

La disbiosi intestinale e il diabete

Concetta Irace

Dipartimento di Scienze della Salute, Università Magna Graecia di Catanzaro

Creator sessione "Critical Review" – 30° Congresso nazionale SID (Rimini 23-26 ottobre 2024)

Negli ultimi anni, la connessione tra microbiota intestinale e diabete è emersa come un ambito di ricerca innovativo, capace di offrire nuove chiavi di lettura nella comprensione dei meccanismi che sono alla base dell'insorgenza e della evoluzione delle diverse forme di diabete. L'equilibrio del microbiota sembrerebbe giocare un ruolo importante nella regolazione del metabolismo e del sistema immunitario, e la sua alterazione – nota come disbiosi intestinale – potrebbe influenzare non solo l'insorgenza del diabete ma anche la risposta ai trattamenti farmacologici.

Le tre Rassegne che seguono si propongono di fare il punto sulle evidenze disponibili in letteratura e stimolare, al tempo stesso, il dibattito su certezze, dubbi e prospettive future sul legame tra disbiosi e diabete di tipo 1 e 2.

Ruolo del microbiota intestinale nel diabete mellito di tipo 2: nuove prospettive terapeutiche

Microbiota and type 2 diabetes: novel therapeutic approaches

Federica Catalano, Mattia Massimino, Marta Letizia Hribal

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche
e Dipartimento di Scienze della Salute, Università Magna Graecia di Catanzaro

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2501b>

ABSTRACT

Recent evidence suggests that intestinal microbiota may have a role in pathogenesis of type 2 diabetes (T2DM), throughout the modulation of glucose homeostasis, insulin sensitivity, and chronic inflammation. Despite some contradictory results, it has been possible to identify several features associated with T2DM, such as a decreased abundance of butyrate producing bacteria and an overall reduced diversity of the intestinal bacterial population. Thus, the possibility that the microbiota may represent a therapeutic target for the treatment of T2DM opens novel and intriguing scenarios.

KEYWORDS

Type 2 diabetes, gut microbiota, fecal transplant, prebiotics.

DISBIOSI INTESTINALE E DIABETE MELLITO DI TIPO 2

Di recente, alcune ricerche hanno suggerito che il microbiota intestinale, la comunità microbica che popola l'apparato gastrointestinale, abbia un ruolo cruciale non solo nell'omeostasi metabolica, ma anche nella patogenesi del Diabete Mellito di Tipo 2 (DMT2) (1). L'ipotesi di fondo è che le interazioni tra il genoma dell'ospite e le scelte alimentari possano determinare modifiche significative nel microbiota, tali da influenzare la comparsa e la progressione del diabete mellito ma anche di altre patologie croniche come l'obesità, le allergie, alcuni tipi

di cancro, malattie neurodegenerative, reumatologiche e cardiovascolari (2-6).

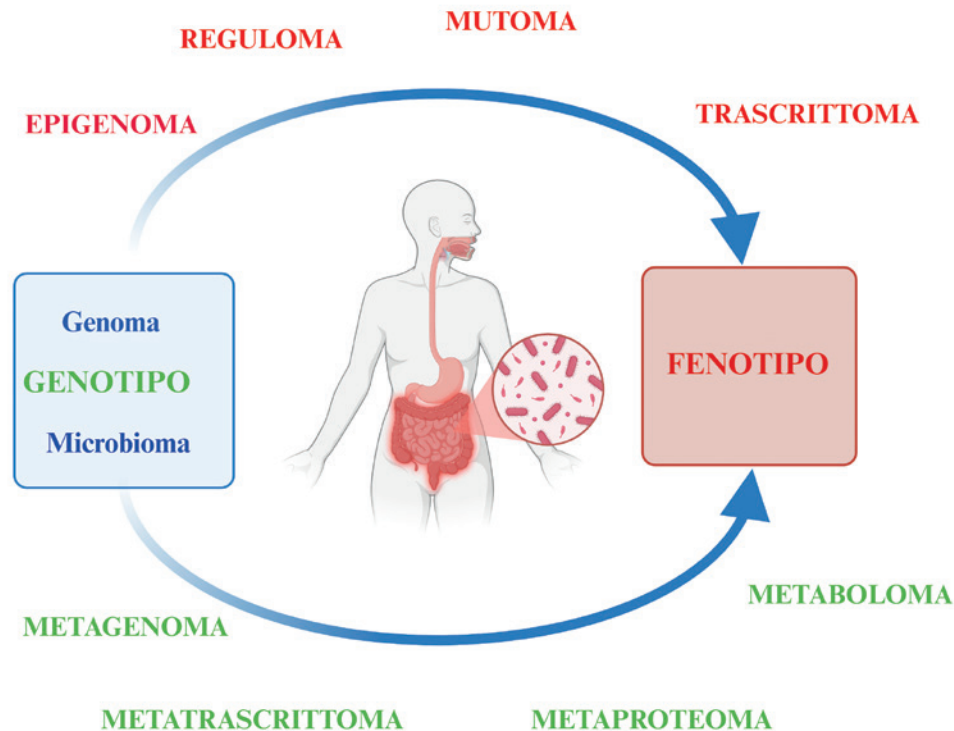
Il termine microbiota si riferisce all'insieme di microrganismi che risiedono nell'intestino umano e comprende batteri, funghi, archaea, virus e protozoi (7). Questa comunità estremamente eterogenea mostra una composizione che varia da individuo a individuo e che evolve nel corso della vita, stabilizzandosi generalmente nell'età adulta dopo una fase di sviluppo che inizia già in epoca fetale.

La modalità di nascita, parto vaginale o cesareo, e il tipo di allattamento, al seno o artificiale, sono elementi cruciali per il primo popolamento microbico intestinale; successivamente, dieta, uso di farmaci, in particolare antibiotici, stile di vita, fattori genetici e ambientali ne influenzano la diversificazione (8, 9).

Tale insieme di condizioni, denominato esposoma, produce differenze interindividuali marcate e potenzialmente spiega diverse reazioni a patogeni, abitudini alimentari e risposte alle terapie (10) (Fig. 1).

