



Microbiota e diabete mellito: correlazioni patogenetiche e orizzonti futuri

L'alterazione del microbiota può effettivamente influenzare la risposta immunitaria e l'insorgenza del diabete mellito.

Tuttavia, sono necessarie ulteriori ricerche scientifiche per comprendere gli effetti sistemici della popolazione batterica intestinale in questa patologia

a cura di: **Pasquale De Luca**¹

con la collaborazione di: **Angelo Benvenuto**¹, **Vito Sollazzo**², **Antonio De Luca**²

Introduzione

La flora batterica intestinale, il cosiddetto microbiota, è composto da milioni di batteri, virus e funghi che vivono nel nostro intestino e sono fondamentali per un buon funzionamento del nostro organismo: regolano diverse funzioni metaboliche, lo sviluppo del sistema nervoso e controllano il sistema immunitario. Negli ultimi anni, si è infatti scoperto come il microbiota sia in grado di modulare alcuni nostri meccanismi di difesa, ad esempio, nel corso di infezioni e contro i tumori. In quest'ottica, il microbiota potrebbe giocare un ruolo fondamentale anche nella prevenzione delle malattie autoimmuni, ovvero di quelle patologie in cui il sistema immunitario attacca alcuni componenti del nostro stesso organismo, come le isole pancreatiche produttrici di insulina nel caso del diabete.

Nel 2019, in uno studio pubblicato sulla rivista scientifica *Proceedings of the National Academy of Sciences*, alcuni ricercatori sono stati tra i primi a rivelare un nesso causale tra infiammazione intestinale, alterazioni del microbiota e sviluppo del diabete, ma tale risultato era limitato a modelli sperimentali della malattia. In particolare, i ricercatori hanno dimostrato che in condizioni di infiammazione intestinale, come quella indotta da una dieta ricca di grassi o da alterazioni del microbiota, si assiste all'attivazione di cellule del sistema immunitario che dall'intestino migrano nel pancreas dove distruggono le cellule produttrici di insulina, provocando quindi il diabete. A giocare un ruolo chiave nell'innescare questa risposta autoimmune verso le cellule pancreatiche sembra proprio essere il microbiota che, quando la barriera intestinale è compromessa da uno stato infiammatorio, entra in contatto diretto con il sistema immunitario alterandone le funzioni.

Patogenesi

Il diabete mellito insorge quando viene a mancare da parte del no-

stro organismo la capacità di gestire l'assunzione di zuccheri semplici o complessi, in quanto l'insulina, ormone prodotto dal pancreas in risposta all'aumento della glicemia, è carente oppure le cellule e i tessuti su cui agisce ne sono insensibili (insulino-resistenza). Il diabete è una patologia che può insorgere nei bambini e negli adolescenti per motivi genetici, virali o di stress (si parla allora di tipo 1). Tuttavia nel 90% dei casi può emergere anche in un soggetto adulto a causa di uno stile di vita sedentario, obesità, presenza di grasso viscerale, dieta povera di fibre e ricca in grassi saturi e zuccheri. La predisposizione genetica deve essere presente ma abitudini sbagliate sono il trigger principale del diabete di tipo 2. Solitamente nel diabete di tipo 2 c'è dunque una combinazione di entrambe le cause, che porta a iperglicemia che, a cascata, provoca una diminuzione del consumo dello stesso dai muscoli e un aumento degli acidi grassi in circolo, che sembrano essere collegati all'aumento della secrezione di molecole infiammatorie e al danno a molteplici organi e tessuti. Di fatto nel diabete l'infiamma-

¹ S.C. Medicina Interna
Ospedale "T. Masselli-Mascia"
San Severo ASL Foggia

² S.C. Cardiologia Clinica
e Interventistica
Ospedale "T. Masselli-Mascia"
San Severo ASL Foggia

zione è la causa principale delle complicazioni che possono insorgere nel lungo periodo, come patologie cardiovascolari, necrosi tissutale, perdita della vista, insufficienza renale etc.

Gli oltre 100.000 miliardi di batteri vivi che compongono il microbiota esercitano un numero rilevantissimo di effetti benefici a favore dell'organismo ospite, agendo sulla sua funzione metabolica (recupero di energia e di nutrienti dal cibo ingerito), di difesa (effetto barriera contro gli invasori patogeni) e trofica (regolazione del sistema immunitario, sviluppo del sistema neuro-endocrino, longevità). I compiti principali di un microbiota sano sono quello di modulare l'infiammazione, interagire con i nutrienti, influenzare la permeabilità intestinale, il metabolismo del glucosio e lipidico, la sensibilità all'insulina e il bilancio energetico del corpo.

