IL RUOLO DEL MICROBIOTA NEL DIABETE E NELLE CARDIOPATIE

Dr Enrico Bevacqua

Medico Chirurgo
Master Universitario di II° Livello in PNEI all'Università Sapienza di Roma
Diplomato in Medicina Funzionale e Regolatoria
Diplomato in Medicina Anti-Aging
Esperto in Nutrizione

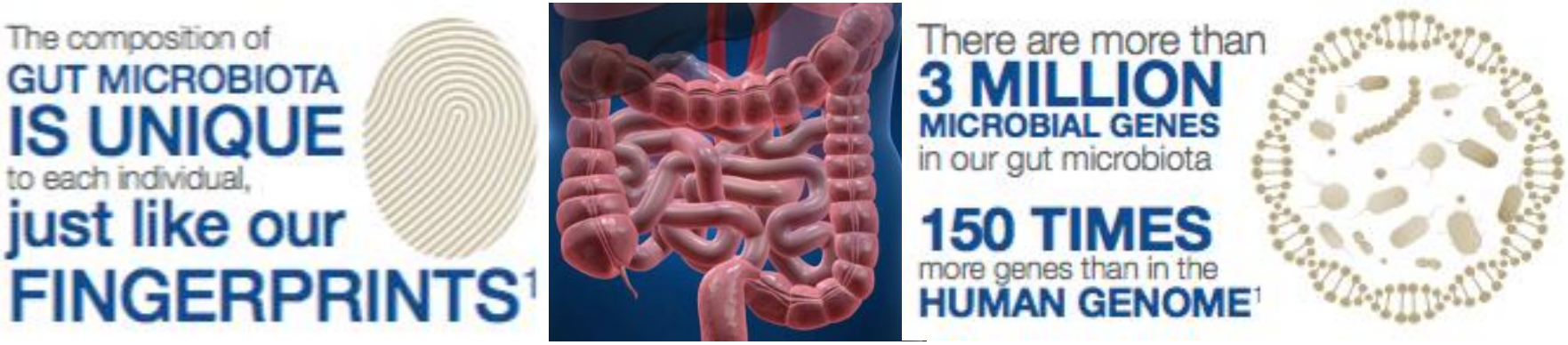
Docente della Scuola AMIA di Medicina Preventiva Rigenerativa ed Anti-aging
Docente al Master di Medicina e Nutrizione Funzionale e Sistemica
Docente dell'AFFWA nel Corso Antiaging Advisor.

Socio AMIA (Associazione Medici Italiani Anti-Aging)

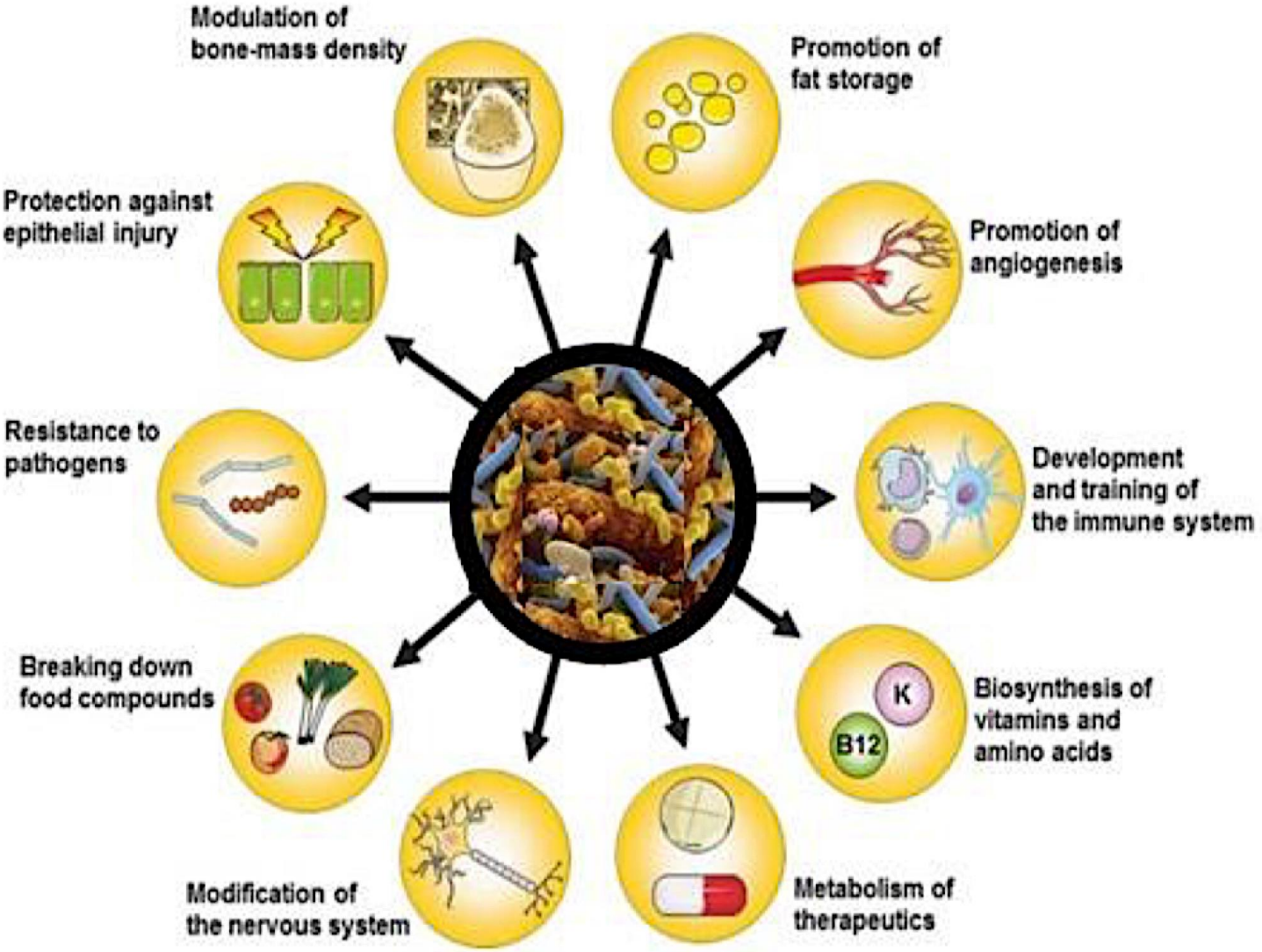
INTESTINO E MICROBIOTA

L'importanza del tratto gastrointestinale e del microbiota può già essere desunta dalle sue **caratteristiche** così riassunte:

- La mucosa gastrointestinale rappresenta, dopo quella respiratoria, la **più grande superficie del nostro organismo**, cioè circa 250-400 metri quadrati.
- Nell'organismo abbiamo **un rapporto di circa 1.3 batteri per ogni cellula umana** e **nell'intestino** si collocano circa il **95 % dei batteri dell'intero organismo.**
- Ci sono circa **3 milioni di geni microbici nell'intestino**
- L'intestino ha **funzioni essenziali per l'intero organismo**



FUNZIONI DEL MICROBIOMA



Innovations Agronomiques 65 (2018), 113-124

INTESTINO E DISBIOSI

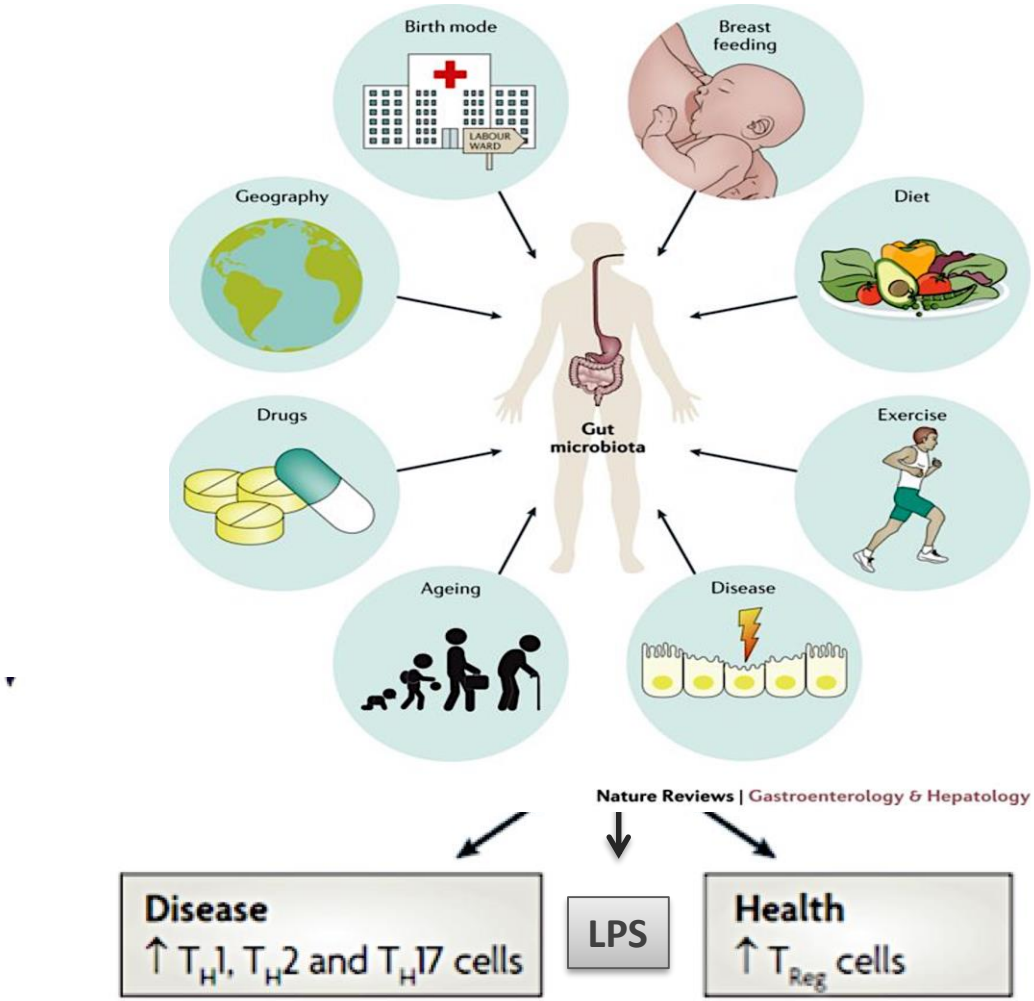
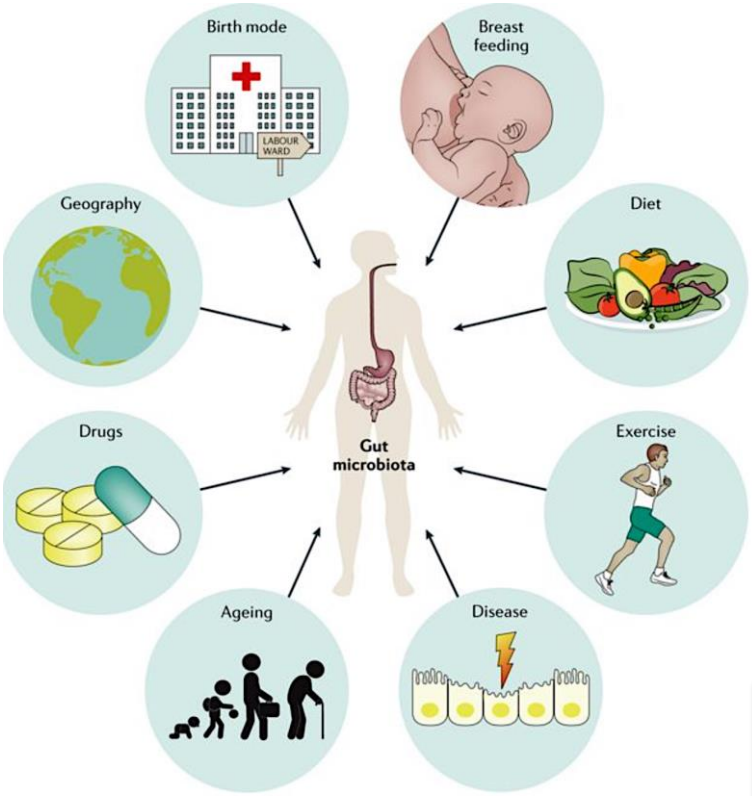


