

Il ruolo del microbiota intestinale nell'eziologia dell'obesità

L'eziologia dell'obesità è stata attribuita a diversi fattori (ambientali, genetici, dietetici, legati allo stile di vita); tuttavia nessuno di questi fattori spiega bene l'incremento della prevalenza dell'obesità nel mondo. La composizione dei microorganismi nell'intestino può influenzare l'assorbimento dei nutrienti e la regolazione energetica, influenzando così sullo sviluppo dell'obesità.

L'intestino umano ospita centinaia di diverse specie di batteri (con un numero di cellule batteriche che supera l'intero ammontare delle cellule che compongono il corpo umano) e costituisce un vero e proprio ecosistema che svolge ruoli fisiologici importantissimi per la salute dell'ospite, tanto da essere considerato come un "organo metabolicamente attivo del corpo umano" (1). Il microbiota intestinale funge da barriera contro la proliferazione dei patogeni, con un meccanismo noto come "colonization resistance", è il meccanismo utilizzato dai batteri già presenti per mantenere la loro presenza in questo ambiente, evitando la colonizzazione degli stessi siti intestinali da parte di altri microrganismi, ingeriti o già presenti. Esso regola la maturazione del sistema immunitario e la sua modulazione; partecipa alla produzione di vitamine (acido folico, vit. K, vit. del gruppo B); regola la motilità intestinale e partecipa al parziale recupero di energia dalla fibra alimentare con produzione di acidi grassi a corta catena. Gli acidi grassi a corta catena regolano il metabolismo dei grassi aumentando l'effetto brucia grassi e diminuendo l'accumulo dell'adipe. Quando questo succede, la quantità di acidi grassi nel sangue si riduce e ciò può anche aiutare a difendersi contro l'aumento di peso.

Negli ultimi anni la ricerca ha mostrato come le alterazioni di questo complesso ecosistema siano in grado di contribuire all'aumento di peso e allo sviluppo dell'obesità. Approfondendo le sostanziali differenze sia quantitative sia qualitative tra la flora batterica intestinale di individui obesi e magri è emerso un legame importante tra flora intestinale e metabolismo energetico: i batteri intestinali sono in grado di influenzare il metabolismo basale dell'ospite. Si è evidenziata una ridotta presenza di "Bacteroidetes" (batteri intestinali "buoni") ed un'abbondante presenza di "Firmicutes" (batteri intestinali "cattivi"), in coloro che sono geneticamente predisposti all'obesità (2). Quindi un rapporto più alto di Firmicutes rispetto ai Bacteroidetes pare essere associato ad un aumento dello stoccaggio di energia dal cibo facilitato proprio dalla flora intestinale. Un intervento mirato a manipolare o regolarizzare la flora batterica intestinale potrebbe rivelarsi utile a prevenire o curare sovrappeso e obesità conseguenti, così come già è stato da tempo dimostrato che l'uso di prebiotici e probiotici può migliorare le condizioni di pazienti diabetici o con altre patologie metaboliche.

Molti eventi che accadono nel nostro colon possono influenzare il nostro metabolismo e agire sull'insorgenza di malattie a esso legate come obesità, infiammazione cronica, diabete e aterosclerosi.

Per alcuni di questi meccanismi gli studi sono più avanzati. È noto che lo stato d'infiammazione cronica associato all'obesità, alla base dell'insorgenza di diverse patologie, è legato essenzialmente all'aumento di fattori infiammatori quali *IL-1*, *TNF- α* , *MCP-1*, *IL-6* (alcuni di questi marker sono associati all'induzione della resistenza all'insulina, come, ad esempio, *TNF- α* che può inattivare i recettori dell'insulina o stimolare le cellule endoteliali a produrre molecole infiammatorie). L'aumento dello stato infiammatorio derivato da una dieta troppo ricca di grassi può dipendere dal fatto che, in queste condizioni, i batteri intestinali producono una molecola infiammatoria *LPS* (lipopolisaccaridi di origine batterica) che legandosi al recettore *CD14* sulla superficie delle cellule immunitarie (*monociti*, *macrofagi*, *neutrofili*) stimola la produzione di ulteriori fattori. Insieme all'aumento di *LPS* si manifesta l'alterazione della flora intestinale con una riduzione dei *Bifidobacterium*. Invece, con una dieta ricca di fibre prebiotiche come inulina e frutto oligosaccaridi (almeno 20 g di fibre al giorno) si favorisce la crescita di ceppi batterici come *Bifidobacterium* e

Lactobacillus e contemporaneamente la diminuzione dei livelli di *LPS* nel plasma, e quindi il livello di infiammazione generale. L'infiammazione cronica, tanto dannosa per il nostro organismo, può quindi essere scatenata da un segnale intestinale di origine batterica strettamente legato alla nostra dieta e alle nostre abitudini alimentari (3).

Un'altra importante funzione della microflora è quella di modulare i peptidi intestinali che controllano il metabolismo energetico e il senso di sazietà. *GLP-1*, *PYY*, *grelina* e *oxintomodulina* sono solo alcune tra le molecole segnale prodotte delle cellule endocrine dell'intestino e che agiscono quali importanti modulatori del dispendio energetico oppure del controllo dell'appetito sul sistema nervoso centrale. Già da tempo si è scoperto che la fermentazione batterica influenza e modula la secrezione di questi peptidi intestinali: numerosi dati indicano che le fibre prebiotiche contenenti oligosaccaridi a catena corta, presenti nella dieta, riducono l'introito di cibo, l'aumento di peso e l'aumento di massa grassa. Questi effetti sono legati all'aumento degli ormoni *GLP-1* e *PYY* e alla riduzione di *grelina* nel sangue, stimolata dalla fermentazione di origine batterica, probabilmente attraverso la differenziazione di cellule endocrine (4).

Alla luce di queste conoscenze, l'integrazione con probiotici e prebiotici di una dieta può costituire un utile strumento di prevenzione e cura da non trascurare e si sta cercando di valutare anche la possibilità di un eventuale trapianto di flora intestinale in individui obesi.

Dott.ssa Maria Luisa CRAVANA

BIBLIOGRAFIA

1. F. Baćkhed, H. Ding, T. Wang et al., "The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 101, no. 44, pp. 15718–15723, 2004.
2. R. E. Ley, F. Baćkhed, P. Turnbaugh, C. A. Lozupone, R. D. Knight, and J. I. Gordon, "Obesity alters gut microbial ecology," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 102, no. 31, pp. 11070–11075, 2005.
3. Cani PD, Delzenne NM. — *The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease* — *Curr Pharm Des.* 2009;15(13):1546-58
4. Murphy KG, et al — Gut peptides in the regulation of food intake and energy homeostasis — *Endocr Rev.* 2006 Dec;27(7):719-27