

ANCORA SUL MICROBIOMA, SEMPRE PIÙ CROCEVIA DELLE PATOLOGIE METABOLICHE

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Negli ultimi anni si è concentrata l'attenzione della ricerca clinica sul possibile ruolo del microbioma intestinale nella patogenesi delle malattie metaboliche. I microbioti che colonizzano l'apparato intestinale posseggono molti più geni rispetto a quelli umani e potrebbero quindi maggiormente condizionare l'equilibrio energetico dell'organismo, lo stato pro-infiammatorio e immunologico, l'insulino-sensibilità e quindi relazionarsi alla patogenesi di patologie dismetaboliche, quali l'obesità e il diabete mellito. Un crescente interesse per il microbioma si sta estendendo anche in ambito oncologico, reumatologico, pneumologico e ginecologico.

Una recente AME News (1) riguardante una *Opinion* pubblicata su JAMA (2) evidenziava i meccanismi alla base dell'aumentato rischio di obesità e diabete e come una prevalenza di batteri *Firmicutes* rispetto ai *Bacteroidetes* influenzerebbe il metabolismo non solo glucidico ma anche lipidico, provocando un'aumentata produzione di acidi grassi a catena corta, con incremento di acetato e diminuzione di butirrato. In conseguenza di tale squilibrio, si genererebbero insulino-resistenza, aumento di Ghrelina gastrica con effetto oressizzante e una condizione infiammatoria cronica. Nella *Opinion* si analizzavano anche studi che valutavano la dietoterapia e l'uso di probiotici nel riequilibrare in maniera pro-attiva la flora batterica intestinale, con favorevole conseguenza sul metabolismo, e l'effetto della metformina nel determinare una maggiore presenza di *Akkermansia muciniphila* mucina-degradante e di diversi altri microbioti produttori di SCFA (*short-chain fatty acid*), come *Butyrivibrio*, *Bifidobacterium bifidum*, *Megasphaera* e un'unità tassonomica di *Prevotella*.

Un recente studio (3) ha valutato le modifiche del microbioma intestinale determinate dall'esercizio fisico nell'uomo. Sono stati reclutati 32 soggetti con vita sedentaria, 18 magri (9 femmine e 9 maschi) e 14 obesi (11 femmine e 3 maschi), che sono stati sottoposti a 6 settimane di allenamento controllato: 3 giorni a settimana di esercizi di resistenza, progressivamente aumentato di durata (da 30 a 60 minuti/die) e intensità (da moderata a forte, cioè dal 60% al 75% della frequenza cardiaca di riserva). Dopo il periodo di allenamento, i partecipanti ritornavano alle precedenti abitudini sedentarie, per un periodo di *wash-out* di altre 6 settimane. L'analisi di campioni di feci raccolti prima della fase di allenamento, al suo termine e dopo il *wash-out*, ha evidenziato che **l'esercizio fisico determina cambiamenti nella composizione e nelle funzioni del microbioma, indipendenti dalla dieta** e connesse alla presenza o meno di obesità. L'esercizio fisico aumenta le concentrazioni degli SCFA nei soggetti magri ma non negli obesi e induce variazioni dell'attività metabolica del microbioma, che riflettono alterazioni dei geni e delle specie batteriche produttrici di SCFA. Le variazioni indotte dall'esercizio tendono a regredire al termine del periodo di allenamento, con il ripristino della condizione precedente.

Questo studio conferma nella specie umana e con un maggior contesto metabolico i risultati ottenuti in uno studio in cui era stato trapiantato in ratti *germ-free* il microbioma di due gruppi di ratti, uno con abitudini sedentarie e un altro sottoposto ad allenamento su una ruota girevole (4). Dopo 5 settimane erano stati analizzati i tessuti dei 2 gruppi per valutare le rispettive modificazioni dell'ambiente microbico intestinale. In un altro esperimento in 2 gruppi di ratti *germ-free* a diversa colonizzazione con microbioma trapiantato da ratti sedentari e ratti allenati, era stata testata la risposta alla provocazione di colite acuta chimica con destrano-sodio solfato, per verificare la capacità di reazione e di difesa nei confronti del processo infiammatorio indotto. A distanza di 5 settimane l'analisi dei microbioti evidenziava nei ratti trapiantati con microbioma di donatori allenati una maggior espressione di batteri produttori di butirrato, un migliore profilo metabolico, un minore stato infiammatorio del colon, come effetto parzialmente protettivo contro la colite chimica, caratterizzato da ridotta quantità di grasso presente nel colon, minor deplezione di muco e aumentata espressione di citochine coinvolte nella rigenerazione tissutale.