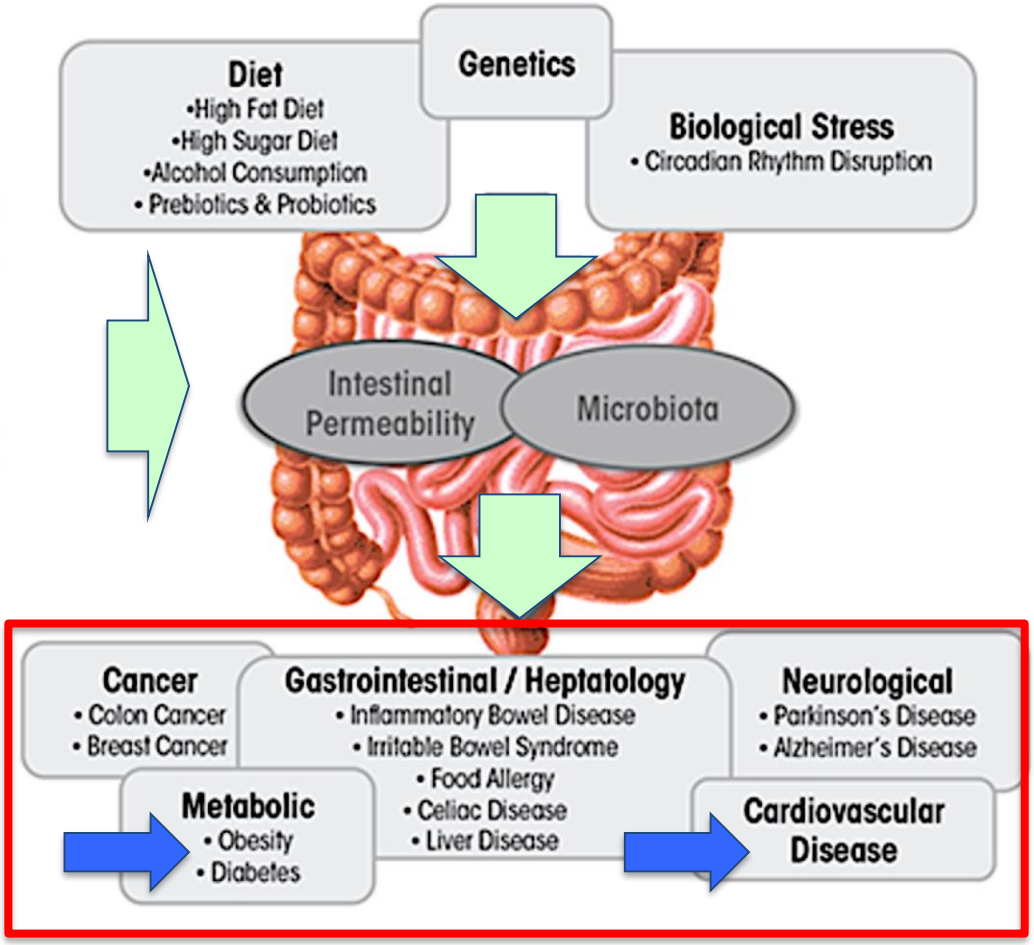
Figure 3 | **Proposed causes of dysbiosis of the microbiota.**

Nat Rev Immunol. 2009 May;9(5):313-23. Round, Mazmanian. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease.

DISBIOSI: CONSEGUENZE

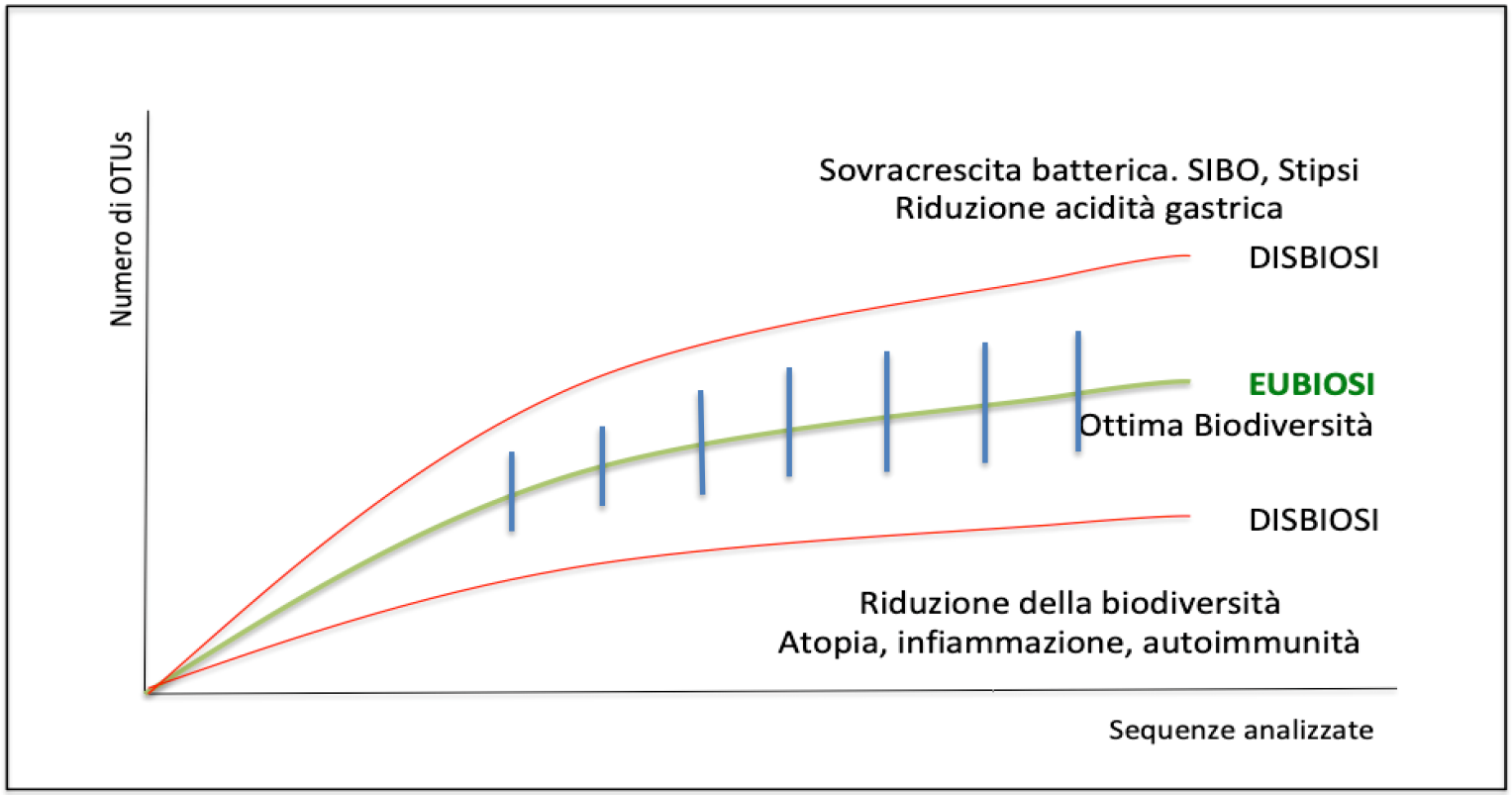


Nature Reviews | Gastroenterology & Hepatology

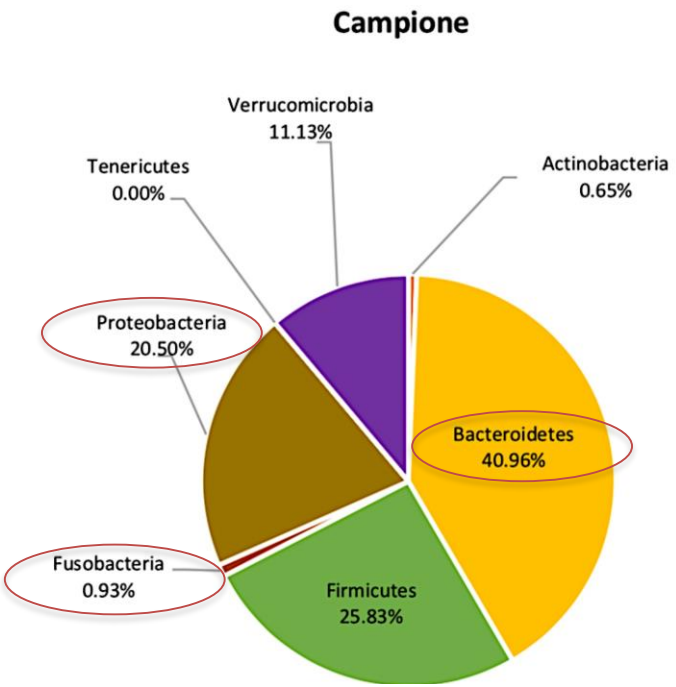


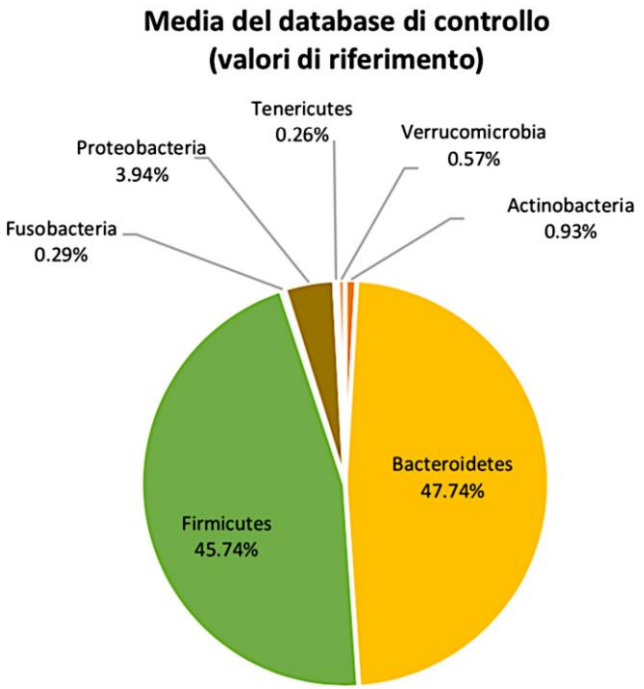
DISBIOSI QUANTITATIVA

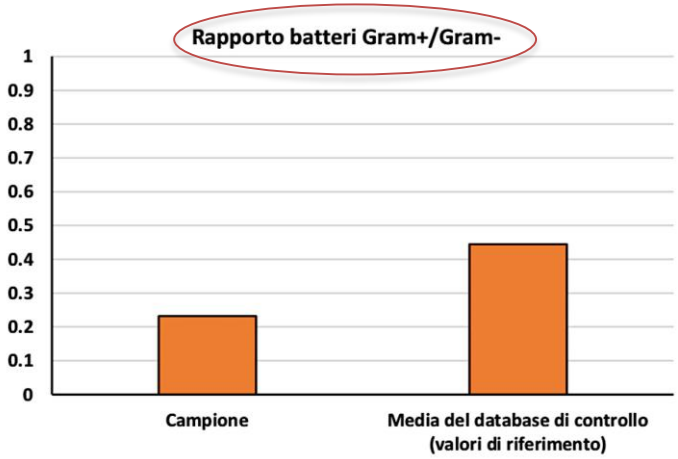
Un indicatore di disbiosi quantitativa è l'alfa diversità

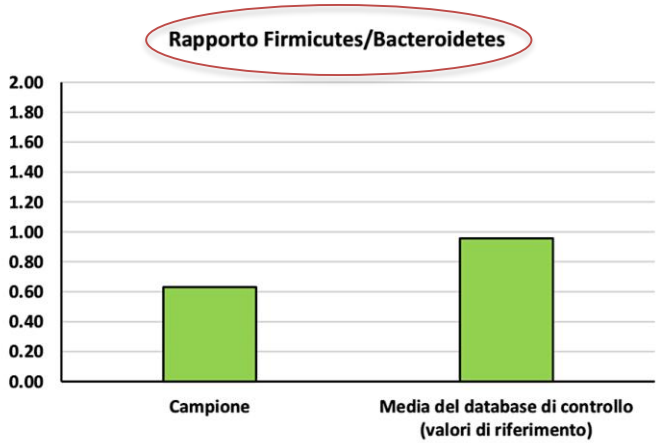


DISBIOSI E INFIAMMAZIONE









> Gram - >LPS

Fermentazione o Putrefazione

ENTEROTIPI

Enterotipo 1: Bacteroides

Gram –

Abbondanti nelle **diete occidentali miste** con **proteine** e **grassi animali** e con **carboidrati vegetali** ma meno con zuccheri semplici

