

SUPSI/DEASS

Corso di Formazione abbreviata per il conseguimento del
Bachelor in Cure Infermieristiche

**Il microbiota intestinale e la sua interazione con la salute
mentale: nuove prospettive di cura in ambito psichiatrico.**

Lavoro di Bachelor (Bachelor Thesis)

Autrice: Alessia Jemetta
Direttore di Tesi: Giorgio Tarabra

Luogo e data di consegna: Lugano 31 Dicembre 2022

ABSTRACT

La salute è un diritto fondamentale dell'essere umano ed è influenzabile da diversi determinanti uno tra questi la vulnerabilità dell'individuo nelle sue capacità al raggiungimento di una data e voluta salute personale.

La e persone che soffrono di disturbi psichiatrici sono più vulnerabili e rischiano di compromettere il loro stato di salute anche attraverso un'incorretta nutrizione.

La promozione della salute fa leva anche su una dieta alimentare equilibrata per il raggiungimento di uno stato di salute ottimale.

Il mio interesse ai cibi e alle bevande fermentate e la mia confrontazione alla disuguaglianza sociale nell'ambito psichiatrico in qui lavoro, hanno dato il via a questa ricerca nell'ambito della nutrition psychiatry con lo scopo di trovare i più aggiornati dati scientifici sul microbiota intestinale e la sua influenza sulla salute mentale.

La mia ricerca di studi scientifici è stata effettuata in svariate banche dati, sono stati utilizzati MeSH Terms specifici all'ambito psichiatrico e della microbiologia, dopo un'attenta lettura degli innumerevoli articoli trovati, sei di questi sono stati ritenuti nell'analisi da me effettuata.

I risultati hanno dimostrato che il microbiota intestinale, l'azione dei batteri che lo compongono sono capaci di comunicare con il cervello umano. Benefici a livello psichiatrico sono stati rilevati in pazienti con disturbo depressivo maggiore. Anche differenze e similitudini microbiotiche sono state osservate e in un ampio spettro di disturbi psichiatrici.

Il Microbiota intestinale è estremamente ampio e variato, la composizione dei microorganismi, la loro concentrazione in un determinato ambiente piuttosto che un altro resta però ancora un mistero così come la specifica funzione microbica.

Il macrocosmo dei microrganismi è un sistema complesso, come quello della salute mentale. Paralleli di complessità che motivano ad un cambiamento di paradigma nella valutazione dei disturbi mentali.

Indice

1. Introduzione

- 1.1 Motivazione pag. 5
- 1.2 Obiettivi pag. 6

2. Quadro teorico

- 2.1 Salute mentale pag. 6
- 2.2 Disturbo mentale pag. 7
- 2.3 Promozione della salute mentale pag. 7
- 2.4 Salute mentale e alimentazione pag. 8
- 2.5 Microbiota intestinale e il suo microbioma pag. 9
- 2.6 Asse microbiota-intestino–cervello pag. 10
- 2.7 Probiotici, Prebiotici e Postbiotici pag. 11

3. Metodologia

- 3.1 Metodo pag. 12
- 3.2 Quesito di ricerca pag. 13
- 3.3 Identificazione di studi rilevanti pag. 14
- 3.4 Schema PRISMA pag. 17

4. Revisione della letteratura

- 4.1 Analisi descrittiva pag. 17
- 4.2 Presentazione degli studi tramite tavola sinottica pag. 20
- 4.3 Discussione pag. 31

5. Conclusioni

pag. 32

8. Bibliografia

pag. 35

Tabelle

Diagramma di flusso	3-1	Revisione della letteratura
Tabella	3-2	PIO (Polit et al., 2020)
Diagramma di flusso	3-4	PRISMA (Polit et al., 2020)

Figure/Immagine

Immagine	2-3	Promozione della salute in Svizzera (Promozione della salute mentale, 2020)
Immagine	3-1	Componenti dell'EBP (https://libguides.murdoch.edu.au/nursing/ebp)
Immagine	2-6	Asse microbiota-intestino-cervello (Cryan et al., 2019)

1. Introduzione

1.1 Motivazione

Dall'estate 2018 lavoro nell'ambito della psichiatria ambulatoriale, questa mia scelta è andata maturando negli anni, un riconfermarsi dell'interesse personale nell'ambito della salute pubblica e nello specifico della salute mentale.

In qualità d'infermiera psichiatrica in un ambulatorio della città di Berna (*Ambulatorium Mitte*¹), applico i concetti del *Case Management*² (www.netzwerk-cm.ch) nella relazione terapeutica con le³ clienti.

Nei colloqui con le clienti promuovo la salute da un punto di vista olistico e valuto quindi anche le abitudini alimentari. Quest'ultime sono molto spesso malsane e hanno un'incidenza sull'insorgere di altri disturbi e patologie come l'insonnia, la fatica cronica, la stitichezza, il diabete, il colesterolo, l'ipertensione, l'acidità di stomaco etc. Le clienti dell'*Ambulatorium Mitte* dispongono di mezzi finanziari molto limitati, conoscenze culinarie e nutrizionali di base praticamente assenti e hanno un livello d'istruzione che può essere generalizzato in medio-basso (Pari opportunità e salute, 2018); questi determinanti influiscono sia sulla salute che su di un'alimentazione varia ed equilibrata. In qualità di promotrice della salute, è mia responsabilità informare attivamente sui benefici di un'alimentazione equilibrata e varia, che si rifà a principi nutrizionali di base (www.sge-ssn.ch), ma non solo. Sono da sempre interessata agli aspetti antropologici e culturali dell'alimentazione così come ai benefici terapeutici degli alimenti. In qualità di responsabile di un'attività terapeutica culinaria tra le clienti dell'ambulatorio in cui lavoro, mi sono interessata al tema degli alimenti fermentati⁴ e i loro benefici sul microbiota intestinale⁵ (Dinan et al., 2020), che ha anche la funzione di rinforzo e protezione del sistema immunitario (Dimidi et al., 2019). Ho prodotto e testato con interesse nella mia cucina kombucha, kefir, crauti, kimchi e lievito madre⁶.

1 *Ambulatorium Mitte*, Clinica Psichiatrica Universitaria UPD, Berna.

2 Nel *Case Management*, l'infermiera lavora sulla base di 4 funzioni fondamentali:

- *Gatekeeper*, promozione dell'accesso alle diverse prestazioni sociali e sanitarie
- *Broker*, intermediaria tra la cliente e il sistema d'aiuto socio-sanitario
- *Advocacy*, tutela degli interessi della cliente
- *Coaching*, sostegno, insegnamento, informazione attiva, empowerment verso e di cliente e entourage

3 Laddove vi sia indisponibilità della formulazione di genere neutro, ho deciso di utilizzare il genere femminile (Sabatini, 1987).

4 Le bevande e gli alimenti fermentati sono prodotti attraverso una crescita microbica controllata e la conversione dei componenti alimentari attraverso l'azione enzimatica (Dimidi et al., 2019).

5 Microbiota intestinale, comunemente chiamato flora intestinale, è l'insieme dei microorganismi presenti nell'intestino. Questa raccolta di microorganismi nell'adulto arriva a pesare fino a 1,5 kg. I microorganismi sono responsabili della produzione di molecole di primaria importanza per le funzioni cerebrali e il benessere psicologico (Dinan et al., 2020).

6 Kombucha : bevanda fermentata a base di tè nero zuccherato, originaria della Cina

Kefir : bevanda fermentata a base di latte, originaria del Caucaso

Crauti : alimento fermentato a base di cavolo, originario della Cina

Kimchi : alimento fermentato a base di verdure tra cui cavolo, rapa nera, scalogno, foglie di senape, aglio, zenzero, peperoncino, rafano ecc., originario della Corea

Pasta madre per il pane : pasta fermentata a base di farina, acqua e patate o uva secca. Fa da base alla lievitazione dell'impasto per il pane senza aggiunta di altri lieviti. Originaria del Medio Oriente e dell'Europa (Dimidi et al., 2019).

In concomitanza a questa parte pratica, ho visionato un documentario (*Bien nourrir son cerveau*, 2018) in cui le diverse ricercatrici hanno tentato di dimostrare se esistesse un legame tra quello che mangiamo, la qualità degli alimenti, la tipologia dei cibi consumati e la nostra psiche e in che modo il microbiota intestinale influisse sul nostro umore, sul nostro modo di pensare, di percepire la realtà e sul nostro equilibrio psicofisico. Questo è stato il punto di partenza di questa mia ricerca. La mia curiosità si è risvegliata e ho subito fatto un parallelo con il mio ambito professionale pensando ai possibili benefici per le persone affette da disturbi mentali con cui lavoro. Mi sono quindi chiesta se anche nell'area clinica infermieristica vi fosse un interesse all'azione microbica sulla psiche, possibili nuove prospettive di cura per generare salute nell'ambito psichiatrico in cui lavoro.

1.2 Obiettivi

Il lavoro di revisione della letteratura che segue ha l'intento di individuare le informazioni più recenti nel campo della salute mentale in relazione a quello dell'alimentazione. Si prefigge di:

- valutare la relazione esistente tra i disturbi mentali e il microbiota intestinale
- evidenziare il tipo di disturbi mentali e/o patologie psichiatriche che sono motivo di studio nella relazione *pancia-mente*
- rilevare le potenziali implicazioni terapeutiche al fine di promuovere la salute mentale nel mio ambito lavorativo, l'ambito psichiatrico.

2. Quadro teorico

2.1 Salute mentale

La salute mentale fa parte integrante della salute e del benessere così come descritta dall'Organizzazione Mondiale della Salute (OMS) "la salute è uno stato di totale benessere fisico, mentale e sociale e non semplicemente assenza di malattie o infermità". Si presenta anche come "uno stato di benessere in cui una persona può realizzare il proprio potenziale, superando le normali sollecitazioni della vita, svolgendo un lavoro produttivo e contribuendo alla vita della propria comunità" (*Troubles mentaux*, 2022).

Il concetto di salute è andato trasformandosi dall'Antichità fino ai nostri giorni; fu proprio l'OMS nel suo statuto del 1948 ad introdurre il cambiamento di prospettiva nel definire la salute passando dal concetto bio-medico a quello bio-psico-sociale. Il concetto di salute è cresciuto in complessità aggiungendo la dimensione ecologica della salute, da intendersi come protezione dello stato di salute a fronte di rischi che l'ambiente manifesta e arrivare infine al concetto salutogenico sintetizzato nella Carta di Ottawa⁷ la quale dichiara come attraverso la promozione della salute sia possibile esercitare un maggior controllo sulla propria salute e migliorarla (Simonelli & Simonelli, 2010).

La salute ricordiamolo, è un diritto fondamentale dell'essere umano ed è influenzabile da diversi determinanti (*Plan d'action global pour la santé mentale 2013-2030*, 2022).

⁷ La Carta di Ottawa è il risultato del primo Congresso internazionale per la promozione della salute tenutosi per l'appunto ad Ottawa nel 1986 (www.wikipedia.org).

I determinanti di salute sono divisibili in risorse interne e risorse esterne all'individuo e sono categorizzati in:

- **fattori individuali**, che comprendono le componenti genetiche e organiche, quelle psicologiche, comportamentali e relazionali;
- **fattori famigliari**, che includono il tipo di struttura, ruolo e funzioni del nucleo familiare di appartenenza;
- **fattori socio-economici**, quali stato sociale, reddito, istruzione, accesso e adeguatezza delle cure sanitarie, occupazione e condizioni di lavoro, attività ricreative, igienicità delle abitazioni;
- **fattori culturali**, quali conoscenze e tradizioni ad impatto sulla salute, il genere e altre rappresentazioni sociali, abitudini sanitarie, abitudini alimentari, influenze dei mass media, stili di vita socialmente praticati, orientamenti sessuali;
- **fattori ambientali**, quali inquinanti atmosferici e acustici, qualità dell'acqua, rifiuti chimici e nucleari, deforestazione, esiti di processi industriali, catastrofi;
- **nella struttura della società**, comprendente leggi, normative, sistema contributivo, struttura sanitaria pubblica, sistemi scolastici, tipologia di attività produttive, forma di governo, disponibilità di lavoro, qualità sociale, accesso alle informazioni, presenza di reti di sostegno e solidarietà.

