pertanto, il suo squilibrio può produrre livelli anormali di glucocorticoidi e promuovere cambiamenti comportamentali (Seitz J et al. 2019). A causa del ruolo del microbiota intestinale sulla modulazione dei circuiti neuronali attraverso l'asse intestino-cervello, l'analisi dei profili microbici in pazienti con DNA è di vitale importanza. La conoscenza dei cambiamenti nelle comunità microbiche di questi pazienti potrebbe aiutare nello sviluppo di nuovi strumenti terapeutici basati sulla modulazione del microbioma(Terry SM et al. 2022).
Le interazioni tra microbiota e SNC sono regolate inoltre da vie neuroendocrine e metaboliche, regolando l'equilibrio tra ormoni anoressigeni come l'ormone alfa-melanocita stimolante (MSH) e peptidi oressigeni (grelina, leptina e orexina) originati dal tratto gastrointestinale

(Terry SM et al. 2022). I neuropeptidi che regolano l'appetito svolgono un ruolo nell'eziologia e nel decorso dei DNA. I peptidi che inibiscono l'appetito includono l' -MSH, la colecistochinina (CCK), il peptide tirosina-tirosina (PYY) e grelina e NPY,stimolanti dell'appetito. Questi peptidi sono sintetizzati nel tratto digestivo e influenzano i centri ipotalamici responsabili del mantenimento dell'omeostasi energetica del corpo. I cicli di digiuno e bingeeatingnella BN possono essere il risultato di differenze nella secrezione di queste proteine (Herman et al. 2021).

Composizione del microbiota nei dna

I primi casi di studio in persone con AN hanno individuato 11 nuove specie batteriche classificate in *Firmicutes* (*Soleaferreamassiliensis*, *Stoquefichusmassiliensis*, *Doreamassiliensis*, *Holdemaniamassiliensis*, *Clostridiumanorexicus*, *Clostridiumanorexicamassiliense*, *Bacillusmarseilloanorexicus*), *Bacteroidetes* (*Bacteroidestimonensis*, *Alistipesmarseilloanorexicus*) e *Actinobacteria* (*Streptomycesmassiliensis*, *Blastococcusmassiliensis*) e quattro nuove specie di micro-eucarioti (*Tetratrichomonas*sp., *Aspergillusruber*, *Penicilliumsolitum* e *Cladosporiumbruhnei*), rispettivamente, in un singolo campione fecale, dimostrando uno stato anormale nel tratto intestinale di persone con AN. (Navarro-Tapia E et al. 2021)
Recenti studi clinici condotti nella popolazione con AN hanno mostrato che la quantità totale di batteriera significativamente ridotta nei pazienti con AN. Inoltre, *Streptococcus*, *Lactobacillusplantarum* e i generi *Roseburia* produttori di butirrato, *Ruminococcus* fermentatore di carboidrati e *Clostridium*, appartenenti ai *Firmicutes*, risultavano ridotti con la successiva riduzione della concentrazione di acido acetico, propionato e butirrato nelle feci di pazienti con AN (Terry SM et al. 2022). Il propionato ha mostrato una correlazione positiva con le concentrazioni di insulina e con il relativo esaurimento di *Roseburiainulinivorans* produttore di propionato, mentre i livelli di butirrato erano negativamente correlati con ansia e depressione. Tutto questo può contribuire a spiegare i ridotti livelli di insulina e l'aumento dell'ansia negli individui con AN (Navarro-Tapia E et al. 2021). Il *Methanobrevibactersmithii* produttore di metano è aumentatonei pazienti con AN rispetto ai controlli sani. *Methanobrevibactersmithii* migliora l'efficienza della fermentazione microbica e la sua ricchezza ottimizza l'estrazione di calorie da una dieta a bassissimo contenuto calorico. Lo sviluppo di *Methanobrevibacter* nei pazienti con AN potrebbe essere associato a un meccanismo adattativo per ottimizzare l'assorbimento di una dieta ipocalorica. L'ambiente carente di nutrienti, insieme a un transito del colon ritardato nei pazienti con AN favorisce l'aumento dei microrganismi che degradano la mucina. Ciò contribuirà a una barriera intestinale interrotta e a uno stato cronico di infiammazione di basso grado, esacerbando la malattia. Pertanto, il profilo del microbiota è stato collegato all'infiammazione intestinale e alla compromissione della struttura dello strato epiteliale, come dimostrato dall'aumento dei livelli di IL-6