Nell'uomo le famiglie batteriche più abbondanti sono rappresentate dai Firmicutes, dai Bacteroidetes, dai Proteobacteria e dagli Actinobacteria. Nel microbiota dei soggetti diabetici alcune di queste sono sottorappresentate, mentre altre tendono ad aumentare, favorendo la produzione di molecole infiammatorie e a promuovere uno stato di alterata permeabilità intestinale. L'osservazione che il profilo del microbiota intestinale dei soggetti obesi, per esempio, è diverso da quello dei soggetti magri e, a seguire, gli sforzi fatti per chiarire le basi cellulari e molecolari di tale alterazione, hanno fornito numerose prove sperimentali a sostegno dell'importanza e della criticità della microflora intestinale per l'organismo ospite. Il microbiota intestinale è sensibile ad una serie di fattori esterni che ne possono rimodellare stabilmente la

composizione, talvolta producendo uno squilibrio fra le specie microbiche che lo compongono e, così, generando disbiosi. Nell'uomo gli stati disbiotici sono frequentemente correlati a patologie metaboliche tra le quali soprattutto obesità, steatosi epatica non alcolica (NAFLD), ipercolesterolemia e/o ipertrigliceridemia, diabete di tipo 2. Spesso questi quadri clinici risultano tra loro associati in una condizione patologica complessa, nota come sindrome metabolica. È ormai chiaro che il microbiota intestinale abbia un ruolo nella sindrome metabolica con implicazioni di tipo causale o consequenziale. La corretta alimentazione per la prevenzione e cura del diabete è fortemente correlata ad una alimentazione specifica per la correzione di una disbiosi intestinale.

Discussione

Il microbiota è l'insieme di tutti i microrganismi (batteri, funghi e virus) che colonizzano il nostro corpo. Uno dei microbioti umani più ricchi e più grandi è il microbiota intestinale, dove milioni di batteri colonizzano l'intestino umano, in particolare il tratto del colon (70%). I ceppi batterici dominanti sono i Bacteroides e Firmicutes, che rappresentano il 70% del microbiota. In un individuo sano, le attività metaboliche e le interazioni del microbiota influenzano lo stato di salute o di malattia dell'ospite. Infatti, i batteri intestinali svolgono un ruolo nella funzione digestiva per la sintesi delle vitamine (vitamina K, acido folico, vitamine del gruppo B) e per la digestione delle fibre alimentari. La continua cooperazione tra i batteri intestinali e l'individuo ospite è cruciale per il mantenimento dell'omeostasi e

per stimolare il sistema immunitario. La disbiosi intestinale è una condizione di squilibrio microbico causata da una crescita eccessiva di batteri "cattivi" all'interno dell'intestino, che ne provocano l'irritazione. Nello specifico, i batteri benefici (Firmicutes) sono generalmente ridotti al minimo, mentre altri batteri che possono essere dannosi (Proteobatteri) aumentano di numero. Nella disbiosi, si assiste ad una ridotta funzionalità della barriera intestinale ed aumento dell'infiammazione immuno-mediata, che possono portare ad uno stato patologico infiammatorio, tra cui la malattia infiammatoria intestinale (IBD), il diabete mellito e il cancro del colon-retto.

Nella letteratura scientifica la cosiddetta "microbiota revolution", ovvero la crescente consapevolezza del ruolo del microbiota intestinale, ha comportato alcuni passi in avanti nella comprensione della patogenesi del diabete. Sebbene gli studi e le conoscenze acquisite siano ancora limitate, vi è un crescente interesse sui possibili effetti positivi (o negativi) che il microbiota intestinale può avere su patologie metaboliche, come il diabete e l'obesità. Che ruolo ha il microbiota nell'insorgenza del diabete? Quando le comunità di microrganismi che compongono il microbiota intestinale vivono in equilibrio vi è una condizione definita di eubiosi (benefico per il benessere dell'organismo). Al contrario, quando si verifica un'alterazione di questo equilibrio, ad esempio con un'eccessiva proliferazione di batteri patogeni, si parla di disbiosi (non benefico per il benessere dell'organismo).

