

L. CASTELLANI, A. CAPONI,
E. ZAMBON, G. RODA,
A. BELLUZZI, E. RODA

Malattie intestinali croniche e alterazioni del microbiota: nuove considerazioni

PROGRESS IN NUTRITION
VOL. 11, N. 4, 208-216, 2009

TITLE

Chronic bowel diseases and microbiota alteration: new perspectives

KEY WORDS

Microbiota, dismicrobism, irritable bowel syndrome, probiotics, diverticulosis, inflammatory bowel diseases

PAROLE CHIAVE

Microbiota, dismicrobismi, sindrome del colon irritabile, probiotici, diverticolosi, malattie infiammatorie croniche intestinali

U.O. Gastroenterologia Policlinico
Sant'Orsola-Malpighi, Bologna

Indirizzo per corrispondenza:
Prof. Enrico Roda - U.O. Gastroenterologia,
Ospedale S. Orsola-Malpighi
Via Massarenti, 9 40138 Bologna
E-mail: Enrico.roda@unibo.it

Summary

The wide bacterial population which inhabits our bowel represents a complex and fascinating world tightly connected to the right proceeding of many essential functions of our organism, even if most of these hosts are yet unknown. Clinical implications related to this system are so many, starting from Irritable Bowel Syndrome, to Diverticulosis, Inflammatory Bowel Diseases (IBD) and obesity: there is growing evidence which demonstrate that bacterial flora and its impairment have a fundamental role in the determination of pathological starting pathways. The aim of this study is to clear up such a debated and confused subject as the one of Dismicrobism, its association with bowel diseases, and to suggest a suitable therapeutic use of Probiotics to restore an optimal balance between our organism and its hosts.

Riassunto

L'infinita popolazione di microrganismi che abitano il nostro intestino rappresenta un mondo complesso e affascinante, strettamente associato al corretto procedere di numerose funzioni essenziali per l'organismo, di cui ancora però conosciamo solo una minima parte. Le implicazioni cliniche correlate a questo sistema sono numerose: dalla sindrome del colon irritabile, alla malattia diverticolare o alle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali, fino al problema dilagante dell'obesità, sono sempre maggiori le evidenze che testimoniano un ruolo fondamentale della flora batterica e delle sue alterazioni nel determinismo dei processi patologici alla base. L'obiettivo di questo lavoro è tentare di far luce su un tema tanto discusso quanto a volte confuso come quello dei Dismicrobismi, della loro associazione con la patologia intestinale e del possibile utilizzo terapeutico dei Probiotici allo scopo di riportare una condizione di equilibrio e di collaborazione ottimale tra il nostro organismo e i suoi ospiti.

Introduzione

Il numero dei microrganismi della flora intestinale (10^{14} , di cui 10^{12}

solo nel colon), detta anche microbiota, è 10 volte superiore rispetto al numero totale di cellule dell'organismo umano, e se in passato

pensavamo di conoscere il contenuto del tubo digerente, oggi sappiamo che la flora batterica è per il 90% sconosciuta, non essendo stato possibile studiarla esaurientemente per il semplice fatto che non cresce al di fuori dell'apparato digerente. Solo ora con le tecniche di sequenziamento del genoma si riuscirà ad approfondirne la conoscenza.

Ciò che è noto ad oggi è che più del 90% dei microorganismi conosciuti afferisce a due divisioni dominanti: i *Bacteroides* e i *Firmicutes*; meno del 10% a cinque divisioni sottodominanti (*Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria*, *Cyanobacteria* e *Verrucomicrobia*). Esistono più di 58 famiglie, ma la maggior parte dei batteri appartiene alle famiglie delle Bacteriodaceae, Bacillaceae, Clostridiaceae, e in misura molto minore alle Bifidobacteriaceae, Lactobacillaceae, Enterobacteriaceae; si contano più di 1000 specie e un'infinità di ceppi (è a questo livello che si colloca la diversità).