riscontrati nei pazienti con AN e IL-6 e IL-1 in individui obesi. Il LPS produce anche un aumento della permeabilità della barriera emato-encefalica con l'elevazione delle citochine circolanti del plasma responsabili della risposta anoressica (Terry SM et al. 2022).
Nonostante il microbiota intestinale abbia acquisito un crescente interesse negli ultimi anni, ci sono scarsi studi sul microbiota riguardo BED e BN(Navarro-Tapia E et al. 2021). I meccanismi di regolazione dell'appetito sembrano comunque modulati da cambiamenti nel microbiota anche nella BN. La proteina ClpB prodotta da *E. coli* è in grado di "imitare" -MSH e stimolare una risposta autoimmune. Gli autoanticorpi IgG contro -MSH consentono l'internalizzazione dell'immunocomplesso IgG/-MSH (Carbone EA et al. 2020). Tali immunocomplessi sono in grado di attivare il sistema della Melanocortina, in particolare il recettore MC4R, coinvolto nella regolazione dell'appetito e del comportamento alimentare (Lucas N et al. 2019; Smitka K et al. 2021).
Gli studi riguardanti il BED sono ancora carenti. Un meccanismo simile, ma opposto a quello già descritto nell'AN, è stato ipotizzato a causa della cross-reattività delle IgG verso -MSH in pazienti in sovrappeso e obesi. Un recente studio, infatti, ha mostrato livelli di anticorpi anti- -MSH in soggetti obesi, mentre risultavano aumentati in pazienti con AN e BN (Lucas N et al., 2019). Anche nel BED le concentrazioni plasmatiche di ClpB risultano più elevate rispetto al controllo (Carbone EA et al. 2020). Il BED è molto spesso associato a numerose comorbidità, in particolare l'obesità, e i pazienti con BED e obesità hanno mostrato un profilo metabolico e infiammatorio sfavorevole correlato ai loro comportamenti alimentari caratteristici. Una dieta ricca di lipidi è in grado di aumentare i livelli di *Firmicutes* e *Proteobacteria* e diminuire i livelli di *Bacteroides*, portando così ad un aumento del rapporto F/B. Una minore alfa-diversità è stata dimostrata nel microbiota intestinale sia nei pazienti sottopeso che in quelli obesi, con una correlazione significativa con un punteggio al BDI che indica maggiori livelli di depressione (Carbone EA et al. 2020).
Il microbiota intestinale dei pazienti obesi con BED ha una composizione specifica e differisce da quello dei soggetti obesi senza BED. Uno studio trasversale (Leyrolle Q et al. 2021) di una coorte di 101 pazienti ha mostrato una diminuzione di *Akkermansia*in pazienti obesi con BED. *Akkermansiamuniphila* produce propionato, un importante regolatore della sazietà e dell'acetato e aumenta i livelli intestinali di diversi acilgliceroli (2-OG, 2-arachidonilglicerolo e 2-palmitoil glicerolo) coinvolti nella regolazione delle reazioni infiammatorie e immunitarie (Navarro-Tapia E et al. 2021).

Una visione psicodinamica del microbiota

Il tema del microbiota mostra il superamento della scissione ontologica Platonica e Cartesiana fra mente e corpo. Lo sviluppo del pensiero, e di conseguenza del comportamento, sono strettamente connessi a strutture somatiche in grado di influenzare e determinare funzioni

mentali. Il microbiotamostra tuttavia la fragilità della visione medica, che suddivide il corpo in organi con specifiche funzioni. L'asse intestino-cervello e la comunicazione bidirezionale fra i due organi esplicita come riduzionistica la visione dell'encefalo (*en kephalè,* nella testa) come luogo della malattia mentale, che necessita invece di una visione olistica del soma. Le alterazioni biologiche della malattia mentale si estrinsecano sull'intero corpo, di cui l'essere-malato ne costituisce un attributo. La celebre espressione latina "*Mens sana in corpore sano*" (mente sana in corpo sano) tratta dalle Satire di Giovenale diventa "mente sana *è* corpo sano". Il corpo non costituisce il contenitore, ma è entità biologica che trova espressione ontica nella mente.

Il microbiota, in questo senso, si colloca come struttura biologica intermedia fra l'Io e l'ambiente. Tale concetto sembra ampliare la nozione analitica di "Io-pelle" introdotta da Didier Anzieu. La pelle costituisce la barriera che divide ambiente interno e ambiente esterno, e simbolicamente costituisce il limite della persona, delimita e contiene l'individualità e la diffusione della identità. Il microbiota, che riveste pelle e mucose, costituisce un'entità che si frappone fra l'individuo e l'ambiente, fra la pelle e la realtà esterna. Compone una struttura variegata e molteplice che non è Io, che non è costituito da cellule appartenenti in senso stretto al soma, ma che vive in maniera simbiotica con il corpo umano. Rende dunque il limite fisico e teorico fra l'Io e l'ambiente non meno netto, ma più sfumato.

Il microbiota intestinale inoltre, come precedentemente sottolineato, varia in base al comportamento alimentare e costituisce dunque espressione individuale del proprio "ambiente alimentare". L'alimentazione è un argomento molto ampio e complesso, che riguarda la nutrizione, l'assunzione di macro- e micro-nutrienti, ma anche il rapporto con il proprio corpo, l'immagine di sé, l'edonia, il rapporto con il cibo e con le altre persone, la socialità. Molto spesso nella società occidentale il rapporto con il cibo è ridotto alla semplice componente organicistica e alla corretta assunzione di quantità adeguate di nutrienti. Seppure la componente nutrizionale sia fondamentale nello sviluppare unavalidarelazione con il cibo, l'alimentazione include diverse altre componenti. Innanzitutto, il rapporto con il cibo riflette il rapporto con il piacere e la capacità di dare valore o di limitare la componente edonica, e dunque la componente pulsionale. Il cibo, inoltre, è condivisione: nel gesto di mangiare con gli altri si simbolizza la condivisione di ciò che nutre il nostro corpo e lo va a costituire, e dunque della propria essenza. Non a caso nella lingua italiana l'etimologia della parola "convivialità" non è "mangiare insieme", ma *cum vivere*, "vivere insieme". Il cibo assume dunque una valenza simbolica profonda, che scandisce la giornata e i momenti della vita (la festività, che sia religiosa o laica, necessita in questo senso della condivisione del cibo per essere tale). In questo senso, il rifiuto del cibo (sia restrittivo che eliminatorio) diventa rifiuto dell'Altro, su cui viene proiettata un'avidità anoressizzante, che prosciuga l'Identità dell'Io come il corpo. Nella visione di Boris ciò si traducenella concezione dell'AN come de-