Il microbiota interviene nella regolazione della produzione di acidi grassi a catena corta a loro volta

coinvolti nella regolazione dell'assorbimento del cibo e della modulazione insulinica. Squilibri nella composizione del microbiota intestinale sono correlati ad alterazioni della permeabilità della barriera intestinale. Nel caso del diabete di tipo 1, la disbiosi è legata allo sviluppo del sistema immunitario che inizia subito dopo la nascita, e può facilitare la comparsa di patologie autoimmuni, come il diabete di tipo 1. Nel caso invece del diabete di tipo 2, è una dieta a base di nutrienti poco salutari che porta a sviluppare un microbiota tendente alla disbiosi. I ceppi "buoni" di probiotici diminuiscono a discapito dei ceppi "cattivi", favorendo lo sviluppo di un'inflammatione di tutto l'organismo che è la principale causa di insulino-resistenza.

Viene quindi naturale chiedersi se integrando il microbiota con specifici ceppi di probiotici "buoni", come i lattobacilli, si possa prevenire o addirittura curare patologie come il diabete. Gli studi su questo fronte non sono ancora sufficienti per trarre conclusioni, anche perché la risposta del microbiota è molto personale e dipende dalla sua composizione iniziale. Resta assodato che mantenere il proprio microbiota in equilibrio è importante e il modo migliore per farlo è attraverso uno stile di vita sano.

Conclusioni

La ricerca futura deve mirare allo sviluppo di nuove metodiche diagnostiche, preventive e terapeutiche che si basano sul microbiota intestinale, per ottenere una medicina il più possibile personalizzata per il paziente diabetico. Nuovi studi potrebbero essere orientati a ricercare elementi clinici, molecolari e genetici in grado di identi-

ficare la risposta dei pazienti ai diversi farmaci ipoglicemizzanti. Le alterazioni del microbiota intestinale sono state riconosciute come un elemento chiave nella comparsa di malattie metaboliche, quali obesità e diabete mellito di tipo 2. Il microbiota intestinale è coinvolto nel mantenimento dell'omeostasi energetica dell'ospite e nella stimolazione dell'immunità dell'ospite attraverso crosstalk molecolare. I probiotici sono microorganismi vivi che, quando somministrati in adeguata quantità, conferiscono benefici per la salute dell'ospite. Nelle persone con diabete mellito sono state studiate varie specie batteriche, ma non vi è ancora accordo su quale sia la specie più efficace ed utile. Diverse metanalisi suggeriscono che la supplementazione di probiotici in generale, si associa ad effetti benefici sui parametri cardiometabolici nelle persone con diabete di tipo 2. I benefici dei probiotici sul profilo lipidico sembrano dovuti ad una riduzione dell'assorbimento intestinale di colesterolo e ad una riduzione della sua produzione endogena, mediata dall'inibizione di

HMG-CoA reduttasi. Meno chiaro sembra, invece, il meccanismo attraverso cui i probiotici determinano il miglioramento dei parametri glicemici, probabilmente mediato dalle loro proprietà immunoregatorie. I probiotici potrebbero quindi rappresentare un approccio terapeutico supplementare nelle persone con diabete mellito tipo 2 al fine di migliorare il quadro lipidico e promuovere un miglior controllo metabolico. Tuttavia, maggiori studi, su più ampie popolazioni, sono necessari per definire il ruolo dei probiotici nel trattamento del diabete e identificare le specie più utili.

In conclusione, sono disponibili abbondanti prove che suggeriscono che l'alterazione del microbiota può effettivamente influenzare la risposta immunitaria e l'insorgenza del diabete mellito. Tuttavia, sono necessarie ulteriori ricerche scientifiche per comprendere gli effetti sistemici del microbiota in questa patologia. Inoltre, la sua modulazione mirata si rivela un'opzione così promettente che si è dimostrata efficace anche nell'esercitare funzioni antinfiammatorie e benefiche.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Armata NN. Dysbiosis. What Is It, Causes, and More. Osmosis, Elsevier, 2023.
- Belizário JE, et al. Microbiome and Gut Dysbiosis. Metabolic Interaction in Infection. In R. Silvestre, & E. Torrado Eds 2019: 1: 459-476.
- Binda C, et al. Biliary Diseases from the Microbiome Perspective: How Microorganisms Could Change the Approach to Benign and Malignant Diseases. Microorganisms. MDPI 2022.
- Kocsis T, et al. Probiotics have beneficial metabolic effects in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized clinical trials. Sci Rep. 2020; 10(1): 11787.
- Sircana A, et al. Altered Gut Microbiota in Type 2 Diabetes: Just a Coincidence? Current Diabetes Reports. Current Medicine Group LLC 1 October 1, 2018.
- Sun S, et al. Effects of Low-Carbohydrate Diet and Exercise Training on Gut Microbiota. Front Nutr 2022; 9: 884550.