In altre parole, dalla bocca allo sfintere anale il tubo digerente è abitato da un'immensa popolazione di batteri e man mano che si scende il loro numero cresce tanto che nel colon sinistro si arriva ad una concentrazione batterica che non esiste in alcuna altra parte del pianeta. Questo la dice lunga sulla "familiarità" esistente tra l'apparato gastroenterico e il suo microbiota.

La relazione tra flora batterica e organismo umano è un'associazione che possiamo definire *mutualistica*, nella quale ciascuno dei due membri reca all'altro un vantaggio e ne trae al contempo un beneficio. L'organismo umano fornisce un ambiente a pH e temperatura costanti, procura i nutrienti, garantisce l'anaerobiosi e un certo turnover cellulare. I microrganismi trovano quindi un ambiente ideale. Essi da parte loro costituiscono un'importante linea di difesa contro i germi patogeni, attivano e modulano il nostro sistema immunitario, forniscono vitamine e acidi grassi a catena corta (SCFA: *short chain fatty acid*), che derivano dalla demolizione delle fibre insolubili e sono fondamentali per la crescita dei villi intestinali, eliminano sostanze oncogene, contribuiscono alla detossificazione di xenobiotici.

È facile immaginare come il potenziale metabolico di questa macchina dal punto di vista enzimatico, della produzione di vitamine, dell'attività digestiva, sia enorme, più grande di quello di un sistema specializzato come il corpo umano, e come d'altra parte l'alterazione di un potenziale tale possa incidere sullo sviluppo di disturbi o vere e proprie patologie. Ma come si genera questo ecosistema intestinale e da dove esso proviene? Per l'80% lo ereditiamo. Più precisamente, alla nascita l'ap-

parato gastroenterico è sterile; le prime contaminazioni avvengono al momento del passaggio attraverso il canale uterino con il muco vaginale e una piccola quota di materiale fecale della madre, che anche se in piccolissime quantità sfugge ai lavaggi. Assieme a tale materiale batterico, ereditiamo un patrimonio genetico che rende compatibile la vita di questo ecosistema con la nostra.

Acquisiamo quindi un corredo genetico umano e un corredo genetico batterico, il "microbioma". Per di più tale sistema contiene un numero di geni 100 volte superiore rispetto a quelli del genoma umano. È interessante notare che durante la vita, nonostante le innumerevoli contaminazioni da parte di altri microrganismi introdotti nel tubo digerente, ad esempio attraverso il cibo, ogni individuo conserva il suo corredo iniziale, un suo personale vestito; studiando infatti con l'analisi metabolica l'espressione del genoma batterico, si reperta un profilo abbastanza caratteristico per gruppi di malattie, ma anche per individuo. Addirittura tra due fratelli monozigoti, vissuti in città e situazioni diverse, è possibile trovare un tronco comune ereditato dai genitori: anche se quindi il sistema viene perturbato, esso tende a riacquisire la sua stabilità; l'ambiente intestinale sottopone d'altra parte i microrganismi ad una stretta selezione che

consente la sopravvivenza solo a quelli dotati di particolari caratteristiche.

Potremmo quindi definire l'uomo un superorganismo, un simbiote, dove coesistono un DNA contenuto nelle cellule dell'organismo al di fuori del tubo digerente ed una popolazione di batteri, con un suo proprio genoma, all'interno del tratto gastroenterico.

Con le tecniche di biologia molecolare, così come è stato fatto per il genoma umano, si sta sequenziando il genoma batterico e fra qualche anno potremo sapere quali tipi di microbi vivono nel nostro intestino; questo avrà un enorme significato pratico, perché con l'utilizzo di antibiotici selettivi, probiotici o prebiotici che selezionano la crescita di un microrganismo rispetto ad un altro potremo riuscire a creare per ogni individuo un suo corredo batterico per la prevenzione primaria e, in caso di patologia specifica, un corredo contro i batteri esterni che provocano la malattia.

Molte patologie si associano ad una flora batterica alterata, dalla gastrite all'ulcera da *Helicobacter pylori*, o alla gastrite atrofica, dalla sindrome dell'intestino irritabile alle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali, la NASH, la malattia diverticolare, il cancro del colon, o l'intolleranza alimentare.

