

MICROBIOMA E RISCHIO DI OBESITÀ E DIABETE

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

L'uomo, sin dalla nascita, convive con cellule microbiche (il microbiota), che in numero assoluto sono maggiori delle cellule umane stesse (circa 13 trilioni). I geni del microbiota (il microbioma) sono inoltre da 200 a 800 volte maggiori rispetto ai geni umani e contribuiscono a sintetizzare proteine, ormoni, neurotrasmettitori e molecole dell'infiammazione. Il ruolo fisiopatologico del microbioma potrebbe, quindi, essere legittimamente più importante di quello dei geni umani.

Recenti evidenze suggeriscono che il microbiota possa influenzare la probabilità di sviluppare alcune patologie importanti, tra cui l'obesità e il diabete mellito. In una recente *Opinion* pubblicata su JAMA viene riassunto l'interessante ruolo che il microbioma svolge nell'influenzare tale rischio.

Obesità

Il microbiota intestinale potrebbe influenzare il rischio di obesità attraverso diversi **meccanismi, condizionando l'assorbimento calorico**. Gli enzimi umani non riescono a digerire molti polisaccaridi ingeriti con la dieta, mentre gli enzimi prodotti dal microbiota possono trasformarli in risorse energetiche, in particolare monosaccaridi e acidi grassi a catena corta.

Circa il 90% dei batteri intestinali sono di due tipi (*'phyla'*): *Bacteroidetes* e *Firmicutes*. I *Firmicutes* contribuiscono a estrarre più energia rispetto ai *Bacteroidetes*. Ciò concorda con il fatto che roditori posti a dieta ad alto contenuto di grassi sono colonizzati in modo maggiore da *Firmicutes*, cosa che succede anche in pazienti obesi.

Vari studi hanno suggerito che il microbiota abbia un ruolo importante nell'influenzare l'obesità nei mammiferi:

- in topi magri *germ free* alimentati con la stessa quota calorica giornaliera, il trapianto di microbiota intestinale, derivato da topi obesi e da topi magri, porta i topi che hanno ricevuto il microbiota dai topi obesi a diventare obesi nel giro di due settimane (mentre quelli che hanno ricevuto il microbiota dai topi magri sono rimasti magri);
- in seguito a trapianto di microbiota intestinale derivato da animali "convenzionali" nell'intestino di topi *germ free*, il contenuto di grasso corporeo dei topi è aumentato del 60% in 14 giorni senza incrementare la quota calorica giornaliera, con aumento dell'insulino-resistenza;
- confrontando topi obesi sottoposti a *by-pass* gastrico Roux-en-Y (RYGB) o a chirurgia *placebo*, solo i topi sottoposti a RYGB andavano incontro alla perdita di peso prevista e a un cambiamento tipico del microbioma intestinale. Trasferendo i batteri dai topi che sono stati sottoposti a RYGB ai topi sottoposti a chirurgia *placebo* si osservava perdita di peso (peraltro in minor misura) anche in questi ultimi;
- in studi su coppie di topi gemelli (per lo più monozigoti), topi *germ free* venivano alimentati con feci provenienti dal gemello obeso o dal gemello magro. I topi nutriti con feci provenienti dai gemelli obesi diventavano obesi, quelli nutriti con le feci dei gemelli magri rimanevano magri. Facendo convivere i topi obesi con i topi magri in modo tale che si cibassero delle proprie feci, si è osservato che, gradualmente, i topi obesi diventavano magri e inoltre che la flora intestinale si modificava, divenendo simile a quella dei topi magri. Questo risultato ha suggerito come la flora intestinale di topi magri possa essere in grado di prevalere sulla flora dei topi obesi.

Globalmente, questi esperimenti suggeriscono che la composizione del microbiota intestinale può influenzare l'obesità. Al contrario, altri esperimenti suggeriscono che l'obesità può influenzare la composizione del microbiota intestinale: quando pazienti obesi in dieto-terapia perdono peso, aumenta la proporzione di *Bacteroidetes* rispetto a quella dei *Firmicutes*; viceversa, alla ripresa dell'alimentazione normale, con conseguente re-incremento ponderale, aumenta la percentuale di *Firmicutes*.