Se si trovano al 50-60% di dominanza ruolo protettivo verso l'obesità

Se sopra il 70% espongono a **rischio di diabete** soprattutto in presenza di Proteobacteria alto e Akkermansia basso **(>LPS) e altre patologie infiammatorie**

Enterotipo meno resiliente e stabile

Enterotipo 2: Prevotella

Gram –

Molti batteri di derivazione orale

Dieta povera di proteine animali, grassi e zuccheri semplici
Ricche di alimenti vegetali poco elaborati

Flora comune in:
Paradontopatici, vegetariani, vegani

Possono predisporre a ipertensione e infiammazione intestinale (LPS) se altri Gram– e Akkermansia bassa

Enterotipo 3: Ruminococcus

Gram +

Abbondanti in **diete occidentali miste con cereali e leguminose e dieta mediterranea ricca in pectine, amidi e cellulose**

Predispongono a resilienza farmacologica e stabilità

Se elevati e biodiversità > del normale sono un segnale di **rallentamento della motilità** intestinale

MICROBIOTA, RISCHIO METABOLICO E DIABETE

MICROBIOTA, SQUILIBRI METABOLICI E DIABETE

I processi infiammatori e metabolici mediati dal microbiota hanno mostrato correlazioni patologiche con il **diabete di tipo 2.**

L'infiammazione derivante *dall'attivazione tramite LPS dei* ***TLR*** **possono, oltre che generare** ***insulino-resistenza***, avviare la *compromissione delle cellule β pancreatiche sopprimendo direttamente la secrezione di insulina* e diminuendo *l'espressione genica* del pancreas: Duodenal Homeobox 1 (PDX1) o Insulin Promoter Factor 1 (un fattore di trascrizione necessario allo sviluppo del pancreas e alla maturazione delle cellule β.).

L'effetto del microbiota sul T2D può essere anche mediato da meccanismi che comportino ***modifiche nella secrezione del butirrato*** e delle ***incretine*** *come il GPL-1 e il GIP.*

È stato infatti dimostrato che i *pazienti con T2D* avevano **disbiosi microbica intestinale**, una ***diminuzione*** *dei batteri generatori di* ***butirrato*** *sistemico* e un *aumento dei* ***patogeni opportunisti***

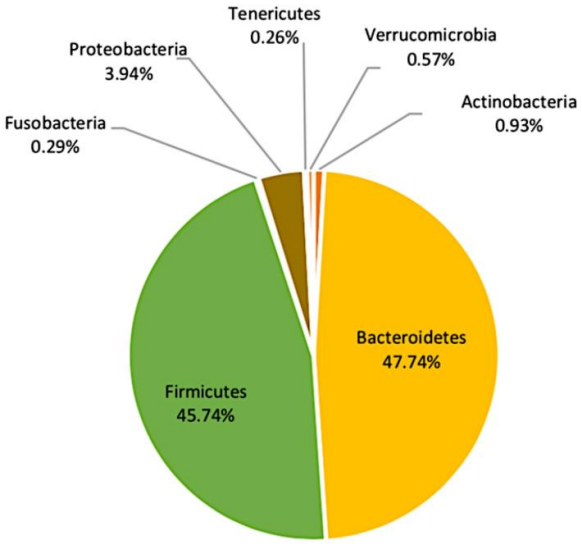
MICROBIOTA, SQUILIBRI METABOLICI E DIABETE

I **FIRMICUTES** (Gram+ e solo qualche -):

sono i batteri che crescono con *diete ricche di carboidrati, grassi e zuccheri raffinati.*

Per presenza >>40% predispongono verso **obesità**

Tra i Firmicutes sono presenti batteri **forti produttori di butirrato**, fonte di energia per gli enterociti ma se presenti *in eccesso sono fonte calorica per l'ospite, es.: Faecalibacterium, Roseburia, Coprococcus, Lachnospira, Blautia.*



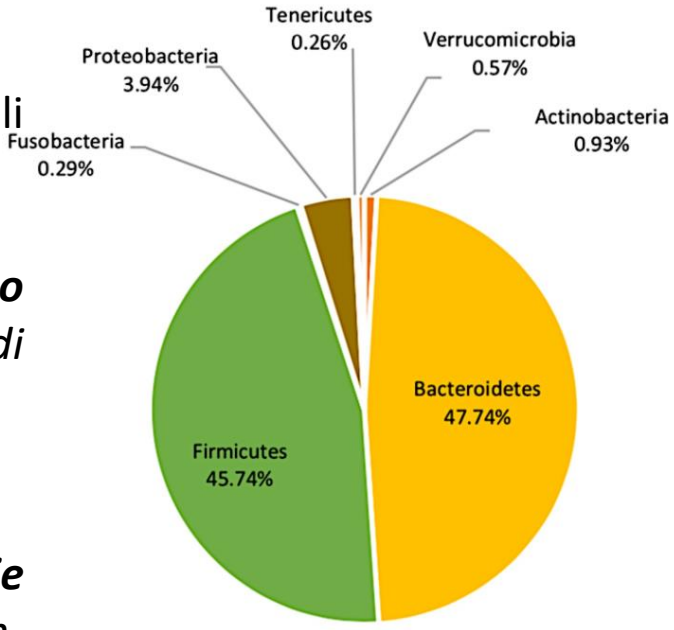
MICROBIOTA, SQUILIBRI METABOLICI E DIABETE

I BACTEROIDETES (Gram -)**:**

sono i batteri più rappresentati nelle diete occidentali con ***proteine, grassi animali, carboidrati e vegetali.***

Se la loro presenza è **intorno al 50-60%**, hanno ***ruolo protettivo dall'obesità***, *non essendo in grado di assimilare energia dai grassi* introdotti dalla dieta

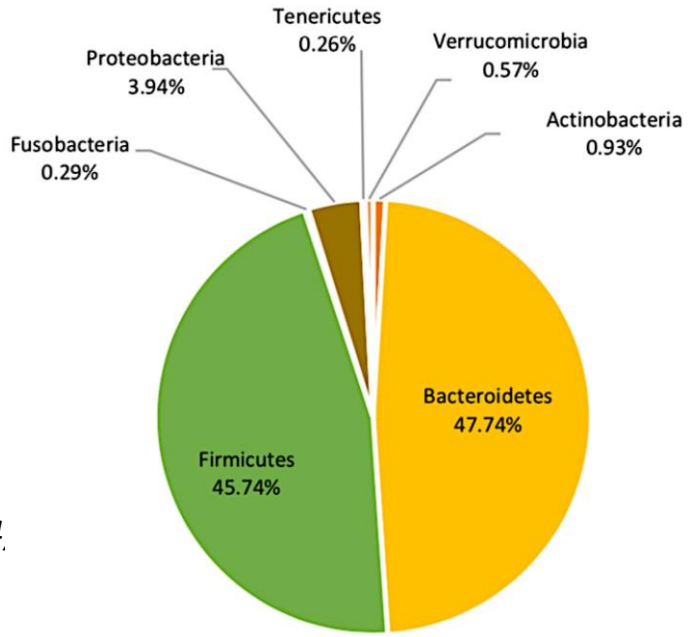
Se la loro presenza **è troppo elevata >70%**,
possono predisporre a diabete *e* ***patologie infiammatorie*** in particolare in *presenza di altri Gram-negativi come i Proteobacteria e in scarsa presenza o assenza di Akkermansia.*



MICROBIOTA, SQUILIBRI METABOLICI E DIABETE

Favoriscono alterazioni metaboliche:

- ⇩ Biodiversità
- Firmicustes/Bacteroidetes ⇧
  (aumento produzione butirrato)
- ⇧ Faecalibaterium *elevati (>>>4%)*
- ⇩ Christensenellacee
- ⇩ Akkermansia *(Verrucomicrobia)*



Favoriscono infiammazione e diabete:

Firmicustes/Bacteroidetes ⇩
(riduzione produzione di butirrato e >Gram+ >LPS ➡ TLR4

Predisposizione aumenta con:

- ⇧ Proteobacteria ➡ LPS
- ⇩ Akkermansia *(Verrucomicrobia)*

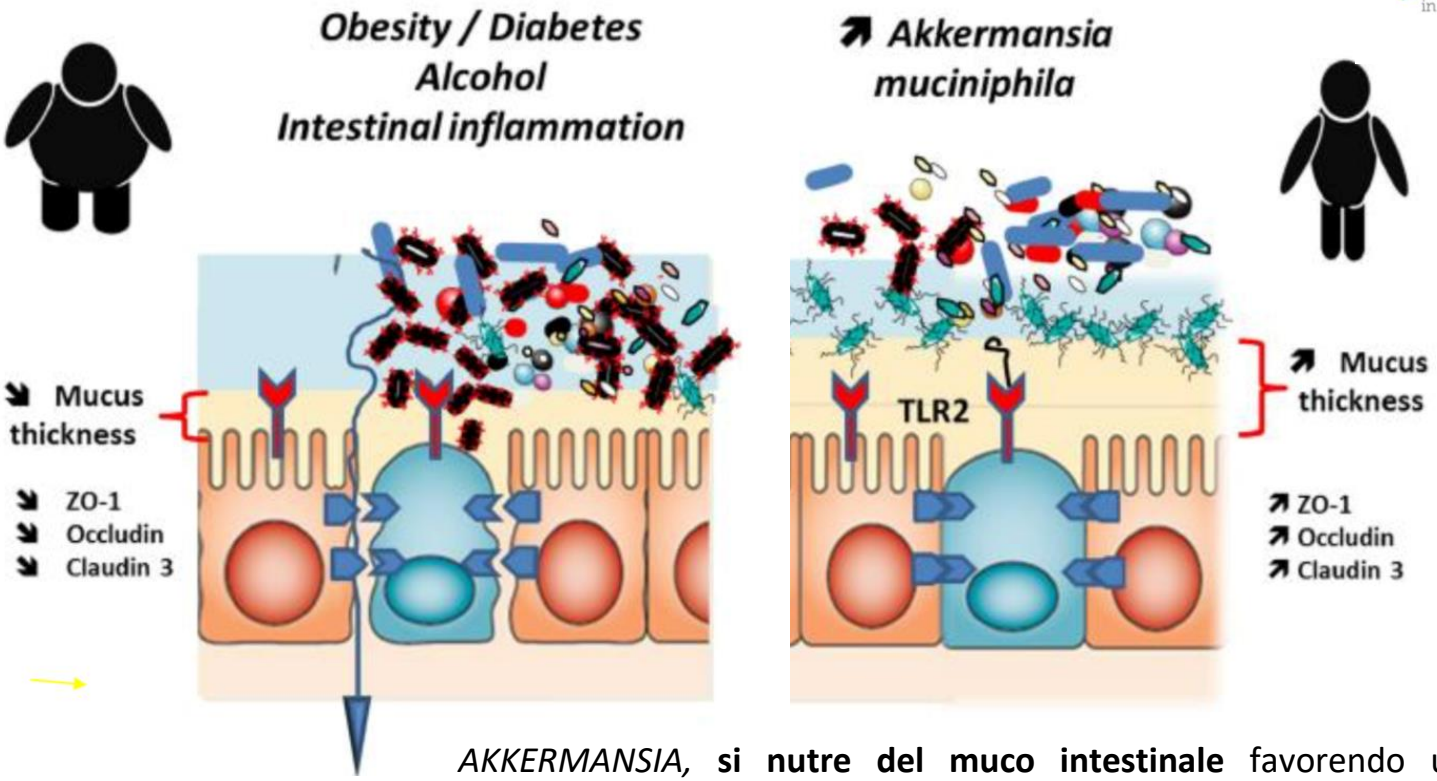
MICROBIOTA, SQUILIBRI METABOLICI E DIABETE