Dismicrobismi e patologia intestinale

La sindrome del colon irritabile

È un disturbo la cui incidenza è in continuo aumento. Fino a poco tempo fa la sindrome del colon irritabile (Irritable Bowel Syndrome, IBS) era considerata una patologia di carattere psicosomatico (Murri poeticamente affermava che si tratta di "malati che piangono con gli occhi del colon"). Oggi il problema appare più complesso e i fattori che vanno presi in considerazione oltre all'aspetto psicosociale sono molti; tra questi, la genetica, le infezioni, le modificazioni del microbiota, alterazioni intrinseche del sistema nervoso intestinale, eventuali intolleranze alimentari.

Tali fattori concorrono a determinare il manifestarsi dei sintomi del colon irritabile, insieme alla costante presenza di una *ipersensibilità viscerale*: essa può essere facilmente evocata osservando ad esempio che un aumento di pochi mmHg della pressione intraddominale misurata con un palloncino (aumento che sarebbe tranquillamente tollerato da un soggetto sano) crea in questi malati un dolore intenso.

È immediato chiedersi quale sia la "sostanza X", il mediatore in grado di minare la regolazione di questo sistema biologico. E ancora: abbiamo evidenze sicure di un'alterazio-

ne della flora batterica nel colon irritabile? E se presente, essa ha un ruolo patogenetico o si tratterebbe piuttosto di un epifenomeno? Infine, è possibile intervenire per correggere tale situazione?

1) Evidenze di un'alterazione del microbiota nell'IBS

Diversi studi hanno documentato un'alterata composizione del microbiota nei pazienti con IBS, ma la consistenza scientifica è valida solo per pochi di essi (1): in base a questi possiamo sostenere con certezza che nel colon irritabile coesiste un difetto di lattobacilli e di bifidobatteri.

Osservando i risultati ottenuti applicando le tecniche di biologia molecolare (2) (16s rRNA sequencing) allo studio della composizione batterica delle feci di pazienti con IBS, emerge che nelle varie tipologie di colon irritabile (misto, con prevalente diarrea, o con prevalente stitichezza) la presenza del lattobacillo è praticamente nulla. Integrando i dati di alcune ricerche, possiamo riassumere che nell'IBS:

- si evidenzia un minor numero di lattobacilli e bifidobatteri accanto ad un aumento di enterobatteriaci, coliformi e bacteroidi;
- la varietà di IBS con stitichezza rispetto a quella con diarrea può essere caratterizzata da una diversa composizione del microbioma;

- spesso nel piccolo intestino si trova una conta batterica aumentata.

Chiaramente è facile che da qui vengano formulate ipotesi che tentano di associare questi dati alla malattia, tuttavia le consistenze cliniche sono ancora scarse: esse sono infatti per la gran parte basate su esami come il Breath test al lattosio, al lattulosio o al glucosio, test in voga da due decenni utilizzati per dimostrare la presenza di una contaminazione batterica dell'intestino, ma la cui validità negli ultimi anni si sta stemperando, tanto che raramente li si prescrive ancora.

2) Possibili conseguenze del microbiota alterato

Il primo sintomo legato ad una alterazione della flora batterica è la *produzione di gas che risulta aumentata* in modo assoluto nei pazienti con IBS rispetto ai soggetti sani (3).

In secondo luogo la *deconiugazione batterica degli acidi biliari*, già dimostrata alcuni anni fa (4), può essere responsabile di alcune forme di diarrea (ciò rendeva razionale l'uso della colestiramina – una resina utilizzata nel trattamento dell'ipercolesterolemia, che agisce legando gli acidi biliari deconiugati e non ha significative reazioni avverse – anche in pazienti affetti da IBS con diarrea). La deconiugazione degli acidi biliari ad opera

della flora batterica è anche responsabile dell'*aumento della permeabilità intestinale* e quindi del riassorbimento di sostanze tossiche.

