

Dalla letteratura

A cura di Francesco Giorgino

Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi, Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche, Università degli Studi di Bari

Articoli selezionati e commentati: il Diabete n. 2/Giugno 2010

Francesco Giorgino, Anna Leonardini

Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi, Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche, Università degli Studi di Bari

Articolo n. 1

Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults.
Il microbiota intestinale di soggetti adulti con diabete mellito tipo 2 differisce da quello di soggetti non diabetici.

PLoS One. 2010 Feb 5; 5(2): e9085

Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW, Nielsen DS, Andreasen AS, Pedersen BK, Al-Soud WA, Sørensen SJ, Hansen LH, Jakobsen M.

Riassunto

Background. Evidenze recenti suggeriscono l'esistenza di un legame tra le malattie metaboliche e il microbiota intestinale. L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare eventuali differenze tra la composizione del microbiota intestinale di soggetti affetti da diabete tipo 2 rispetto a soggetti di controllo non diabetici.

Metodi e Risultati. Sono stati reclutati 36 uomini adulti con età e indice di massa corporea (BMI) variabili: di questi la metà era affetto da diabete di tipo 2. L'analisi della composizione dei batteri fecali è stata condotta mediante real-time PCR (qPCR) e in un sottogruppo di soggetti (n=20) è stato eseguito il pirosequenziamento (nuova metodica di sequenziamento che si basa sulla rilevazione del pirofosfato rilasciato dall'incorporazione di un nucleotide durante la sintesi del DNA). La proporzione di Firmicutes e dei batteri appartenenti alla classe Clostridia era significativamente ridotta nel gruppo dei pazienti diabetici rispetto al gruppo controllo ($P=0,03$). Inoltre, il rapporto Bacteroidetes/Firmicutes e il rapporto Bacteroides-Prevotella/C. coccoides-E. rectale correlavano positivamente e in maniera significativa con i valori della glicemia ($P=0,04$) ma non con il BMI. In maniera simile, la classe Betaproteobacteria era particolarmente incrementata nei soggetti diabetici rispetto ai controlli ($P=0,02$) e correlava positivamente con i valori della glicemia ($P=0,04$).

Conclusioni. I risultati di questo studio indicano che il diabete di tipo 2 nell'uomo si associa a modificazioni del microbiota intestinale. Il livello di tolleranza glucidica dovrebbe essere considerato quando si studia il microbiota

intestinale nel contesto delle malattie metaboliche come l'obesità e quando si intenda sviluppare nuove strategie per controllare le alterazioni del metabolismo.

Commento

Il diabete mellito di tipo 2 è associato a una serie di disordini metabolici caratterizzati da un livello minimo di infiammazione. L'evidenza che la composizione del microbiota intestinale sia diverso in persone sane rispetto a persone obese o affette da diabete mellito di tipo 2 ha portato a studiare questo fattore ambientale quale possibile elemento fisiopatologico.

In questo studio è stato ipotizzato che il microbiota intestinale nei diabetici di tipo 2 differisca da quello dei soggetti non diabetici. L'ipotesi è stata testata in 36 uomini adulti, utilizzando il pirosequenziamento della regione V4 del rRNA del gene 16S e l'analisi mediante *real-time* PCR. È stato dimostrato che la malattia diabetica si associa a modifiche della composizione del microbiota intestinale. L'abbondanza relativa dei *Firmicutes* (batteri Gram-positivi) è risultata significativamente inferiore nei diabetici rispetto ai controlli; al contrario, la proporzione dei *Bacteroidetes* (batteri Gram-negativi) e dei *Proteobacteria* (batteri Gram-negativi) è stata più elevata nei diabetici rispetto ai non diabetici. Di conseguenza, il rapporto *Bacteroidetes/Firmicutes* correlava in maniera positiva e significativa con la ridotta tolleranza glucidica. Partendo dal presupposto che sia il diabete sia l'alterata tolleranza glucidica sono legati all'obesità, si potrebbe ipotizzare una correlazione positiva tra il rapporto *Bacteroidetes/Firmicutes* e il BMI. Al contrario, è stata osservata una tendenza inversa che mostra come il sovrappeso e il diabete di tipo 2 si associano a modifiche differenti a livello del microbiota intestinale. La ridotta variazione individuale nel microbiota fecale osservata nel gruppo dei diabetici rispetto ai controlli probabilmente riflette le differenze nella dieta, nello stile di vita o in altri fattori che non sono stati ancora chiariti.

In uno studio sull'obesità, utilizzando modelli murini, è stata ipotizzata una connessione tra le malattie metaboliche e la presenza di batteri Gram-negativi nell'intestino, analogamente a quanto osservato in questo studio sul microbiota nei diabetici e nei non diabetici. Il microbiota intestinale dei soggetti diabetici di tipo 2 è particolarmente arricchito di batteri Gram-negativi, *Bacteroidetes* e *Proteobacteria*. In che modo le alterazioni del microbiota intestinale potrebbero essere coinvolte nella patogenesi del diabete mellito di tipo 2? I componenti principali delle membrane esterne dei batteri Gram-negativi sono i lipolisaccaridi (LPS), noti per essere dei potenti stimolatori dell'infiammazione e in grado di determinare endotossemia. I LPS potrebbero attraversare la barriera intestinale e innescare una risposta infiammatoria locale in grado di giocare un ruolo nello sviluppo del diabete. Un elevato livello di LPS nel sangue potrebbe derivare da una aumentata produzione di endotossine causata da modificazioni del microbiota intestinale. Normalmente l'epitelio intestinale è una barriera continua che impedisce la traslocazione di LPS, ma alcuni eventi (come consumo di alcol, radiazioni, stress da immobilità) possono alterare questa funzione protettiva. Recentemente, è stato riportato che la modulazione del microbiota intestinale con una dieta ricca di grassi può aumentare la permeabilità della parete intestinale riducendo l'espressione di geni codificanti proteine delle giunzioni intercellulari. Inoltre, è stato osservato che una dieta ricca di grassi diminuisce nell'intestino il numero di bifidobatteri, batteri che hanno già mostrato di ridurre il livello di LPS nei topi e di migliorare le funzioni di barriera intestinale.

In conclusione, questo lavoro suggerisce che la tolleranza glucidica o la severità del diabete possono essere associati a specifici pattern di microbiota intestinale. In futuro sarà importante considerare possibili strategie in grado di modulare favorevolmente il microbiota intestinale al fine di controllare lo sviluppo delle malattie metaboliche.

Articolo n. 2

Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events.
Effetto della nateglinide sull'incidenza del diabete e degli eventi cardiovascolari.

The New England Journal of Medicine, 362(16): 1463-1476, 2010.

NAVIGATOR Study Group