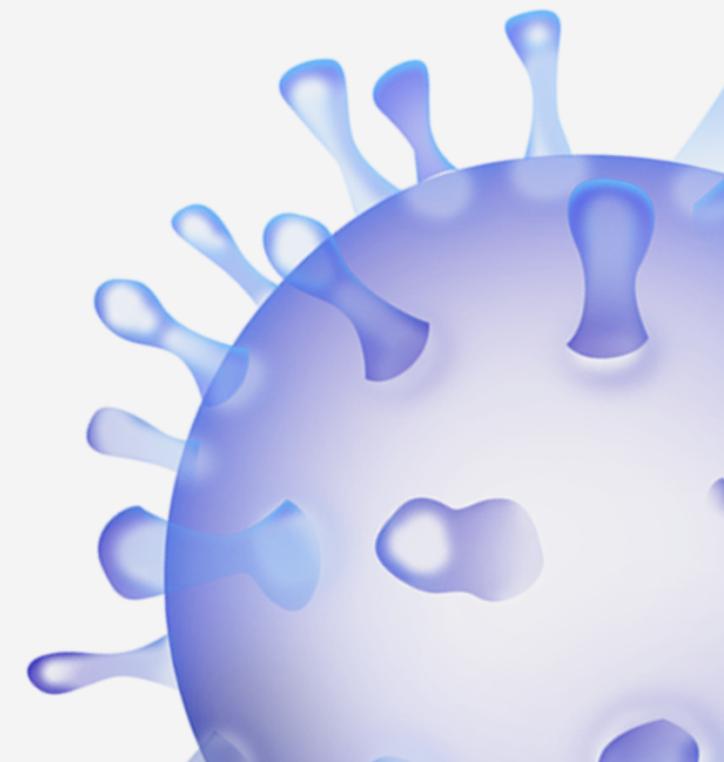
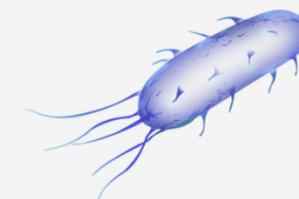
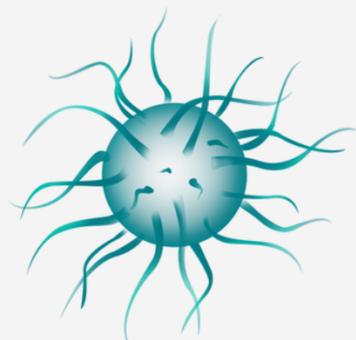


IMPATTO DEL MICROBIOTA SULL'OBESITÀ

Flavia Vinghiac



Contenuti

- 01** Introduzione
- 02** SCFA
- 03** Infiammazione
- 04** Fat Storage
- 05** Probiotici
- 06** Conclusioni
- 07** Ruolo dei probiotici di nuova generazione nell'obesità



Introduzione

La pandemia di obesità ha portato alla ricerca di nuove opzioni di intervento, tra cui il tentativo di massimizzare gli effetti benefici sulla salute di alcuni batteri e dei loro prodotti metabolici.

Il termine microbiota fa riferimento alla comunità di microrganismi che risiedono nell'intestino umano, che si sono evoluti nel corso di migliaia di anni, portando innumerevoli benefici. [1]

La maggior parte del microbiota intestinale è costituito da batteri anaerobi, e si stima che il loro genoma sia circa 100 volte maggiore rispetto a quello umano [2].



Grazie al lavoro del Human Microbiome Project, il microbiota intestinale, che include Firmicutes, Bacteroides, Actinomycetes, Fusobacteria e Verrucomicrobia è stato largamente studiato [3]

Questi sono i principali microrganismi trovati nell'intestino di un individuo sano. Tra le loro attività troviamo la sintesi di acidi grassi a catena corta (SCFA), vitamine come la K. Dall'altra parte però può sintetizzare e rilasciare anche sostanze più pericolose come neurotossine, cancerogeni e immunotossine [4]

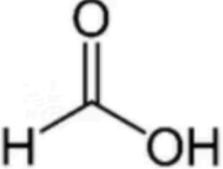
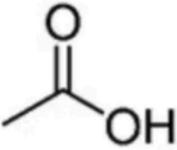
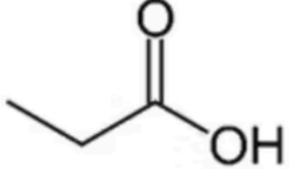
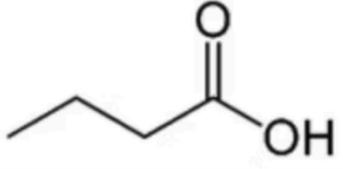
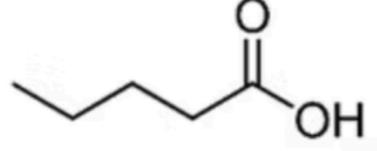
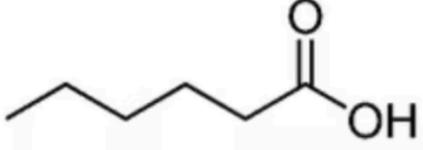
Alcuni fattori come la dieta, l'età e gli antibiotici possono causa diversi cambiamenti nella struttura e nel metabolismo del microbiota, il che potrebbe avere un impatto sul metabolismo energetico e sull'assorbimento di nutrienti. [2]