terminata da un'intensa avidità (e quindi oralità) proiettata sui genitori (da intendere come le proprie figure di riferimento). Secondo la Selvini-Palazzoli, nell'AN il corpo assume il ruolo di cattivo introietto dell'ambiente-madre, da annichilire.
L'anoressia (come l'iperoralità) costituisce dunque una delle modalità di contro rispostaverso il proprio ambiente.
In una visione ancora più ampia possiamo ritrovare l'unità somato-psichica che il microbiota può rappresentare nello scambio non solo biologico che avviene tra madre e bambino durante il parto e l'allattamento. Possiamo leggere questo scambio nel mito Demetra-Persefone (Kore) dove è Gea (la madre-terra gelosa di Demetra) a fare in modo che Ade catturi Kore e la porti lontano dalla madre. Kore si ritrova contro la sua volontà con Ade, rappresentante il principio maschile nel mondo sotterraneo. Udite le grida della figlia, Demetra si precipita a cercarla, non trovandola "patisce l'angoscia e l'orrore… quella stessa madre che cinge d'amore, stritola in un abbraccio mortifero la figlia in una tremenda e continua contraddizione e in tutto l'orrore che sempre comunque una giovane avverte, in una certa fase della sua vita, nella complessa e variegata relazione con sua madre" (F. La Rosa 2006). I lamenti di Demetra giungono all'Olimpo. Gli Dei decretano che la vergine violentata possa essere restituita alla madre a condizione che non abbia mangiato nulla sottoterra. Ade, udito il verdetto degli Dei, sospinge a forza nella bocca di Persefone un seme di melograno. La dea viene condannata a passare un terzo dell'anno sottoterra mentre per il resto del tempo rimane con la madre. Il rapimento di Kore scatena in Demetra il suo aspetto negativo. Da divinità delle messi, si trasforma in divinità della vendetta e della sterilità, Ombra del principio femminile. Persefone si offre al sacrificio, scendendo nell'oscurità della maschilità paterna. Il modello archetipico ci dice che la donna deve separarsi dalla madre e arrendersi al principio maschile, mediante l'unione con il proprio maschile interiore. (Jung 1934) Il rischio che corre in entrambi i casi è quello di essere posseduta dall'Animus. La via naturale del femminile , attraverso il corpo ed il senso dei riti di trasformazione, è quella di riconoscere la fanciulla come facente parte del cosmo. In assenza di riti, nell'epoca moderna, la maggior parte delle donne ma anche degli uomini, è identificata con il principio maschile e non vi è spazio per gli istinti femminili. In questo caso il maschile e il femminile non sono autentici e quindi non vi può essere un altro da sé al quale il femminile possa arrendersi. Senza ciò, lo scopo dell'azione di Ade che rapisce Kore e la trasforma in Persefone, è privo di senso. "La donna è posseduta dall'Animus, prigioniera di un maschile indifferenziato, agguerrita contro la propria natura femminile" Jung, commentando questo mito in "Gli aspetti psicologici di Kore", scrive: "La psiche preesistente alla coscienza partecipa alla psiche materna da una parte, mentre dall'altra si protende verso la psiche della figlia…. Ogni madre contiene in sé la figlia e ogni figlia contiene la madre… e che ogni donna si estende indietro nella madre e in avanti nella figlia. Un'esperienza di questo genere

conferisce all'individuo un luogo e un senso nella vita delle generazioni… allo stesso tempo l'individuo è liberato dall'isolamento e ripristinato alla totalità". Questo è il ciclo della natura. Il principio femminile Gea impone a Demetra il rapimento della figlia affinché possa avvenire il rinnovamento e la riunione tra vecchio e nuovo.
Il microbiota, sotto questo punto di vista, simboleggia il fattore della duplice comunicazione bidirezionale fra Io e ambiente alimentareinteso come "mondo", ma è anche espressione dell'inconscio collettivo nel corpo del singolo per la sua funzione di intermediazione e integrazione tra la singolarità dell'individuo e l'universalità del suo ambiente relazionale.
La "convivialità" del mangiare insieme diventa un veicolo simbolico dello stare insieme con gli altri non solo ad un livello affettivo-relazionale, ma anche biologo. La popolazione intestinale, comune a tutti i convitati anche nella sua composizione, fa da mediatrice tra inconscio personale e inconscio collettivo.

The role of microbiota in feeding and eating disorders

A biological and psycodinamic vision for treatment with Brief Dynamic Therapy

Zebi L.[1], *Barbi M.*[1], *Lupattelli I.* [1], *Moretti P.*[1]

Key Words: microbiota – Feeding and Eating Disordergut-brain axis – dysbiosis"– myth – personal unconscious – collective unconscious

Citation: Zebi L., Barbi M., Lupattelli I., Moretti P. (2023). *The role of microbiota in feeding and eating disorders. A biological and psycodinamic vision for treatment with Brief Dynamic Therapy*

doi.medra.org: 10.48237/LIJ_070

30/06/2023 Licenza Creative Commons Attribuzione 4.0 Internazionale

Funding: None

Competing interests: None

Corresponding author

Zebi L., Barbi M., Lupattelli I., Moretti P.