Un elevato controllo sui determinanti di salute sommato ad un'elevata autonomia nella gestione della propria salute, permettono il raggiungimento dello stato di salute desiderato dall'individuo.

2.2 Disturbo mentale

I disturbi mentali vengono classificati e diagnosticati attraverso due Sistemi riconosciuti a livello internazionale: la Classificazione Internazionale delle Malattie (ICD-11) e il Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM-5) dell'Associazione Americana di Psichiatria. Entrambi stabiliscono dei criteri vincolanti per determinare la soglia a partire dalla quale un disturbo mentale deve essere considerato un disturbo patologico (La santé psychique en Suisse, 2020).

Nel 2019 una persona su otto nel mondo ha presentato un disturbo mentale; i disturbi di tipo ansioso e quelli di tipo depressivo sono stati i più comuni. Le persone esposte a condizioni difficili, quali la povertà, la violenza, l'handicap e le inuguaglianze, sono maggiormente vulnerabili e corrono un rischio maggiore di sviluppare nel corso della loro vita un disturbo mentale (Plan d'action global pour la santé mentale 2013-2030, 2022).

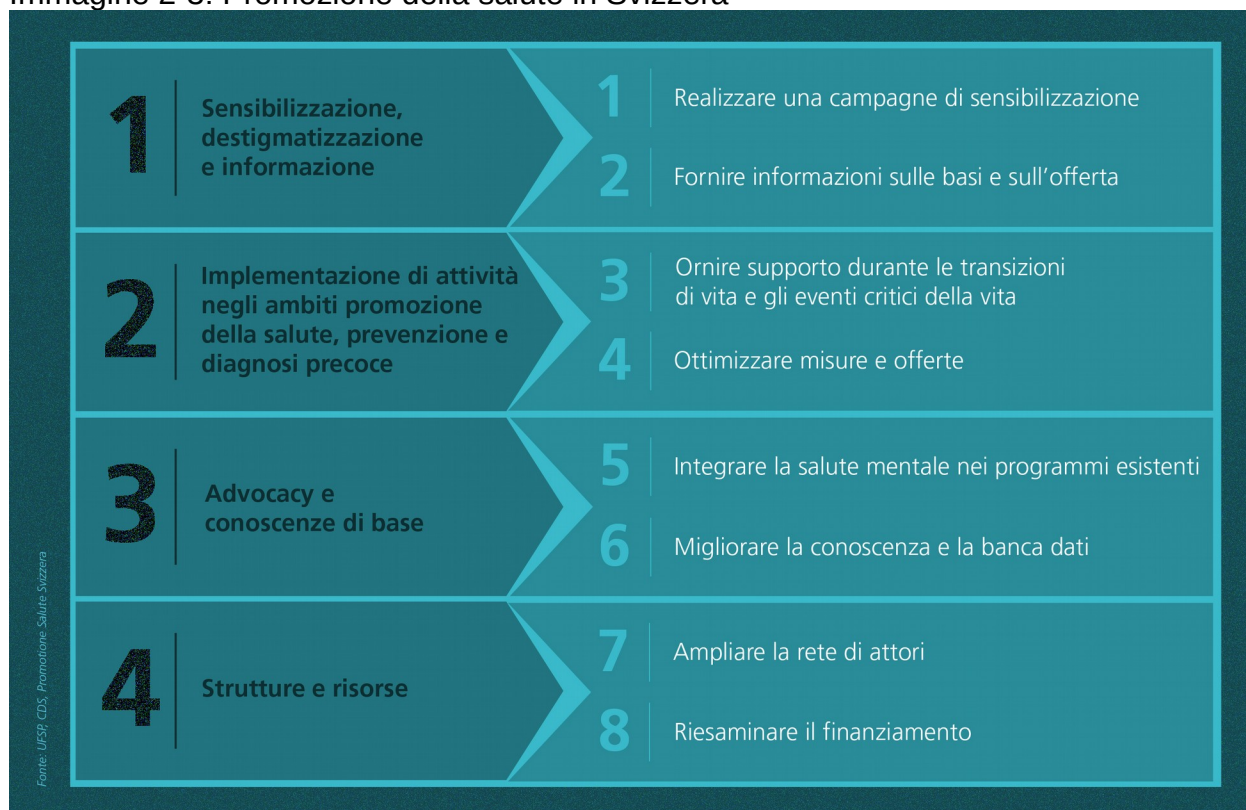
2.3 Promozione della salute mentale

Dall'ultima inchiesta dell'Ufficio federale di statistica sulle dimensioni della salute in Svizzera risulta che l'80% della popolazione si dichiara felice, e solamente un 3% si sente abbattuta o depressa. Malgrado ciò il 15% della popolazione presenta dei sintomi di disturbo mentale. La depressione è il disturbo mentale più comune (Santé – Statistique de poche, 2022).

Il Consiglio Federale ha adottato nel 2016 il rapporto *Provvedimenti previsti nel settore della salute mentale in Svizzera*, che prevede otto misure suddivise in quattro aree

d'intervento al fine di porre condizioni di equità sociale per il raggiungimento del massimo livello di salute possibile (Promozione della salute mentale, 2020):

Immagine 2-3: Promozione della salute in Svizzera



A livello nazionale vi è coordinazione tra programmi, strategie e servizi, al fine di trarre vantaggio dai numerosi punti di sovrapposizione esistenti con altre problematiche di salute. Ne è un esempio la Strategia Malattie non trasmissibili (MNT), nella quale i disturbi mentali rientrano nella categoria delle sette MNT più comuni. Tra i cinque fattori di protezione delle MNT vi è un'alimentazione varia ed equilibrata (Prevenzione delle malattie non trasmissibili, 2022).

È importante sottolineare come gli stessi determinanti che agiscono sulla salute e sulla salute mentale, agiscono anche su di un'alimentazione varia ed equilibrata. A loro volta la salute mentale e l'alimentazione interagiscono tra di loro influenzandosi a vicenda in un continuo interagire su più livelli. In altre parole, esiste una relazione circolare-retroattiva⁸ tipica dei sistemi complessi come quello della salute.

2.4 Salute mentale e alimentazione

Un'interesse nel comprendere l'interazione tra salute mentale e nutrizione viene evidenziata dalle molte ricerche che negli ultimi dieci anni si sono sviluppate attorno al tema del microbiota e del microbioma⁹ intestinale (Bastiaanssen et al., 2019). Diversi

8 Relazione circolare-retroattiva (Simonelli & Simonelli, 2010).

9 Microbioma intestinale: è il patrimonio genetico del microbiota.

studi hanno mostrato una forte correlazione tra una dieta sana e un senso di benessere, altri studi hanno invece indagato la relazione tra nutrizione e salute mentale (Adan et al., 2019). Partendo dal presupposto che i disturbi mentali siano collegati a disfunzioni del microbioma intestinale (Firth et al., 2019) e che la dieta alimentare influenzi il microbiota umano dalla tenera età alla vecchiaia, alcuni studiosi si chiedono se interventi sulla dieta alimentare potrebbero avere il potenziale di modulare sintomi psichiatrici (Oriach et al., 2016). Si è aperto un nuovo campo di ricerca chiamata *Nutrition Psychiatry* con l'obiettivo d'identificare i componenti nutritivi necessari al mantenimento della salute mentale (Adan et al., 2019).

Anche in Svizzera vengono portati avanti studi nel campo della *Nutrition Psychiatry*; la Clinica Psichiatrica Universitaria (UPK) di Basilea, grazie al sostegno finanziario del Fondo nazionale Svizzero alla ricerca di 2,6 milioni di Franchi, sta effettuando una serie di studi in sinergia con altri istituti di ricerca universitari Europei, per capire se in futuro sarà possibile curare le malattie mentali attraverso un cambiamento della dieta, la somministrazione di microrganismi (probiotici) o addirittura uno scambio di batteri intestinali, tramite il trasferimento del microbioma (www.upk.ch).

2.5 Microbiota intestinale e il suo microbioma

Il microbiota umano è il termine usato per indicare i trilioni (1 000 000 elevato alla terza) di microrganismi che vivono in noi e su di noi. La maggiorparte dei microrganismi è presente nel tratto intestinale, nel colon, dove sono presenti ceppi¹⁰ batterici, funghi e virus. La colonizzazione batterica dell'intestino inizia alla nascita e continua per tutta la vita, con notevoli cambiamenti specifici a seconda dell'età (Probiotics in food, 2006).

Il patrimonio genetico di tutto il complesso dei microrganismi presenti nel microbiota è detto microbioma. Il microbioma è considerato la parte variabile del nostro genoma, in grado di adattarsi all'ambiente esterno.

L'analisi del microbiota avviene attraverso tecnologie avanzate. Vi è la valutazione di immagini cerebrali combinate con misure neuropsicologiche al fine di chiarire il possibile ruolo del microbiota intestinale sulla funzione cerebrale.

Le tecniche per misurare il microbioma si rifanno alla bioinformatica e cioè allo studio di fenomeni biologici attraverso degli algoritmi. Infatti l'enorme numero di dati che scaturiscono dall'analisi del microbiota devono essere elaborate attraverso scale e metriche multidimensionali.

Il sequenziamento del microbioma avviene attraverso due tecniche: sequenziamento 16S e sequenziamento *shotgun* dell'intero genoma. La seconda tecnica di sequenziamento è più complessa e più costosa, ma permette di fornire una risoluzione a livello di ceppo sia dell'abbondanza microbica che della capacità funzionale del microbiota. È importante sottolineare che le informazioni scaturite dal sequenziamento del microbioma, danno un'immagine di una parte del tutto e mai un conteggio assoluto dei microrganismi. Quindi per valutare tra loro diversi campioni di microbioma viene utilizzata l'abbondanza relativa di una data specie in una determinata area del microbiota. Un'altra importante unità di quantificazione utilizzata è la diversità del microbioma la quale si suddivide in due principali categorie. La diversità ALFA descrive la diversità (eterogeneità) all'interno di un campione e la diversità BETA descrive la diversità tra campioni di microbiota.

10 Il ceppo batterico, sinonimo colonia batterica, è un insieme di batteri della stessa specie.

Questo complesso ecosistema microbico è un challenge per i ricercatori, i quali devono essere molto accurati nella raccolta dei dati al fine di minimizzare le ulteriori complesse e numerose variabili che influenzano l'essere umano e vanno poi a modificare i campioni e i risultati (Cryan et al., 2019)

L'analisi del microbioma ha lo scopo di determinarne la composizione e la funzione, diverse collaborazioni di ricerca a livello internazionale (*Human Microbiome Project, MetaHIT, American Gut Project*) hanno indagato la diversità del microbioma al fine di determinarne l'impatto sullo stato di salute e malattia (Evrensel et al., 2015).

2.6 Asse microbiota-intestino-cervello

L'asse microbiota-intestino-cervello, è una connessione bidirezionale tra microbiota intestinale e sistema nervoso centrale. Lo scambio di informazioni avviene a livello neuronale, endocrino e immunologico. Ad avere un ruolo significativo è il sistema nervoso enterico che con le sue innumerevoli innervazioni viscerali, raccoglie informazioni dall'intestino che poi invia attraverso il nervo vago al cervello. Vi è poi una comunicazione tra microbi intestinali i quali stimolano precisi metaboliti e il rilascio di altrettanti precisi ormoni, veicolando ulteriori informazioni per il cervello. Non da ultima avviene anche una comunicazione attraverso le cellule del sistema immunitario, presenti in grande quantità nel tratto gastro-intestinale, e i trilioni di microbi che abitano l'intestino. Attraverso la comunicazione sopracitata, il microbiota ha la capacità di modulare la psiche e il comportamento umano. Esso agisce, e a sua volta subisce una retroazione da fattori quali alimentazione, fattori congenitali, fattori ambientali, fattori socioeconomici, esercizio fisico, medicinali e dal tipo di nascita (per via vaginale o per taglio cesareo).