Il microbiota intestinale potrebbe anche portare a un aumento dell'assunzione di cibo, modulando alcune funzioni nervose tramite alcuni meccanismi immunitari ed endocrini [2]

SCFA

Gli acidi grassi a catena corta (acido propionico, acetico e butirrico i principali) sono prodotti di scarto dei microorganismi, e il loro obiettivo è mantenere l'omeostasi gastro intestinale. La produzione di SCFA è stimolata dal consumo di fibra alimentare e di amido resistenti, può aumentare la sensibilità all'insulina promuovendo l'omeostasi glucidica e avere effetti benefici sul peso corporeo e sul metabolismo dei lipidi [7].

Gli acidi grassi a catena corta inoltre promuovono la produzione del **peptide YY (PYY)**, agendo sul **recettore 2 degli acidi grassi liberi** [7]. Quindi oltre che regolare la sazietà e sopprimere l'appetito, gli SCFA promuovono la produzione di PYY.

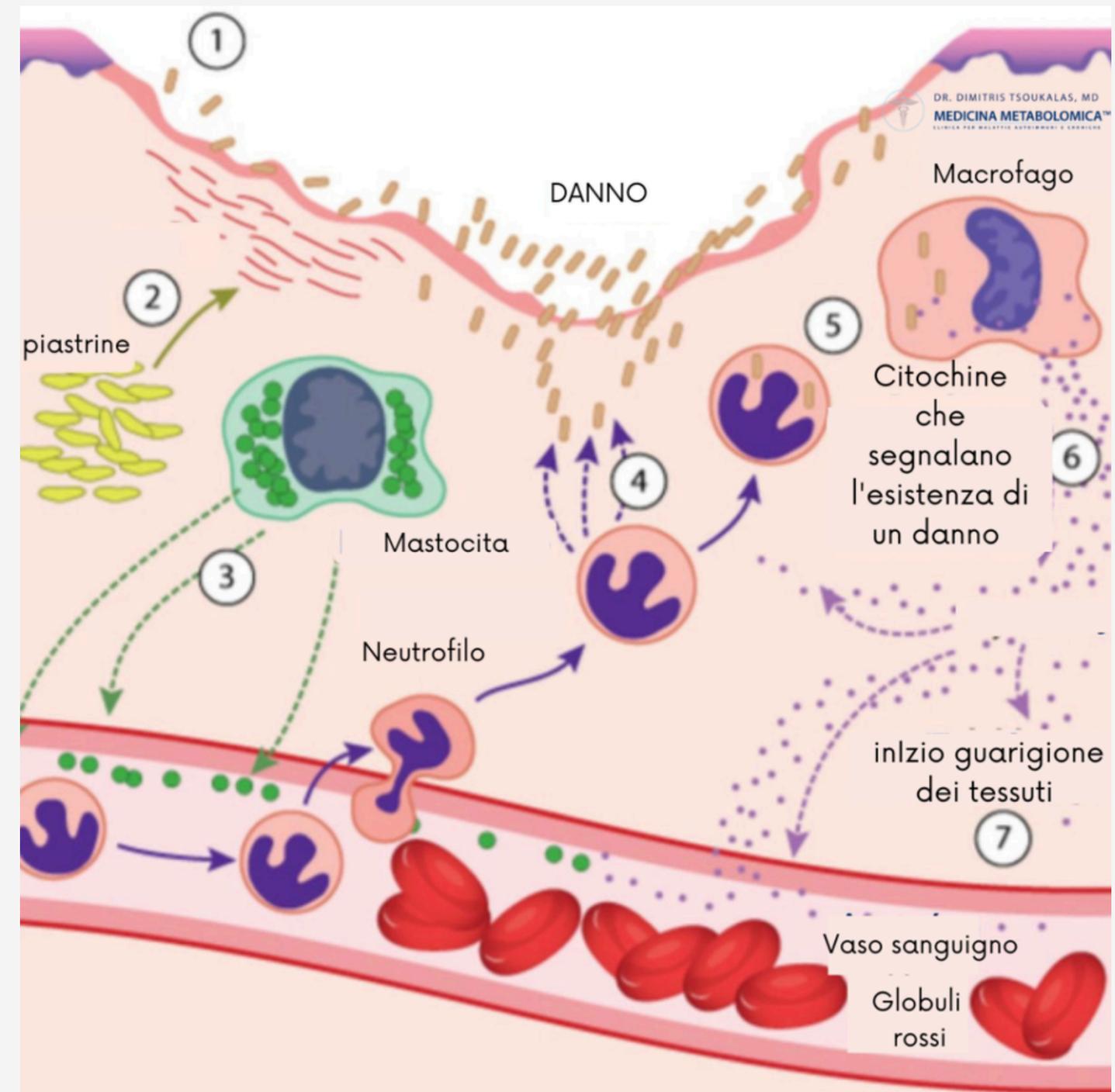
Nome	Formula chimica	Formula di struttura	Massa molare [g/mol]
Acido formico	HCOOH		46.03
Acido acetico	CH ₃ COOH		60.05
Acido propionico	CH ₃ CH ₂ COOH		74.08
Acido butirrico	CH ₃ (CH ₂) ₂ COOH		88.11
Acido valerico	CH ₃ (CH ₂) ₃ COOH		102.13
Acido caproico	CH ₃ (CH ₂) ₄ COOH		116.16