Abstract: Interest in the identification of new factors that contribute to the genesis of Eating Disorder (ED or Feeding and Eating Disorder FED) has recently focused on the study of microbiota. The term gut-brain axis refers to the bidirectional interaction between the intestinal microbiota and the CNS. The topic of the microbiota shows the overcoming of the ontological split between mind and body. The development of thought, and consequently of behavior, are closely connected to somatic structures capable of influencing and determining mental functions. The intestine-brain axis and the two-way communication between the two organs show as reductionist medical vision of the brain as the place of mental illness. In this sense, the microbiota is placed as an intermediate biological structure between the ego and the environment. From this point of view, the microbiota symbolizes the factor of the dual bidirectional communication between the Ego and the food environment understood as the "world", but it is also an expression of the collective unconscious in the body of the single person for its function of intermediation and integration between the singularity of the individual and the universality of his relational environment.The "conviviality" of eating together becomes a symbolic vehicle of being together with others not only on an emotional-relational level, but also on a biological level. The intestinal population, common to all the guests also in its composition, acts as a mediator between the personal unconscious and the collective unconscious.

[1] *Section of Psychiatry, Department of Medicine and Surgery, University of Perugia, Perugia, (PG), Italy*

Introduction

The etiology of Eating Disorder (ED or Feeding and Eating Disorders FED) is referredto as "multifactorial". So far, the main focus has been on psychological factors, which is why psychotherapy is the primary treatment method (Herman A et al. 2021). Interest in the identification of new factors that contribute to the genesis of these disorders has grown around the etiology of ED: research has recently focused on the study of microbiota (Carbone EA et al. 2020). The term microbiota indicates the set of microorganisms that populate the digestive tract, mostly in intestine. It's about over one thousand billion bacteria, viruses, fungi and protozoa with a total weight of about one and half kilograms which, communicating each other, act as if they were a single organism and perform important functions for human health. Sometimes, improperly, the term microbiome is used instead of microbiota, which exclusively indicates the genetic heritage (set of its genes) of the microbiota.Studying the microbiome is important, first of all, because it represents about 90% of the total number of genes, represented by the genes of the microbiota and the human genome; secondly, because it allows to know the structure of the microbiota, that is the microbes that make it up, in order to then evaluate the functions and study their metabolism. The part made up of bacteria is called bacteriota, that made up of viruses is called virota, that represented by fungi is called micota. However, when we talk about microbiota we generally mean the bacterial part of it, due to the greater ability of bacteria to metabolize (process and convert into other substances valuable for health) the product of digestion. Basically these deal with the final processing (fermentation) of carbohydrates and proteins from which short-chain fatty acids (SCFA), hydrogen, carbon dioxide, ammonia, amines, phenols and energy are produced. The diversity of microbes and the prevalence of some species over others depend on multiple host factors:

- *population to which it belongs;*
- *place where it lives;*
- *genetic heritage*
- *personal history, including mother's pregnancy;*
- *type of delivery and breastfeeding;*
- *diet;*
- *lifestyle.*

For a long time it was thought that, before, birth, the fetus was not colonized by microorganisms. Some studies, on the other hand, would seem to indicate that bacteria contained within the placenta can contribute to the formation of the microbiota and the body's defense system (immune system) of the unborn child. However, some compounds produced by maternal microbiota are thought to be more likely to influence the immune system of the fetus and newborn. In any case, it is now increasingly evident that the neonatal period and the first years of life, when the microbiota develops, represent a critical moment for the potential long-term implications of health and the emergence of some types of disease.

The microbiota changes with age and with the variation of the elements that influence it such as the environment and diet which, in the space of a single day, is able to temporarily change about 60% of its composition. The remaining 40% tend to remain stable, at least in the middle part of life. Instead, it tends to be unstable in the initial phase, when the maturation process underway,

and in the final phase, typical of advanced age, Also for this reason, these age groups are considered "fragile" and more exposed to risks. Man and the microorganisms that inhabit his intestine coexist establishing a relationship based on the exchange of mutual benefits. The former supplies the nutrients, while the latter perform physiological, metabolic and immunological functions essential for maintaining a state of physical and mental well-being. This well-being would seem to depend on the state of health of the microbiota measured by taking into account three factors:

- *rich diversity of microbe species present;*
- *relative numerical abundance of each species;*
- *ratiobetween beneficial and potentially harmful species (if they are more numerous than each other).*