Capire il processo comunicativo dell'asse microbiota-intestino-cervello e sapere quali e quanti sono i microrganismi che giocano un ruolo primario negli stati di salute e malattia è di enorme importanza per la ricerca scientifica. Un potenziale enorme di nuove conoscenze sulla fisiopatologia di vari disturbi nei quali il microbiota è coinvolto. Una parte di questi è riportata nell'immagine sottostante.

Immagine 2-6: Asse microbiota-intestino-cervello

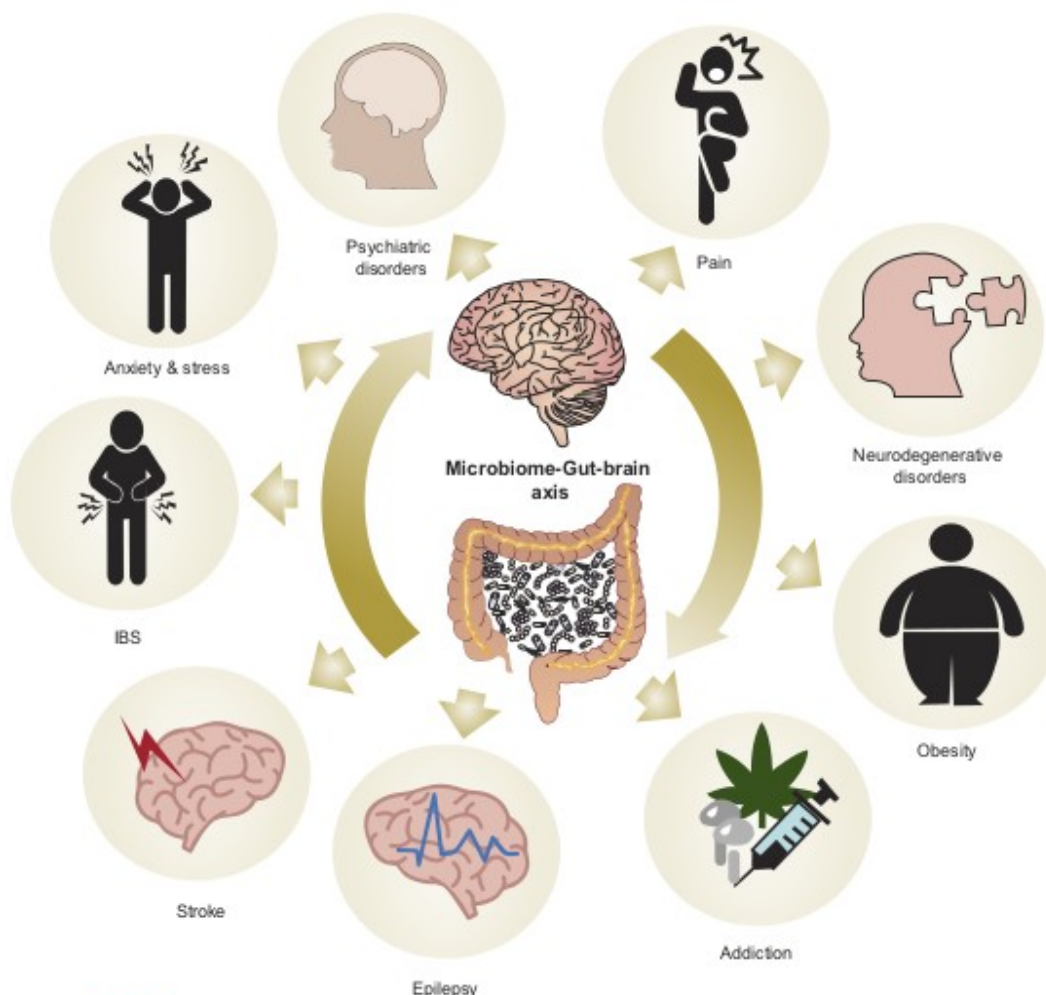


FIGURE 6. An outline illustrating the variety of disease and disease processes the microbiota are currently implicated in; examples include psychiatric and neurodegenerative disorders, pain, stress, irritable bowel syndrome (IBS), stroke, addiction, and obesity.

2.7 Probiotici, prebiotici e postbiotici

Il termine probiotico tradotto letteralmente significa "per la vita", è attualmente utilizzato per indicare i batteri associati ad effetti benefici per l'essere umano. La ricerca nel settore dei probiotici ha permesso una selezione e una caratterizzazione di colture probiotiche specifiche e benefiche all'essere umano (Probiotics in food, 2006).

Il prebiotico è un substrato che viene utilizzato selettivamente dai microrganismi dell'ospite e che conferisce un beneficio alla salute. Una delle principali classi di prebiotici è la fibra alimentare. La fibra è una sostanza alimentare non digeribile per l'uomo, che assunta in quantità adeguata, favorisce selettivamente la crescita e l'attività di uno o più batteri già presenti nel tratto intestinale o assunti insieme al prebiotico (www.salute.gov.it). Una diminuzione dell'assunzione di prebiotici, influisce sull'incidenza di malattie infiammatorie, obesità, sindrome metabolica e ansia (Cryan et al., 2019).

I postbiotici sono i prodotti metabolici di alcuni ceppi prebiotici. Si tratta di sostanze che vanno ad agire in maniera indiretta sui tessuti dell'organismo ospite e/o su altri ceppi batterici contribuendo in questo modo a veicolare gli effetti positivi dei probiotici stessi. Solo alcuni batteri sono capaci di attività postbiotica la quale a sua volta veicola effetti antinfiammatori sulla mucosa intestinale (www.progettomicrobiomaitaliano.org). Gli alimenti e le bevande fermentate contengono microbi vivi, differiscono però dai probiotici per mancanza di conoscenze scientifiche sulla composizione microbica e sui benefici sulla salute (Dimidi et al., 2019).

3. Metodologia

3.1 Metodo

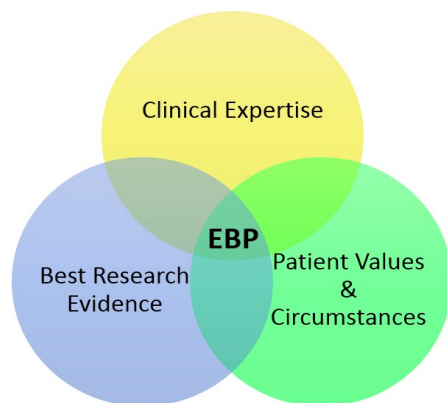
Nella storia dell'infermieristica, la ricerca infermieristica viene attribuita già a Florence Nightingale e al suo lavoro di analisi delle cause di morbidità e mortalità presso i soldati nella guerra di Crimea, era il 1850. Dopo una battuta d'arresto, la ricerca infermieristica ritrova vigore agli inizi del 1900 e si sviluppa fino a diventare parte integrante di una strategia di risoluzione dei problemi clinici chiamata *Evidence Based Practice*¹¹-EBP. Il movimento dell'EBP trova le sue origini nel campo della medicina e dell'epidemiologia degli anni '90 e si sviluppa per dare risposte, a quesiti clinici, basate sulle evidenze scientifiche e non sulle competenze e conoscenze derivanti dalle tradizioni o dalle opinioni di esperti.

L'EBP si fonda su tre aspetti:

1. il ragionamento clinico (*clinical expertise*),
2. le preferenze della paziente e i rispettivi determinanti (*patient values & circumstances*),
3. le migliori evidenze scientifiche (*best research evidence*).

Ed è proprio la RICERCA delle migliori evidenze scientifiche ad avere un ruolo primario nella professione infermieristica.

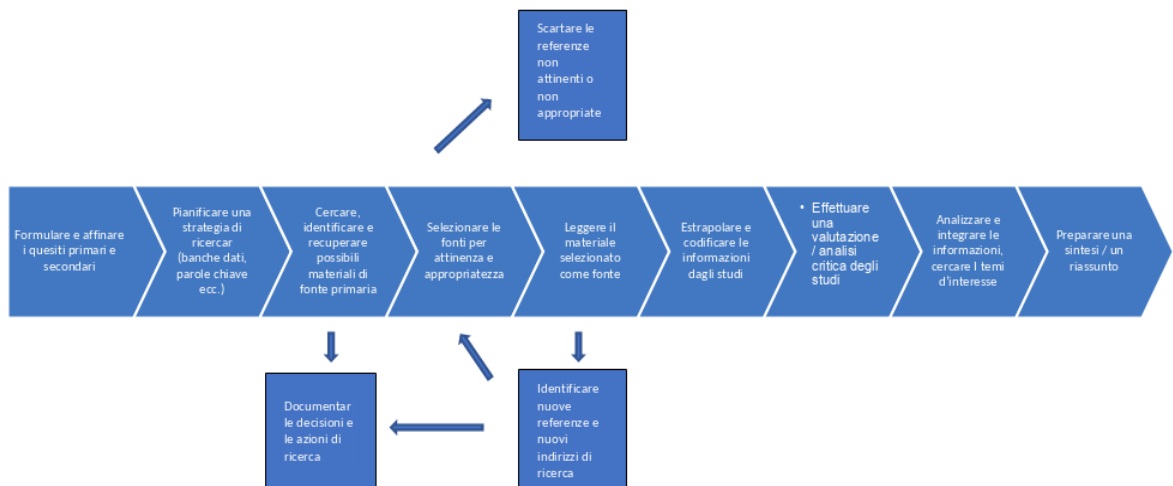
Immagine 3.1: Componenti dell'EBP



Il processo di revisione narrativa della letteratura è stato guidato dal diagramma di flusso sottostante (Saiani & Brugnolli, 2010).

Diagramma di flusso 3-1: Revisione della letteratura

11 In italiano tradotto in *pratica basata sulle evidenze o prove d'efficacia*.



Ho convertito il mio quesito iniziale in una domanda clinica, al fine di trovare risposta nelle evidenze scientifiche. Alla base del mio quesito vi è un *knowledge-focused triggers* (Polit et al., 2020), ciò sta a significare che la mia ricerca scaturisce dalla necessità primaria di acquisire nuove conoscenze nel campo della *nutrition psychiatry* e poi in un secondo momento di applicarle al mio contesto lavorativo. Non vi è quindi la necessità di rispondere ad un preciso problema clinico.

La revisione della letteratura da me effettuata è di tipo narrativo, vale a dire un riassunto dello stato dell'arte di una determinata tematica da me scelta e da me appiata secondo il mio interesse. Si differenzia dalla revisione sistematica in quanto non rispetta regole standardizzate. Tuttavia vi è una base metodologica di ricerca infermieristica (Polit et al., 2020) che si rifà all'EBP utilizzando banche dati per la ricerca della letteratura scientifica, alla ricerca delle migliori evidenze con l'aiuto di ben definiti criteri di inclusione ed esclusione. L'intento è che questa revisione sia il più possibile esaustiva.

3.2 Quesito di ricerca

Il quesito di ricerca è stato da me modificato rispetto a quello proposto nel progetto lavoro di Bachelor. Su consiglio del mio tutor ho deciso di non restringere la mia ricerca alla rilevanza del microbiota su dei disturbi mentali specifici, ma di valutare l'interazione in modo generale nell'ambito dei disturbi mentali, anche definiti disturbi psichiatrici.

Nell'indagine da me condotta, il ruolo e le competenze infermieristiche vengono esercitate nell'ambito della promozione della salute mentale e più precisamente nell'ampliamento, nella divulgazione e nella facilitazione all'accesso per le persone con disturbi psichiatrici di conoscenze scientifiche nell'ambito della *nutrition psychiatry* e di nuovi possibili trattamenti nella gestione dei disturbi psichiatrici.

Il lavoro di revisione della letteratura che segue, ha l'intento di individuare le informazioni scientifiche più recenti e rilevanti per rispondere al quesito di ricerca seguente:

In persone affette da disturbi psichiatrici, qual'è l'effetto del microbiota intestinale sulla salute mentale?

