

Microbiota intestinale ed obesità: una spiegazione plausibile per l'obesità

L'**obesità** è una patologia multifattoriale che si caratterizza per un accumulo patologico di tessuto adiposo, con conseguenze importanti per lo stato di salute e la qualità della vita.

L'obesità è uno dei maggiori problemi di salute pubblica a livello mondiale, potendo comportare l'insorgenza di altre patologie come: pressione alta, diabete, patologie cardiovascolari, alcuni tipi di cancro, ed in generale quella che viene definita come sindrome metabolica.

L'obesità viene stabilita anche grazie all'indice di massa corporea (BMI).

Le cause dell'obesità sono, principalmente, dovute a uno squilibrio tra apporto calorico e consumo energetico.

Questo sbilanciamento tra le calorie assunte e quelle consumate comporta un accumulo di adipe.

Ma che correlazione c'è con il **microbiota intestinale**?

Sappiamo che il microbiota intestinale è l'insieme dei batteri presenti all'interno dell'intestino, in particolare, residenti nell'intestino crasso.

Negli ultimi anni sono stati condotti moltissimi studi su questo argomento, che hanno dimostrato come la flora batterica intestinale sia un ecosistema complesso, comprendente tantissime specie batteriche differenti, che includono:

- batteri ad azione nociva;
- batteri ad azione protettiva;
- batteri ad azione intermedia;
- batteri nocivi solo in determinate condizioni.

In situazioni di normalità sono tutti in equilibrio fra loro.

Da questo equilibrio dipende il buon funzionamento non solo dell'intestino, ma di tutto l'organismo.

Infatti, con un'alterazione del microbiota, possono comparire conseguenze a tutto tondo.

In generale, quando l'equilibrio del microbiota intestinale si rompe, può aumentare il rischio di disturbi e malattie, tra cui, anche dell'obesità.

Le alterazioni della flora batterica intestinale possono dipendere da numerose cause, ma la principale resta senz'altro una dieta inadeguata, così come per l'obesità.

Questa revisione, dal titolo: "Microbiota intestinale ed obesità: una spiegazione plausibile per l'obesità"; cerca di rispondere alla nostra domanda:

C'è una correlazione tra obesità e microbiota intestinale?

I fattori che promuovono l'insorgenza dell'obesità non sono tutti completamente compresi.

Grazie al rapido sviluppo di nuove tecnologie e strategie di analisi per decodificare la composizione del microbiota intestinale, si è aperta una porta sulla complessità delle interazioni tra il microbiota e l'uomo, e sulla possibile correlazione con questa patologia.

Studi cardine hanno effettivamente dimostrato che la manipolazione del microbiota e delle sue vie metaboliche può influenzare il metabolismo dell'ospite, e di conseguenza, l'adiposità.

Queste osservazioni hanno aperto la strada a un'ulteriore valutazione dei meccanismi alla base di questi cambiamenti.

La revisione affronta alcuni effetti del microbiota intestinale sulla raccolta di energia e sui cambiamenti nel metabolismo, sulle interazioni metaboliche e immunitarie e sui possibili cambiamenti nella funzione e nel comportamento del cervello.

Sebbene ci sia una comprensione limitata della relazione simbiotica tra noi e il nostro microbiota e di come i disturbi di questa relazione influiscano sulla nostra salute, ci sono prove convincenti di un suo ruolo importante nello sviluppo e nella perpetuazione dell'obesità.

In questo studio sono stati analizzati, in particolare, quattro punti differenti:

1. *Cambiamenti nella raccolta dell'energia;*
2. *Cambiamenti nelle vie metaboliche;*
3. *Risposta infiammatoria;*
4. *Possibili cambiamenti nel cervello e nel comportamento.*

Il microbiota intestinale adulto è dominato da *due phyla*, che costituiscono circa il 90% dell'intera popolazione microbica: **Firmicutes e Bacteroidetes**.

Una caratteristica del *microbiota obesogenico* sembrerebbe essere caratterizzata proprio da un *aumento di Firmicutes* con una conseguente diminuzione di Bacteroidetes (non solo nella specie umana).