Nei soggetti sani, la popolazione microbica è dominata dai phyla Firmicutes e Bacteroidetes, sebbene siano presenti in misura minore anche Actinobacteria, Proteobacteria e Verrucomicrobia (11).

All'interno dei Firmicutes si annoverano generi come *Faecalibacterium*, ad esempio *Faecalibacterium prausnitzii*, *Ro-*

Figura 1 ♦ Rappresentazione schematica delle complesse interazioni tra microbiota e ospite

seburia, *Ruminococcus*, *Blautia*, *Subdoligranulum*, vari *Lactobacillus*, tra i quali *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus gasseri* BNR17, e *Clostridium* (12).

I Bacteroidetes comprendono prevalentemente il genere *Bacteroides*, tra cui *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides dorei*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides facies* e *Prevotella*, come *Prevotella histicola* (13).

In misura minore, troviamo Proteobacteria come *Escherichia*, *Shigella* o *Enterococcus*, Actinobacteria quali *Bifidobacterium* (*Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* M8 e V9) e Verrucomicrobia, di cui *Akkermansia muciniphila* è un esempio rilevante (13).

In condizioni di eubiosi, la composizione del microbiota risulta sufficientemente varia e ben equilibrata, con specie in grado di svolgere ruoli protettivi, come la produzione di acidi grassi a catena corta (SCFA), la difesa contro i patogeni e il mantenimento dell'integrità della barriera intestinale. Tuttavia, in contesti patologici o di alimentazione scorretta, si può instaurare una disbiosi, caratterizzata da una riduzione di batteri benefici e da un aumento di specie potenzialmente patogene o opportuniste, per esempio *Fusobacterium nucleatum* o *Ruminococcus*

gnavus. Questo stato di disbiosi è stato associato a obesità, sindrome metabolica e diabete mellito (14).

L'impatto del microbiota intestinale sul metabolismo del glucosio e sul rischio di DMT2 è strettamente legato alla capacità dei batteri di produrre o degradare specifici metaboliti, modulare la barriera intestinale e interagire con il sistema immunitario.

Come accennato, in condizioni di eubiosi, batteri come *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia intestinalis*, *Akkermansia muciniphila* e alcune specie di *Bifidobacterium*, come *B. adolescentis*, *B. bifidum*, *B. longum* e *B. lactis*, sintetizzano SCFA, tra cui butirrato, acetato e propionato, che esercitano un effetto protettivo sull'epitelio intestinale, promuovendo la produzione di proteine di giunzione stretta come occludina, claudina e ZO-1 (proteina della zonula occludens). Il butirrato e, in generale, gli SCFA sostengono l'integrità della barriera intestinale, riducono l'infiammazione e favoriscono il rilascio di ormoni quali Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) e Peptide YY (PYY), utili a controllare la glicemia e l'appetito. Al contrario, una dieta ricca di grassi animali e zuccheri semplici, caratteristica di molti paesi industrializzati, può determinare l'espansione di microrganismi Gram-negativi, come *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli* e *Shigella*, e la produzione

di endotossine (lipopolisaccaridi di membrana-LPS), che, se traslocate nel circolo sanguigno, scatenano un'inflammatione sistemica di basso grado, che ha un ruolo cruciale nello sviluppo della resistenza insulinica (8).

Nell'ambito del DMT2, la disbiosi risulta collegata alla presenza di un maggior numero di batteri Gram-negativi dotati di LPS sulla membrana esterna, come *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus*, *Fusobacterium nucleatum*, *Ruminococcus gnavus*, nonché di altre specie in grado di compromettere le giunzioni strette epiteliali e di favorire la traslocazione di LPS nel circolo sanguigno determinando un'endotossemia metabolica. L'LPS stimola i recettori Toll-like receptor 4 (TLR4) sulle cellule immunitarie, promuovendo il rilascio di citochine pro-infiammatorie (TNF- α , IL-6, IL-1 β), che a loro volta compromettono la trasduzione del segnale insulinico e favoriscono l'insorgenza o l'aggravamento della resistenza all'insulina. Si viene così a creare un circolo vizioso in cui l'iperglicemia e la presenza di un microbiota alterato si rafforzano reciprocamente, condizionando il danno vascolare e aumentando il rischio di complicanze macro e microvascolari (15). Alcuni enzimi, per esempio la fosfatasi alcalina intestinale (IAP), riducono la tossicità dell'LPS, ma nei pazienti con DMT2 i livelli fecali di IAP appaiono spesso molto bassi, aggravando il quadro infiammatorio (8, 14).

Un altro ambito di notevole rilevanza è la produzione di acidi biliari da parte del fegato, la loro secrezione nel duodeno e la successiva trasformazione nel colon in acidi biliari secondari. Batteri come *Bacteroides*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcaceae* e *Lachnospiraceae* possiedono idrolasi in grado di deconiugare i sali biliari e di eseguire la 7 α -deidrossilazione, generando acidi biliari secondari più idrofobici (ad esempio l'acido desossicolico, DCA, o l'acido litocolico, LCA), la modulazione di questi percorsi influenza l'attivazione di recettori nucleari e di membrana, come il recettore farnesoide X (FXR) ed il recettore per gli acidi biliari, accoppiato a proteina G, TGR5. L'attivazione di TGR5 è associata a un aumento della secrezione di GLP-1 e PYY, con effetti positivi sul controllo glicemico e sull'appetito, mentre l'attivazione di FXR nel fegato e nell'intestino può ridurre la gluconeogenesi epatica e regolare il metabolismo lipidico (14, 16). Un ulteriore fattore importante è la produzione di amminoacidi a catena ramificata (BCAA) come leucina, isoleucina e valina. Livelli elevati di BCAA nel sangue