Quali le prospettive nell'ambito della promozione della salute mentale?

Il quesito di ricerca è stato concettualizzato attraverso tre componenti dell'acronimo PIO, vedi in Tabella 3-2: PIO (Polit et al., 2020).

P = POPOLAZIONE	Maggiorenni con disturbi psichici
I = INTERVENTO / INFLUENZA	Azione del microbiota intestinale
O = OUTCOME / ESITO	Parametri psichiatrici misurabili e non misurabili

In questa revisione della letteratura di tipo qualitativo, in qui vado a valutare che tipo di effetto ha l'intervento del microbiota intestinale, non si applica un metodo di confronto (C). La domanda di ricerca è quindi stata concettualizzato nelle tre componenti P, I e O.

3.3 Identificazione di studi rilevanti

Attraverso la letteratura utilizzata per il progetto del Lavoro di Bachelor, ho estrapolato le parole chiave inerenti il mio quesito. La lista delle parole chiave si è ampliata a pari passo con l'analisi della letteratura scientifica trovata. Parallelamente le parole chiave sono state introdotte nelle banche dati al fine di estrapolare i termini MeSH (*Medical Subject Headings*¹²).

Parole chiave utilizzate : *psychiatric patient, psychiatric disorders, psychiatric nursing, preventive psychiatry, community psychiatry, community nurse, mental health, mental disorders ; microbiota, microbiome, gastric microbiota, gastric microbiome, gut, gut microbiota, gut microbiome, gut-brain axis ; nutrition psychiatry, nurse, nursing, psychiatric nursing.*

Termini MeSH utilizzati : *psychiatryc patients, psychiatric disorders, social behavior disorders, mental patient, mental disorders, behavioral and mental disorders, mental disease, mental health ; microbiota, microbiome, microflora, gut microbiota, intestine flora, brain-gut axis, gastrointestinal transit, gastrointestinal microbiome, nutrition psychiatry ; nursing, nurse, psychiatric nursing, ambulatory care nursing, community mental health nursing, community health nursing, public health nursing, nursing ; wellbeing, well-being, well being, quality of life, wellness, health, positive affect.*

Le banche dati utilizzate per la ricerca sono state le seguenti:

- UpToDate
- The Cochrane Library
- PubMed
- Cinahl Complete (EBSCO)
- OVID

¹² *Medical Subject Headings*, tradotto dall'inglese significa *titoli a soggetto medico*. I titoli, le parole chiave, vengono utilizzate per indicizzare gli articoli nella banca dati Medline (Polit et al., 2020).

La ricerca in UpToDate ha avuto come obiettivo quello di ricercare una sintesi sul tema da me trattato (purtroppo non ha dato esito positivo); la banca dati PubMed (Medline) è stata utilizzata poiché racchiude il maggior numero di studi nel campo biomedico dando accesso agli abstract di tutti gli articoli ; Cochrane è la banca dati che racchiude il maggior numero di revisioni sistematiche in campo sanitario ; Cinahl è la banca dati di riferimento per le scienze infermieristiche e OVID è la banca dati inerente all'ambito psichiatrico.

La banca dati Cochrane utilizza gli stessi MeSH Terms che PubMed (Medline); per quel che riguarda Cinahl e Ovid entrambe utilizzano una mappatura, una catalogazione diversa.

Le stringhe di ricerca sono state da me composte con termini MeSH combinati tra loro con gli operatori booleani AND e OR.

Qui di seguito sono riportate le stringhe di ricerca utilizzate:

- (microbiota OR microbiome OR gut-brain axis OR intestinal microbiome OR gut) AND (mental disease OR mental disorders OR psychiatric patients OR mental disease OR mental health) AND (nursing OR psychiatric nursing)
- (mental health OR mental disorders OR psychiatric nursing) AND (microbiota OR brain-gut axis)
- (microbiome OR microbiota) AND (mental health)
- (microbiome OR microbiota) AND (mental disease)
- (microbiota OR microbiome OR gut microbiota) AND (mental health OR mental illness OR psychiatric disorders OR psychiatric illness) AND (wellbeing OR well-being or well being)
- (microbiota OR microbiome OR gut microbiota) AND (mental health OR mental illness OR mental disorder OR psychiatric illness OR psychiatric disorder) AND (wellbeing OR well-being OR well being OR quality of life OR wellness OR health OR positive affect OR mental health)
- (microbiota OR microbiome OR gut microbiota) AND (mental health OR mental illness OR mental disorder OR psychiatric illness OR psychiatric disorder) AND (nurse OR nurses OR nursing)
- (Mental Health [Mesh] OR Psychiatric Nursing [Mesh]) AND (Microbiota [Mesh] OR Brain-Gut Axis [Mesh]) AND Mental Disorders [Mesh]
- (mental health) AND (microbiota) AND (well-being)
- (microbiota [MeSH Terms] OR microbiota [Text Word]) AND (health promotion [MeSH Terms] OR health promotion[Text Word])
- (mental health) AND (microbiota) AND (health promotion)

Le pubblicazioni sono state valutate per la rilevanza rispetto al quesito di ricerca iniziale. I criteri di inclusione sono stati i seguenti :

- studio primario quantitativo o qualitativo in cui vi sia un legame con l'area psichiatrica e/o della promozione della salute mentale e/o del nursing psichiatrico
- intervento legato al microbiota e/o al microbioma
- studio su un campione umano e maggiorenne
- studio condotto tra il 2013 e il 2022

- revisioni sistematiche della letteratura, meta analisi e studi randomizzati controllati
- articolo *Full-Text*¹³

I criteri di esclusione sono stati i seguenti :

- studio non riconducibile all'area psichiatrica e/o della salute mentale e/o del nursing psichiatrico
- campione di studio non umano
- campione di studio minorenni
- studio effettuato prima del 2013
- studi in una lingua che non sia italiano, francese, tedesco o inglese
- tutti gli articoli che non sono rilevanti per rispondere al quesito di ricerca

Per ogni ricerca eseguita ho sempre selezionato nei filtri dei motori di ricerca delle diverse banche dati *Full-Text* e il periodo temporale da me indicato nei criteri di inclusione ed esclusione. Ho inoltre preso in considerazione la *Level Of Evidence LOE Scale* (Polit et al., 2020), cioè la scala delle evidenze scientifiche focalizzando la mia ricerca sui primi due livelli della scala. Al primo livello troviamo revisioni sistematiche della letteratura e meta-analisi di studi randomizzati controllati (RCT), al secondo livello troviamo RCT. Ho quindi selezionato come filtri *meta-analysis*, *systematic review* e *randomized control trial* (RCT).

Ho effettuato un secondo ciclo di ricerca della letteratura, utilizzando le stesse stringhe di ricerca ho questa volta deselezionato *Full-Text*, *meta-analysis*, *systematic review* e *randomized control trial*. Ho mantenuto il periodo temporale da me indicato nei criteri di inclusione ed esclusione. Così facendo ho trovato anche degli articoli inerenti l'ambito infermieristico e/o redatti da infermiere.

Due altre opzioni di ricerca di articoli sono state utilizzate : ricerca bibliografica di articoli scritti e/o co-scritti da un autore rinomato in questo ambito di ricerca (John F. Cryan) e articoli citati in tre articoli chiave.

Queste tre opzioni di ricerca mi hanno portata a trovare 24 articoli, nessuno dei quali però è stato ritenuto nell'analisi finale.

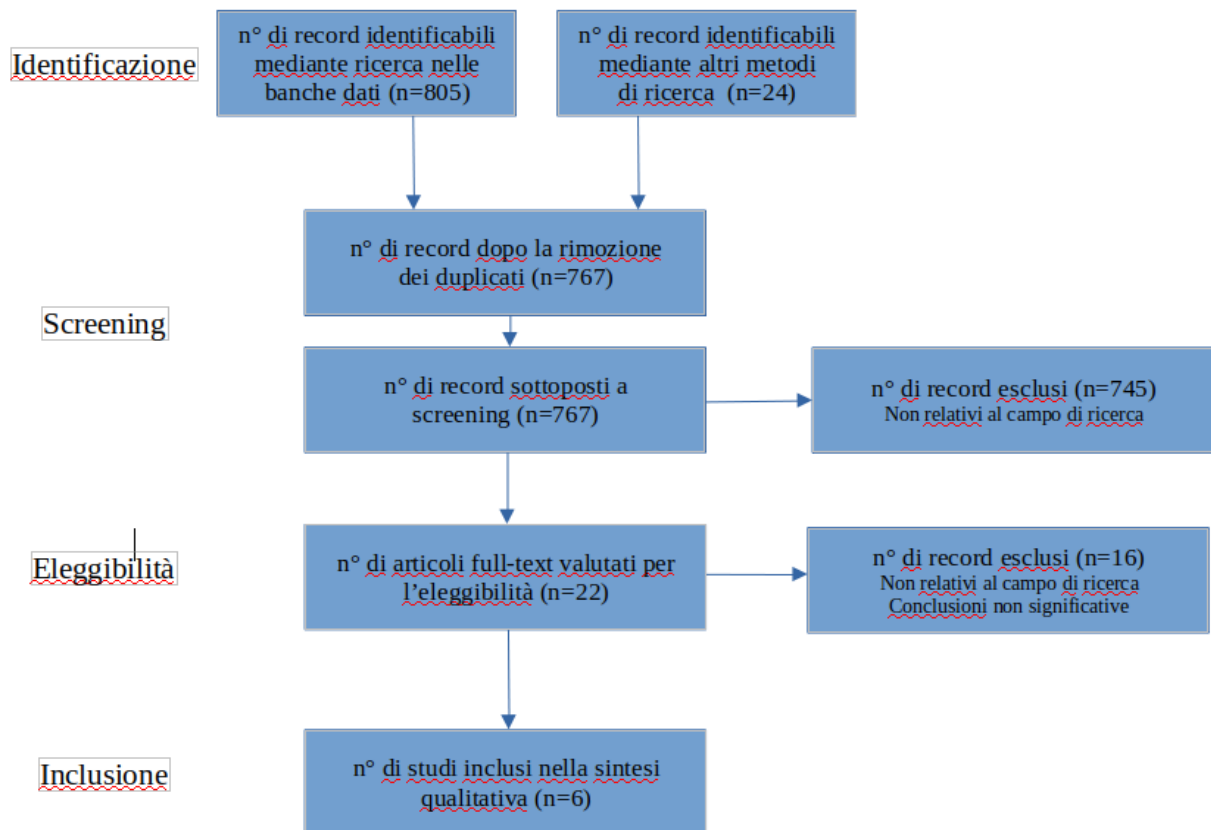
Gli articoli selezionati, dopo lettura dell'*abstract*, valutazione dei criteri di inclusione ed esclusione e pertinenza con la domanda di ricerca sono stati in totale 22, dopo una lettura a testo completo, 6 di questi sono stati ritenuti ammissibili per questa revisione della letteratura di tipo narrativo.

Gli articoli selezionati sono molto diversi tra loro, approcciano il tema partendo dal microbiota e andando ad esplorare anche il microbioma, spaziando da un campione ristretto ad un campionamento dieci volte maggiore, portando così complementarietà alla tematica indagata.