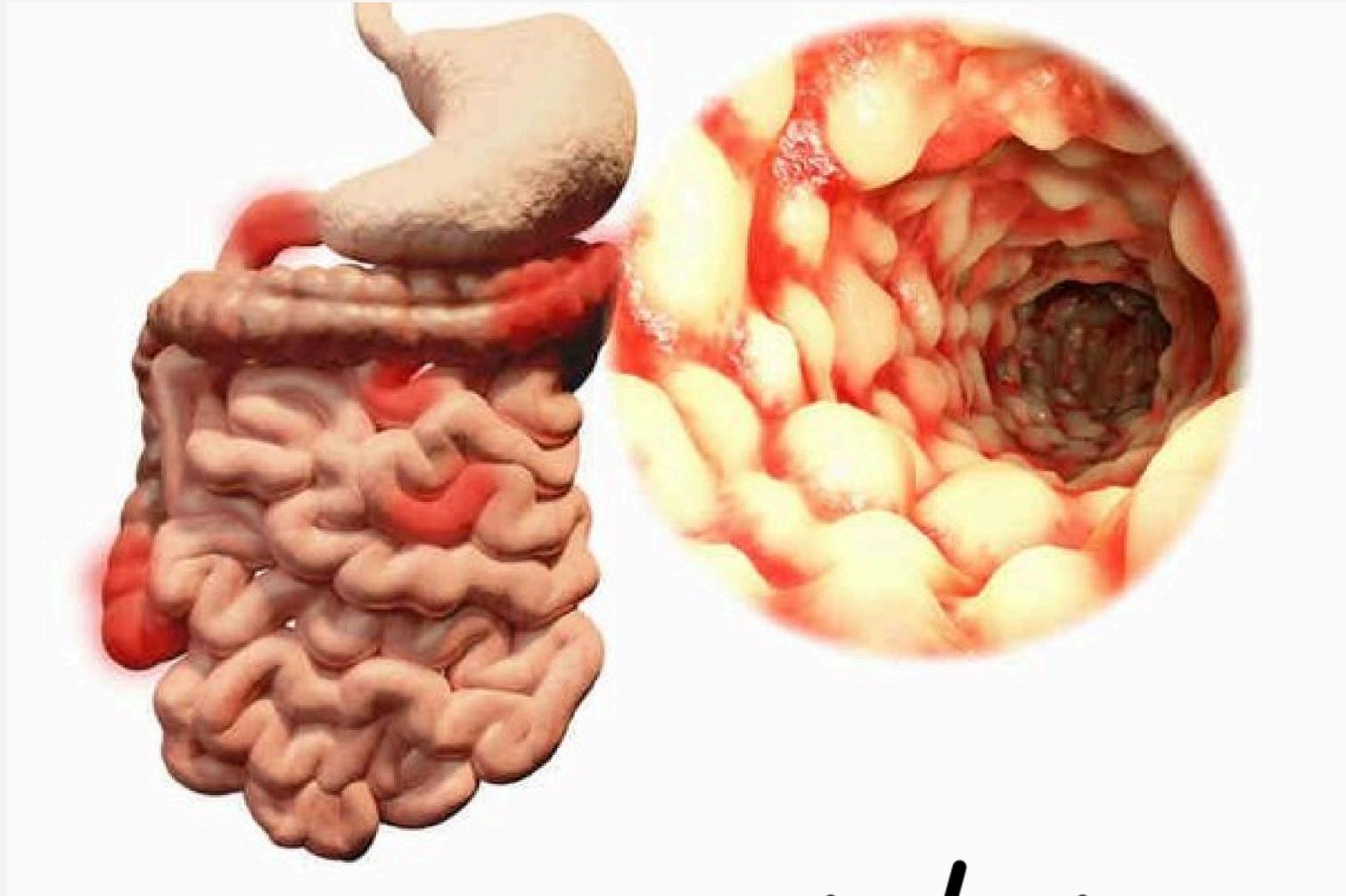
Infiammazione

Ricerche recenti hanno mostrato una relazione importante tra il metabolismo e il sistema immunitario.

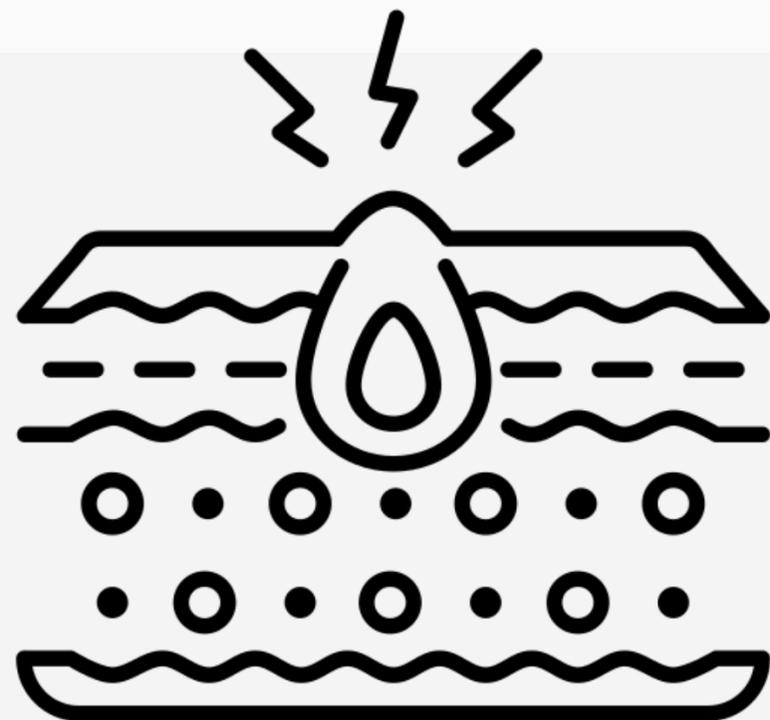
Il rilascio di citochine dal tessuto adiposo come il tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), interleuchina (IL)-6, e leptina, contribuiscono a mantenere un'inflammatione cronica di basso grado nell'obesità [9].

Queste sostanze possono promuovere lo sviluppo tumorale (soprattutto per quanto riguarda quello del colon, dell'esofago e del fegato [9]). Inoltre il tessuto adiposo sintetizza sostanze che aumentano anche il rischio di patologie cardiovascolari [10]