AKKERMANSIA muciniphila:

Ruolo protettivo verso **steatosi, insulino-resistenza, diabete, obesità e IBD.**

Next-Generation Beneficial Microbes: The Case of *Akkermansia muciniphila*

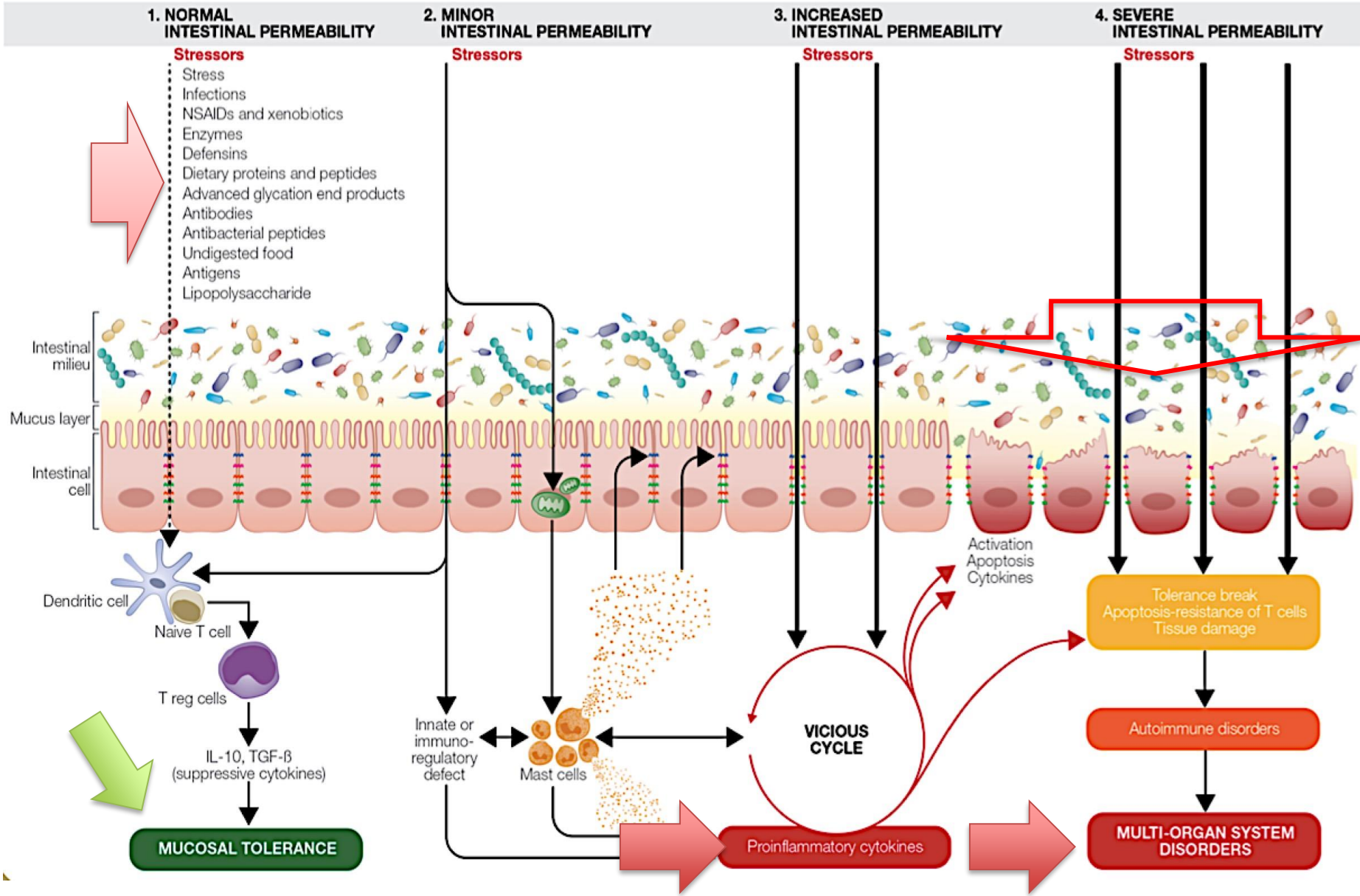
frontiers in Microbiology



AKKERMANSIA, **si nutre del muco intestinale** favorendo un nuovo deposito di muco sulla parete intestinale del colon **ispessendo** e **proteggendo** così la barriera intestinale.

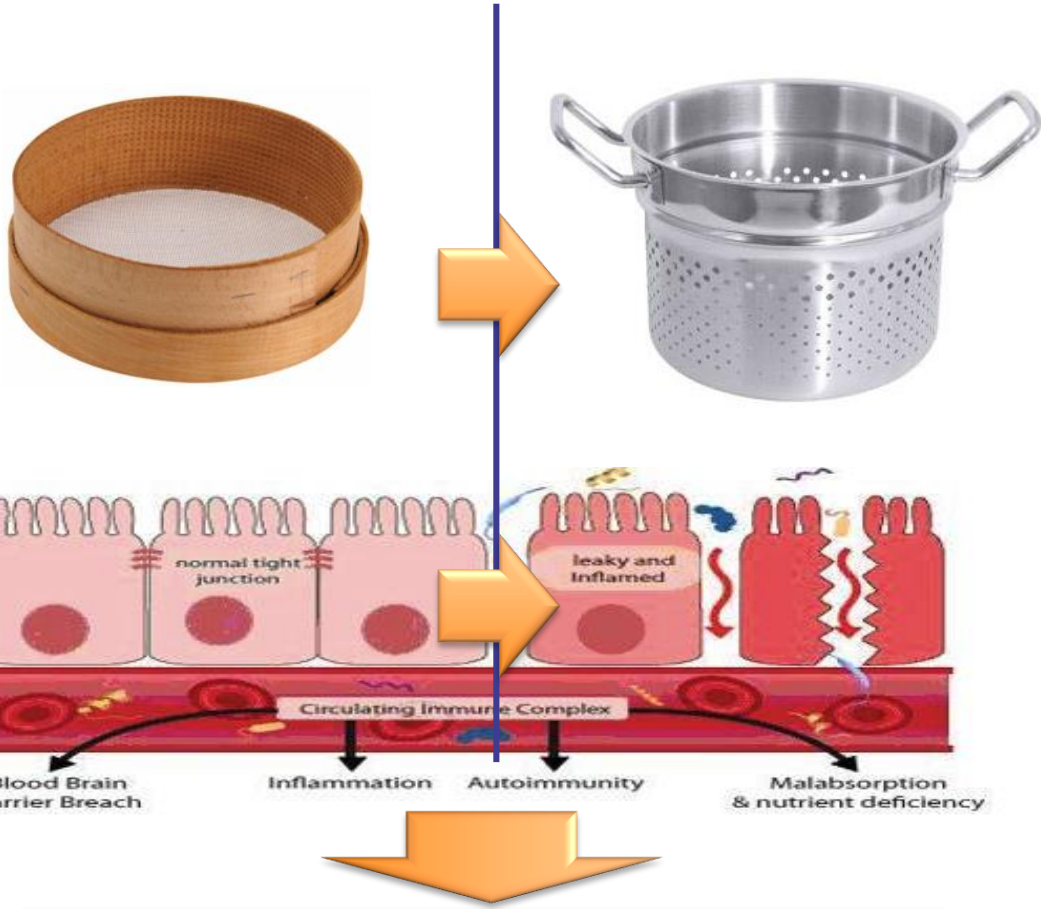
Inoltre grazie alla presenza sul batterio della proteina **Amuc 100**, favorisce il **rinforzo delle giunzioni strette** tra gli enterociti per interazione con i TLR2.

LEAKY GUT, SQUILIBRI METABOLICI, DIABETE E CVD



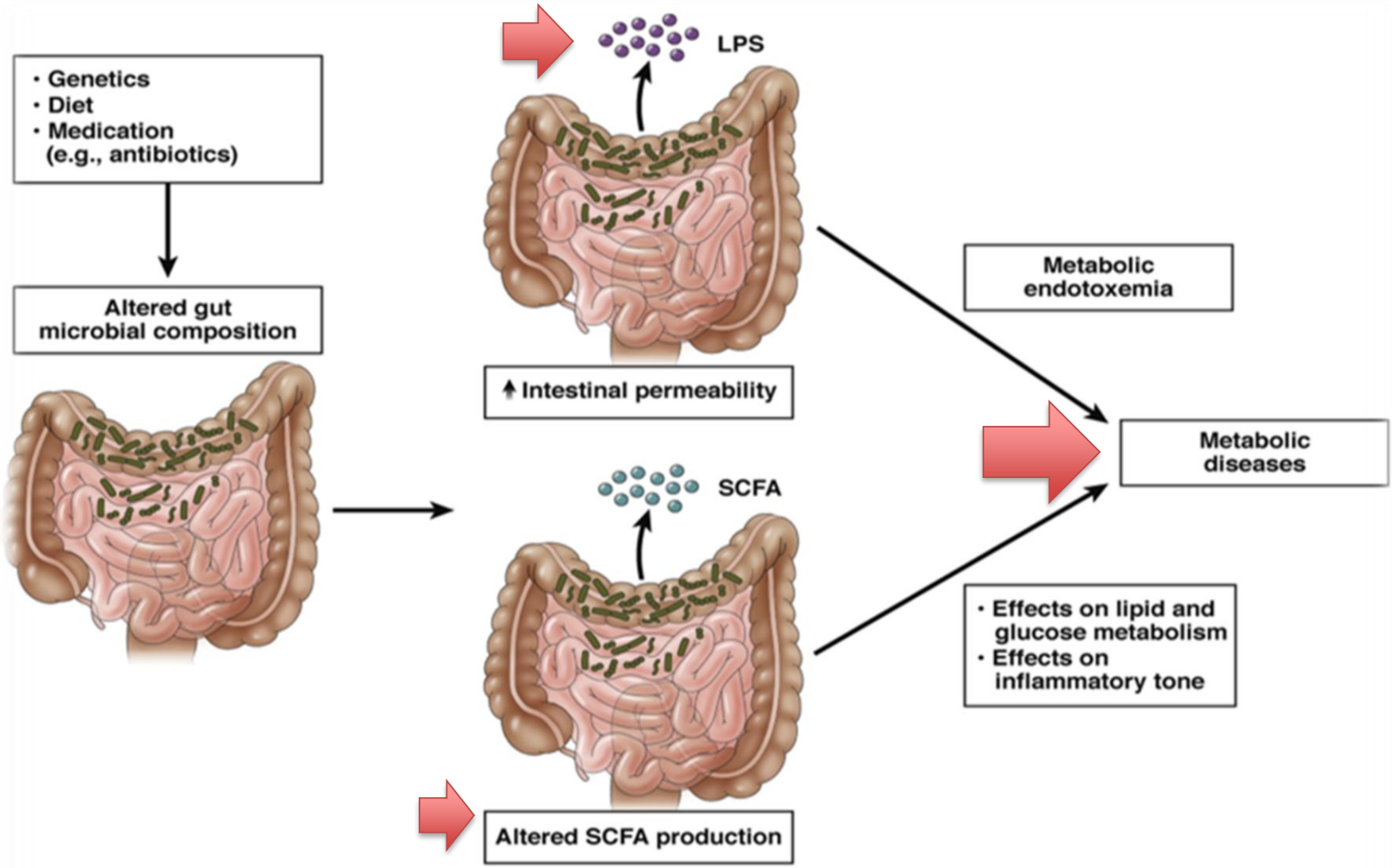
Tissue Barriers. 2016 Oct 21;4(4):e1251384. doi: 10.1080/21688370.2016.1251384. eCollection 2016.