13 Articolo di letteratura reperibile su internet, a cui il lettore può accedere nella sua integralità gratuitamente.

3.4 Diagramma di flusso PRISMA¹⁴

Diagramma di flusso 3-4: PRISMA



4. REVISIONE DELLA LETTERATURA

4.1 Analisi descrittiva

Lo studio di Schaub et al. (2022) è il primo studio randomizzato controllato che cerca di determinare se l'assunzione di probiotici a dosaggio elevato e su un breve periodo, possa diminuire i sintomi depressivi valutando anche i cambiamenti microbici intestinali e neurali nei pazienti affetti da disturbo depressivo maggiore. Hanno partecipato allo studio in doppio cieco portandolo a termine 47 pazienti con episodi depressivi in corso. Una parte dei pazienti ha assunto un integratore probiotico e l'altra parte un placebo per una durata di 31 giorni. Come esito primario è stata utilizzata la scala di valutazione della depressione di Hamilton. La profilatura quantitativa del microbioma e le immagini neurologiche sono state utilizzate per rilevare i cambiamenti del microbiota lungo l'asse intestino-cervello. I dati raccolti hanno dimostrato che un trattamento probiotico aggiuntivo migliora i sintomi depressivi e influisce sul mantenimento della diversità microbica. Lo studio evidenzia il ruolo dell'asse microbiota-intestino-cervello nel

¹⁴ Il diagramma di flusso PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) illustra il flusso di informazioni attraverso le diverse fasi di una revisione sistematica della letteratura (Polit et al., 2020).

disturbo depressivo maggiore e sottolinea il potenziale di questo tipo di approccio terapeutico quale terapia accessibile, pragmatica e non stigmatizzante nella cura del disturbo depressivo maggiore.

Lo studio di Le Morvan de Sequeira et al. (2022) propone uno sguardo sul tema degli effetti di un'assunzione di probiotici (prebiotici e postbiotici) sul benessere psicologico, sulla sintomatologia psichiatrica come depressione, ansia e disagio psichico e sulla funzione del sistema nervoso centrale.

La ricerca si basa sul presupposto che il microbiota intestinale influisce sulla funzione del sistema nervoso centrale attraverso l'asse microbiota-intestino-cervello ; grazie all'analisi e alla sintesi di 30 studi RCT viene valutata la pertinenza di un'assunzione di probiotici sul miglioramento della salute mentale.

I risultati trovati a livello qualitativo mostrano che non vi è nessun beneficio nell'assunzione di probiotici. A livello quantitativo vi è un leggero beneficio nell'assunzione di probiotici per chi soffre di stress, depressione e disturbi mentali. Non è chiaro in quale quantità, con che frequenza e in che forma (singola o multi ceppo) in futuro i probiotici dovranno essere somministrati affinché vi sia un miglioramento più netto. Ulteriori studi al riguardo sono necessari.

Lo studio di McGuinness et al. (2022) è la più ampia revisione sistematica della letteratura finora condotta sulla composizione del microbiota intestinale nelle seguenti patologie psichiatriche : disturbo depressivo maggiore, disturbo bipolare e schizofrenia. La composizione del microbiota intestinale tra i vari disturbi psichiatrici è stata esplorata, nel tentativo di delucidare potenziali punti in comune.

La sintesi degli studi identificati, in totale 44, non fornisce alcuna prova di discriminazione tra i casi di disturbo mentale e i controlli sani in base alla ricchezza e all'uniformità del loro microbiota intestinale. L'analisi mette in luce differenze consistenti nella composizione complessiva del microbiota intestinale tra casi e controlli all'interno di ciascuna categoria di disturbo mentale. Per la prima volta emerge grazie a questo studio che gli individui appartenenti a ciascuna categoria di disturbo mentale hanno presentato una composizione del microbiota intestinale più simile tra loro rispetto alla composizione osservata negli individui dei gruppi di controllo cosiddetti "sani". Ciò è forse dovuto al gran numero di studi inclusi nella revisione i quali hanno mostrato una sostanziale eterogeneità metodologica. Ulteriori ricerche che utilizzano nuovi strumenti di valutazione e linee guida solide sono necessarie per migliorare la nostra comprensione del ruolo del microbiota intestinale sulla salute mentale.

Lo studio di Nikolova et al. (2021) si pone come obiettivo quello di condurre una revisione a ombrello¹⁵ e aggiornata, sulla base di meta-analisi e revisioni sistematiche che indagano le alterazioni del microbiota intestinale in popolazioni psichiatriche generali adulte. Segue un confronto intra e inter-diagnostico. Sono stati inclusi 59 studi caso-controllo che hanno valutato la diversità e l'abbondanza dei microbi intestinali in popolazioni adulte con disturbo depressivo maggiore, disturbo bipolare, psicosi e schizofrenia, disturbo ansioso, disturbo ossessivo compulsivo, disturbo alimentare,

15 *Umbrella Review*, anche detta *overview of reviews*, cioè una revisione sistematica che integra i risultati di più revisioni sistematiche (Polit et al., 2020).

disturbo dello spettro autistico, disturbo da deficit dell'attenzione e da iperattività, disturbo da stress post traumatico. È stata riscontrata una diminuzione della ricchezza microbica nei pazienti rispetto agli individui nei gruppi di controllo, significativa solamente nei pazienti con disturbi bipolari. Non è stata trovata nessuna specificità microbica legata ad un determinato disturbo. È stato invece riscontrato un modello transdiagnostico comune del microbiota nel disturbo depressivo maggiore, nel disturbo bipolare, nelle psicosi e nella schizofrenia, e nell'ansia.

Lo studio di Chen et al. (2021) ha come obiettivo primario quello di confrontare il microbiota intestinale in pazienti con un disturbo psichiatrico quale disturbo depressivo maggiore, disturbo bipolare, schizofrenia, disturbo ansioso, disturbo ossessivo compulsivo, disturbo alimentare, disturbo dello spettro autistico, disturbo da deficit dell'attenzione e da iperattività, disturbo da stress post traumatico, disturbo da tic con un gruppo di controllo formato da individui cosiddetti "sani". L'analisi effettuata su 69 studi identificati, ha mostrato che la composizione del microbiota intestinale differiva tra individui con disturbi psichiatrici e controlli sani. In generale lo studio del microbiota intestinale nei disturbi psichiatrici è caratterizzato da una coesione minima e da poche repliche affidabili, ciò riflette in parte la fase di sviluppo del campo di studio.

Lo studio di Nguyen et al. (2019) indaga la composizione del microbioma intestinale in popolazioni con gravi disturbi mentali quali schizofrenia, disturbi schizoaffettivi e disturbi bipolari. Sedici articoli sono stati inclusi in questa analisi sistematica della letteratura che porta uno sguardo sul potenziale terapeutico del microbiota. Tutti gli studi analizzati hanno riportato alterazioni del microbioma intestinale in pazienti con grave disturbo mentale rispetto ai gruppi di confronto « sani ». La diversità nell'abbondanza di taxa¹⁶ è stata riscontrata negli studi con soggetto persone affette da schizofrenia, tuttavia vi sono discrepanze significative nella differenziazione e nella specificità dei taxa nei vari studi analizzati. Caratteristiche cliniche positive sono state evidenziate da una diminuzione di *Ruminococcaceae* e *Faecalibacterium* nei pazienti con disturbo bipolare e un'abbondanza di *Ruminococcaceae* generalizzata a tutti e tre i gruppi di disturbi mentali. Un peggioramento clinico è stato associato ad un aumento dei batteri acido lattici. È stata trovata una limitata evidenza sull'efficacia di probiotici e prebiotici sulla composizione del microbioma in pazienti affetti dai disturbi mentali sopracitati. L'analisi di Nguyen et al. rivela un bisogno di unificazione degli standard metodologici al fine di fare chiarezza tra i dati raccolti e promuovere uno scambio dei dati al fine di far avanzare la ricerca in questo campo molto promettente della biomedicina.

16 Termine utilizzato nelle scienze biologiche e anche in ambito biomedico, significa un raggruppamento sistematico degli esseri viventi aspecifico, di qualsiasi rango come per esempio specie, genere, famiglia ecc. ecc. (www.treccani.it).

4.2 Presentazione degli studi tramite tavola sinottica

ARTICOLO	DISEGNO DELLO STUDIO	POPOLAZIONE COINVOLTA	TIPO DI CAMPIONAMENTO E STRUMENTI DI RACCOLTA DATI	OUTCOME INDAGATI E OBIETTIVI DI RICERCA	RISULTATI	COMMENTI (pro e contro dello studio)
<p>2022 Schaub et al. Svizzera Clinica psichiatrica universitaria di Basilea Dati raccolti tra marzo 2017 e gennaio 2020</p> <p>Clinial, gut microbial and neural effects of a probiotic add-on therapy in depressed patients : a randomized controlled trial</p>	<p>Studio randomizzato controllato a doppio cieco</p> <p>Assegnazione in modo casuale ai due gruppi di studio Gruppo 1 assunzione di probiotici Gruppo 2 assunzione di placebo</p>	<p>Pazienti affetti da disturbo depressivo maggiore in corso</p> <p>Criteri di inclusione : ->7 sulla Scala di valutazione della depressione di Hamilton (depressione media) -maggioresni -nessun cambiamento recente nel trattamento antidepressivo usuale</p>	<p>47 pazienti</p> <p>Valutazione di riferimento effettuata tramite : -dati clinici e demografici -immagini cerebrali -raccolta di materiale fecale</p> <p>Durata dell'intervento 31 giorni Valutazione prima, subito dopo e a quattro settimane dall'inizio dell'intervento, follow-up otto settimane dopo l'inizio dell'intervento</p> <p>Scala di valutazione della</p>	<p>Obiettivo dello studio : esplorare gli effetti di un'assunzione ad alto dosaggio e per breve termine di probiotici sulla composizione del microbiota intestinale e sulla struttura e funzione del cervello</p> <p>Ipotesi : i probiotici migliorano i sintomi depressivi subito dopo un intervento di 4 settimane e che l'effetto perdura per altre 4 settimane dall'intervento</p>	<p>Lo studio ha dimostrato che un'integrazione di probiotici porta beneficio a pazienti affetti da disturbo depressivo maggiore, ma solamente in un sottocampione con elevata compliance</p> <p>La polifarmacologia del campione analizzato non ha influito negativamente sui risultati dello studio</p> <p>L'ipotesi non è stata validata, ma è stato rivelato che i probiotici</p>	<p>Forza dello studio : prima investigazione effettuata con campione con disturbo depressivo maggiore inerente gli effetti di un'assunzione di probiotici su sintomi, composizione del microbiota e specifici marcatori cerebrali</p> <p>Limitazione dello studio : campionamento troppo piccolo</p> <p>Sviluppi futuri : indagare gli effetti dei probiotici su</p>

			<p>depressione di Hamilton</p> <p>Test per valutare l'impatto emotivo a livello cerebrale con aggiunta di immagini da risonanza magnetica</p> <p>Estrazione del DNA da materiale fecale, estrazione della sequenza RNA e classificazione dei microrganismi microbici</p>		<p>mantengono la diversità e la ricchezza del microbioma</p> <p>Anche a livello cerebrale non sono stati rilevati dati interessanti</p>	<p>singoli medicinali antidepressivi, valutare gli effetti comportamentali su un periodo temporale più ampio</p>
<p>2022 Le Morvan de Sequeira et al. Germania Ospedale Universitario di Tübingen, dipartimento di medicina psicosomatica e di psicoterapia</p> <p>Effect of probiotics on psychiatric</p>	<p>Meta-analisi di 54 studi randomizzati controllati a doppio cieco con gruppo di controllo placebo</p> <p>Dei 54 studi RCT, 30 eleggibili nella meta-analisi</p> <p>Valutazione qualitativa e quantitativa degli studi</p>	<p>54 studi</p> <p>Criteri di inclusione :</p> <ul style="list-style-type: none"> -maggiorenni -gruppo di controllo con placebo a doppio cieco 	<p>Campionamento totale di 4449 partecipanti</p> <p>Ricerca di studi in tre banche dati</p> <ul style="list-style-type: none"> -PubMed -Web of Science -Cochrane Library <p>Studi condotti in Asia, Europa e Oceania</p>	<p>Obiettivo dello studio :</p> <p>ricercare gli effetti di un trattamento a base di probiotici su</p> <ul style="list-style-type: none"> -benessere psicologico (umore e stress) -sintomi psichiatrici (ansia, depressione, disagio psichico) -funzioni del sistema nervoso 	<p>A livello qualitativo non sono state rilevate differenze tra il gruppo che ha assunto probiotici rispetto al gruppo di controllo con placebo</p> <p>Umore e stress : a livello qualitativo nessuna differenza rilevata tra i due gruppi, a</p>	<p>Forza dello studio :</p> <p>la sua metodologia in accordo con le linee guida PRISMA</p> <p>Per garantire omogeneità sono stati inclusi nello studio solamente RCT con adulti che hanno assunto prebiotici</p>

