

ADI FLASH N. 15
IL POSSIBILE RUOLO DEL MICROBIOTA INTESTINALE NELLE MALATTIE METABOLICHE

A cura del Dr. Massimo Vincenzi
Consigliere Nazionale Fondazione A.D.I.

INTRODUZIONE

L'obesità, il diabete tipo 2 e le patologie connesse con una infiammazione di basso grado stanno assumendo i connotati di una epidemia mondiale e, a questo riguardo, la letteratura ha sviluppato un nuovo concetto che si può definire "MicroObesità" (Microbi e Obesità) che cerca di spiegare lo specifico ruolo della disbiosi e il suo impatto sul metabolismo dell'ospite e sull' "energy storage". Sappiamo che la flora batterica intestinale comprende 10^{14} batteri a cui vanno aggiunti miceti e virus. Il genoma complessivo della sola flora batterica intestinale è quindi esponenzialmente più ricco di geni del genoma umano. Un microbiota intestinale sano è caratterizzato da un rapporto bilanciato tra simbionti (batteri con la funzione di promuovere salute) e patobionti (batteri che potenzialmente sono in grado di indurre una condizione patologica). Tra i simbionti ricordiamo i Bifidobatteri, i Lattobacilli, il *Faecalibacterium Prausnitzii* (phyla delle Clostridiaceae), il *Bacteroides thetaiotamicron* (phyla dei Bacteroidetes); tra i patobionti *Bacteroides* spp, *Enterococcus cloacae*. Questi ultimi hanno dimostrato di promuovere l'obesità, mentre i Bifidobatteri e l'*Akkermansia muciniphila* sono associati con situazioni metabolicamente favorevoli soprattutto quando gli animali da esperimento sono nutriti con oligofruttosio. Uno shift verso la disbiosi risulta in una diminuzione dei simbionti e/o in un incremento dei patobionti ed è verosimilmente causato da fattori ambientali come la dieta ad alto contenuto di grassi e zuccheri, lo stress, l'impiego di antibiotici e le infezioni. Inoltre un basso numero di geni batterici è stato associato con una alterata funzione microbica intestinale e con la disbiosi con conseguente aumento della permeabilità intestinale, della endotossinemia da elevati livelli plasmatici di lipopolisaccaride (LPS) con sviluppo di infiammazione di basso grado grazie anche all'attivazione del sistema endocannabinoide, delle citochine pro-infiammatorie, dell'accumulo di tessuto adiposo, dell'insulinoresistenza e quindi dell'obesità e della sindrome metabolica. Pertanto individui con queste caratteristiche hanno maggiori probabilità di sviluppare malattie metaboliche come diabete, nonché malattie cardiovascolari. Inoltre la degradazione delle fibre dietetiche da parte dei batteri intestinali in particolare Bacteroidetes e la successiva fermentazione di monosaccaridi con produzione di acidi grassi a catena corta (SCFA: butirrato, propionato, acetato) è uno dei meccanismi più controversi su come i batteri intestinali possano impattare la fisiologia dell'ospite. Le fibre riducono la densità energetica della dieta e gli SCFA promuovono la gluconeogenesi intestinale, la formazione di incretine inducendo sazietà. Tuttavia, gli SCFA apportano energia all'ospite e supportano la liponeogenesi.

ULTIMI DATI DELLA LETTERATURA

Nell'uomo l'obesità e la sindrome metabolica sono caratterizzate da un rapporto più alto Firmicutes/Bacteroidetes (aumento Firmicutes e riduzione Bacteroidetes) in confronto a soggetti magri; le diete a ridotto apporto calorico accompagnate da una riduzione del peso corporeo causano uno shift da un alto rapporto Firmicutes/Bacteroidetes ad uno più basso tipico dei soggetti magri. Negli individui con diabete di tipo 2 i Firmicutes e i Clostridi sono significativamente ridotti rispetto ai controlli come pure i batteri produttori di butirrato come *Roseburia intestinalis* e *Faecalibacterium prausnitzii*. Inoltre il rapporto Bacteroides-gruppo Prevotella/C. coccoides-E.rectale è correlato positivamente e significativamente con i livelli glicemici ma non con il BMI. Recentemente l'attenzione degli studiosi si è soffermata su un batterio che degrada la mucina l'*Akkermansia muciniphila* per le sue proprietà anti-obesogene. Una dieta ad alto contenuto di grassi riduce nel topo il numero di *Akkermansia*, mentre una alimentazione con oligofruttosio ne incrementa il numero con riduzione dell'adiposità e dell'endotossinemia. Nell'uomo un'alta