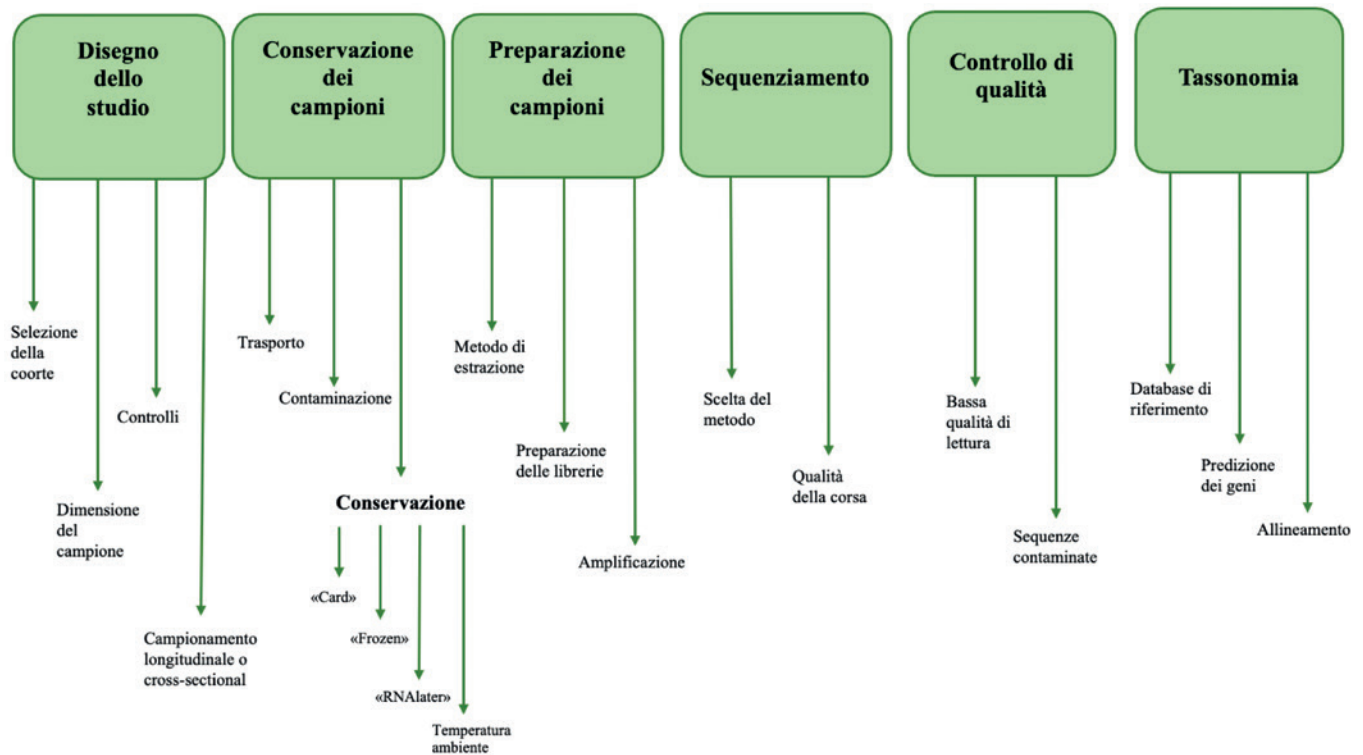
sono stati correlati all'insorgenza o al peggioramento dell'insulino-resistenza e del DMT2. Alcune specie di *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* possono influire sul metabolismo dei BCAA, il meccanismo proposto è l'attivazione della via di segnalazione della proteina mTOR (mammalian Target Of Rapamycin), che fosforila il substrato del recettore insulinico IRS1 su residui inibitori e ostacola la trasmissione del segnale insulinico. Tuttavia, la causalità è ancora dibattuta: alcuni studi di analisi genetica suggeriscono che potrebbe essere l'insulino-resistenza a determinare l'accumulo di BCAA, riducendone la degradazione, più che l'opposto (17, 18).

Notevoli sono anche i riscontri secondo cui il microbiota intestinale dialoga con il sistema nervoso centrale mediante canali neuronali, ormonali e immunitari; alcune specie batteriche sono in grado di produrre neurotrasmettitori, come acetilcolina e acido gamma-aminobutirrico (GABA), o ammine biogene, istamina, modulando l'asse microbiota-intestino-cervello. Ciò aggiunge un ulteriore livello di complessità al quadro, dal momento che la regolazione dell'appetito, dello stress e di altre funzioni neurocomportamentali può contribuire allo sviluppo o al peggioramento del DMT2 (19).

COMPOSIZIONE DEL MICROBIOTA INTESTINALE IN SOGGETTI CON DIABETE MELLITO DI TIPO 2

Per un'analisi accurata della composizione del microbiota sono necessari numerosi passaggi, riassunti in figura 2. Ciascuno di essi presenta vari punti critici ai quali è necessario prestare attenzione; ad es. è cruciale che durante il prelievo del campione si riduca al minimo il rischio di contaminazione, così come è estremamente importante conservare il campione in modo adeguato prima dell'analisi. Nemmeno la fase analitica è priva di difficoltà e non tutte le fasi a tutt'oggi sono adeguatamente standardizzate. Per tali ragioni, i dati sulla composizione del microbiota che verranno riassunti di seguito non sono completamente univoci.

Complessivamente, gli approcci di metagenomica su larga scala hanno rivelato che individui obesi o diabetici mostrano una ridotta diversità genica nel loro microbiota rispetto ai controlli sani, oltre a individuare marcatori putativi di disbiosi (18). Per comprendere appieno queste dinamiche, è essenziale focalizzarsi sia sulle metriche che descrivono la diversità del microbiota, sia sui livelli

Figura 2 ♦ Rappresentazione schematica dei passaggi richiesti per l'analisi del microbiota

tassonomici (phylum e genere) ritenuti più significativi nel delineare i profili associati al DMT2 (20).