<p>symptoms and central nervous system functions in human health and disease : a systematic review and meta-analysis</p>			<p>Durata dell'assunzione di probiotico dalle 3 alle 24 settimane</p> <p>Forma galenica del preparato probiotico :</p> <ul style="list-style-type: none"> -polvere -liquido -capsula -pastiglia o pillola <p>Tra 1 e 4 assunzioni giornaliere di preparato probiotico</p> <p>Analisi di preparato probiotico a singolo e a multi ceppo batterico</p> <p>Studi classificati in sei categorie :</p> <ul style="list-style-type: none"> -probiotici e depressione -probiotici e ansia -probiotici e stress -probiotici e funzione cognitiva -probiotici e salute 	<p>centrale</p>	<p>livello quantitativo il placebo è risultato leggermente favorevole per l'umore e i probiotici per lo stress, quindi il benessere psicologico a questo livello non è stato influenzato</p> <p>Ansia, depressione e disagio psichico: a livello qualitativo nessuna differenza rilevata tra i due gruppi, a livello quantitativo nessuna differenza rilevata per gli studi su persone con stati d'ansia, leggero miglioramento per chi soffre di depressione e disturbi mentali</p> <p>Le funzioni del sistema nervoso centrale sono</p>	<p>o postbiotici</p> <p>Laddove c'era troppa eterogeneità è stata effettuata un'analisi in sottogruppi</p> <p>I dati sono stati riportati a livello qualitativo e quantitativo</p>
---	--	--	--	-----------------	---	--

			<p>mentale e umore -probiotici e funzioni del sistema nervoso centrale</p> <p>Applicazione (ai sei gruppi) di un modello a effetti casuali per studi a gruppi paralleli</p> <p>Rappresentazione grafica e valutazione dell'eterogeneità tramite rappresentazione grafica (forest plot)</p>		<p>state modificate dall'assunzione di probiotici, monitorizzazione effettuata per EEG e immagini cerebrali Risultati promettenti, tuttavia non validati dato il ristretto numero di studi effettuati fin'ora</p> <p>I probiotici e i loro taxa necessitano di ulteriori investigazioni così da poter applicare un dato taxa ad uno specifico disturbo mentale</p>	
<p>2022 McGuinness et al. Australia Istituto per la salute psichica e fisica, Clinical Translation ; Centro di ricerca Food&Mood, scuola di medicina e salute</p>	<p>Revisione sistematica della letteratura, studi randomizzati controllati con gruppo di controllo « sano »</p>	<p>44 studi 24 inerenti il disturbo di depressione maggiore, 7 inerenti il disturbo bipolare e 15 inerenti schizofrenia</p> <p>Criteri di</p>	<p>Campionamento totale 2510 casi psichiatrici e 2407 casi di controllo</p> <p>Disturbo di depressione maggiore, campionamento degli studi da 20 a 293 partecipanti</p>	<p>Obiettivo dello studio : -sintetizzare i risultati degli studi che valutano eventuali differenze in eterogeneità e tassonomia del microbiota intestinale tra i</p>	<p>Nessuna evidenza trovata di discriminazione tra i casi di disturbi mentali e i controlli sani in base alla ricchezza e all'uniformità del microbiota intestinale</p>	<p>Forza dello studio : valutazione della composizione del microbiota intestinale in più disturbi mentali con l'obiettivo di sintetizzare le evidenze per trovare punti in</p>

<p>di Barwon ; Università Deakin</p> <p>A systematic review of gut microbiota composition in observational studies of major depressive disorder, bipolar disorder and schizophrenia</p>		<p>inclusione :</p> <ul style="list-style-type: none"> -revisione di pari -full-text -pubblicazione in lingua inglese - studio di tipo osservazionale, studio trasversale, studio caso-controllo, studio di coorte prospettico e retrospettivo o studio di intervento con dati di base -maggiorenni -persone con una diagnosi psichiatrica di disturbo depressivo maggiore, disturbo bipolare o schizofrenia -dati sulla composizione del microbiota intestinale 	<p>Disturbo bipolare, campionamento degli studi da 46 a 340 partecipanti</p> <p>Schizofrenia, campionamento degli studi tra 26 e 214 partecipanti</p> <p>Utilizzazione delle linee guida PRISMA</p> <p>Ricerca di studi in banche dati</p> <ul style="list-style-type: none"> -PubMed -Embase -CINAHL Central -PsycINFO 	<p>partecipanti con disturbi mentali e i casi controllo « sani » in ciascun disturbo</p> <ul style="list-style-type: none"> -identificare eventuali concordanze nelle differenze compositive del microbiota intestinale nei vari disturbi -considerare il significato funzionale delle differenze compositive identificate mettendole in relazione ai processi fisiopatologici coinvolti in questi gravi disturbi mentali 	<p>Riduzione della ricchezza osservata solo nei disturbi bipolari. Ricerche limitate nell'ambito della composizione del microbiota intestinale nel disturbo bipolare.</p> <p>Presenza di una composizione del microbiota intestinale simile nei soggetti con disturbi mentali rispetto alla composizione osservata negli individui dei gruppi di controllo cosiddetti "sani"</p> <p>Identificazione di tre generi batterici abbondanti in modo differenziato nei casi rispetto ai controlli in tutti e tre i disturbi mentali</p> <p><i>(Eggerthella, Lactobacillus e</i></p>	<p>comune o le differenze tra i disturbi</p> <p>Limitazione dello studio : dati trasversali che non possono dedurre la causalità né tenere conto delle variazioni temporali del microbioma intestinale</p> <p>sovrarappresentazione di studi condotti in Cina</p> <p>focus ridotto alla catalogazione dei gruppi di batteri presenti nel microbiota intestinale</p> <p>grande eterogeneità tra i dati raccolti e differenze metodologiche tra gli studi, ciò non ha potuto</p>
--	--	---	---	---	---	--

					<i>Coprococcus</i>)	sostenere l'attuazione di una meta-analisi da parte dell'autore Sviluppi futuri : armonizzazione della metodologia e sviluppo di nuovi strumenti e linee guida per ottenere coerenza e riproducibilità nella ricerca
2021 Nikolova et al. Regno Unito Centro per i disordini affettivi, istituto di psichiatria, psicologia e neuroscienze, King's Kollege di Londra Perturbation in gut microbiota composition in psychiatric disorders a review and meta-analysis	Revisione a ombrello di precedenti revisioni sistematiche della letteratura e meta-analisi Gruppo di controllo « sano » Valutazione qualitativa e quantitativa di 59 studi	59 studi Adulti diagnosticati con disturbo depressivo maggiore, disturbo bipolare, psicosi e schizofrenia, disturbo ansioso, disturbo ossessivo compulsivo, disturbo alimentare, disturbo dello spettro autistico, disturbo da deficit dell'attenzione e	Campionamento totale 2643 pazienti e 2336 casi di controllo Studi condotti in Asia (Asia dell'Est), Occidente (Europa) e Africa (Sud-Africa) Ricerca di studi in banche dati -Cochrane Library -PubMed -Embase -PsycINFO Utilizzazione delle	Obiettivo dello studio : -valutare le perturbazioni del microbiota intestinale in uno spettro di disturbi psichiatrici definito -valutare la riproducibilità e la specificità di potenziali biomarcatori del microbiota intestinale -valutare la composizione del microbiota intestinale e non la sua funzionalità	È stata osservata una maggiore ampiezza e complessità della disorganizzazione microbica in alcuni disturbi psichiatrici rispetto ad altri Non è stata trovata nessuna specificità microbica legata ad un determinato disturbo È stato evidenziato che alcuni disturbi	Forza dello studio : revisione a ombrello Limitazione dello studio : -dati insufficienti per la valutazione del disturbo ossessivo-compulsivo, disturbo da stress post traumatico e disturbo ansioso -nessuno studio comprendente disturbo dello spettro autistico in adulti

		<p>da iperattività, disturbo da stress post traumatico</p> <p>Criteri di inclusione :</p> <ul style="list-style-type: none"> -revisioni sistematiche e meta-analisi -studi umani -data di pubblicazione dal 2005 in avanti -disegno dello studio:osservazionale caso-controllo -analisi del microbiota intestinale e descrizione di misure di diversità e di diversità di abbondanza microbionica -campionamento adulto e affetto da uno dei disturbi psichiatrici sopracitato 	<p>linee guida PRISMA per revisioni sistematiche e meta-analisi, e delle linee guida Cochrane per le revisioni a ombrello</p>		<p>condividono modelli simili di cambiamenti microbici (arricchimento del genere <i>Eggerthella</i> in disturbo depressivo maggiore, disturbo bipolare e psicosi e schizofrenia ; diminuzione sistematica del genere <i>Faecalibacterium</i> e <i>Coprococcus</i>)</p> <p>È stato notato che mentre la ricchezza del microbiota intestinale nei pazienti affetti da disturbo psichiatrico è in qualche modo compromessa (diminuzione rispetto ai gruppi di controllo), la diversità è complessivamente</p>	<ul style="list-style-type: none"> -solamente uno studio per il disturbo da deficit dell'attenzione e da iperattività -fattori confondenti clinici e demografici (regione geografica / alimentazione e assunzione di farmaci psichiatrici) -popolazioni di paesi a basso e medio reddito sottorappresentati e negli studi -marcate differenze metodologiche, difficoltà di calcolo della forza degli studi <p>Sviluppi futuri : attenta considerazione degli effetti dei principali fattori confondenti, come i farmaci psichiatrici e la</p>
--	--	--	---	--	---	---

					e preservata	dieta
<p>2021 Chen et al. Svezia Dipartimento di neuroscienze cliniche ; Centro di ricerca psichiatrica ; Istituto Karolinska e servizio di assistenza sanitaria di Stoccolma</p> <p>Gut microbiota in psychiatric disorders : a systematic review</p>	<p>Revisione sistematica della letteratura, studi osservazionali con gruppo di controllo « sano »</p>	<p>69 studi</p> <p>Adulti i quali soffrono di un disturbo psichiatrico quale :</p> <p>disturbo depressivo maggiore, disturbo bipolare, schizofrenia, disturbo ansioso, disturbo ossessivo compulsivo, disturbo alimentare, disturbo dello spettro autistico, disturbo da deficit dell'attenzione e da iperattività, disturbo da stress post traumatico, tics</p> <p>Criteria di inclusione :</p> <p>-studio umano -studio in lingua inglese</p>	<p>Campionamento totale di 2880 casi</p> <p>Studi condotti in Europa, USA e Cina</p> <p>Ricerca di studi in banche dati</p> <p>-Medline -Embase -Cochrane -Web of Science -PsycINFO</p> <p>Utilizzazione delle linee guida PRISMA</p>	<p>Obiettivo dello studio :</p> <p>-confrontare e valutare eventuali differenze nel microbiota intestinale di pazienti con disturbi psichiatrici rispetto ai casi controllo « sani »</p> <p>-sintetizzare i risultati degli studi che valutano differenze in eterogeneità e tassonomia del microbiota intestinale tra i partecipanti con disturbi mentali e i casi controllo « sani » in ciascun disturbo psichiatrico</p> <p>-identificare eventuali concordanze nelle differenze compositive del microbiota intestinale nei vari</p>	<p>Nessuna differenza significativa nella diversità media delle specie presenti in un campione, tra pazienti con disturbi psichiatrici e controlli sani</p> <p>Diminuzione della diversità solamente in pazienti con disturbo alimentare (anoressia)</p> <p>Diversità di abbondanza microbica tra casi psichiatrici e casi controllo « sani »</p> <p>Diminuzione dell'abbondanza di specie microbiche quali <i>Roseburia</i> e <i>Faecalibacterium</i> (produttrici di butirrato) e</p>	<p>Forza dello studio : valutazione della composizione del microbiota intestinale in un'ampia gamma di disturbi psichiatrici</p> <p>Limitazione dello studio : differenze metodologiche tra gli studi con conseguente difficoltà di calcolo della potenza dello studio</p> <p>Sviluppi futuri : condivisione dei dati in un database a libero accesso e raccolta di dati longitudinali</p> <p>È necessaria una maggiore collaborazione tra psichiatri e</p>