concentrazione di Akkermansia è associata con un miglior stato metabolico, una maggiore sensibilità all'insulina e un miglioramento dei valori della colesterolemia. La somministrazione orale di Akkermansia in topi a dieta con alto contenuto di grassi migliora la tolleranza glicidica, diminuisce l'infiammazione del grasso bianco viscerale, incrementando il numero delle cellule T regulatory, riducendo i livelli delle citochine pro infiammatorie, ricostituendo infine il numero delle cellule globet che producono muco analogamente a quanto determina la somministrazione della metformina. Questi studi identificano il potenziale ruolo dell'Akkermansia muciniphila. La somministrazione di probiotici può offrire la possibilità di prevenire o trattare l'obesità e il diabete. Tuttavia l'effetto dei Lattobacilli ssp sul peso corporeo variano considerevolmente; la somministrazione di Lactobacillus acidophilus, fermentum, ingluviei induce incremento ponderale, mentre la somministrazione di Lactobacillus plantarum, gasseri è associato con perdita di peso sia nell'uomo che nei modelli animali. La relazione tra il numero dei Bifidobatteri e l'incidenza di obesità e malattie metaboliche suggerisce che i Bifidobatteri ssp, hanno un potenziale ruolo anti-obesogeno e anti-diabete. Ricerche sperimentali hanno evidenziato che infondendo in soggetti affetti da sindrome metabolica microbiota intestinale da donatore magro sano si ottiene un miglioramento della sensibilità all'insulina.

CONCLUSIONI

Queste osservazioni sul nesso tra obesità, diabete, malattie metaboliche sono di grande interesse, perché aprono la strada a nuove ipotesi di intervento per combattere patologie che rappresentano a livello mondiale una delle maggiori minacce per la salute pubblica. Sia in ambito preventivo che terapeutico le accresciute conoscenze delle alterazioni riscontrate nel microbiota intestinale aprono la strada a nuove possibilità di intervento fondate sia su opportune modificazioni della dieta che sull'uso di prebiotici e probiotici.

BIBLIOGRAFIA

1. Behnsen J, Deriu E, Sassone-Corsi M, Raffatellu M Probiotics: properties, examples and specific applications Cold spring Harb. Perspect. Med. 2013; 3
2. Burcelin R, Serino M, Chabo C, Blasco-Baque V, Amar J Gut microbiota and diabetes; from pathogenesis to therapeutic perspective Acta Diabetol 2011 Dec; 48(4):257-273
3. Cani PD, Delzenne NM The gut microbiome as therapeutic target Pharmacol Ther 2011 May; 130(2):202-12
4. Dao MC, Everard A, Aron-Wisnewsky J, Sokolovska N et al Akkermansia muciniphila and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbioma richness and ecology Gut 2016;65:426-436
5. Everard A, Belzer C, Geurts L, Ouwerkerk JP, Druart C, Bindels LC et al Cross-talk between Akkermansia muciniphila and intestinal epithelium controls diet-induced obesity Proc Natl Acad Sci USA 2013;110:9066-9071
6. Stenman LK, Waget A, Garret C, Klopp C, Burcelin R, Lahtinen S Potential probiotic Bifidobacterium animalis ssp. lactis 420 prevents weight gain and glucose intolerance in diet-induced obese mice Benef. Microbes.2014; 5: 437-445
7. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojarvi J, Kootte RS et al Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome Gastroenterology 2012 Oct; 143(4):913-6
8. Woting A, Blaut M The intestinal microbiota in metabolic diseases Nutrients 2016 Apr; 8(4):202