Barbara et al. hanno dimostrato che modificazioni riguardanti il sistema immunitario (in particolare modo legate all'attivazione monocito-macrofagica) influiscono su alcune funzioni nervose specifiche determinando l'*iperomotilità*, la *disomotilità*, o la *paralisi dell'intestino* a seconda delle varietà di colon irritabile (1). A questo proposito, un altro importante effetto della flora batterica alterata è l'*attivazione del sistema immunitario*.

Confrontando l'aumento delle cellule immunitarie nell'IBS rispetto ad altri disordini infiammatori (colite microscopica, rettocolite ulcerosa in remissione e attiva) e al soggetto sano, il valore riscontrato nell'IBS si colloca tra il soggetto normale e la colite microscopica; un numero maggiore di cellule è invece tipico della rettocolite ulcerosa (5). La colite microscopica, così come la rettocolite, sono malattie con una grossa componente autoimmune; è realistico pensare che la presenza di batteri anomali solleciti una risposta immunitaria ben precisa e misurabile con diverse tecniche.

Il gruppo di Barbara ha dimostrato inoltre che esiste una correlazione tra intensità del dolore predominante e numero di macrofagi

attivati e mastociti (riscontrabili nella biopsia del colon) presenti in prossimità delle terminazioni nervose (6); ciò significa che tali cellule possono attivare un sistema di informazioni riguardante la percezione del dolore che giunge fino al cervello. Lo stesso avviene per le altre cellule del sistema immunitario, attraverso la produzione di citochine infiammatorie che pure agiscono sulle terminazioni nervose.

Possiamo in questo modo avere qualche prova del legame esistente tra una flora batterica alterata e l'attivazione del sistema immunitario, fino all'insorgenza di sintomi specifici della malattia, come il dolore e la sua percezione.

Un altro interessante studio ha evidenziato la presenza di un'*aumentata permeabilità intestinale*, invocando la riduzione di zonulina-1 nell'IBS come spiegazione di tale fenomeno (7). La zonulina è una delle proteine atte al trasferimento di alcuni soluti dal lume all'interno dell'epitelio intestinale e quindi la misura della sua espressione è un marker della permeabilità intestinale.

3) Effetti dei probiotici nell'IBS

Un importante lavoro pubblicato su *Gastroenterology* nel 2005 (8) su un vasto numero di casi è stato il primo a dimostrare come un batterio intestinale, il *Bifidobacterium infantis*, sia in grado di mi-

gliorare il “*Composite Lickert score*”, che è un’espressione numerica della sintomatologia del colon irritabile, dal gonfiore, al dolore, alle turbe dell’alvo. Il *Bifidobacterium*, rispetto al *Lactobacillus salivarius* e al placebo, mostrava un’efficacia significativamente maggiore per tutto il periodo di trattamento.

Questo è il lavoro più completo apparso finora. Ciò non vuol dire che tutti gli altri batteri non funzionino; è molto probabile invece che anche altri siano dotati di efficacia, ma non sono ancora stati adeguatamente testati.

I batteri di questa famiglia (Bifidobacteriaceae) sono inoltre in grado di determinare un aumento della concentrazione di citochine ad azione antinfiammatoria, come dimostra il favorevole rapporto tra interleuchina 10 e interleuchina 12 nei macrofagi periferici (9).

Anche la famiglia dei lattobacilli, sembra promettente, ma i trial eseguiti non raggiungono lo standard del precedente riguardante il *Bifidobacterium infantis*. All’interno della famiglia dei lattobacilli i più studiati sono il *plantarum*, il *casei*, il *bulgaricus*, il *vulgaris*, il *Reuteri* e il *salivarius*, che sono quasi sempre presenti nei diversi prodotti disponibili in commercio. I batteri probiotici hanno effetto anche sulla secrezione di mucina da parte dell’epitelio intestinale (10), in particolar modo il VSL#3

e i lattobacilli; il loro utilizzo può quindi essere di beneficio in chi consuma FANS, o quando nel corso di una colite ulcerosa si assumono mesalazina o cortisone e si creano erosioni superficiali con una ridotta produzione di muco.