		<p>-studio di tipo osservazionale caso-controllo o studio trasversale o studio di coorte con gruppo di controllo « sano »</p> <p>-studio che utilizza la tecnica di analisi genomica <i>high-throughput</i></p> <p>-analisi del microbiota intestinale e descrizione di misure di diversità e di diversità di abbondanza microbica</p> <p>-campionamento adulto e affetto da uno dei disturbi psichiatrici sopracitato</p>		disturbi psichiatrici	aumento dell'abbondanza di <i>Bifidobacterium</i> nei casi con disturbo psichiatrico	microbiologi
<p>2019 Nguyen et al. Stati Uniti d'America Dipartimento di psichiatria, Università della California di San Diego</p>	<p>Revisione sistematica della letteratura, studi di coorte trasversali, studi longitudinali Gruppo di controllo « sano »</p>	<p>16 studi</p> <p>Adulti i quali soffrono di un disturbo psichiatrico quale : schizofrenia o disturbo</p>	<p>Studi condotti in USA, Europa e Asia</p> <p>Ricerca di studi in banche dati -PubMed -PsycINFO -Embase</p>	<p>Sintesi delle più recenti evidenze sulla composizione del microbioma intestinale nelle malattie psichiatriche quali schizofrenia,</p>	<p>Tutti gli studi revisionati hanno mostrato alterazioni del microbioma intestinale nei pazienti con diagnosi psichiatrica</p>	<p>Forza dello studio : unica analisi fino ad ora eseguita sul tema</p> <p>Limitazione dello studio : -marcate</p>

<p>Gut microbiome in serious mental illnesses : a systematic review and critical evaluation</p>		<p>schizoaffettivo e disturbo bipolare</p> <p>Criteria di inclusione : -diagnosi psichiatrica di schizofrenia, disturbo schizoaffettivo o disturbo bipolare -studio che utilizza la tecnica di analisi genomica <i>high-throughput</i> -studio in lingua inglese</p>	<p>Utilizzazione delle linee guida PRISMA</p>	<p>disturbo schizoaffettivo e disturbo bipolare</p> <p>Relazione del microbioma con gli aspetti clinici, fisici e patologici di questi disturbi</p>	<p>rispetto ai controlli « sani »</p> <p>Le differenze tra i risultati delle indagini sono state più numerose delle somiglianze, questo anche in specifici gruppi di pazienti</p> <p>Diversità nell'abbondanza di specie microbiche è stata riscontrata solamente in 5 studi tutti con pazienti affetti da schizofrenia</p> <p>Caratteristiche cliniche positive sono state evidenziate da una diminuzione di <i>Ruminococcacea</i> e <i>Faecalibacterium</i> nei pazienti con disturbo bipolare</p>	<p>differenze metodologiche nella raccolta dei dati -gande eterogeneità nel campionamento, nei disegni di studio e nella metodologia</p> <p>Sviluppi futuri : condivisione dei dati in un database a libero accesso, armonizzazione della metodologia utilizzata, adozione di procedure standardizzate di analisi dei dati</p>
--	--	--	---	---	--	--

					<p>e un'abbondanza di <i>Ruminococcacea</i> e generalizzata a tutti e tre i gruppi di disturbi mentali</p> <p>Peggioramento clinico associato ad un aumento dei batteri acido lattici</p> <p>Limitata evidenza sull'efficacia di probiotici e prebiotici sulla composizione del microbioma in pazienti affetti dai disturbi mentali indagati</p>	
--	--	--	--	--	--	--

4.3 Discussione

La relazione tra microbiota e i disturbi mentali è stata negli ultimi anni motivo d'intenso studio non solo pre-clinico, ma finalmente anche clinico.

Come già detto, il microbiota comunica con il sistema nervoso centrale (SNC) ed è capace di modellare la psiche sia a livello funzionale che strutturale.

Due degli studi analizzati, quello di Schaub et al. (2022) e quello di Le Morvan de Sequeira et al. (2022) esplorano, il primo, e sintetizzano, il secondo, funzione e struttura cerebrali in persone con disturbi psichiatrici che assumono un preparato con probiotici. Se il primo studio (Schaub et al., 2022) non ha dato risultati interessanti, lo studio di Le Morvan de Sequeira ha mostrato che le funzioni del SNC sono state modificate dall'assunzione di probiotici. Lo stesso studio mette però in discussione il risultato trovato poiché gli studi effettuati fino ad ora che analizzano la tematica attraverso tecniche di analisi cerebrale sono in numero molto limitato. Urge un bisogno di chiarezza e di maggiore ricerca in questo specifico ambito.

Per valutare la relazione esistente tra il microbiota e i disturbi mentali, è stata analizzata la composizione microbica in persone con disturbi psichiatrici rispetto a persone cosiddette « sane ». Sono sintetizzati anche studi in cui il campione ha assunto un preparato probiotico. Il disturbi mentali indagati sono stati i seguenti: disturbo depressivo maggiore, disturbo ansioso, disturbo bipolare, disturbo schizoaffettivo, schizofrenia, psicosi, disturbo ossessivo compulsivo, disturbo alimentare, disturbo dello spettro autistico, disturbo da deficit dell'attenzione e da iperattività, disturbo da stress post traumatico, tics.

Per quel che riguarda il **disturbo depressivo maggiore**, un'assunzione di probiotici migliora i sintomi psichici, soprattutto in soggetti con elevata compliance al preparato con probiotici. In maniera generale l'assunzione del preparato influisce positivamente sulla ricchezza e sulla diversità del microbioma (Schaub et al., 2022), anche secondo McGuinness et al. (2022) vi è un leggero miglioramento dei sintomi psichiatrici, non vi è invece evidenza di discriminazione di ricchezza e uniformità. Sottolinea per finire lo studio di Nguyen et al. (2019) come non vi sia grande evidenza sull'efficacia dei prebiotici sulla composizione del microbioma.

Solo nel **disturbo bipolare** vi è una riduzione della diversità del microbiota, va però tenuto conto del numero limitato di ricerche su pazienti con disturbi di questo tipo sottolineano gli autori (McGuinness et al., 2022). Viene evidenziato dallo studio di Nguyen et al. (2019) come risultati clinici positivi sono evidenziati da una diminuzione di Ruminococcaceae e Faecalibacterium. Un peggioramento clinico è invece stato associato ad un aumento dei batteri acido lattici tra cui ritroviamo il ceppo *Bifidobacterium* (Nguyen et al., 2019).

Interessante il risultato che, in soggetti con **disturbo depressivo maggiore, disturbo bipolare e schizofrenia**, la diversità complessiva del microbiota è preservata, mentre l'abbondanza del microbiota è compromessa, rispetto ai gruppi di controllo (Nikolova et al., 2021).

Lo stesso risultato viene dedotto dallo studio di Chen et al. (2021) in cui in **tutti i disturbi mentali sopracitati**, eccetto quello del disturbo alimentare anoressico, è stato

notato un mantenimento della diversità, ma una diminuzione dell'abbondanza del ceppo *Roseburia* e *Faecalibacterium* e un aumento dell'abbondanza di *Bifidobacterium*.

I soggetti con **disturbo depressivo maggiore, disturbo bipolare e schizofrenia** hanno mostrato una composizione del microbiota intestinale simile rispetto alla composizione dei gruppi di controllo, in dettaglio viene sottolineata l'abbondanza di tre ceppi batterici : *Eggerthella*, *Lactobacillus*, *Coprococcus* (McGuinness et al., 2022).

Anche nello studio di Nikolava et al. (2021) viene sottolineato come i pazienti con disturbo depressivo maggiore, disturbo bipolare e schizofrenia, condividono modelli simili di cambiamento microbico. Nello specifico un arricchimento del ceppo *Eggerthella* e una diminuzione sistematica del ceppo *Faecalibacterium* e *Coprococcus*. Diminuzione del ceppo *Ruminococcaceae* invece per quel che riguarda lo studio di Nguyen et al. (2019).

Va notato che i risultati degli studi vertono per la maggiorparte su dati specifici di questi tre disturbi : depressivo maggiore, bipolare e schizofrenia ; ciò anche per quel che riguarda gli studi in cui il campionamento riflette un più ampio spettro di disturbi mentali.

Gli studi da me selezionati hanno mostrato una grande eterogeneità tra i dati raccolti e delle differenze metodologiche sostanziali nella composizione degli studi. Anche i fattori confondenti come la regione geografica, l'alimentazione, l'assunzione di farmaci psichiatrici e la dieta, portano confusione ed eterogeneità tra i dati raccolti.

Tutto ciò comporta un manco di coerenza e riproducibilità nella ricerca e una difficoltà nella sintesi dei risultati da me trovati.

5. CONCLUSIONI

In persone affette da disturbi psichiatrici, l'effetto del microbiota intestinale, della modifica della sua composizione attraverso un preparato probiotico, sulla salute mentale, comporta un beneficio, ciò è stato validato però solamente nel disturbo depressivo maggiore. Per tutti gli altri disturbi psichiatrici considerati negli studi selezionati (disturbo depressivo maggiore, disturbo ansioso, disturbo bipolare, disturbo schizoaffettivo, schizofrenia, psicosi, disturbo ossessivo compulsivo, disturbo alimentare, disturbo dello spettro autistico, disturbo da deficit dell'attenzione e da iperattività, disturbo da stress post traumatico, tics) vengono valutati i cambiamenti a livello neurologico e a livello di composizione microbica tra i gruppi di studio e i gruppi di controllo « sani » per ogni singola patologia e tra patologie stesse. Sono state rilevate similitudini nella composizione del microbiota, nell'abbondanza e nella varietà di ceppi batterici, tra individui con disturbo psichiatrico rispetto ai casi controllo « sani ». I risultati ottenuti non sono ancora stati riprodotti, vi è quindi un manco di conoscenza e non è possibile affermare con sicurezza quali batteri, in che quantità, con che combinazione simbiotica e in che modo influiscono sulla salute mentale. La stessa cosa vale se si

considera il cambiamento microbico da assunzione di preparato probiotico, non è ancora noto quali ceppi batterici e in che quantità essi agiscano su un determinato disturbo psichiatrico.

Dei sei studi selezionati, nella metà viene sottolineato come i risultati ottenuti siano promettenti e tutti sono univoci nel sostenere l'impellente necessità di ulteriori studi in questo campo al fine di chiarire con certezza quale sia la composizione ideale del microbiota intestinale per un benessere ottimale.

Le prospettive nell'ambito della promozione della salute mentale sono molto attraenti, si intravede l'opportunità che la conoscenza del microbiota possa condurre ad un'effettiva personalizzazione della medicina. Soprattutto attraverso interventi mirati nell'ambito dell'alimentazione. A questo punto preciso della ricerca però, la promozione della salute avviene attraverso divulgazione delle conoscenze scientifiche a livello della società.

Personalmente il lavoro da me svolto mi ha fatto crescere a livello professionale e personale. La consapevolezza delle mie capacità di analisi di un microcosmo a me quasi sconosciuto, ma con cui mi confronto nella quotidianità, e le prospettive di comprensione del nostro sistema fisio-patologico in un determinato stato di salute o malattia, entrambi si sono ampliati, così come il mio interesse e la motivazione ad un'applicazione nell'ambito psichiatrico in cui lavoro di quanto appreso. Ho però anche preso atto degli attuali limiti della ricerca stessa quando essa si confronta alla complessità umana.