LEAKY GUT, SQUILIBRI METABOLICI, DIABETE E CVD



CVD, DIABETE, AUTOIMMUNITA'

MICROBIOTA, SQUILIBRI METABOLICI E DIABETE



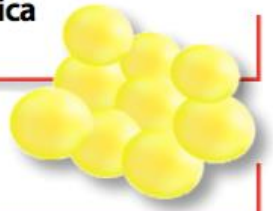
Loek P. Gastroenterology 2013

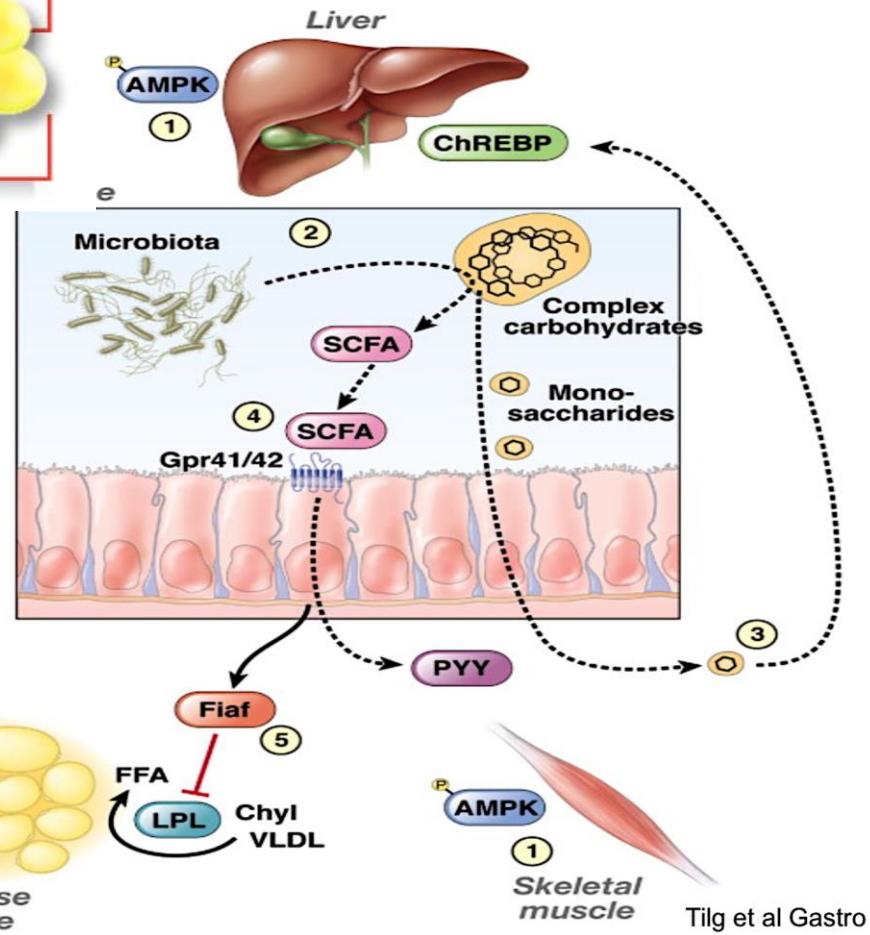
MICROBIOTA, SQUILIBRI METABOLICI E DIABETE

↑ Permeabilità intestinale → ↑ LPS → ↑ citochine proinfiammatorie; ↑ recettori endocannabinoidi (↑ adipogenesi)

↓ *Angiopoietin-like protein 4* (*Fiaf*) → ↑ lipasi lipoproteica; ↑ adipogenesi

↓ Acidi grassi a catena corta → ↑ adipogenesi





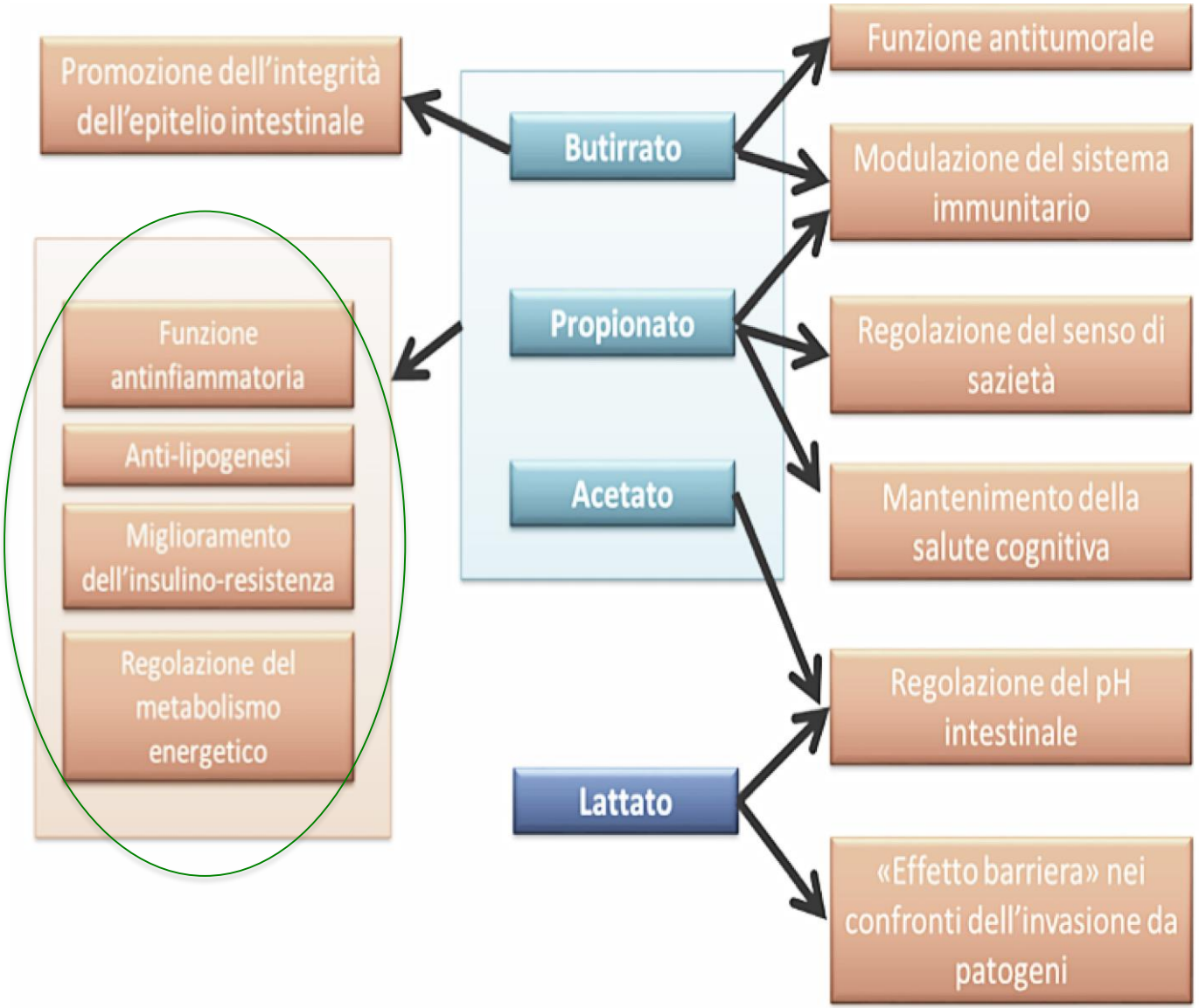
Tilg et al Gastro 2009

Fiaf - *fasting-induced adipose factor*: Regola omeostasi glucidica e lipidica, alcuni batteri che possono bloccare la sua funzione aumentando il deposito lipidico nell'individuo.

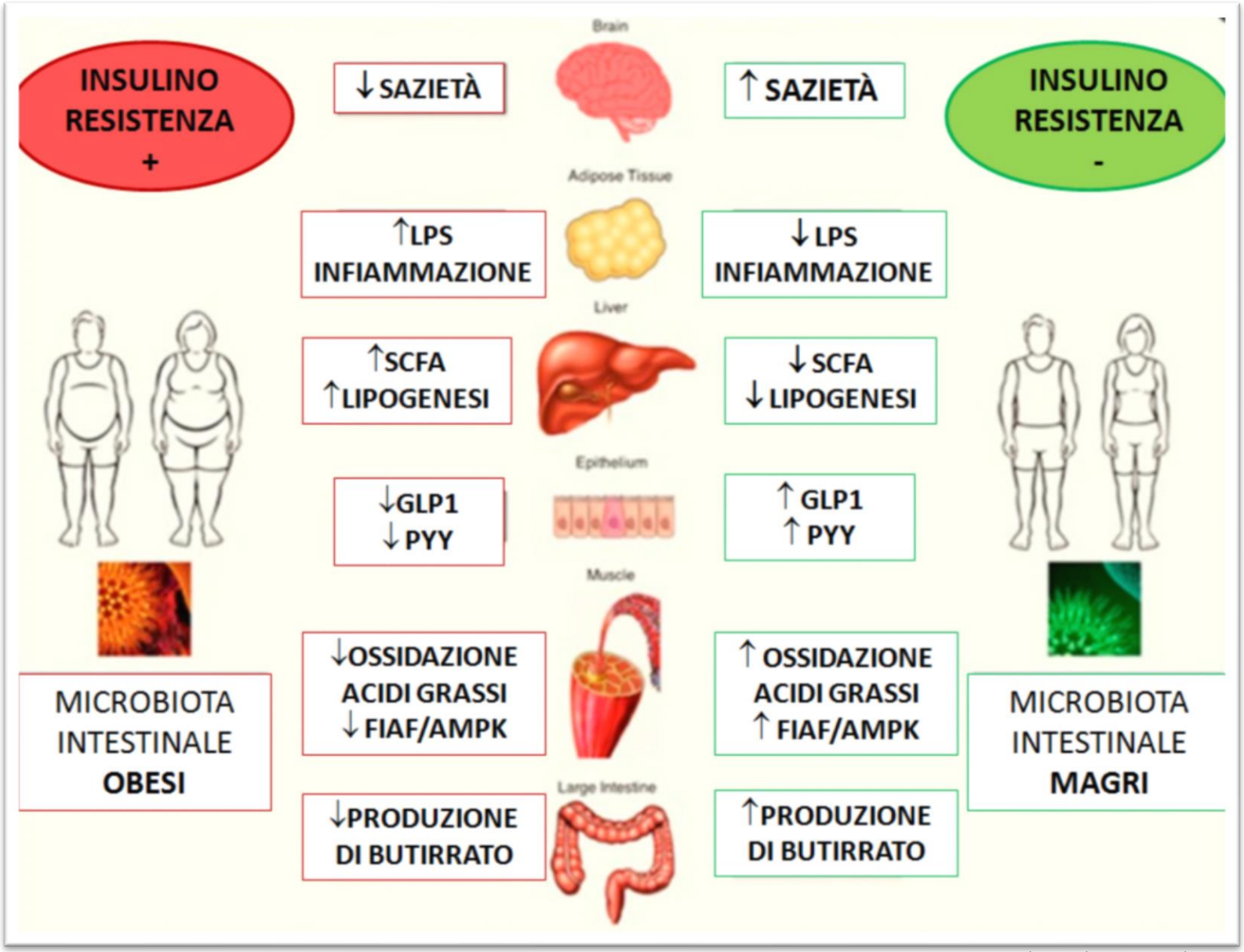
LPL –*Lipasi Liproteica*

Peptide YY - inibisce contrazioni intestinali, secrezioni pancreatiche e gastriche e riduce l'appetito.