Altri elementi ad arricchire e sostenere la possibile causa dismicrobica nella genesi delle patologie metaboliche, in particolare del diabete, vengono da un recente studio della *Harvard School of Public Health* (5). Partendo dal dato acquisito che alcune tipologie di batteri del cavo orale hanno un ruolo attivo per l'organismo nella produzione di ossido nitrico (catalizzando la riduzione di nitrato a nitrito), che contribuisce alla regolazione della pressione arteriosa e dei livelli fisiologici di insulina, si è valutato se l'uso quotidiano di un collutorio anti-batterico possa determinare uno squilibrio nella flora batterica della bocca, attaccando tutti i batteri presenti, sia quelli dannosi sia quelli protettivi verso l'obesità e il diabete. In un campione di 1106 persone, di 40-65 anni, non diabetiche e senza importanti patologie cardio-vascolari, è stato analizzato



l'utilizzo di un collutorio (a base di cloruro di cetilpiridinio, clorexidina, triclosan) nell'igiene della bocca e dei denti: il 47% non lo adoperava mai, il 31% ≤ 1 volta al giorno e il 22% ≥ 2 volte al giorno. L'analisi del campione (945 soggetti hanno completato lo studio, con *follow-up* di 3 anni), corretta per età, sesso, abitudine al fumo, attività fisica, circonferenza addominale e ipertensione arteriosa, evidenziava che coloro che utilizzavano il collutorio 2 o più volte al giorno avevano un aumento del 55% del rischio di sviluppare diabete o pre-diabete rispetto a coloro che lo utilizzavano meno frequentemente e del 49% rispetto ai non utilizzatori. I risultati non cambiavano includendo nell'analisi anche altri elementi, quali reddito, contesto educativo, condizioni odontostomatologiche, disturbi del sonno, farmaci, dieta, HOMA-IR, glicemia a digiuno e 2 ore dopo carico di glucosio, valori di PCR. Lo studio, pur con i limiti riconosciuti dagli stessi autori di una distribuzione etnica sbilanciata (maggioranza di etnia ispanica), che rende i risultati non generalizzabili, e della possibile interferenza di altri fattori confondenti non considerati, dimostrerebbe che **l'uso del collutorio a effetto anti-batterico ≥ 2 volte al giorno è associato ad aumentato rischio di sviluppare diabete o pre-diabete**. Da questa conclusione deriva l'opportunità di utilizzare il collutorio una sola volta al giorno.

Il ruolo dell'iperandrogenismo nel determinare cambiamenti del microbioma intestinale in donne con sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) è stato oggetto di un recente studio (6), in cui sono state reclutate 73 donne con PCOS (caratterizzata secondo i criteri di Rotterdam), 42 donne con morfologia ovarica policistica (PCOM) senza altre stigmati di PCOS e 48 donne senza patologia. L'analisi dei campioni delle feci ha evidenziato una sensibile **riduzione della diversità media delle specie microbiomiche** (*alpha diversity* secondo il concetto ecologico di Robert Wittaker) **nel gruppo con PCOS** rispetto alle donne senza patologia; le donne con PCOM mostravano una biodiversità intermedia rispetto agli altri 2 gruppi. I livelli di testosterone totale e i segni di irsutismo correlavano negativamente con l'*alpha diversity*. Tali alterazioni del microbioma potrebbero rendere ragione dei possibili effetti cardio-metabolici della PCOS. Risultano non ancora chiari i rapporti patogenetici tra iperandrogenismo e microbioma, né quali siano le specie batteriche intestinali maggiormente implicate. Dovranno essere condotti ulteriori studi per valutare le ricadute terapeutiche di queste evidenze, sia in rapporto all'utilizzo dei farmaci anti-androgeni che per l'eventuale impiego dei probiotici, semplice, poco costoso e ampiamente scevro da rischi.

Conclusione

Questi studi, come altri, ci evidenziano come in futuro dovremo fare sempre più i conti con i numerosi ospiti invisibili dell'apparato intestinale, che concorrono in maniera decisiva all'equilibrio metabolico dell'organismo e come il rispetto di questa ancestrale convivenza sia alla base della difesa da molteplici patologie croniche e dalle loro complicanze.

Bibliografia

1. Tassone F. Microbioma e rischio di obesità e diabete. AME News [32/2017](#).
2. Komaroff AL. The microbiome and risk for obesity and diabetes. JAMA [2017, 317: 355-6](#).
3. Allen JM, Mailing LJ, Niemi GM, et al. Exercise alters gut microbiota composition and function in lean and obese humans. Med Sci Sports Exerc [2017, doi: 10.1249/MSS.0000000000001495](#).
4. Allen JM, Mailing LJ, Cohrs J, et al. Exercise training-induced modification of the gut microbiota persists after microbiota colonization and attenuates the response to chemically-induced colitis in gnotobiotic mice. Gut Microbes [2017, doi: 10.1080/19490976.2017.1372077](#).
5. Joshupura KJ, Munoz-Torres FJ, Morou-Bermudez E, Patel RP. Over-the-counter mouthwash use and risk of pre-diabetes/diabetes. Nitric Oxide [2017, 71: 14-20](#).
6. Torres PJ, Siakowska M, Banaszewska B, et al. Gut microbial diversity in women with polycystic ovary syndrome correlates with hyperandrogenism". J Clin Endocrinol Metab [2018, doi: 10.1210/jc.2017-02153](#).