Come detto sopra, le implicazioni per la mia pratica professionale in ambito psichiatrico sono promettenti e ho la speranza che siano presto anche accessibili. Nello specifico e per quanto riguarda l'area infermieristica, mi sembra di primaria importanza trasmettere le conoscenze acquisite nel mio ambito professionale. Anche i pazienti con cui lavoro, necessitano e hanno il diritto di chiare e attuali conoscenze riguardo l'azione del microbiota sui disturbi psichiatrici. Prevedo di contattare la Dottoressa di Basilea, chissà che non possano nascere sinergie per nuovi studi e nella ricerca del campionamento, Basilea non è poi così lontana da Berna. E per quel che riguarda la promozione della salute, voglio portare avanti una solida promozione di piani di cura che vertano anche e soprattutto sull'importanza di una dieta sana ed equilibrata in armonia con le possibilità, le convinzioni e i gusti personali di ogni cliente dell'Ambulatorio Mitte.

Le prospettive future della ricerca nell'ambito del microbiota devono sicuramente chiarire con certezza quale sia la composizione ideale del microbiota intestinale per un benessere ottimale. Attualmente sono a disposizione studi ancora preliminari, effettuati su piccola scala in popolazioni cliniche troppo omogenee. Vi è un manco di armonizzazione dei dati e un manco di dati longitudinali. È necessaria la creazione di un database a libero accesso per facilitare lo scambio di dati armonizzati. Anche la comunicazione tra ricercatrici di diversi ambiti scientifici dev'essere implementata, questo al fine di ottenere dei dati più affidabili e di far avanzare la ricerca scientifica nel campo della nutrition psychiatry.

6. BIBLIOGRAFIA

Adan, R., A.,H., van der Beek, E.,M., Buitelaar, J.,K., Cryan, J.,F., Hebebrand, J., Higgis, S., Schellekens, H., & Dickson, S., L. (2019). Nutritional psychiatry: Towards improving mental health by what you eat. *European Neuropsychopharmacology*, 1-12. <https://www.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.10.011>

Bastiaanssen, T., F., S., Cowan, C., S., M., Claesson, M., J., Dinan, T., G., & Cryan, J., F. (2018). *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 22, 1, 37-52. <https://www.doi.org/10.1093/ijnp/pyy067>

Chen, L., L., Abbaspour, A., Mkoma, G., F., Bulik, C., M., Rück, C., & Djurfeldt, D. (2021). Gut microbiota in psychiatric disorders : a systematic review. *Psychosomatic Medicine*, 83, 679-692. <https://www.doi.org/10.1097/PSY.0000000000000959>

Cryan, J.,F., O’Riordan, K., J., Cowan, C., S., M., Sandhu, K., V., Bastiaanssen, T., F., S., Boehme, M., Codagnone, M., G., Cussotto, S., Fulling, C., Golubeva, A., V., Guzzetta, K., E., Jaggar, M., Long-Smith, C., M., Lyte, J., M., Martin, J., A., Molinero-Perez, A., Moloney, G., Morelli, E., Morillas, E., O’Connor, R., Cruz-Pereira, J., S., Peterson, V., L., Rea, K., Ritz, N., L., Sherwin, E., Spichak, S., Teichman, E., M., van de Wouw, M., Ventura-Silva, A., P., Wallace-Fitzsimons, S., E., Hyland, N., Clarke, G., Dinan, T., G. (2019). The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiological Reviews*, 99, 4, 1877–2013. <https://www.doi.org/10.1152/physrev.00018.2018>

Dimidi, E., Cox, S.,R., Rossi, M., & Whelan, K. (2019). Fermented foods: definitions and characteristics, impact on the gut microbiota and effects on gastrointestinal health and disease. *Nutrients*, 11, 1806. <https://www.doi.org/10.3390/nu11081806>

Dinan, T., G., & Cryan, J., F. (2020). Gut microbiota: a missing link in psychiatry. *World Psychiatry*, 19, 1. <https://www.doi.org/10.1002/wps.20726>

Evrensel, A., & Ceylan, M., E. (2015). The gut-brain axis: the missing link in depression. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 13, 3, 239-244. <https://www.doi.org/10.9758/cpn.2015.13.3.239>

Firth, J., Teasdale, S., B., Allott, K., Siskind, D., Marx, W., Cotter, J., Veronese, N., Schuch, F., Smith, L., Solmi, M., Carvalho, A., F., Vancampfort, D., Berk, M., Stubbs, B., & Sarris, J. (2019). The efficacy and safety of nutrient supplements in the treatment of mental disorders: a meta-review of meta-analyses of randomized controlled trials. *World Psychiatry*, 18, 308-324. <https://www.doi.org/10.1002/wps.20672>

Fond, G., Boukouaci, W., Chevalier, G., Regnault, A., Eberl, G., Hadmani, N., Dickerson, F., Macgregor, A., Boyer, L., Dargel, A., Oliveira, J., Tamouza, R., & Leboyer, M. (2015). The “psychomicrobiotic”: targeting microbiota in major psychiatric disorders: a systematic review. *Pathologie Biologie*, 63, 1, 35-42. <https://www.doi.org/10.1016/j.patbio.2014.10.003>

ARTE TV. Itier, R. (2018). *Bien nourrir son cerveau*. Visionato 5 dicembre 2019 da <https://servicepresse.arte.tv/strongbien-nourrir-son-cerveaustrong/>

Le Morvan de Sequeira, C., Hengstberger, C., Enck, P., & Mack, I. (2022). Effect of probiotics on psychiatric symptoms and central nervous system function in human health and disease : a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 14, 621. <https://www.doi.org/10.3390/nu14030621>

McGuinness, A., J., Davis, J., A., Dawson, S., L., Loughman, A., Collier, F., O’Hely, M., Simpson, C., A., Green, J., Marx, W., Hair, C., Guest, G., Mohebbi, M., Berk, M., Stupart, D., Watters, D., & Jacka, F., N. (2022). A systematic review of gut microbiota composition in observational studies of major depressive disorder, bipolar disorder and schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 27, 1920-1935. <https://www.doi.org/10.1038/s41380-022-01456-3>

Ministero della salute. (2021). *Probiotici e prebiotici*. Recuperato 20 ottobre 2022 da <https://www.salute.gov.it>

Netzwerk Case Management Schweiz. (2006). *Case Management*. Recuperato 10 ottobre 2022 da <https://www.netzwerk-cm.ch>

Nguyen, T., T., Hataway, H., Kosciolk, T., Knight, R., & Jeste, D., V. (2019). Gut microbiome in serious mental illnesses: a systematic review and critical evaluation. *Schizophrenia Research*, 234, 24-40.

<https://www.doi.org/10.1016/j.schres.2019.08.026>

Nikolova, V., L., Smith, M., R., B., Hall, L., J., Cleare, A., J., Stone, J., M., & Young, A., H. (2021). Perturbations in gut microbiota composition in psychiatric disorders : a review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 78, 12, 1343-1354.

<https://www.doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.2573>

Observatoire suisse de la santé. (2020). *La santé psychique en Suisse. Monitoring*. Recuperato 20 ottobre 2020 da https://www.obsan.admin.ch/sites/default/files/2021-08/obsan_15_2020_rapport.pdf

Oriach, C., S., Robertson, R.C., Stanton, C., Cryan, J., F., & Dinan, T., G. (2016). Food for thought: the role of nutrition in the microbiota-gut-brain axis. *Clinical Nutrition Experimental*, 6, 2016, 25-38.

<https://www.doi.org/10.1016/j.yclnex.2016.01.003>

Polit, D., F., & Beck, C., T. (2020). *Nursing Research : Generating and Assessing Evidence for Nursing Practice*. Wolters Kluwer.

Progetto microbioma italiano – IMP. (2017). *Postbiotici*. Recuperato 20 ottobre 2022 da <https://www.progettomicrobiomaitaliano.org>

Rea, K., Dinan, T., G., & Cryan, J., F. (2018). Gut microbiota: a perspective for psychiatrists. *Neuropsychobiology*, 79, 50-62.

<https://www.doi.org/10.1159/000504495>

Sabatini, A. (1987). *Il sessismo nella lingua italiana*. Roma: Presidenza del Consiglio dei Ministri. Recuperato 18 ottobre 2022 da <https://web.archive.org/web/20150714212456/http://www.funzionepubblica.gov.it/media/962032/il%20sessismo%20nella%20lingua%20italiana.pdf>

Saiani, L., & Brugnolli, A. (2010). *Come scrivere una revisione della letteratura*. Università degli Studi di Verona, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Area Formazione Professioni Sanitarie.

Schaub, A.-C., Schneider, E., Vazquez-Castellanos, J., Schweinfurth, N., Kettelhack, C., Doll, J., P., K., Yamanbaeva, G., Mählmann, L., Brand, S., Beglinger, C., Borgwardt, S., Raes, J., Schmidt, A., & Lang, U. (2022). Clinical, gut microbial und neural effects of a probiotic add-on therapy in depressed patients : a randomized controlled trial. *Translational psychiatry*, 12, 227.

<https://www.doi.org/10.1038/s41398-022-01977-z>

Simonelli, I., & Simonelli, F. (2010). *Atlante concettuale della salutogenesi. Modelli e teorie per generare salute*. Milano: Franco Angeli.

Società Svizzera di Nutrizione. (2022). *Piramide alimentare svizzera*. Recuperato 18 ottobre 2022 da <https://www.sge-ssn.ch>

Ufficio federale della sanità pubblica. (2019). *Malattie non trasmissibili: così si prevengono. Prevenzione delle malattie non trasmissibili*. Recuperato 28 febbraio 2020 da <https://www.bag.admin.ch/bag/it/home/gesund-leben/gesundheitsfoerderung-und-praevention/praevention-nichtuebertragbare-krankheiten/ab-heute-vorbeugen.html>

Ufficio federale della sanità pubblica. (2018). *Pari opportunità e salute. Strategia nazionale di Prevenzione delle malattie non trasmissibili 2017-2024*. Recuperato 28 febbraio 2020 da <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/zahlen-und-statistiken/zahlen-fakten-zu-chancengleichheit.html>

Ufficio federale della sanità pubblica. (2022). *Prevenzione delle malattie non trasmissibili*. Recuperato 23 ottobre 2022 da <https://www.bag.admin.ch/bag/it/home/gesund-leben/gesundheitsfoerderung-und-praevention/praevention-nichtuebertragbare-krankheiten.html>

Ufficio federale della sanità pubblica. (2020). *Promozione della salute mentale*. Recuperato 21 ottobre 2022 da <https://www.bag.admin.ch/bag/it/home/strategie-und-politik/politische-auftraege-und-aktionsplaene/politische-auftraege-im-bereich-psychische-gesundheit/dialogbericht-psychische-gesundheit.html>

Ufficio federale di statistica. (2022). *Santé – Statistique de poche 2022*. Recuperato 23 ottobre 2022 da <https://www.bfs.admin.ch/bfs/it/home/statistiche/cataloghi-banche-dati/pubblicazioni.assetdetail.1541-2200.html>

Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel. Der Darm und die Psyche. Recuerato 04 novembre 2022 da <https://www.upk.ch/lehre-und-forschung/forschungsprojekte/der-darm-und-die-psyche.html>

Wikipedia. (2022). *Carta di Ottawa*. Recuperato 04 novembre 2022 da https://it.wikipedia.org/wiki/Carta_di_Ottawa_per_la_promozione_della_salute

World Health Organisation. (2022). *Plan d'action global pour la santé mentale 2013-2030*. Recuperato 23 ottobre 2022 da <https://www.who.int/fr/publications-detail/9789240031029>

World Health Organization. (2006). *Probiotics in food. Health and nutritional properties and guidelines for evaluation*. Recuperato 20 ottobre 2022 da <https://www.fao.org/3/a0512e/a0512e.pdf>

World Health Organisation. 2022. *Troubles mentaux*. Recuperato 15 ottobre 2022 da <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>

Zyoud, S., H., Smale, S., Waring, W., S., Sweileh, W., M., & Al-Jabi, S., W. (2019). Global research trends in microbiome-gut-brain axis during 2009-2018: a bibliometric and visualized study. *BMC Gastroenterology*, 19, 158. <https://www.doi.org/10.1186/s12876-019-1076-z>