L’effetto che i lattobacilli e i bifidobatteri hanno sulla motilità intestinale è di tipo regolatorio: rilassano infatti il colon prossimale *in vitro*, ma sono anche in grado di stimolarne l’attività mioelettrica, la quale a sua volta sembra contribuire all’eliminazione dell’iper-proliferazione batterica (11).

Possiamo così riassumere gli effetti biologici dei probiotici:

- migliorano la funzione di barriera escludendo competitivamente i germi patogeni, spiazzandone l’adesione alla barriera mucosa, in quanto riducono lo spazio a loro disposizione;
- riducono la permeabilità aumentando la produzione di mucina (lattobacilli);
- inducono un’augmentata produzione di citochine antiinfiammatorie (bifidobatteri): questo è un aspetto estremamente positivo, che ne fa, per certi versi, dei veri e propri farmaci;
- diminuiscono la motilità del colon senza alterare la forma delle feci: risultano pertanto utili ad esempio nella diarree post-antibiotici e nel bambino;
- modulano il dolore intestinale;
- competono nel colon con i batte-

ri produttori di gas metano e anidride solforosa, combattendo in questo modo il fastidioso meteorismo.

I probiotici hanno quindi un grande potenziale, pur restando necessario un approfondimento della loro conoscenza.

La diverticolosi

Possiamo definire la diverticolosi come un’appendice del colon irritabile: la nostra Scuola ritiene che ne sia una conseguenza tardiva, nella quale il soggetto, ereditando una difficoltà di adattamento al proprio microbiota, vive per tutta la vita in uno stato di cattiva convivenza con esso, producendo gas metano, anidride solforosa con una conseguente distensione del colon; ciò determina l’istaurarsi di una condizione favorevole per la formazione di estroflessioni della parete. D’altra parte i sintomi, con le dovute differenze, sono molto simili, se non i medesimi, rispetto al colon irritabile: flatulenza, meteorismo, dolore addominale.

Come nel colon irritabile, anche nella diverticolosi la flora batterica intestinale ha un ruolo determinante, a maggior ragione nella sua complicità rappresentata dalla diverticolite. È intuibile che se un soggetto fosse protetto al 100% nei confronti dei germi patogeni questa condizione sarebbe meno frequente. Non si tratta tuttavia di

una complicanza così temibile ed è difficile che diventi causa di morte, mentre più frequentemente i pazienti muoiono per complicanze operatorie legate all'età elevata o alle comorbidità. Per la diverticolosi raccomandiamo quindi di essere sempre molto conservativi.

Dal punto di vista fisiopatologico è interessante capire come mai la flora batterica improvvisamente cambi, l'organismo non riesca più ad autogovernare sistema immunitario e batteri e si arrivi così alla selezione di germi nocivi che vanno ad infiammare il diverticolo, fino al punto di provocare delle perforazioni o una piccola peritonite saccata. Nell'intestino con diverticoli alberga una grande quantità di batteri e fra questi una certa quota è nociva; normalmente quello che facciamo è intervenire con un antibiotico ad eliminarne una percentuale, con trattamenti di una settimana al mese, o di una volta alla settimana (le tecniche sono diverse). Eliminati i germi, ripopoliamo l'intestino con lattobacilli per un mese o due, poi osserviamo cosa succede. Se i sintomi ritornano, ecco che somministriamo nuovamente antibiotici.