MICROBIOTA, SQUILIBRI METABOLICI E DIABETE



MICROBIOTA, SQUILIBRI METABOLICI E DIABETE



Clin Transl Gastroenterolo. 2015

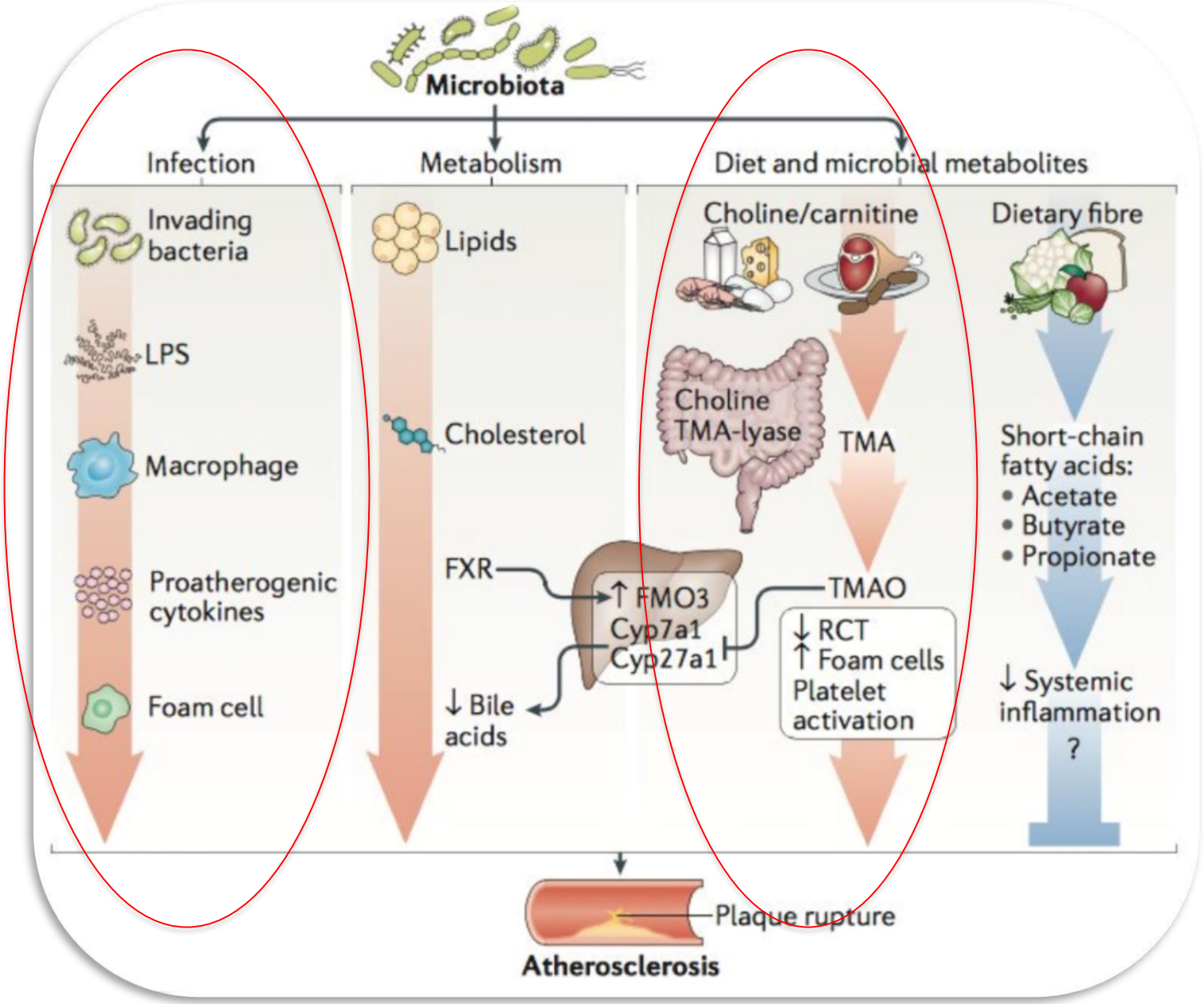
LEAKY GUT, DISBIOSI e DIABETE

Nel **Diabete di tipo 1** è stata osservata una ridotta permeabilità intestinale prima dell'insorgere della malattia ed è stato osservato che circa il 50% dei soggetti con Diabete di tipo 1 ha livelli elevati di Zonulina sierica, che si correlano con l'aumento della permeabilità intestinale.

Livelli elevati di Zonulina e **alterata permeabilità intestinale** sono stati anche in malattie non autoimmuni come il *Diabete di tipo 2*, *obesità*, *patologie cardiovascolari*, *sindrome dell'ovaio policistico (PCOS)*, *steatosi epatica non alcolica (NAFLD)*, *disturbo dello spettro autistico*, alcuni *tumori* e *malattie del sistema nervoso*.

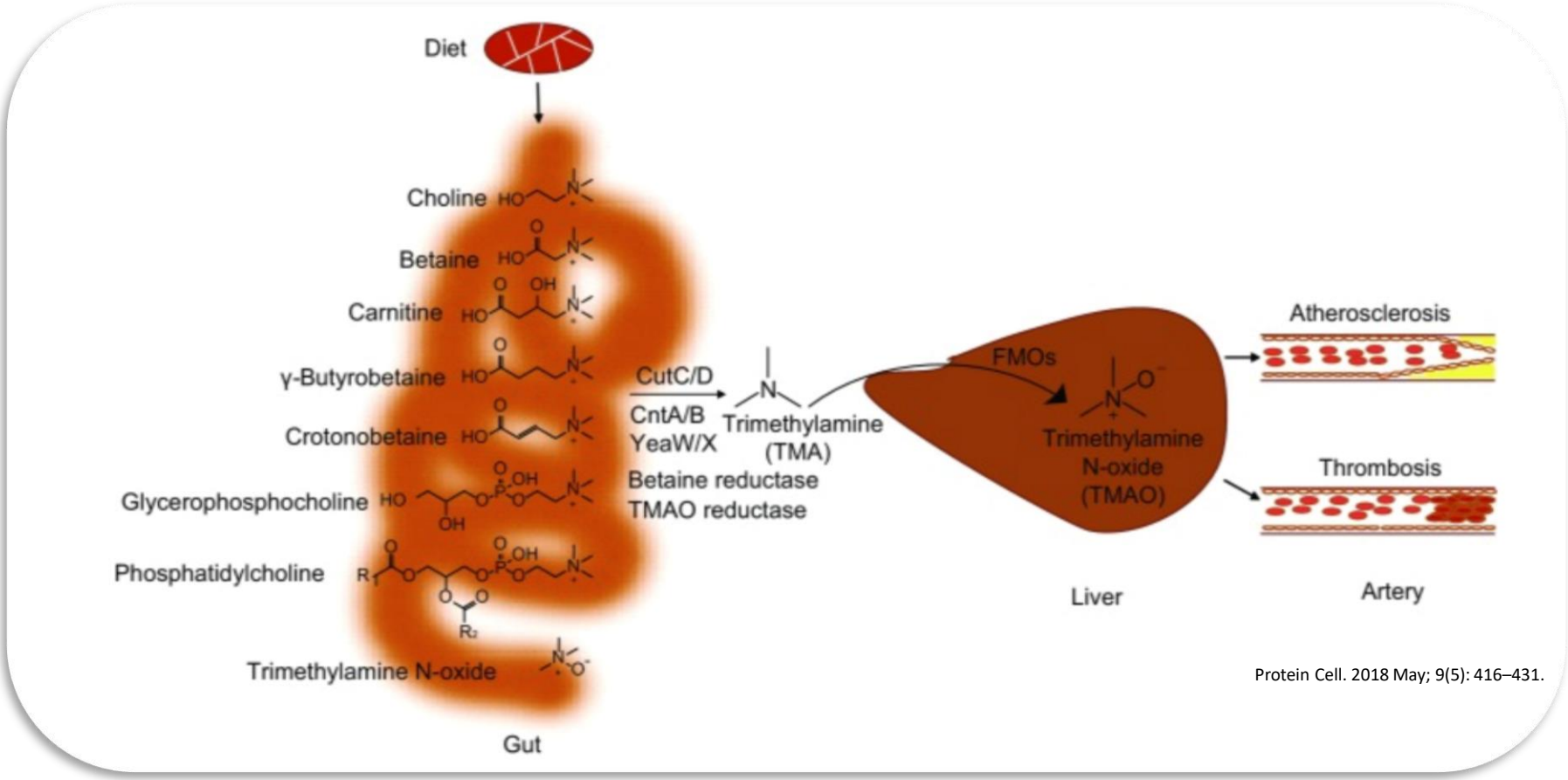
MICROBIOTA RISCHIO CARDIOVASCOLARE

MICROBIOTA RISCHIO CARDIOVASCOLARE



MICROBIOTA RISCHIO CARDIOVASCOLARE

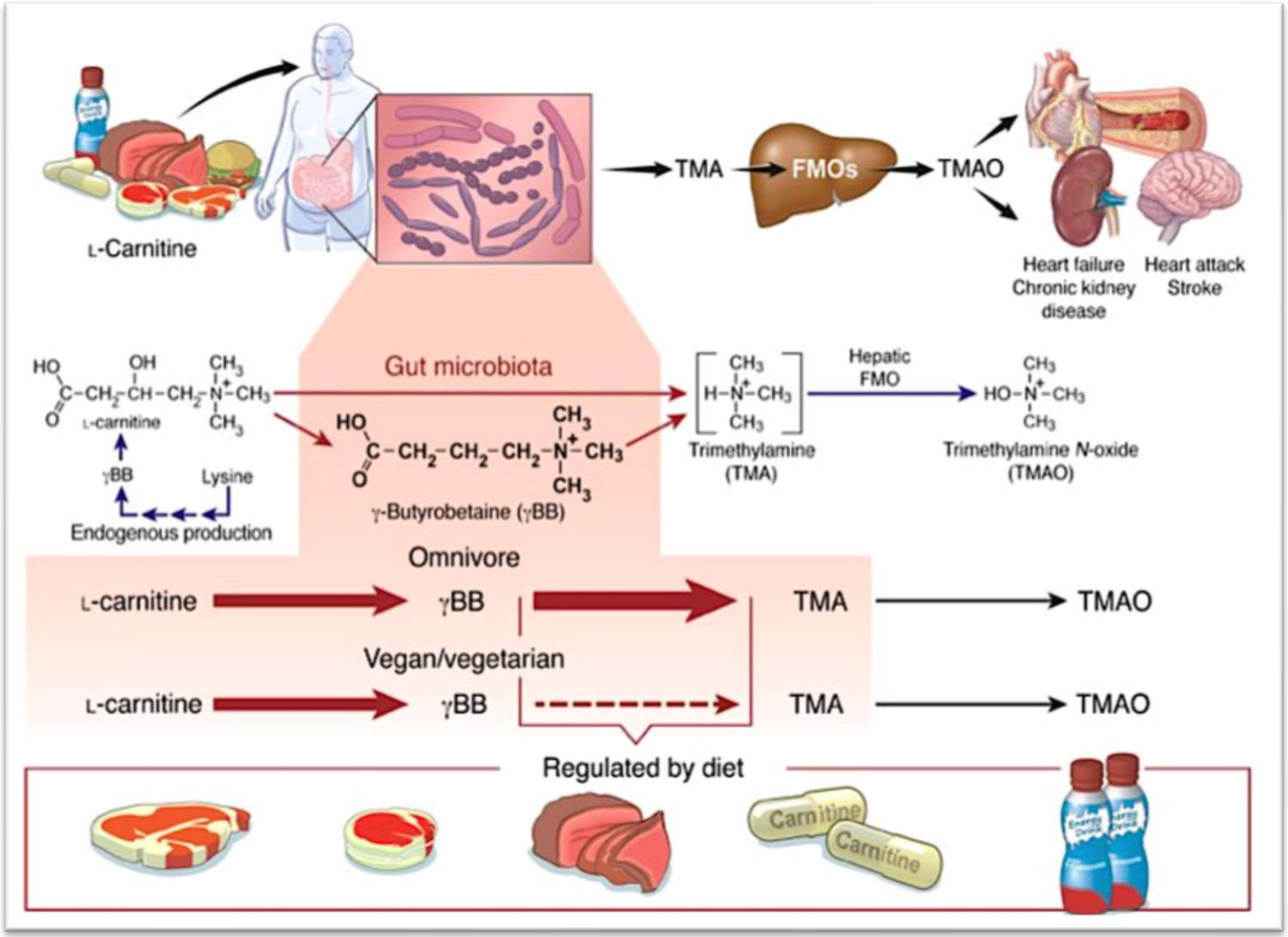
Trimetilammina (TMA) -> **Trimetilammina-N-ossido (TMAO)**



Coline, Carnitina e betaina sono substrati per la produzione di trimetilammina (TMA) mediata dall'intestino-microbico. I battteri che possiedono **enzimi microbici TMA-liasi** (CutC / D, CntA / B e YeaW / X) possono generare **TMA**, che entra nella circolazione portale e viene infine consegnato al fegato ospite. La famiglia **di enzimi epatici** i contenenti monooxygenase (FMO), particolare FMO3, convertiranno il **TMA in TMAO** che verrà messa in circolo.