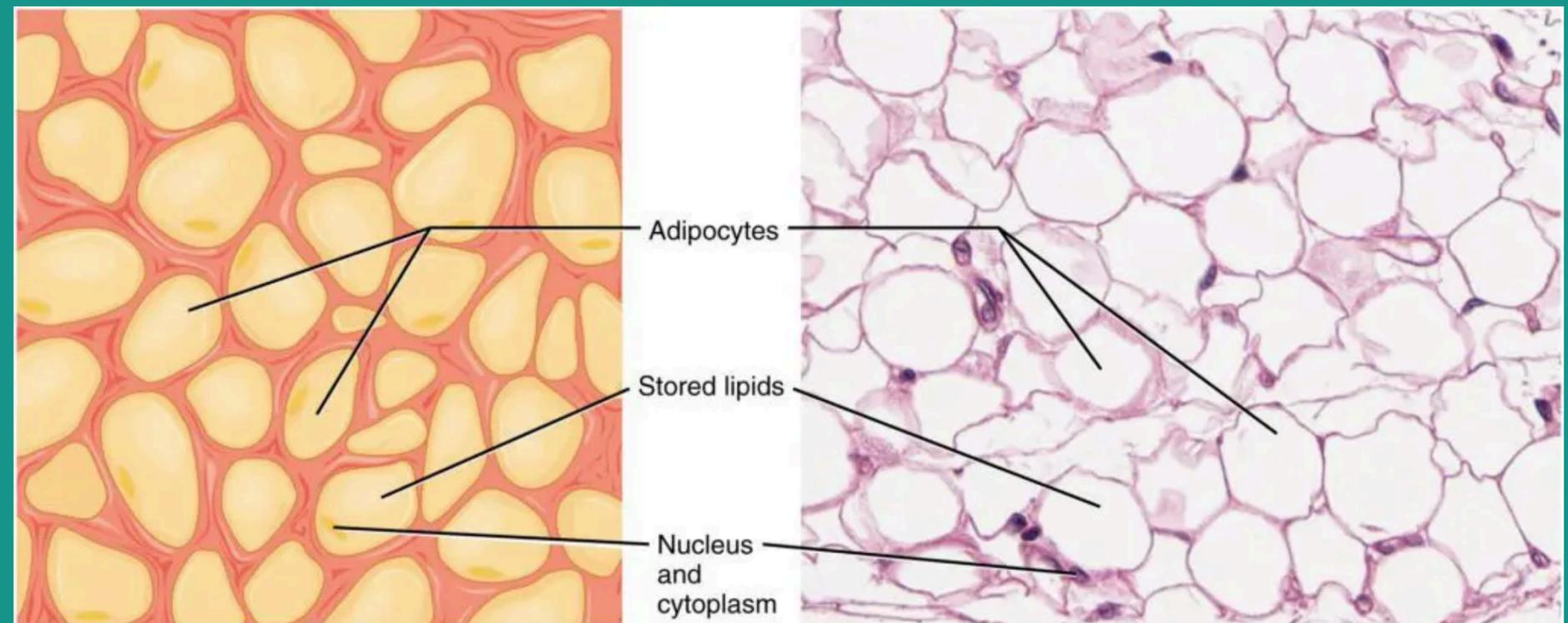
Alcuni microrganismi negli individui obesi emettono continuamente sostanze che stimolano una forte risposta immunitaria, portando all'infiammazione. L'aumento della permeabilità gastrointestinale e la diminuzione della produzione di acidi grassi specifici consentono a queste sostanze di entrare nel flusso sanguigno, provocando infiammazioni croniche e problemi metabolici.



Assorbendo l'LPS, un componente della membrana esterna dei batteri Gram-negativi, il microbiota gastrointestinale contribuisce all'infiammazione cronica di basso grado e all'obesità.

Fat storage

I ricercatori hanno scoperto che il microbiota intestinale ha la capacità di influenzare l'accumulo di grasso. Ciò è mediato attraverso vari meccanismi. Uno di questi meccanismi coinvolge il microbiota intestinale che aumenta l'assorbimento del glucosio nell'intestino dell'ospite e aumenta i livelli di glucosio nel siero, il che porta a livelli di espressione più elevati dei fattori di trascrizione coinvolti nella sintesi dei grassi nel fegato, vale a dire la **proteina legante l'elemento di risposta dei carboidrati (ChREBP)** e **proteina legante l'elemento regolatore degli steroli (SREBP)-1**. Questi fattori di trascrizione promuovono la sintesi dei grassi nel fegato che vengono poi trasportati nel flusso sanguigno e assorbiti dalle cellule adipose con l'aiuto della lipoproteina lipasi (LPL).



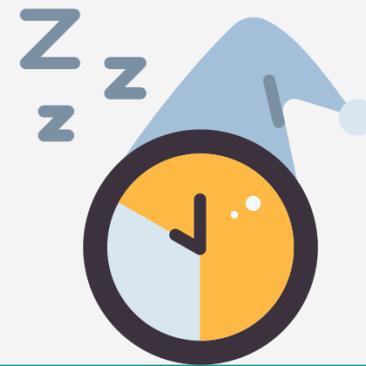
Fattori che contribuiscono all'obesità



Dieta

Le abitudini alimentari delle nazioni e delle regioni industrializzate sono diventate sempre più caratterizzate dal consumo di grandi quantità di zuccheri e grassi, portando ad un costante aumento dell'obesità.

Poiché i microbi intestinali fanno affidamento sul cibo dei loro ospiti per la sopravvivenza e l'energia, le alterazioni della dieta hanno un effetto significativo sul microbiota intestinale



Sonno

Il sonno insufficiente è un altro fattore che contribuisce all'obesità. L'insonnia altera i ritmi circadiani, il che può alterare la flora intestinale e aumentare il rischio di obesità

La privazione cronica del sonno ha comportato un aumento dell'assunzione di cibo e alterazioni reversibili del microbiota intestinale, tra cui una maggiore abbondanza di Ruminococcus e Prevotella e un numero ridotto di Lactobacillaceae.



Stress

Lo stress rende le persone più affamate attivando i geni che regolano il metabolismo e aumenta anche la loro propensione a consumare cibi zuccherati e ricchi di grassi, portando all'obesità.