In other words, a microbiota made up of different species of microbes is considered healthy when it is composed of a good number of units with a prevalence of those beneficial to humans and in balance with each other and with the intestine that host them.
Even vaginal birth is a fundamental occasion for the exchange of microbes between mother and newborn and favors the development of a microbiota rich in many different species. It is considered so much important that the possibility of contaminating the newborn by cesarean delivery with the mother's microbes by means of a swab is being considered. Caesarean delivery, on the other hand, would seem to impoverish this diversity and favor the prevalence of some bacteria such as Escherichia coli and Clostridium difficilis (potentially harmful) and the development (onset) of intestinal disease and others not strictly related to it such as, for example, allergies.
Even breastfeeding, by virtue of the mother-child exchange, represents an important stage in the formation of microbiota, due to the richness of the species (diversity) and the development of a good immune system in the newborn. A lack of contamination of the child by the mother with some bacterial species (for exampleBifidobacteria), or their reduction due to early antibiotic therapies, can determine an unbalanced maturation of the immune system.
This state of equilibrium is defined in scientific language as "eubiosis". In particular conditions it can break causing a process of alteration of the microbiota which leads to a state defined "dysbiosis", a condition found in many disease: EDs, obesity, some inflammatory bowel diseases, some immunological and metabolic diseases. Currently, numerous researches are aimed at trying to establish whether dysbiosis can be considered the cause or the consequence of numerous pathologies. The EDs produce a physiological imbalance that triggers "intestinal dysbiosis", i.e. alterations in the abundance and composition of the intestinal microbiota, which can cause negative effects on the health of the host. Through the gut-brain axis, psychological stress can cause disturbances to the normal state of the gut microbiota, which in turn can affect the central nervous system (CNS) and, consequently, cause changes in the host's mood and behavior (Herman A et al. 2021). Exposure to viral or bacterial infections has been linked to an increased risk of EDs development and several cases are reported in which the onset of Anorexia Nervosa (AN) occurred after an infection. It has been hypothesized that secondary Anorexia that occurs during infection is a result of a release of proinflammatory cytokines with activation of the immune system. The persistence of secondary Anorexia after infection could constitute a risk factor for the development of AN (Galmiche M et al. 2022).

The gut-brain axis can be altered by various factors such as diet, lifestyle, infections and antibiotic treatments. Diet alterations generate intestinal dysbiosis which influences immune system responses, inflammatory mechanisms, intestinal permeability, as well as the production of short chain fatty acids (SCFA) and neurotransmitters by the intestinal microbiota (Navarro-Tapia E et al. 2021). Diet seems to have an impact not only on the modification of the intestinal microbiota, facilitating dysbiosis, but also on its recovery in patients with EDs (Carbone EA et al. 2020). Recent studies indicated that patients with eating disorders, in particular Anorexia Nervosa (AN), Bulimia Nervosa (BN) and Binge Eating disorder (BED), show a specific profile of the intestinal microbiota and this imbalance can be partially restored after a single or multi-strain probiotic supplementation. One of the factors influencing EDs' pathophysiology is the gut microbiota composition due to the strong association between microbiota and brain function. The gut microbiota includes the phyla Firmicutes (including the genera Lactobacillus, Enterococcus and Clostridium) and Bacteroidetes (including the genus Bacteroides) as well as QActinobacteriaandProteobacteria (Navarro-Tapia E et al 2021). The two phyla Bacteroidetes and Firmicutes represent about 90% of the identified bacterial populations while the remaining 10% is mainly composed of Actinobacteria and Proteobacteria (Carbone EA et al. 2020). Bifidobacterium spp. and Lactobacillus spp. produce GABA, related to anxiety control; Enterococcus spp. Escherichia spp. Streptococcus spp. and Candida spp. produce serotonin, a neurotransmitter involved in mood regulation, as well as dopamine produced by Bacillus spp.. In generalm gram-negative bacteria produce bacterial lipopolysaccharides, involved in the regulation of food intake through the activation of enteroendocrine cells which express toll-like receptors (TLRs). An imbalance of these molecules can compromise eating behaviors and weight loss. Furthermore, disturbances in microbiota composition have been linked to the anxiety and depression typical of patients with AN, and psychological stress can lead to microbial translocations that increase intestinal inflammation (Terry SM et al. 2022).

The neural mechanisms altered in the EDs are mainly related to the reward circuitry, behavioral control and decision-making pathways. In AN and BN there is greater connectivity between the insula, orbitofrontal cortex, and ventral striatum, but less connectivity from the orbitofrontal cortex and amygdala to the hypothalamus. In BED, there is decreased activity in the ventromedial prefrontal cortex, inferior frontal gyrus, and insula, areas involved in self-regulation and impulse control. Furthermore, the alteration of the dopamine pathway gives an important contribution to the development of any EDs. Harm avoidance mechanisms related to serotonin receptor availability and dopamine receptor binding are also impaired in AN and BN (Navarro-Tapia E et al. 2021).

Gut-brain axis in eating disorders

The term gut-brain axis refers to the bidirectional interaction between the intestinal microbiota and the CNS.Intestinal bacteria affect CNS by secreting neurotransmitters such as noradrenaline, serotonin, melatonin, GABA, histamine, acetylcholine (Herman A et al. 2021). Furthermore, the gut microbial diversity is associated with the dysregulation of appetite due to ability to influence the intestinal satiety pathways (Navarro-Tapia E et al. 2021). The fermentation of indigestible carbohydrates (fibers and resistant starch) by the colon microbiota produces short-chain fatty acids (SCFAs), such as acetate, propionate, and butyrate, implicated on the maintenance of homeostasis, the regulation of appetite, and anti-inflammatory processes (Navarro-Tapia E et al. 2021).The levels of SCFAs represent the

indirect measurement of the microbial composition and are influenced by dysbiosis. It was observed that SCFAs were lower in stool samples of AN patients, especially in the AN-restricter subgroup, compared to the control group.The reduction of SCFAs in patients with AN is a consequence of the low abundance of Roseburia. A significant increase in both fecal acetate and butyrate levels during renourishment of AN patients and changed microbiota composition, especially increased Firmicutes, after weight regain were demonstrated. A beneficial role in appetite regulation as well as the involvement of SCFAs in energy homeostasis regulation has been suggested. The importance of SCFAs on appetite and energy metabolism suggests SCFA modulation as new nutritional target to prevent or counteract EDs (Carbone EA et al. 2020).