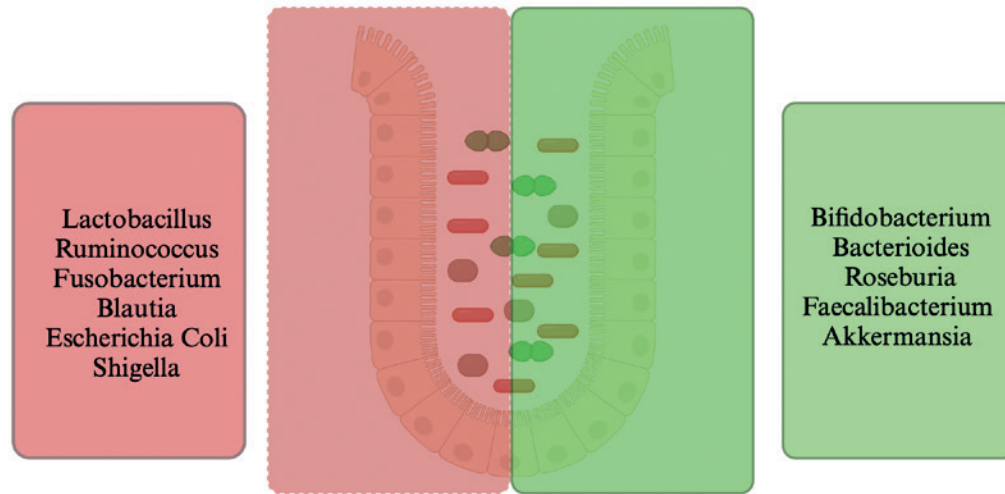
La diversità alfa misura la ricchezza microbica all'interno di una singola comunità. In genere, viene valutata con indici quali Shannon index, Chao1 index, Simpson index, Faith index, Observed index, Abundance-based Coverage Estimator (ACE). In molti studi non è emersa una differenza statisticamente significativa nella diversità alfa fra individui con DMT2 e controlli sani, benché vi siano eccezioni attribuibili a fattori etnici, all'uso di farmaci ipoglicemizzanti e ad altri elementi ambientali. Alcuni dati, ad esempio, indicano una diversità alfa più alta nei pazienti con DMT2 naïve, rispetto a coloro che erano già in terapia. D'altro canto, la diversità beta, che rileva la dissimilarità tra le comunità batteriche di soggetti diversi, ha mostrato in molte ricerche una differenza più netta e statisticamente rilevante negli individui con DMT2 rispetto ai controlli sani. A tale scopo, la distanza Unifrac non ponderata risulta la metrica più utilizzata per descrivere in che modo le comunità microbiche si distribuiscono su assi di variabilità funzionale e filogenetica (15).

Gli studi sull'associazione fra DMT2 e variazioni a livello di phyla hanno prodotto risultati talvolta contraddittori:

alcune ricerche descrivono una diminuzione di Firmicutes e un aumento di Bacteroidetes nei pazienti rispetto ai soggetti sani, mentre altre mostrano l'opposto. Inoltre, il rapporto Firmicutes/Bacteroidetes (F/B), che in alcuni contesti era stato inizialmente considerato un buon indicatore di disbiosi, ha dato prova di variabilità notevole, risultando a volte aumentato e altre volte ridotto nel DMT2 (14, 21).

Passando al livello di genere e specie, le indagini metagenomiche su larga scala hanno mostrato pattern coerenti di aumento di patogeni condizionati e riduzione di batteri produttori di butirrato nei pazienti con DMT2. Genus quali *Escherichia* (in particolare *Escherichia coli*), alcune specie di *Clostridium* ed *Eggerthella lenta* risultano frequentemente sovrarappresentati nel DMT2, mentre sono state segnalate riduzioni considerevoli del microbiota butirrato-produttore, tra cui *Roseburia intestinalis*, *Roseburia inulinivorans*, *Eubacterium rectale*, *Faecalibacterium prausnitzii* e *Clostridiales sp. SS3/4* (22, 23). Analoghi riscontri emergono dai dati europei, in cui l'abbondanza di *Lactobacillus gasseri*, *Streptococcus mutans* e certe specie di *Clostridiales* appare aumentata nel DMT2, in concomitanza con la diminuzione di *Roseburia*, *Eubacterium eligens* e *Bacteroides intestinalis*. È

Figura 3 ♦ Differenze nella composizione del microbiota intestinale tra soggetti sani (in verde) e pazienti con diabete mellito di tipo 2 (in rosso). Immagine realizzata con app.biorender.com



ricorrente la constatazione che il declino dei produttori di butirrato, come *Roseburia*, risulti uno dei tratti più distintivi in questa malattia (18, 24).

Analizzando la letteratura su oltre 42 studi osservazionali dedicati al DMT2, si trovano svariate associazioni fra specifici taxa e malattia; tuttavia, con poche conferme completamente univoche. Fra gli elementi più costanti emerge un effetto favorevole di generi quali *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Akkermansia* e *Roseburia*, tutti riportati come associati negativamente al DMT2, ossia meno rappresentati nei pazienti diabetici. Al contrario, *Ruminococcus*, *Fusobacterium* e *Blautia* sono spesso riferiti come elevati nel DMT2, dunque con una potenziale correlazione positiva con la patologia (14, 25) (Fig. 3).

Bifidobacterium è infatti tra i generi più solidamente associati a un effetto difensivo verso il DMT2. In quasi tutti gli studi, la sua minore abbondanza nei soggetti diabetici è interpretata come una perdita di un tassello microbico cruciale nel mantenimento dell'equilibrio della barriera intestinale e delle risposte immunitarie (14, 26). *Bacteroides* costituisce un altro genere molto rilevante. Otto studi hanno esaminato l'abbondanza di *Bacteroides* nel DMT2, riportando spesso correlazioni negative con la malattia, sebbene alcuni lavori evidenzino correlazioni positive, in parte giustificate dall'uso di metformina e da meccanismi di feedback legati alle variazioni metaboliche dell'ospite. Analisi di specie come *Bacteroides intestinalis*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides 20/3* e *Bacteroides dorei* ne mostrano la riduzione nei pazienti diabetici, mentre

l'arricchimento di *Bacteroides stercoris* in soggetti che hanno superato il DMT2 dopo gastrectomia a manico suggerisce che il miglioramento del profilo glucidico possa indurre variazioni in tali componenti batteriche (14).