Effetto dei probiotici

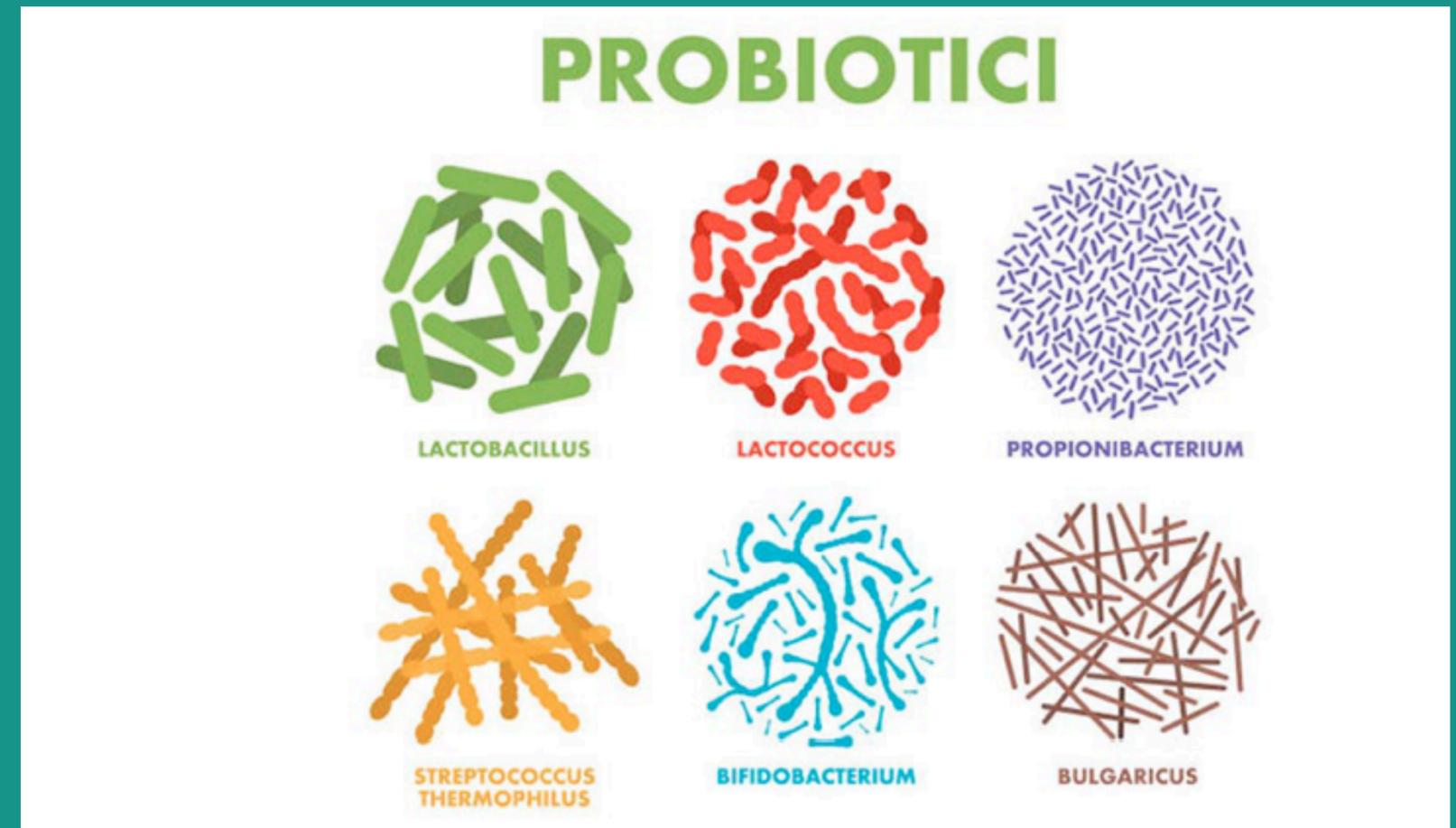
Negli ultimi dieci anni, probiotici e prebiotici hanno guadagnato popolarità per i loro potenziali benefici nella prevenzione e nel trattamento delle malattie croniche [12]. Gli integratori simbiotici, che combinano probiotici e prebiotici, sono spesso utilizzati come alimenti funzionali che promuovono la salute.

I probiotici sono batteri vivi, come il *Lactobacillus* e il *Bifidobacterium*, che possono apportare benefici alla salute dell'ospite ripristinando l'equilibrio dei batteri nel colon.