Modification in food intake may generate imbalance in microbial diversity (alpha diversity) with reduction of Firmicutes and increase of Bacteroides in the intestine (Seitz J et al. 2018). Recent studies observed that alpha diversity and fatty acid levels were lower in patients with AN (Carbone EA et al. 2020). Alpha diversity was lower during the phase of weight loss, resulting in a reduction of Firmicutes and SCFAs and increase of Bacteroides, Actinobacteria, Enterobacteriaceae, and Methanobrevibactersmithii. A re-established Firmicutes/Bacteroides (F/B) ratio and an increase of SCFAs levels were reported during renourishment and weight gain (Carbone EA et al. 2020). Moreover, alterations of gut microbiota decrease the intake of calories from the diet, altering the immunological response (Navarro-Tapia E et al. 2021).

The increase oflipopolysaccharides (LPS), endotoxin produced by gut bacteria activates innate immune system under dysbiosis. LPS also increase the permeability od blood-brain barrier, making cytokines have a larger impact on appetite regulation. (Herman et al. 2021). Endotoxins trigger the release of proinflammatory cytokine such as interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor-alpha (TNF-) (Seitz J et al. 2019). It is now largely accepted that peripheral inflammatory events may directly cause CNS inflammation. Circulating proinflammatory cytokines pass through blood-brain barrier activating microglia to release other proinflammatory cytokines (Na KS et al. 2014). Central changes in immune signaling can have significant impacts on a variety of brain functions, including feeding behavior and mood regulation (Butler MJ et al. 2021).

Lastly, recent studies demonstrate gut microbiota modulates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity, therefore its imbalance may produce abnormal levels of corticoid hormones promoting behavioral changes (Seitz J et al. 2019). Considering the role of gut microbiota in the modulation of neuronal circuits through gut-brain axis, analyzing microbial profiles in patients with EDs is vital. Knowing the changes in these patient's microbial population may help to develop new therapies based on microbiota modulation (Terry SM et al. 2022).

Furthermore, neuroendocrine and metabolic pathways mediate interactions between gut microbiota and CNS, regulating satiety hormones such as alpha-melanocite stimulating hormone (MSH) and hunger stimulating peptides originating from gastrointestinal tract (ghrelin, leptin e orexin) (Terry SM et al. 2022). Appetite-regulating neuropeptides play a role in the aetiology and course of EDs; appetite inhibiting peptides other than -MSH such as cholecystokinin (CCK), peptide tyrosine tyrosine (PYY), and appetite stimulants such as ghrelin and neuropeptide Y (NPY). These peptides are synthesized in the digestive tract and affect the hypothalamic centers responsible for maintaining the body's energy homeostasis. Fasting and binge cycles in BN may be the result of differences in the secretion of these proteins (Herman et al. 2021).

Composition of microbiota in eating disorders

The first studies in people with AN showed 11 new bacterial species classified in Firmicutes (Soleaferreamassiliensis, Stoquefichusmassiliensis, Doreamassiliensis, Holdemaniamassiliensis, Clostridium anorexicus, Clostridium anorexicamassiliense, Bacillus marseilloanorexicus), Bacteroidetes (Bacteroidestimonensis, Alistipesmarseilloanorexicus), and Actinobacteria (Streptomyces massiliensis, Blastococcusmassiliensis) and four new micro-eukaryote species (Tetratrichomonas sp., Aspergillus ruber, Penicilliumsolitum, and Cladosporiumbruhnei), respectively, in a single fecal sample, demonstrating an abnormal state in the intestinal tract of people with AN (Navarro-Tapia E et al. 2021). Recent studies conducted on populations affected with AN demonstrated a reduction of the total amount of bacteria in patients with AN. Moreover, Streptococcus, Lactobacillus plantarum and Roseburia, butyrate producers, Ruminococcus, carbohydrate fermenter, Ruminococcusand Clostridium, belonging to Firmicutes, were reduced with decreased acetate, propionate, and butyrate concentration in the feces (Terry SM et al. 2022). Propionate exhibited a positive correlation with insulin concentrations and with the relative depletion of the propionate producer Roseburiainulinivorans, whereas butyrate levels were negatively correlated with anxiety and depression. This may explain the reduced insulin levels and the increased anxiety in AN individuals (Navarro-Tapia E et al., 2021). Methan-producing Methanobrevibacterwas increased in AN compared with healthy controls. Methanobrevibactersmithii improves the efficiency of microbial fermentation, and its richness optimizes calorie extraction from a diet with very low calories content. The development of Methanobrevibacter in AN patients might be associated with an adaptive mechanism to optimize the absorption of a hypocaloric diet.The nutrient-deficient environment, together with a delayed colonic transit in AN patients, favors the increase of mucin-degrading microorganisms. This will contribute to a disrupted gut barrier and a chronic state of low-grade inflammation, exacerbating the disease. Therefore, the microbiota profile has been linked to gut inflammation and impaired structure of epithelial layer, as demonstrated by the increased levels of IL-6 found in AN patients and IL-6 and IL-1 in obese individuals. LPS also produces an increase in blood–brain barrier permeability with the elevation of plasma circulating cytokines responsible for the anorexigenic response (Terry SM et al. 2022).