Attualmente sta affermandosi un altro approccio terapeutico: l'associazione di un antibiotico, la rifaximina, con fibre ad azione prebiotica. I prebiotici sono fibre, cioè sostanze non digeribili, che fungono da substrato per la corretta cre-

scita e proliferazione dei probiotici. Si è visto che alcuni prebiotici, soprattutto l'inulina, ma anche lo psillio e il glucomannano, per citarne tre tra i migliori, sono in grado di selezionare e far proliferare la popolazione dei bifidobatteri naturalmente presenti nel nostro intestino, senza bisogno di introdurli per via esogena. Questo è molto interessante, perché se con l'alimentazione riuscissimo a favorire la crescita di un batterio rispetto ad un altro otterremmo grandi vantaggi. Più recentemente è stato proposto l'utilizzo della mesalazina, che ha dato risultati promettenti (12). La **mesalazina** è il farmaco base per curare le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (*Inflammatory Bowel Disease*, IBD), la colite ulcerosa e il morbo di Crohn. E' una molecola che assomiglia molto all'aspirina ed ha un effetto antinfiammatorio. Si è cominciato ad utilizzarla anche nella sindrome del colon irritable in seguito alle osservazioni del gruppo di Barbara e di altri sull'evidenza di un'attivazione flogistico-immunitaria nell'intestino in corso di IBS, analogamente a quanto avviene nella colite microscopica e nelle IBD; su questa base è stato provato un trattamento con mesalazina, e in quei pochi casi in cui è stata usata (5-6 studi), si è visto che sia per bocca, sia per via topica i risultati sono promettenti. Per la patologia da diverticoli sono

attualmente in corso studi di associazione con cicli intermittenti di rifaximina, mesalazina e prebiotici (12).

Dismicrobismi nelle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali

Il morbo di Crohn e la rettocolite ulcerosa

Il morbo di Crohn (Crohn's Disease, CD) e la rettocolite ulcerosa (Ulcerative Colitis, UC) sono malattie in alcuni casi devastanti. Il 70% degli individui affetti da CD andranno prima o poi incontro a un intervento chirurgico. Il ruolo determinante della flora batterica è dimostrato dall'impossibilità di ricreare tali patologie nei modelli animali in assenza di batteri. Inoltre queste malattie si localizzano preferenzialmente nel colon e nell'ileo – dove vi è una maggior concentrazione di batteri rispetto ai restanti tratti del tubo digerente – è possibile evidenziare risposte sierologiche ad antigeni della flora e risposte T-cellulari ad antigeni microbiali in pazienti con CD, UC e pouchite ed in particolare nel CD ricorrono peculiari polimorfismi dei geni che codificano per recettori batterici; anche in queste patologie la flora batterica sarebbe alterata nella sua composizione (13).

Ad ogni modo nelle IBD il punto cruciale è rappresentato da una risposta infiammatoria esagerata: la ricerca ha dimostrato che l'individuo in questi casi è geneticamente predisposto a reagire in maniera eccessiva a stimoli antigenici anche lievi. Il disordine patogenetico presente in queste malattie, la cui causa rimane comunque sconosciuta, coinvolge quindi codificazione genetica, stimolazione batterica e una reazione immunologica esagerata.

La pouchite

Una buona percentuale dei pazienti con UC va incontro ad un intervento chirurgico, non solo per la natura cronica e recidivante della patologia e per la tendenza alle riacutizzazioni nonostante la terapia medica, ma anche perché dopo il decimo anno subentra il rischio di displasia e cancro del colon. Il trattamento chirurgico della UC ha indicazioni in emergenza (la colite fulminante, il megacolon tossico, più raramente la perforazione colica senza megacolon tossico e l'emorragia severa che esita in un'instabilità emodinamica) e in elezione (come nel caso di una malattia intrattabile, o del riscontro di neoplasia).

Quando in 2-3 colonscopie successive si osserva un aumento del grado di displasia nei campioni biotici è opportuno, dopo i 40

anni, asportare il colon. Attualmente, la proctocolectomia totale, con il confezionamento di una tasca ileale che funge da reservoir per le feci e viene abboccata a livello del canale anale [ileo pouch-anastomosi (IPAA)], è la procedura utilizzata per la maggior parte dei pazienti (soprattutto in elezione). L'intervento chirurgico preserva dalla complicità neoplastica, ma non cura la malattia ed è possibile che si ripresenti l'infiammazione, la cosiddetta "pouchite". Essa non è semplicemente una replicazione del processo patologico della UC, ma si sviluppa quasi esclusivamente in soggetti con sottostante rettocolite (e non in pazienti sottoposti ad intervento per altri motivi, ad esempio carcinoma in assenza di sottostante malattia infiammatoria cronica); senza dubbio gli antigeni batterici sono implicati nel provocare il processo infiammatorio, ma nonostante le diverse teorie formulate per spiegare la causa di questo fenomeno, essa non è stata ancora completamente chiarita.