Alla luce di questi dati, il rapporto F/B, inizialmente proposto come indicatore di disbiosi, non mostra una coerenza assoluta nel DMT2. Alcuni studi, come quello di Larsen et al, riscontrano un rapporto B/F elevato associato a maggiori livelli di glucosio plasmatico (27); altri, come Wang et al, rilevano un rapporto F/B correlato a indice di massa corporea (BMI), glicemia a digiuno e emoglobina glicata (HbA1c) (28). Vi sono poi molti casi in cui tali correlazioni non emergono affatto. Ne consegue che tale parametro, pur rappresentando una macrometrica utile a grossolana identificazione di squilibri, non è un marcatore affidabile e specifico del rischio diabetico (15). I generi *Roseburia*, *Faecalibacterium* e *Akkermansia* compaiono anch'essi regolarmente come batteri benefici. *Roseburia*, produttore di acidi grassi a catena corta, è spesso definito patognomonico per il DMT2 in ragione del fatto che i suoi livelli nel colon appaiono fortemente ridotti nei pazienti affetti. Le specie *Roseburia hominis*, *Roseburia intestinalis* e *Roseburia inulinivorans*, nello specifico, sostengono la permeabilità intestinale e l'omeostasi glucidica tramite la secrezione di butirrato e l'azione antinfiammatoria (29). Analogamente, *Faecalibacterium*, di cui *Faecalibacterium prausnitzii* rappresenta la specie più investigata, è un altro fondamentale produttore di butirrato e mostra un frequentemente un decremento nel DMT2. *Akkermansia*

muciniphila, dal canto suo, è un simbiote caratteristico del phylum Verrucomicrobia, conosciuto per la capacità di degradare la mucina e favorirne il rinnovamento, rafforzando la barriera epiteliale. Sia in modelli murini sia in studi sull'uomo, bassi livelli di *Akkermansia muciniphila* sono stati associati a peggioramenti metabolici, mentre la sua presenza correla negativamente con l'HbA1c e positivamente con i marcatori antiossidanti. Un'abbondanza adeguata di *Akkermansia* sarebbe dunque utile per ostacolare la traslocazione di LPS e modulare positivamente il sistema immunitario intestinale (30, 31).

In contrapposizione a tali taxa protettivi, si annoverano generi come *Ruminococcus*, *Fusobacterium* e *Blautia*, spesso riportati con una correlazione positiva al DMT2. *Ruminococcus*, ad esempio, è risultato aumentato in alcuni studi trasversali; tuttavia, l'analisi più approfondita a livello di specie ha rivelato un quadro sfaccettato, con *Ruminococcus sp. SR1/5* potenziato dall'uso di metformina, mentre altre varianti si riducevano dopo interventi come la chirurgia bariatrica. *Fusobacterium*, soprattutto *Fusobacterium nucleatum*, è un bastoncello Gram-negativo riconosciuto per le sue caratteristiche pro-infiammatorie, con un impatto negativo sulla salute metabolica. *Blautia*, un genere del phylum Firmicutes, risulta spesso elevato nei pazienti diabetici, ma in alcune ricerche subisce un decremento dopo il trattamento chirurgico o farmacologico. Pertanto, la scarsa uniformità nei risultati può riflettere la complessa interazione fra tipologia di trattamento, stato infiammatorio e microbi specifici coinvolti (14).

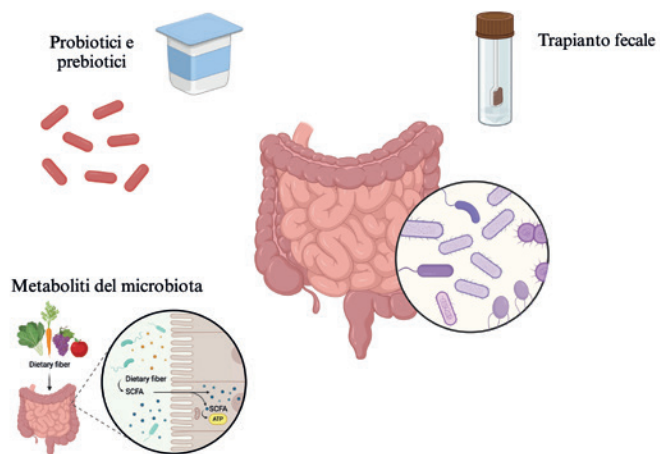
Tra i generi più citati con effetti variabili figura *Lactobacillus*. Gli studi trasversali riportano spesso un'associazione positiva tra *Lactobacillus* e DMT2, ma sperimentazioni sui modelli animali o in trial clinici di piccole dimensioni rivelano che molte specie di *Lactobacillus* hanno un potenziale effetto benefico in modelli di insulino-resistenza. Le discrepanze potrebbero derivare dalla varietà di specie e ceppi inclusi nel genere. Alcune di esse, come *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus salivarius*, mostrano tendenza ad aumentare nel DMT2, mentre altre, come *Lactobacillus amylovorus*, si riducono. Appare dunque possibile che l'effetto sul metabolismo dell'ospite sia specie-specifico o addirittura ceppo-specifico (14, 32).

EFFETTI DELLA MODULAZIONE DEL MICROBIOTA SUL CONTROLLO METABOLICO

a. Trapianto di Microbiota Fecale (FMT)

Il trapianto di microbiota fecale (FMT) è una strategia terapeutica emergente utile nel modulare la composizione microbica nei pazienti con DMT2 (Fig. 4). Il primo studio clinico che ha previsto l'uso del FMT per il trattamento della sindrome metabolica risale al 2012. In questo studio, 9 pazienti affetti da tale condizione hanno ricevuto microbiota fecale da donatori sani. Dopo sei settimane di trattamento, si è osservato un miglioramento significativo della sensibilità all'insulina, accompagnato da un aumento dei batteri produttori di butirrato (33). Uno studio successivo ha confermato i benefici del FMT sempre nel trattamento della sindrome metabolica. Il FMT da donatori sani ha portato ad un miglioramento della resistenza all'insulina nel breve termine (6 settimane), con una riduzione dei livelli di HbA1c e un aumento della concentrazione plasmatica di GABA. Tuttavia, la risposta al trattamento è risultata variabile tra i pazienti. In particolare, coloro che presentavano una bassa diversità del microbiota intestinale prima del trattamento hanno mostrato effetti più importanti, suggerendo che le caratteristiche della flora intestinale siano un fattore determinante per l'efficacia del FMT (34). Uno studio recente ha ulteriormente confermato che il FMT da donatori sani può migliorare il controllo glicemico nei pazienti con DMT2. Un'indagine su 17 pazienti ha mostrato una riduzione significativa dell'HbA1c e della glicemia postprandiale.