Although there is an association between cytokine production and specific gut microbiota in a healthy population, more studies are needed in ED patients (Navarro-Tapia E et al. 2021). Changes in microbiota seem to be involved in appetite regulation mechanisms in BN too. Caseinolytic protease B (ClpB) produced by Enterobacteriaceae is, in fact, an antigen-mimetic of -MSH capable of triggering immune response. IgG autoantibodies against -MSH allow internalization of the IgG/ -MSH immunocomplex (Carbone EA et al. 2020), capable of activating the melanocortin system, particularly the MC4R receptor, involved in appetite regulation and eating behavior (Lucas N et al. 2019; Smitka K et al. 2021).

There is a lack of studies concerning BED. A similar mechanism, although opposite to the one already described in AN, was hypothesized due to the IgG reactivity to -MSH in overweight and obese patients. A recent study showed decreased levels of anti- -MSH antibodies in obese patients, while increased in individuals with AN and BN (Lucas N et al. 2019). Plasma concentrations of ClpB in patients with AN, BN, and BED were found higher compared to healthy controls (Carbone EA et al.

2020). BED is very often associated with numerous comorbidities, especially obesity, and patients with BED and obesity exhibited an unfavorable metabolic and inflammatory profile related to their characteristic eating behaviors.A diet rich in lipids can raise levels of Firmicutes and Proteobacteria and decrease levels of Bacteroides, thus leading to an increased F/B ratio.A lower alpha diversity has been demonstrated in gut microbiota in both underweight and obese patients, with a significant correlation with BDI score indicating greater levels of depression (Carbone EA et al. 2020).
Gut microbiota in obese patients has a specific composition and differs from obese individuals without BED. A cross-sectional study (Leyrolle Q et al. 2021) of a cohort of 101 obese patients showed a decrease of Akkermansia in obese patients with BED. Akkermansiamuniphila produces propionate, an important regulator of satiety and acetate and increased intestinal levels of several acylglycerols (2-OG, 2-arachidonylglycerol, and 2-palmitoyl glycerol) involved in the regulation of the inflammation and immunity reactions (Navarro-Tapia E et al. 2021).

A psychodynamic view of the microbiota

The topic of the microbiota shows the overcoming of the Platonic and Cartesian ontological split between mind and body. The development of thought, and consequently of behavior, are closely connected to somatic structures capable of influencing and determining mental functions. However, the microbiota shows the fragility of medical vision, which divides the body into organs with specific functions. The intestine-brain axis and the two-way communication between the two organs show as reductionist medical vision of the brain as the place of mental illness, which instead requires a holistic view of the soma. The biological alterations of mental illness are expressed in the whole body, of which being sick is an attribute. The famous Latin expression "Menssana in corporesano" (a healthy mind in a healthy body) taken from Juvenal's Satires becomes "a healthy mind is a healthy body". The body does not constitute the container but is a biological entity that finds ontic expression in the mind.
In this sense, the microbiota is placed as an intermediate biological structure between the ego and the environment. This concept enlarges the analytic notion of "Skin-Ego" introduced by Didier Anzieu. The skin constitutes the barrier that divides the internal and external environment, and symbolically constitutes the limit of the person, it delimits and contains individuality and the diffusion of identity. The microbiota, which covers the skin and mucous membranes, constitutes an entity that stands between the subject and the environment, between the skin and external reality. It composes a variegated structure that is not Ego, which is not made up of cells belonging strictly to the soma, but which lives symbiotically with the human body. It, therefore, makes the physical and theoretical limit between the Ego and the environment more nuanced.
Furthermore, the intestinal microbiota, as previously underlined, varies according to eating behavior and therefore constitutes an individual expression of "food environment". Food is a very broad and complex topic, which concerns nutrition, the intake of macro- and micro-nutrients, but also the relationship with own body, self-image, hedonia, the relationship with food and with other people, sociability. Very often in Western society the relationship with food is reduced to the simple organic component and to the correct intake of adequate quantities of nutrients. Although the nutritional component is fundamental in developing a valid relationship with food, nutrition includes several other components. First of all, the relationship with food reflects the relationship with pleasure and