È stato scoperto che aumentano il numero di batteri benefici che producono SCFA riducendo al contempo il numero di batteri dannosi che producono LPS [14]. I probiotici possono in questo modo ridurre il danno tissutale, l'infiammazione e la presenza di alcuni metaboliti associati a patogeni opportunisti. Inoltre, è stato dimostrato che i probiotici hanno ulteriori benefici per la salute. Sono in grado di inibire l'accumulo di grasso, ridurre l'infiammazione e la resistenza all'insulina e regolare vari peptidi nel sistema gastrointestinale.



Una meta-analisi focalizzata su individui in sovrappeso o obesi ha confermato gli effetti benefici dei probiotici. Rispetto al gruppo di controllo, gli individui che hanno ricevuto probiotici hanno sperimentato riduzioni significative del peso corporeo, del BMI, della circonferenza della vita e della percentuale di massa grassa [16]. Inoltre, il gruppo che aveva assunto probiotici ha dimostrato livelli di insulina inferiori rispetto al gruppo di controllo. Le prove suggeriscono che i probiotici possono aiutare nella perdita di peso migliorando al tempo stesso una varietà di parametri metabolici.



Next-Generation Probiotics

The background of the slide features a teal-to-white gradient. On the right side, there are several stylized illustrations of microorganisms: a large, multi-lobed virus-like particle at the top right, a smaller virus-like particle below it, a rod-shaped bacterium with flagella on the left, and another rod-shaped bacterium with flagella at the bottom left. The overall aesthetic is clean and scientific.

La maggior parte dei microrganismi che popolano l'intestino sono rimasti non identificati fino a tempi recenti, poiché si tratta per lo più di batteri anaerobici, difficili da coltivare [17]. Tuttavia, la microbiologia moderna ha rivoluzionato la nostra capacità di identificare i microbi del microbiota intestinale precedentemente non identificati.

Tra questi, ***Akkermansia muciniphila***, ***Faecalibacterium prausnitzii***, ***Eubacterium hallii***, ***Bacteroides uniformis*** e ***Christensenella minuta***, che potrebbero rivelarsi particolarmente utile nel trattamento dell'obesità e dei disturbi associati all'obesità [18]

Akkermansia muciniphila

Akkermansia muciniphila (A. muciniphila) è stato il NGP meglio studiato e forse il più promettente fino ad ora. A. muciniphila è un batterio Gram-negativo, anaerobico e non mobile, di forma ovale che appartiene al phylum Verrucomicrobia [19]. Colonizza l'intestino molto presto, durante il primo anno di vita, attraverso il latte umano. Pertanto, è molto abbondante nell'intestino dei neonati e degli adulti sani, rappresentando lo 0,5–5% del microbiota intestinale umano. I suoi effetti benefici sono principalmente attribuiti alla sua capacità di degradare la mucina: un componente importante del muco nell'intestino. La degradazione della mucina porta ad un aumento controbilanciato della produzione di mucina nell'intestino, che si traduce nel ripristino dell'integrità della barriera intestinale. Migliora l'integrità della barriera intestinale grazie alla maggiore espressione delle proteine a giunzione stretta. Inoltre, riduce la produzione di LPS nell'intestino, esercitando effetti anti-infiammatori.

Faecalibacterium prausnitzii

Faecalibacterium prausnitzii (F. prausnitzii) è un batterio Gram-positivo, anaerobio, non mobile bastoncino che rappresenta il 5-15% della composizione del microbiota intestinale umano [21]. La sua abbondanza relativamente elevata negli adulti sani, è stato documentato che la sua presenza diminuisce in pazienti con obesità, sindrome metabolica e NAFLD [22]. La sua presenza è associata a proprietà antinfiammatorie e a una migliore integrità della barriera intestinale. In effetti, la somministrazione di F. prausnitzii in modelli animali ha portato a miglioramenti negli indici di NAFLD [23]. Oltre al suo potenziale antinfiammatorio, F. prausnitzii può promuovere l'integrità della barriera intestinale aumentando le proteine di giunzione stretta occludina ed E-caderina. In questo modo può mitigare la permeabilità della barriera intestinale, favorendo la produzione di muco.



Conclusioni

La prevalenza dell'obesità sia tra gli adulti che tra gli adolescenti ha raggiunto proporzioni epidemiche. L'obesità è influenzata da una varietà di fattori, tra cui la genetica, l'ambiente, lo stile di vita e la dieta, ma le cause precise rimangono poco chiare. Il microbiota gastrointestinale può essere un fattore che influenza l'equilibrio energetico e il metabolismo.

Le abitudini alimentari potrebbero avere un effetto significativo sulla composizione della flora intestinale, favorendo un fenotipo obeso.