Figura 4 ♦ Interventi terapeutici basati sul microbiota. Immagine realizzata con app.biorender.com



diale dopo 12 settimane di trattamento. Il FMT sembra dunque ripristinare un equilibrio microbico favorevole, promuovendo la crescita di batteri benefici e riducendo l'infiammazione sistemica (35).

b. Probiotici, prebiotici e microbiota

Anche i probiotici stanno emergendo come strategia promettente per migliorare la composizione del microbiota intestinale nei pazienti con DMT2 (Fig. 4). Generi come *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* hanno dimostrato di avere un impatto positivo sulla salute intestinale e metabolica. I principali benefici dei probiotici riguardano:

- il miglioramento della funzione della barriera intestinale. I probiotici promuovono la produzione di muco intestinale e rafforzano le giunzioni epiteliali, riducendo la permeabilità intestinale e prevenendo il passaggio di endotossine infiammatorie nel sangue;
- la riduzione dell'infiammazione sistemica. L'integrazione di *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* riduce la concentrazione di citochine pro-infiammatorie e migliora la risposta immunitaria;
- la modulazione della produzione di SCFA. I probiotici aumentano la popolazione di batteri produttori di butirrato, contribuendo alla regolazione della sensibilità insulinica e al metabolismo glucidico;
- gli effetti sul metabolismo del glucosio. Alcuni ceppi probiotici sono stati associati a una riduzione dell'insulino-resistenza e ad un miglioramento della secrezione del GLP-1 (36).

Analogamente ai probiotici, anche i prebiotici, come inulina e frutto-oligosaccaridi, favoriscono la crescita selettiva di batteri benefici e la produzione di SCFA, con effetti positivi sulla regolazione del glucosio e del metabolismo lipidico (37).

c. Metaboliti del microbiota

Come precedentemente riportato, metaboliti del microbiota, come gli acidi biliari, LPS e SCFA sono coinvolti nella patogenesi del DMT2. Ricerche recenti hanno evidenziato che una modulazione mirata del microbiota e dei suoi metaboliti potrebbe rappresentare una strategia terapeutica promettente (38) (Fig. 4). Numerosi studi pre-clinici hanno evidenziato che la somministrazione diretta di *Akkermansia muciniphila* può ridurre la massa grassa, migliorare la sensibilità all'insulina e rafforzare la barriera intestinale. Sorprendentemente, la versione pasto-

rizzata del batterio sembra avere effetti ancora più pronunciati rispetto alla forma viva, suggerendo che alcuni componenti strutturali siano determinanti per avere un effetto metabolico positivo (39). Una scoperta rilevante riguarda la proteina di membrana esterna Amuc_1100, che interagisce con il recettore Toll-like 2 (TLR2) e con il recettore per gli endocannabinoidi CB2R, migliorando la funzione della barriera intestinale e riducendo l'infiammazione sistemica (40, 41). Questa osservazione evidenzia come intervenire sulla composizione microbica possa aiutare a controllare percorsi di segnalazione che condizionano l'intero metabolismo glucidico e lipidico. Anche le vescicole extracellulari rilasciate da *Akkermansia muciniphila* e la proteina secreta P9 mostrano effetti benefici, aprendo nuove prospettive per terapie basate su componenti isolati del batterio (40).

Infine, uno studio recente ha utilizzato un approccio innovativo basato sul riposizionamento farmacologico per modulare il microbiota intestinale e favorire un profilo microbico più favorevole. Grazie ad un modello *ex vivo* denominato "Mini Gut Model" (MGM), i ricercatori hanno testato dieci composti per valutarne l'effetto sul microbiota umano. Dei dieci testati solamente tre composti hanno dimostrato capacità di influenzare positivamente la composizione del microbiota:

- il THIP idrocloruro, un agonista selettivo dei recettori GABA-A, ha ridotto in numero le Verrucomicrobiaceae, batteri associati a danni della mucosa intestinale;
- la metenamina, utilizzata come antisettico, ha invece favorito la crescita di Veillonellaceae, famiglia di batteri coinvolti nel metabolismo del lattato, i quali sembrano essere implicati nella regolazione energetica nei pazienti con diabete;
- il mesna, utilizzato nella profilassi della tossicità urinaria in pazienti in trattamento per alcune forme neoplastiche, ha dimostrato infine un duplice effetto, promuovendo la crescita di Veillonellaceae e riducendo Desulfovibrionaceae, famiglia batterica associata a condizioni infiammatorie e a disfunzioni metaboliche (42).

CONCLUSIONI

In conclusione, nonostante i dati sulla composizione del microbiota in pazienti con DMT2 siano a volte contraddittori, adottando una visione d'insieme, si delinea uno scenario in cui la disbiosi del DMT2 implica un aumento di

batteri pro-infiammatori, una diminuzione dei produttori di SCFA e un indebolimento della barriera intestinale, con conseguente infiammazione sistemica e iperglicemia cronica (43). Sebbene la diversità alfa non fornisca risultati conclusivi in modo uniforme, la diversità beta appare più sensibile nel distinguere i profili microbici dei pazienti diabetici da quelli dei soggetti sani, evidenziando le profonde differenze strutturali e funzionali (44).

Di converso, l'analisi a livello di phyla quali Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Actinobacteria e Verrucomicrobia rivela dati talvolta contrastanti, mentre lo studio dei generi specifici consente di tracciare correlazioni più robuste. *Bifidobacterium* e *Bacteroides* ricoprono spesso un ruolo protettivo, grazie alle loro proprietà antinfiammatorie, alla produzione di SCFA e alla regolazione positiva delle giunzioni strette epiteliali; *Roseburia*, *Faecalibacterium* e *Akkermansia* mostrano azioni benefiche associate alla sintesi di butirrato o al mantenimento del muco intestinale. Al contrario, *Lactobacillus*, *Ruminococcus*, *Fusobacterium*, *Blautia* o *Escherichia* e *Shigella* si configurano in molti casi come generi la cui espansione correla negativamente con l'omeostasi glucidica, sebbene alcuni di essi possano contenere specie o ceppi probiotici con effetti benefici (14, 20).

Ancora meno solide sono le evidenze relative agli effetti della manipolazione del microbiota sull'omeostasi glucidica e metabolica, diverse strategie, tra cui l'FMT, l'impiego di pre o probiotici e il riposizionamento di farmaci orfani, sembrano però promettenti e certamente meritevoli di ulteriori approfondimenti.