Ma limitazioni strumentali non ci permettono ancora di poter affermare con certezza queste scoperte.

Ma la domanda principale che ci poniamo è la seguente: questa alterata composizione è la *causa* o è una *conseguenza* dell'obesità?

Non è facile discernere il ruolo relativo che il solo microbiota svolge come agente eziologico dei cambiamenti nel peso corporeo.

Per cercare di rispondere sono stati effettuati studi su topi gnotobiotici (privi di germi), cui tramite trapianti fecali, veniva impiantato il microbiota di topi convenzionali o quello umano.

Nonostante questi topi fossero intrinsecamente resistenti allo sviluppo di obesità, *la composizione del microbiota cambiava velocemente in base alla dieta seguita*, indipendentemente dalla colonizzazione iniziale (microbiota sano o obeso).

È stato osservato un ruolo fondamentale anche nella genetica e negli eventi della prima infanzia nella propensione di un individuo a sviluppare obesità, fattori che influenzano anche la composizione del microbiota.

Studi su gemelli con diverso BMI confermavano la teoria di una riduzione di Bacteroidetes nel microbiota obeso, ma senza differenze significative nella popolazione di Firmicutes.

Il trapianto fecale di gemelli su topi gnotobiotici ha dimostrato la trasmissione del fenotipo magro ed obeso e che il microbiota magro possa essere trasmesso con successo nei topi con microbiota obeso, potendo parzialmente prevenire lo sviluppo dell'obesità, suggerendo che la manipolazione del microbiota intestinale può prevenire lo sviluppo dell'obesità.

Ma questo in un contesto di dieta equilibrata.

Nel momento in cui i topi venivano esposti ad una *dieta ricca di grassi e povera di fibre*, tutti i topi hanno sperimentato un aumento della massa grassa, sottolineando perciò **l'importanza della dieta** nella relazione con l'obesità e la composizione del microbiota.

Un altro fattore ben studiato che aumenta lo sviluppo di obesità è l'utilizzo diffuso di *antibiotici*.

Meccanismi candidati alla base dell'obesità indotta dal microbiota intestinale:

1. Aumento della raccolta di energia da parte del microbiota;

L'obesità implica uno squilibrio tra assunzione e dispendio energetico, con conseguente accumulo di energia come tessuto adiposo.

È stato osservato come il microbiota degli individui obesi sia effettivamente più efficiente nell'estrarre energia dalla dieta rispetto a quello degli individui magri (lo dimostrano numerosi studi, come quello che mostra un aumento di peso e tessuto adiposo nei topi dopo il trapianto di microbiota 'obeso').

Si ritiene questo aumento di peso derivi dalla fermentazione microbica di polisaccaridi alimentari indigeribili in monosaccaridi assorbibili e la generazione di acidi grassi a catena corta (SCFA), che vengono convertiti in lipidi più complessi dal fegato.

Sia nei topi geneticamente obesi che in quelli con obesità indotta dalla dieta è risultata una riduzione di *Bacteroidetes* a favore dell'aumento compensatorio di *Firmicutes* (che rappresentano i maggiori produttori di **butirrato** (SCFA), prodotto dalla fermentazione batterica dei carboidrati alimentari).

Oltre a questa maggiore produzione di SCFA nel microbiota di topi obesi, è stata osservata una ridotta presenza di energia nelle feci rispetto ai loro compagni magri.

Un trapianto fecale di "microbiota obeso" in topi gnotobiotici ha mostrato un incremento del grasso corporeo, ma essendoci la possibilità sia solo un fenomeno transitorio, gli studi restano ancora incoerenti.

- **Studi umani:** Studi su umani hanno mostrato che le concentrazioni fecali di SCFA sono maggiori del 20% nei soggetti obesi rispetto ai volontari magri, così come le concentrazioni

di propionato sono risultate più alte.

Ma questo studio vede numerosi limiti, tra cui la misurazione degli SCFA nelle feci e non nel colon, sede d'origine degli stessi.