TMAO E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Trimetilammina (TMA) -> **Trimetilammina-N-ossido (TMAO)**



SQUILIBRI DELLA FLORA e RISCHIO CARDIOVASCOLARE

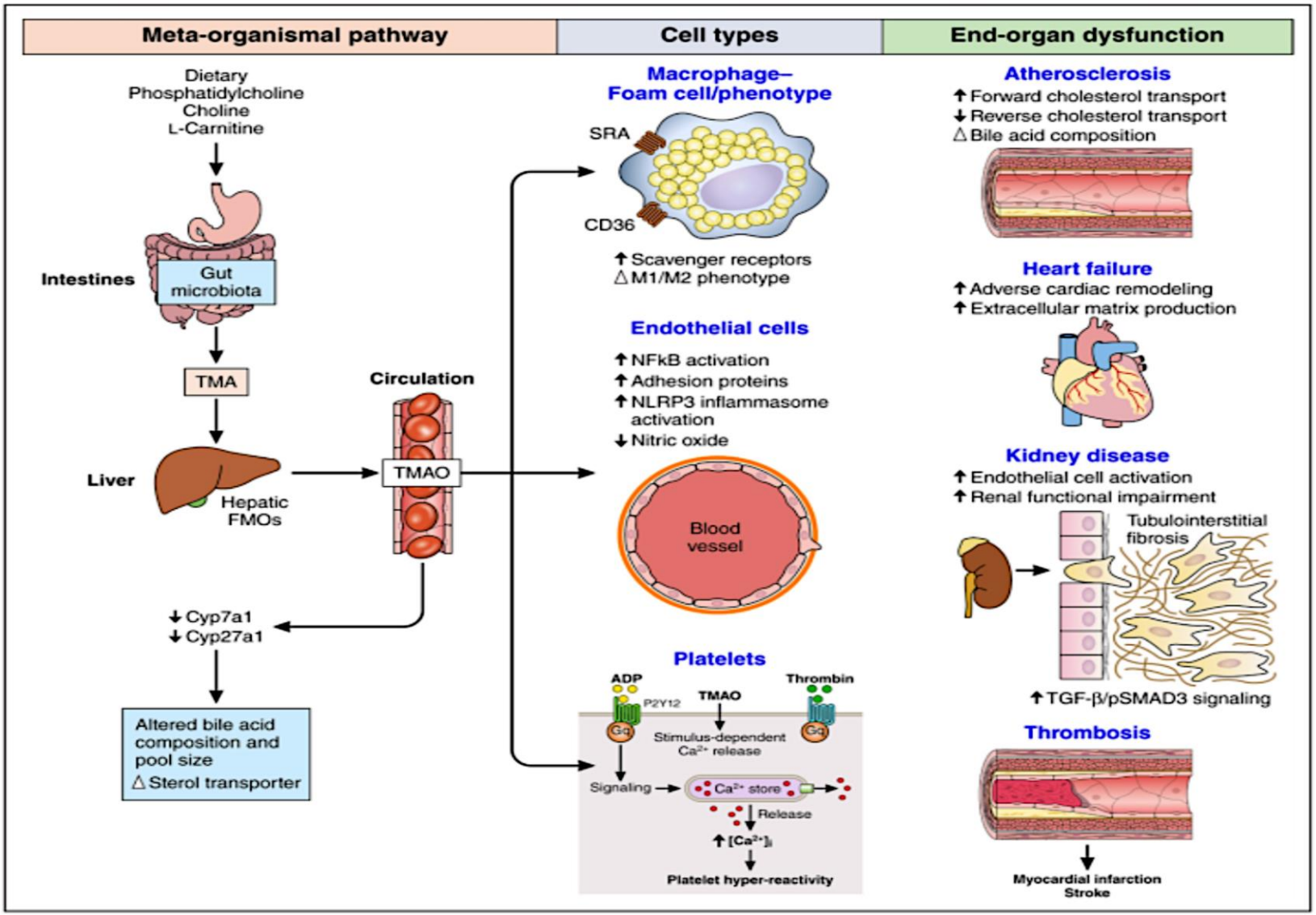
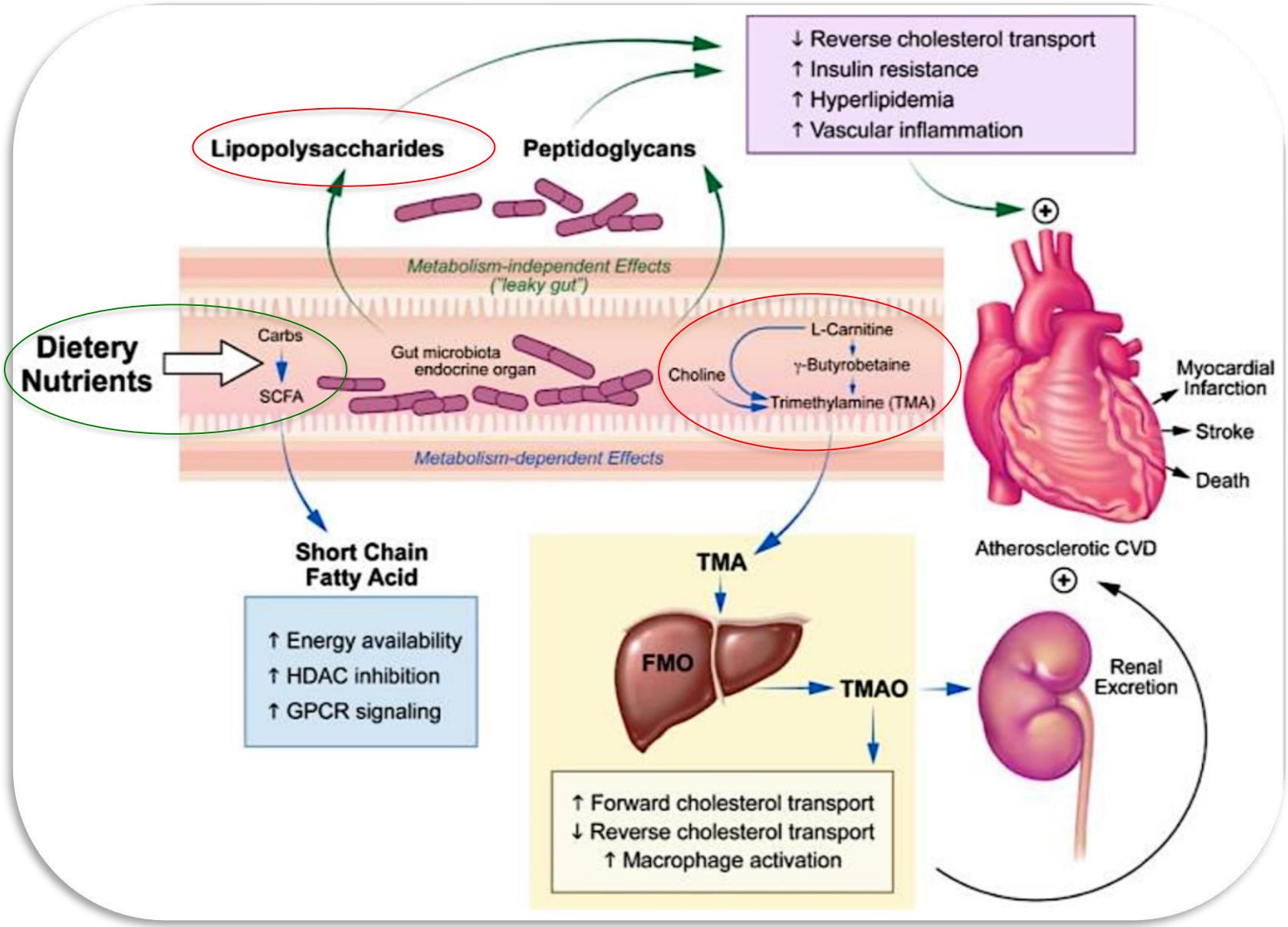


Figure. The TMAO metaorganismal pathway links gut microbiota to cardiovascular diseases.
NFκB indicates nuclear factor-κB; SRA, scavenger receptor class A;.TGF-β, transforming growth factor-β; TMA, trimethylamine; and TMAO, trimethylamine *N*-oxide.

SQUILIBRI DELLA FLORA e RISCHIO CARDIOVASCOLARE



Curr Diab Rep. 2015 September ; 15(9): 63. doi:10.1007/s11892-015-0634-1.

SQUILIBRI DELLA FLORA e ATEROGENESI

Sono stati **associati positivamente** ai livelli di TMA e TMAO:

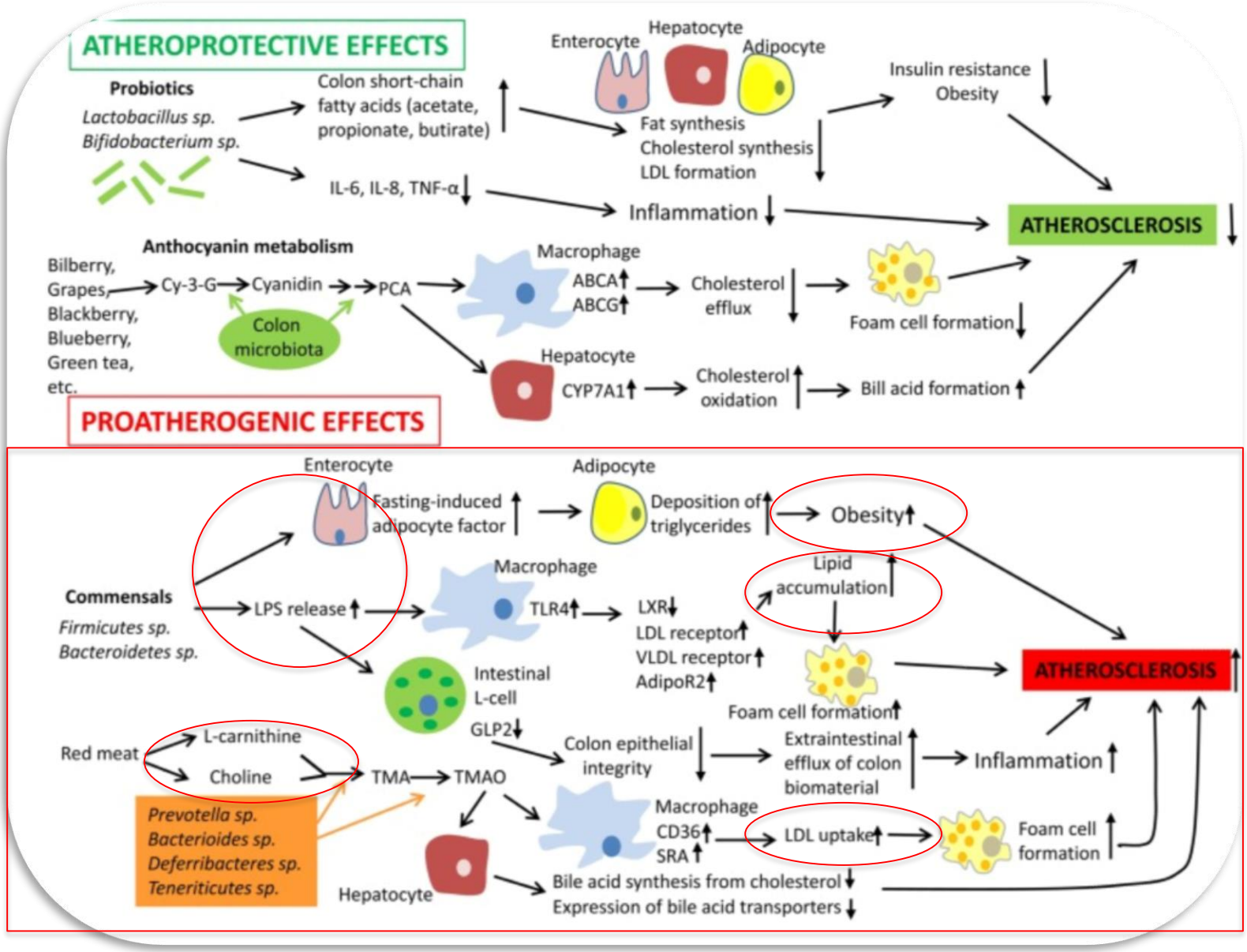
Desufovibrio, Acinetobacter, Serratia, E. coli, Citrobacter, Klebsiella pneumoniae, Shigella, Enterobacter, Proteus, Bacteroides fracilis, altri.