BIBLIOGRAFIA

- Jeyaraman M, Mariappan T, Jeyaraman N, Muthu S, Ramasubramanian S, Santos GS, da Fonseca LF, Lana JF. Gut microbiome: A revolution in type II diabetes mellitus. *World Journal Diabetes*. 2024; 15(9):1874-1888.
- Fliegerová KO, Mahayri TM, Sechovcová H, Makedim C, Mrázek J, Jarosiková R, Dubsky M, Fejfarová V. Diabetes and gut microbiome. *Frontiers Microbiology*. 2025; 15:1451051.
- Delzenne NM, Bindels LB, Neyrinck AM, Walter J. The gut microbiome and dietary fibres: implication in obesity, cardiometabolic diseases and cancer. *Nature Reviews Microbiology*. 2024; 23(4):225-238.
- Liu X, Liu Y, Zhang H, Shan C, Guo Y, Gong X, Cui M, Li X, Tang M. Correlation between the gut microbiome and neurodegenerative diseases: a review of metagenomics evidence. *Neural Regeneration Research*. 2024; 19(4):833-845.
- Longo GU, Lalli A, Bandini B, de Sire R, Angeletti S, Lustig S, Ammendolia A, Budhiparama NC, de Sire A. Role of the Gut Microbiota in Osteoarthritis, Rheumatoid Arthritis, and Spondylarthritis: An Update on the Gut-Joint Axis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024; 25(6):3242.
- Farnetani M, Carucci L, Coppola S, Oglio F, Masino A, Cozzolino M, Nocerino R, Berni Canani R. Gut microbiome features in pediatric food allergy: a scoping review. *Frontiers Allergy*. 2024; 5:1438252.
- Centurion VB, Rossi A, Orellana E, Ghiotto G, Kakuk B, Morlino MS, Basile A, Zampieri G, Treu L, Campanaro S. A unified compendium of prokaryotic and viral genomes from over 300 anaerobic digestion microbiomes. *Environmental Microbiome*. 2024; 19(1):1.
- Mlynarska E, Wasiak J, Gakewska A, Stec G, Jasinska J, Rysk J, Franczyk B. Exploring the Significance of Gut Microbiota in Diabetes Pathogenesis and Management-A Narrative Review. *Nutrients*. 2024; 16(12):1938.
- Bhattacharyya C, Barman D, Tripathi D, Dutta S, Bhattacharya C, Alam M, Choudhury P, Devi U, Mahanta J, Rasaily R, Basu A, Paine SK. Influence of Maternal Breast Milk and Vaginal Microbiome on Neonatal Gut Microbiome: A Longitudinal Study during the First Year. *Microbiology Spectrum*. 2023; 11(3):e0496722.
- Merra G, Gualtieri P, La Placa G, Frank G, Della Morte D, De Lorenzo A, Di Renzo L. The Relationship between Exposure and Microbiome. *Microorganisms*. 2024; 12(7):1386.
- Hou K, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C, Zhu D, Koya J, Wei L, Li J, Chen ZS. Microbiota in health and diseases, 2022. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2022; 7(1):135.
- Singh V, Lee G, Son H, Koh H, Kim ES, Unno T, Shin JH. Butyrate producers, "The Sentinel of Gut": Their intestinal significance with and beyond butyrate, and prospective use as microbial therapeutics. *Frontiers Microbiology*. 2023; 13:1103836.
- Zafar H, Saier Jr MH. Gut *Bacteroides* species in health and disease. *Gut Microbes*. 2021; 13(1):1-20.
- Gurung M, Li Z, You H, Rodrigues R, Jump DB, Morgun A, Shulzhenko N. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine*. 2020; 51:102590.
- Chong S, Lin M, Chong D, Jensen S, Lau NS. A systematic