Il trapianto di "microbiota magro" in soggetti obesi ha invece riscontrato un miglioramento dell'insulino-resistenza, con aumento di SCFA, in particolare del butirrato che, anche se assunto come integratore, ha dimostrato migliorare il metabolismo del glucosio, un aumento del dispendio energetico e una riduzione dell'adiposità nei modelli animali.

Mentre il propionato ha mostrato aumentare il senso di sazietà.

2. Cambiamenti nelle vie metaboliche;

I prodotti metabolici del microbiota possono entrare nella circolazione, per assorbimento o per permeabilità intestinale (a volte indotta dallo stesso microbiota).

Nonostante i noti effetti benefici per i colonociti della produzione batterica di vitamine e SCFA, troppi metaboliti batterici nel flusso sanguigno possono comportare problematiche, tra cui obesità.

- **Cambiamenti nel metabolismo di carboidrati e lipidi:** il microbiota è collegato al metabolismo di carboidrati e lipidi: una sua manipolazione nei topi ha comportato un aumento del grasso corporeo, dell'insulino-resistenza con una successiva induzione di lipogenesi epatica.
- **Anche le vie metaboliche degli aminoacidi essenziali sembrano essere associate all'obesità e all'insulino-resistenza.**

3. Induzione di infiammazione di basso grado;

Una correlazione tra obesità ed infiammazione ci è già nota da tempo.

Numerosi studi hanno identificato una correlazione tra obesità e proteina C-reattiva (marcatore chiave per l'infiammazione), ma anche con altre numerose citochine infiammatorie, le quali comporterebbero un ulteriore aumento dell'adiposità.

Si è anche osservato come una dieta ad alto contenuto di grassi inneschi questi meccanismi infiammatori.

4. Effetto sul cervello e comportamenti correlati all'obesità;

Un numero crescente di studi ha dimostrato una correlazione tra microbiota e attività cerebrale e come una sua manipolazione possa indurre alterati comportamenti emotivi.

In correlazione all'obesità, il microbiota sembrerebbe manipolare i comportamenti dell'ospite modificandone le preferenze alimentari.

Un "microbiota obeso" sembra presentare un maggior numero di recettori per i sapori dolci (non nella lingua, proprio nell'intestino).

Inoltre, un'esposizione prolungata ad una dieta ricca di grassi ha provocato *iperfagia*, a causa di una ridotta attivazione dei nervi vagali, resi insensibili all'effetto della *leptina* da *LPS* del recettore *TLR4*.

Anche un'altra revisione, dal titolo: "***Dal microbiota intestinale attraverso l'infiammazione di basso grado all'obesità: attori chiave e potenziali obiettivi***", ci conferma molte delle cose dette:

- Un aumento di *Firmicutes* è correlato ad una maggiore deposizione di grasso corporeo nonostante una minore assunzione di cibo, probabilmente attraverso l'induzione di una riduzione del dispendio energetico.
- L'accumulo di tessuto adiposo è associato ad una ridotta disponibilità di ossigeno con conseguente sofferenza cellulare, che, inducendo l'attivazione del sistema immunitario e l'overflow delle citochine infiammatorie, scatena un'infiammazione di basso grado. Quest'infiammazione, cronicizzando, diventa fattore di rischio per le patologie già pronunciate.
- È stato osservato come, oltre all'abbondanza di *Firmicutes*, una minore diversità nello spettro della popolazione microbica, sia frequente nella popolazione obesa e renda meno responsivi ad un'eventuale terapia dietetica per la perdita di peso.

Conclusioni:

Un ampio numero di prove *supporta* l'idea che un cambiamento nell'attività metabolica del microbiota intestinale possa contribuire allo sviluppo dell'obesità, *ma non è stato stabilito alcun gruppo identificabile di microrganismi intestinali che causino o aiutino a stabilire l'obesità.*

Vi è certamente una relazione, seppur complessa.

Le tecnologie analitiche in rapido progresso hanno la promessa di aumentare la nostra comprensione di questa collaborazione metabolica.