the ability to value or limit the hedonic component, and therefore the drive component. Furthermore, food is sharing: the gesture of eating with others symbolizes the sharing of what feeds our body, and therefore of our essence. The etymology of the word "conviviality" is not "eating together", but cum vivere, "living together". In this sense, the refusal of food (both restrictive and elimination) becomes a refusal of the Other, which becomes the projection of an anorectic greed, which dries up the Identity of the Ego like the body. In Boris' vision the conception of the nervous anorexia is thought as determined by an intense greed (and therefore orality) projected onto the parents (to be understood as the reference figures). According to Selvini-Palazzoli, in nervous anorexia the body assumes the role of a bad introject of the mother-environment, and it has to be annihilated.
Anorexia (like hyperorality) therefore constitutes one of the modalities of counter-response toward each person's environment.
We can find the somato-psychic unity that the microbiota can represent in the exchange that takes place between mother and child during childbirth and breastfeeding. This exchange can be read in the Demeter-Persephone (Kore) myth, in which Gea (the jealous mother-earth of Demeter) allows Hades to capture Kore and take her away from her mother. Hades represents in this story the male principle in the underworld. Hearing her daughter's cries, Demeter rushes to look for her, but she cannot find her anywhere and "she suffers anguish and horror... that mother who surrounds with love her daughter, crushes her daughter in a deadly embrace, in a tremendous and continuous contradiction, and in the horror feeling that a young woman always feels, in a certain phase of her life, in the complex and varied relationship with her mother" (F. La Rosa 2006). Demeter's laments reach Olympus. The gods decree that the raped virgin can be returned to her mother on the condition that she has not eaten anything underground. Hades, having heard the verdict of the gods, forces a pomegranate seed into Persephone's mouth. Persephone is condemned to spend a third of the year underground while the rest of the time remains with her mother. Kore's abduction unleashes her negative aspect in Demeter. From the divinity of the harvest, she transforms into the divinity of vengeance and sterility, the Shadow of the feminine principle. Persephone offers herself to sacrifice, descending into the darkness of her father's masculinity. The archetypal model tells us that the woman has to separate from her mother and surrender to the masculine principle, through union with her own inner masculine. The risk she runs in both cases is that of being possessed by the Animus. The natural way of the feminine principle, through the body and the sense of transformation rites, is to recognize the girl as part of the cosmos. In the absence of rites, in the modern era, most women (but also men) are identified with the masculine principle and there is no room for feminine instincts. In this case, the masculine and the feminine are not authentic and therefore there cannot be a not-Self to which the feminine can surrender. (Jung 1934) Without this, the purpose of the action of Hades who kidnaps Kore and transforms her into Persephone is meaningless. "The woman is possessed by the Animus, a prisoner of an undifferentiated masculine, fierce against her own feminine nature" Jung, commenting on this myth in "The psychological aspects of Kore", writes: "Each mother contains her daughter and each daughter contains the mother… each woman extends back into the mother and forward into the daughter. This kind of experience gives to the individual a place and a meaning in the life of generations… at the same time the individual is freed from isolation and restored to wholeness." This is the cycle of nature.

The feminine principle Gea imposes on Demetra the kidnapping of her daughter so that the renewal and the reunion between old and new can take place.
From this point of view, the microbiota symbolizes the factor of the dual bidirectional communication between the Ego and the food environment understood as the "world", but it is also an expression of the collective unconscious in the body of the single person for its function of intermediation and integration between the singularity of the individual and the universality of his relational environment. The "conviviality" of eating together becomes a symbolic vehicle of being together with others not only on an emotional-relational level, but also on a biological level. The intestinal population, common to all the guests also in its composition, acts as a mediator between the personal unconscious and the collective unconscious.

Bibliografia

Butler MJ, Perrini AA, Eckel LA. (2021) The Role of the Gut Microbiome, Immunity, and Neuroinflammation in the Pathophysiology of Eating Disorders. Nutrients. 2021 Feb 3;13(2):500.

Carbone EA, D'Amato P, Vicchio G, De Fazio P, Segura-Garcia C. (2020) A systematic review on the role of microbiota in the pathogenesis and treatment of eating disorders. Eur Psychiatry. 2020 Dec 16; 64 (1):e2.

Galmiche M, Achamrah N, Déchelotte P, Ribet D, Breton J. (2022) Role of microbiota-gut-brain axis dysfunctions induced by infections in the onset of anorexia nervosa. Nutr Rev. 2022 Feb 10; 80(3):381-391.

Herman A, Bajaka A. (2021) The role of the intestinal microbiota in eating disorders - bulimia nervosa and binge eating disorder. Psychiatry Res. 2021 Jun; 300:113923

Jung C.G.: Gli archetipi e l' inconscio collettivo. 1934/1935 in Opere Vol. IX Bollati Boringhieri 1997.

Leyrolle Q, Cserjesi R, Mulders MDGH, Zamariola G, Hiel S, Gianfrancesco MA, Rodriguez J, Portheault D, Amadieu C, Leclercq S, Bindels LB, Neyrinck AM, Cani PD, Karkkainen O, Hanhineva K, Lanthier N, Trefois P, Paquot N, Cnop M, Thissen JP, Klein O, Luminet O, Delzenne NM. (2021) Specific gut microbial, biological, and psychiatric profiling related to binge eating disorders: A cross-sectional study in obese patients. ClinNutr. 2021 Apr; 40(4):2035-2044.

Lucas N, Legrand R, Bôle-Feysot C, Breton J, Coëffier M, Akkermann K, Järv A, Harro J, Déchelotte P, Fetissov SO. (2019) Immunoglobulin G modulation of the melanocortin 4 receptor signaling in obesity and eating disorders. Transl Psychiatry. 2019 Feb 12; 9(1):87.

Na KS, Jung HY, Kim YK. (2014) The role of pro-inflammatory cytokines in the neuroinflammation and neurogenesis of schizophrenia. ProgNeuropsychopharmacolBiol Psychiatry. 2014 Jan 3; 48:277-86. doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.10.022.

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. Int J Mol Sci. 2021 Feb 26; 22(5):2351.

Seitz J, Trinh S, Herpertz-Dahlmann B. (2019) The Microbiome and Eating Disorders. PsychiatrClin North Am. 2019 Mar; 42(1):93-103.

Smitka K, Prochazkova P, Roubalova R, Dvorak J, Papezova H, Hill M, Pokorny J, Kittnar O, Bilej M, Tlaskalova-Hogenova H. (2021) Current Aspects of the Role of Autoantibodies Directed Against Appetite-Regulating Hormones and the Gut Microbiome in Eating Disorders. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Apr 19;12:613983.

Terry SM, Barnett JA, Gibson DL. (2022) A critical analysis of eating disorders and the gut microbiome. J Eat Disord. 2022 Nov 3;10(1):154.