- ic review on gut microbiota in type 2 diabetes mellitus. *Frontiers Endocrinology* (Lausanne). 2025; 15:1486793.
16. Zeng Y, Wu Y, Zhang Q, Xiao X. Crosstalk between glucagon-like peptide 1 and gut microbiota in metabolic diseases. *mBio*. 2024; 15:e0303223.
 17. Vanweert F, Schrauwen P, Phielix E. Role of branched-chain amino acid metabolism in the pathogenesis of obesity and type 2 diabetes-related metabolic disturbances BCAA metabolism in type 2 diabetes. *Nutrients Diabetes*. 2022; 12(1):35.
 18. Ye J, Wu Z, Zhao Y, Zhang S, Liu W, Su Y. Role of gut microbiota in the pathogenesis and treatment of diabetes mellitus: Advanced research-based review. *Frontiers Microbiology*. 2022; 13:1029890.
 19. Dicks LMT. Gut Bacteria and Neurotransmitters. *Microorganisms*. 2022; 10(9):1838.
 20. Crudele L, Gadaleta RM, Cariello M, Moschetta A. Gut microbiota in the pathogenesis and therapeutic approaches of diabetes. *EBioMedicine*. 2023; 97:104821.
 21. Alafiri SN, Alyamani EJ, Alarawi M, Alquait AA, Aloyan MA, Aldossary AM, El-Rahman RAA, Mir R. Integrative Metagenomic Analyses Reveal Gut Microbiota-Derived Multiple Hits Connected to Development of Diabetes Mellitus. *Metabolites*. 2024; 14(12):720.
 22. Zhang L, Chu J, Hao W, Zhang J, Li H, Yang J, Chen X, Wang H. Gut Microbiota and Type 2 Diabetes Mellitus: Association, Mechanism, and Translational Applications. *Mediators Inflamm*. 2021; 2021:5110276.
 23. Qin Q, Yan S, Yang Y, Chen J, Li T, Gao X, Yan H, Wang Y, Wang J, Wang S, Ding S. A Metagenome-Wide Association Study of the Gut Microbiome and Metabolic Syndrome. *Frontiers Microbiology*. 2021; 12:682721.
 24. Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, Bergstrom G, Behre CJ, Fagerberg B, Nielsen J, Backhed F. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature*. 2013; 498(7452):99-103.
 25. Slouha E, Rezazadah A, Farahbod K, Gerts A, Clunes LA, Kollias TF. Type-2 Diabetes Mellitus and the Gut Microbiota: Systematic Review. *Cureus*. 2023; 15(11):e49740.
 26. Habibi A, Letafatkar N, Sattari N, Nobakht S, Rafat Z, Moghadam SS, Mirdamadi A, Javid M, Jamilian P, Hassanipour S, Keivanlou MH, Amini-Salehi E. Modulation of inflammatory markers in type 2 diabetes mellitus through gut microbiome-targeted interventions: An umbrella review on meta-analyses. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2025; 65:93-104.
 27. Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW, Nielsen DS, Andreasen AS, Pedersen BK, Al-Soud WA, Sorensen SJ, Hansen LH, Jakobsen M. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One*. 2010; 5(2):e9085.
 28. Wang G, Lyu Q, Yang T, Cui S, Niu K, Gu R, Li Y, Li J, Xing W, Li L. Association of intestinal microbiota markers and dietary pattern in Chinese patients with type 2 diabetes: The Henan rural cohort study. *Frontiers Public Health*. 2022; 10:1046333.
 29. Puddu A, Sanguineti R, Montecucco F, Viviani GL. Evidence for the gut microbiota short-chain fatty acids as key pathophysiological molecules improving diabetes. *Mediators Inflamm*. 2014; 2014:162021.
 30. Shih CT, Yeh YT, Lin CC, Yang LY, Chiang CP. *Akkermansia muciniphila* is Negatively Correlated with Hemoglobin A1c in Refractory Diabetes. *Microorganisms*. 2020; 8(9):1360.
 31. Zhang L, Qin Q, Liu M, Zhang X, He F, Wang G. *Akkermansia muciniphila* can reduce the damage of gluco/lipotoxicity, oxidative stress and inflammation, and normalize intestine microbiota in streptozotocin-induced diabetic rats. *Pathology Disease*. 2018; 76(4).
 32. Xi Y, Xu PF. Diabetes and gut microbiota. *World Journal Diabetes*. 2021; 12(10):1693-1703.
 33. Cui B, Feng Q, Wang H, Wang M, Peng Z, Li P, Huang G, Liu Z, Wu P, Fan Z, Ji G, Wang X, Wu K, Fan D, Zhang F. Fecal microbiota transplantation through mid-gut for refractory Crohn's disease: Safety, feasibility, and efficacy trial results. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2015; 30(1):51-58.
 34. Kootte RS, Levin E, Salojarvi J, Smits LP, Hartstra AV, Udayaooan SD, Hermes G, Bouter KE, Koopen AM, Holst JJ, Knop FK, Blaak E, Zhao J, Smidt H, Harms AC, Hankemeijer T, Bergman JJGHM, Romijn HA, Schaap FG, Damink SWMO, Ackermans MT, Dallinga-Thie GM, Zoetendal E, de Vos WM, Serlie MJ, Stroe ES, Groen AK, Nieuwdorp M. Improvement of Insulin Sensitivity after Lean Donor Feces in Metabolic Syndrome Is Driven by Baseline Intestinal Microbiota Composition. *Cell Metabolism*. 2017; 26(4):611-619.
 35. Ding D, Yong H, You N, Lu W, Yang X, Ye X, Wang Y, Cai T, Zheng X, Chen H, Cui B, Zhang F, Liu X, Mao JH, Lu Y, Chang H. Prospective Study Reveals Host Microbial Determinants of Clinical Response to Fecal Microbiota Transplant Therapy in Type 2 Diabetes Patients.

- Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2022; 12:820367.
36. Salgado MK, Oliveira LGS, Costa GN, Bianchi F, Sivieri K. Relationship between gut microbiota, probiotics, and type 2 diabetes mellitus. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2019; 103(23-24):9229-9238.
37. Wu J, Yang K, Fan H, Wei M, Xiong Q. Targeting the gut microbiota and its metabolites for type 2 diabetes mellitus. *Frontiers Endocrinology*. 2023; 15:1114424.
38. Liu L, Zhang J, Cheng Y, Zhu M, Xiao Z, Ruan G, Wei Y. Gut microbiota: A new target for T2DM prevention and treatment. *Frontiers Endocrinology*. 2022; 13:958218.
39. Plovier H, Everard A, Druat C, Depommier C, Van Hul M, Geurts L, Chilloux J, Ottman N, Duparc T, Lichtenstein L, Myridakis A, Delzenne NM, Klievink J, Bhattacharjee A, van der Ark KCH, Aalvink S, O Martinez L, Dumas ME, Maiter D, Loumaye A, Hermans MP, Thissen JP, Belzer C, de Vos WM, Cani PD. A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice. *Nature Medicine*. 2017; 23(1):107-113.
40. Yan J, Sheng L, Li H. *Akkermansia muciniphila*: is it the Holy Grail for ameliorating metabolic diseases? *Gut Microbes*. 2021; 13(1):1984104.
41. Cani, P. D. Crosstalk between the gut microbiota and the endocannabinoid system: impact on the gut barrier function and the adipose tissue. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2012; 18(Suppl 4):50-53.
42. Barone M, Rampelli S, Biagi E, Bertozzi SM, Falchi F, Cavalli A, Armirotti A, Brigidi P, Turroni S, Candela M. Searching for New Microbiome-Targeted Therapeutics through a Drug Repurposing Approach. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2021; 64(23):17277-17286.
43. Scheithauer TP, Rampanelli E, Nieuwdorp M, Vallance BA, Verchere CB, van Raalte DH, Herrema H. Gut Microbiota as a Trigger for Metabolic Inflammation in Obesity and Type 2 Diabetes. *Frontiers Immunology*. 2020; 11:571731.
44. Chavez-Carbajal A, Pizano-Zarate ML, Hernandez-Quiroz F, Ortiz-Luna GF, Morales-Hernandez RM, De Sales-Millan A, Hernandez-Trejo M, Garcia-Vite A, Beltran-Lagunes L, Hoyo-Vadillo C, Garcia-Mena J. Characterization of the Gut Microbiota of Individuals at Different T2D Stages Reveals a Complex Relationship with the Host. *Microorganisms*. 2020; 8(1):94.