I Methanobrevibacter, sono capaci di smaltire l'idrogeno nell'intestino e quindi **riducono** la **formazione** di TMAO, **Le statine** riducono i livelli dei questi batteri

3,3-Dimetil-1-butanolo (**DMB**), un analogo strutturale della colina , **inibisce** la formazione di TMA nelle feci umane, riducendo in tal modo i livelli di TMAO plasmatici dopo consumo di colina o carnitina.

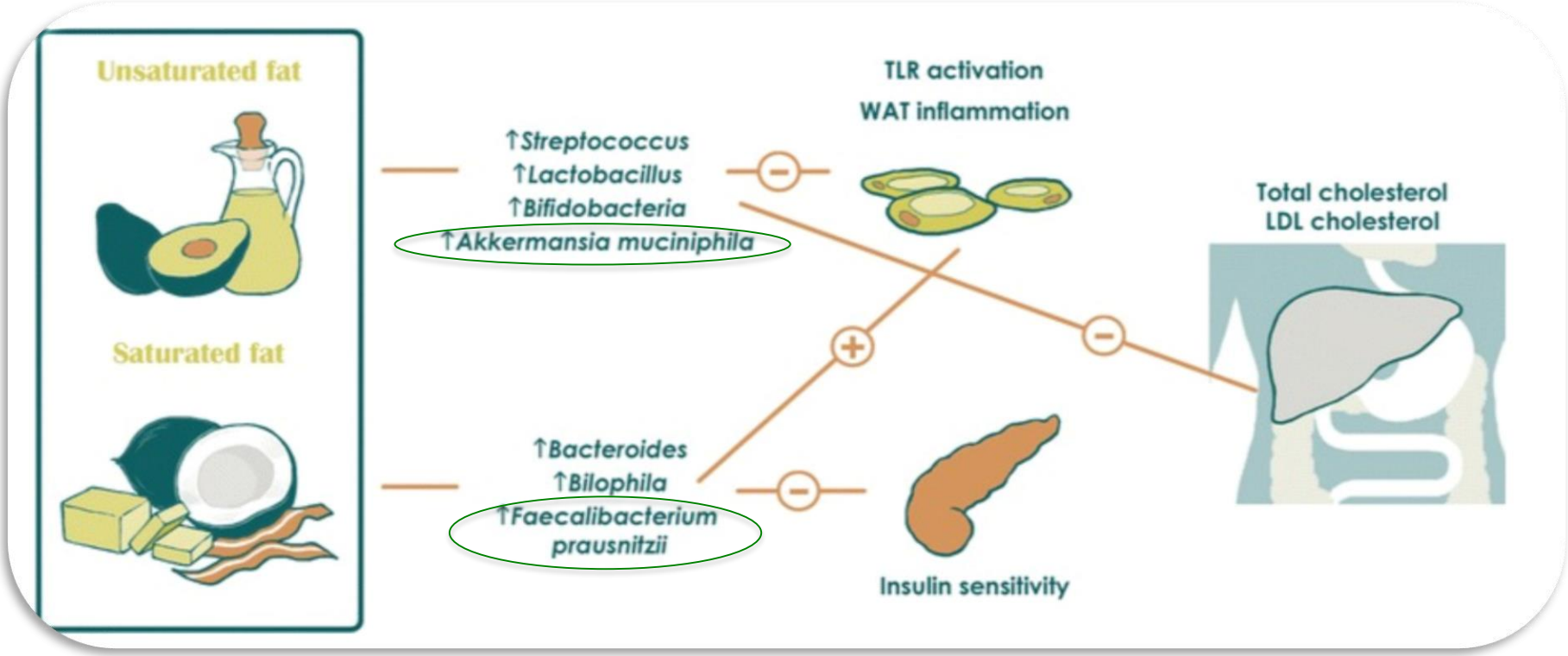
Si **trova** in alcuni aceti balsamici, vini rossi e alcuni oli extra vergine d'oliva spremuti a freddo e oli di semi d'uva.

MICROBIOTA RISCHIO CARDIOVASCOLARE



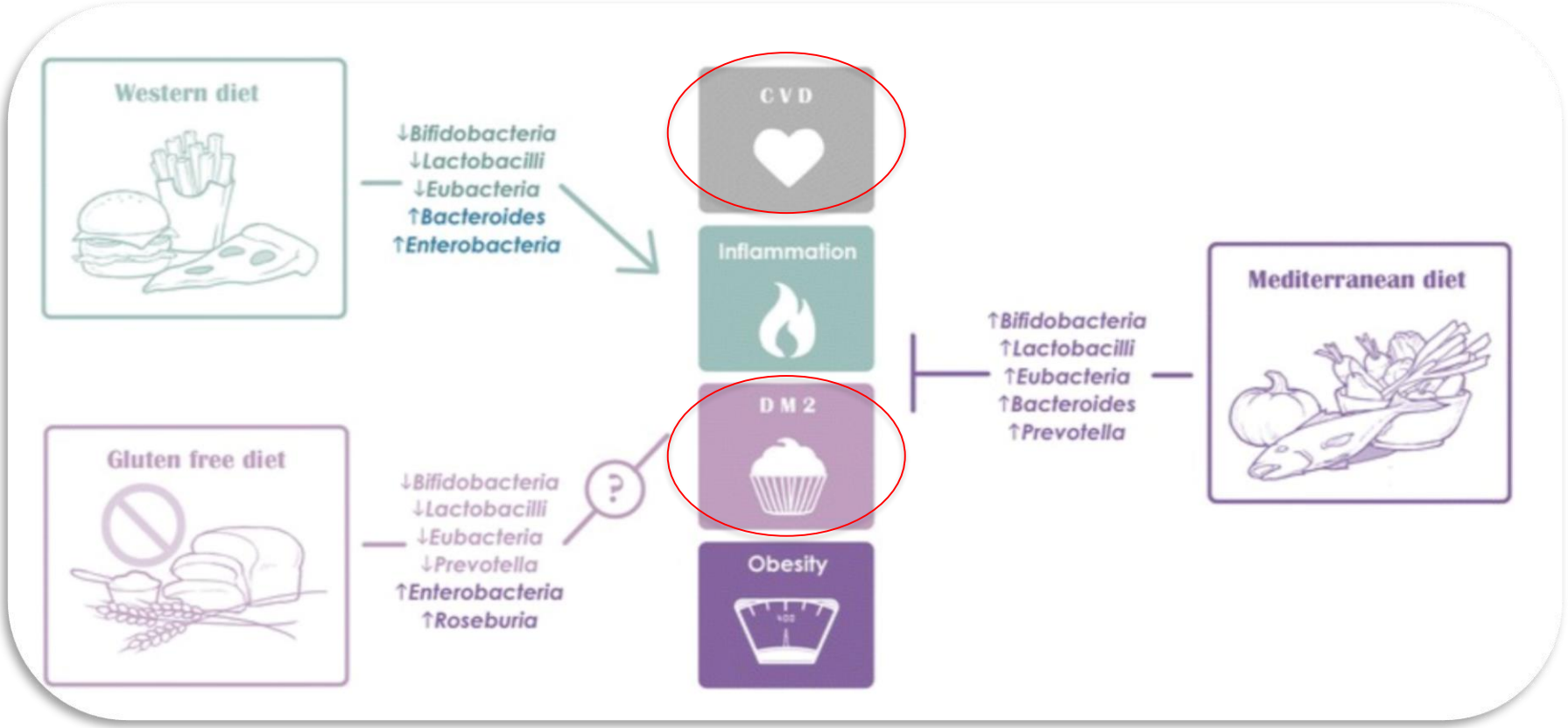
Front Microbiol. 2015; 6: 671., Jun 30. doi: 10.3389/fmicb.2015.00671

MICROBIOTA RISCHIO CARDIOVASCOLARE



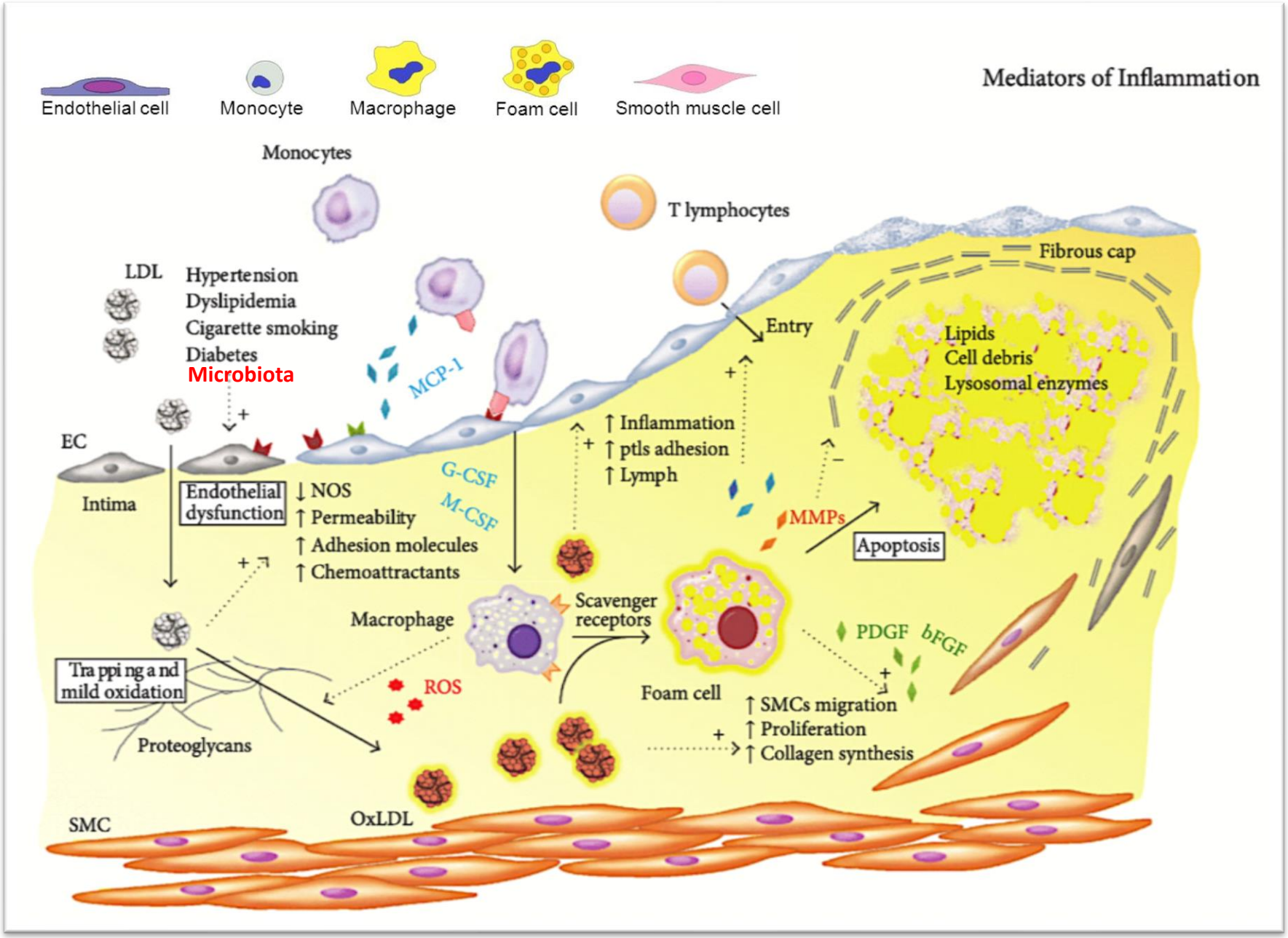
J Transl Med . 2017; 15: 73.

MICROBIOTA RISCHIO CARDIOVASCOLARE



J Transl Med . 2017; 15: 73.

Aterosclerosi: infiammatorio, ossidazione e microbiota



Dott. Enrico Bevacqua
info@drbevacqua.eu