Una dieta ricca di grassi e carboidrati induce una diminuzione dei batteri benefici e un aumento dei batteri patogeni.

Una funzione inadeguata della barriera intestinale, infiammazione, dislipidemia e squilibri ormonali indotti da queste alterazioni nella composizione dei microbi portano alla fine all'obesità, al diabete e al cancro.

- [1] Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI: Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005, 102:11070-5. 10.1073/pnas.0504978102
- [2] Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, Jansson JK, Lynch SV, Knight R: Current understanding of the human microbiome. *Nat Med*. 2018, 24:392-400
- [3] Liu BN, Liu XT, Liang ZH, Wang JH: Gut microbiota in obesity. *World J Gastroenterol*. 2021, 27:3837-50.
- [4] Samuel BS, Shaito A, Motoike T, et al.: Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008, 105:16767-72.
- [7] Li Z, Yi CX, Katiraei S, et al.: Butyrate reduces appetite and activates brown adipose tissue via the gut-brain neural circuit. *Gut*. 2018
- [9] Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmítko PE, Verma S: Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005
- [10] Amar J, Chabo C, Waget A, et al.: Intestinal mucosal adherence and translocation of commensal bacteria at the early onset of type 2 diabetes: molecular mechanisms and probiotic treatment. *EMBO Mol Med*. 2011, 3:559-72
- [13] Wang J, Liu S, Wang H, Xiao S, Li C, Li Y, Liu B: Xanthophyllomyces dendrorhous-derived astaxanthin regulates lipid metabolism and gut microbiota in obese mice induced by a high-fat diet. *Mar Drugs*. 2019, 17:337.
- [16] Wang ZB, Xin SS, Ding LN, Ding WY, Hou YL, Liu CQ, Zhang XD: The potential role of probiotics in controlling overweight/obesity and associated metabolic parameters in adults: a systematic review and meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2019
- [17] Amrane, S.; Hocquart, M.; Afouda, P.; Kuete, E.; Pham, T.P.; Dione, N.; Ngom, I.I.; Valles, C.; Bachar, D.; Raoult, D.; et al. Metagenomic and culturomic analysis of gut microbiota dysbiosis during *Clostridium difficile* infection. *Sci. Rep.* 2019,
- [18] Cuffaro, B.; Assohoun, A.L.W.; Boutillier, D.; Peucelle, V.; Desramaut, J.; Boudebouze, S.; Croyal, M.; Waligora-Dupriet, A.J.; Rhimi, M.; Grangette, C.; et al. Identification of New Potential Biotherapeutics from Human Gut Microbiota-Derived Bacteria. *Microorganisms* 2021,
- [19] Derrien, M.; Vaughan, E.E.; Plugge, C.M.; de Vos, W.M. *Akkermansia muciniphila* gen. nov., sp. nov., a human intestinal mucin-degrading bacterium. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2004
- [22] Leylabadlo, H.E.; Ghotaslou, R.; Feizabadi, M.M.; Farajnia, S.; Moaddab, S.Y.; Ganbarov, K.; Khodadadi, E.; Tanomand, A.; Sheykhsaran, E.; Yousefi, B.; et al. The critical role of *Faecalibacterium prausnitzii* in human health: An overview. *Microb. Pathog.* 2020
- [23] Hu, W.; Gao, W.; Liu, Z.; Fang, Z.; Wang, H.; Zhao, J.; Zhang, H.; Lu, W.; Chen, W. Specific Strains of *Faecalibacterium prausnitzii* Ameliorate Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Mice in Association with Gut Microbiota Regulation.



Review

The Role of Next-Generation Probiotics in Obesity and Obesity-Associated Disorders: Current Knowledge and Future Perspectives

Natalia G. Vallianou ¹, Dimitris Kounatidis ¹, Dimitrios Tsilingiris ², Fotis Panagopoulos ¹, Gerasimos Socrates Christodoulatos ^{3,4}, Angelos Evangelopoulos ⁵, Irene Karampela ⁶ and Maria Dalamaga ^{3,*}

Peer Review

DOI: 10.7759/cureus.40948

Exploring the Impact of the Gut Microbiome on Obesity and Weight Loss: A Review Article

Jawad Noor ¹, Ahtshamullah Chaudhry ¹, Saima Batool ², Riwad Noor ³, Ghulam Fatima ⁴

1. Internal Medicine, St. Dominic Hospital, Jackson, USA 2. Pathology, Nishtar Medical University, Multan, PAK 3. Medicine/Public Health, Nishtar Hospital, Multan, PAK 4. Internal Medicine, Abbasi Shaheed Hospital, Karachi, PAK

Corresponding author: Jawad Noor, jawadnoor@gmail.com

**GRAZIE PER
L'ATTENZIONE**