Diabete mellito tipo 2

L'**infiammazione intestinale cronica di basso grado** indotta dal microbiota, oltre a condizionare anch'essa il rischio di sviluppare obesità, può svolgere un **ruolo favorente l'insorgenza di diabete mellito tipo 2 (DM2)**.

Sembra che siano coinvolti più meccanismi, oltre a quello dell'aumento dell'assorbimento dei carboidrati. In particolare, una proporzione maggiore di *Firmicutes* rispetto ai *Bacteroidetes* sembrerebbe influenzare non solo il metabolismo dei carboidrati, ma anche un'alterata produzione di acidi grassi a catena corta: aumentata la produzione di acetato e diminuita quella di butirrato. Un recente studio ha rilevato che l'aumento dei livelli ematici di acetato può causare insulino-resistenza e aumentare la produzione di ghrelina gastrica (ormone con effetto oressante). Inoltre, ridotti livelli intestinali di butirrato favorirebbero l'infiammazione cronica di basso grado, che aumenta l'insulino-resistenza.

Negli studi sui roditori, l'infiammazione intestinale indebolirebbe le *tight-junctions* epiteliali della mucosa intestinale, favorendo l'ingresso di endotossine batteriche nel torrente ematico e anche questo meccanismo di "endotossemia metabolica" indurrebbe insulino-resistenza e aumento ponderale.

Anche studi nell'uomo suggeriscono un ruolo del microbiota intestinale nel determinare il rischio di DM2. I pazienti affetti da DM2 hanno una ridotta presenza di specie che producono butirrato, con conseguente infiammazione intestinale di basso grado, fenomeno osservato in pazienti appartenenti a diverse etnie ed anche valutando l'effetto dei farmaci sul microbiota intestinale (particolarmente la metformina). In uno studio prospettico in più di 7000 bambini è stata trovata una relazione tra l'uso di probiotici durante il primo mese di vita e un rischio inferiore di sviluppare auto-anticorpi anti-insule pancreatiche, a suggerire che il microbioma intestinale potrebbe avere un ruolo anche nel DM1.

Sembra improbabile che una sola specie di batteri intestinali rivesta un ruolo dominante nell'alterare il rischio di sviluppo di DM2, anche se alcuni studi avrebbero osservato che un aumento del numero di *Akkermansia muciniphila* ridurrebbe l'infiammazione nel tessuto adiposo e migliorerebbe la sensibilità insulinica.

Uno studio sembrerebbe confermare una relazione causale tra microbioma intestinale e DM2: pazienti affetti da sindrome metabolica mai trattati, in cui è stata eliminata la flora intestinale (attraverso lavaggio intestinale con polietilenglicole), sono stati randomizzati a ricevere infusioni intestinali (tramite sonda gastro-duodenale) da donatori maschi magri o dalle proprie feci. In coloro che ricevevano le infusioni da individui magri, la sensibilità all'insulina è aumentata, anche se l'effetto diminuiva nel tempo ed era presente una notevole variabilità individuale. Nei destinatari di feci da provenienti da donatori magri si è riscontrata una maggiore abbondanza di ceppi batterici che producono butirrato.

Conclusioni

Le nuove tecnologie (in particolare il sequenziamento rapido ed economico degli acidi nucleici) hanno fornito gli strumenti per capire come il microbiota possa influenzare la salute umana.

È biologicamente plausibile che il microbioma umano possa influire sul rischio di obesità, DM 2 e altre malattie come l'aterosclerosi e che le sue manipolazioni possano ridurre questo rischio. Tuttavia, saranno necessari ulteriori studi per provare/confermare queste ipotesi.

Analizzare scientificamente il possibile ruolo del microbioma in queste e altre patologie rappresenterà una grande sfida, perché i geni umani, i geni microbici e la dieta condividono un complesso insieme di interdipendenze.

Secondo l'autore di questa *opinion*, la patologia "è il risultato di una biochimica disordinata": i geni guidano la biochimica e il microbioma contiene più geni di quelli umani, producendo molecole che possono influenzare la fisiologia umana.

Negli ultimi 50 anni gli scienziati hanno imparato molto sui fattori di rischio modificabili per obesità e DM2 e negli ultimi dieci anni si è scoperto che il microbiota è forse il più importante tra tutti.

Bibliografia

1. Komaroff AL. The microbiome and risk for obesity and diabetes. JAMA [2017, 317: 355-6](https://doi.org/10.1001/jama.2017.1111).