Certo in questa zona la crescita batterica è enorme; nel contesto di una pouch infiammata si reperta inoltre un aumentato numero di aerobi con diminuito rapporto anaerobi/aerobi e una ridotta concentrazione di bifidobatteri e lattobacilli (14).

Sulla pouchite si è focalizzata l'attenzione della nostra Scuola. I pri-

mi a studiarla sono stati i giapponesi. Diversi lavori scientifici non hanno fatto che confermare largamente gli studi giapponesi, documentando che il VSL#3, con la sua alta concentrazione di lattobacilli, bifidobatteri e streptococchi, ha un'efficacia reale in queste situazioni se confrontato con il placebo (15): più dell'80% dei pazienti trattati con VSL#3 come terapia di mantenimento della pouchite cronica rimane in remissione a un anno di distanza dall'inizio della terapia, mentre in quelli trattati con placebo essa si riacutizza quasi costantemente (15).

Obesità e flora batterica intestinale

Concludiamo con un argomento di straordinario interesse: prima nel ratto geneticamente obeso, poi nell'uomo obeso, poi nel bambino obeso è stato identificato un microbioma diverso rispetto a quello di soggetti normopeso. Si potrebbe allora affermare che tale diversa composizione sia la conseguenza dell'obesità...

Più precisamente, il rapporto tra Firmicutes e Bacteroides, le due divisioni dominanti sopracitate, è diverso, con un aumento dei primi e una riduzione degli ultimi (17). Inoltre è stato dimostrato che nell'essere umano monitorizzato nel corso di un anno di dieta ristretta per carboidrati e grassi si assiste ad un aumento nella percentuale dei

bacteroidi e riduzione dei firmicutes che correla con la perdita di peso (18).

Ma quello che appare incredibile è che *prelevando la flora batterica dal colon di un ratto obeso e immettendola in un ratto normopeso, quest'ultimo ingrassa*. Ciò fa pensare che l'ecosistema intestinale agisca come una centrale energetica in grado di fornire, in aggiunta alle calorie che normalmente otteniamo dal cibo, altre calorie da sostanze che normalmente sono eliminate con le feci, o che comunque in qualche maniera il microbiota sia coinvolto nella regolazione del peso corporeo. Questo potrebbe in parte spiegare perché soggetti che non si alimentano eccessivamente siano comunque in sovrappeso o francamente obesi. Il soggetto obeso avrebbe nell'intestino un termovalorizzatore, un sistema di "riciclo degli scarti" che produce 1.000-1.200 calorie tutti i giorni. Forse questo spiegherebbe anche perché sia così difficile ottenere da alcuni individui obesi una riduzione soddisfacente del peso nonostante la severa ristrettezza dietetica.

L'obesità fa parte del modello di vita occidentale. *L'incremento epidemiologico dell'obesità è sovrapponibile a quello della crescita economica, ma soprattutto si correla con la nascita del frigorifero*. Il frigorifero seleziona batteri capaci di resistere ad un abbassamento della tem-

peratura fino a 4-5°C; sono batteri a bassa patogenicità, ma con una forte capacità antigenica ed elevata capacità metabolica. Oggi mangiamo quasi sempre cibi conservati, come lo sono oramai anche la frutta e la verdura comprate al supermercato. Così la flora batterica umana selezionata con lo sviluppo industriale è profondamente diversa da quella di cent'anni fa.

Ricordiamo dunque che alla genesi dell'obesità, accanto alle curve del metabolismo intermedio, la sindrome metabolica, la grelina e tutti i meccanismi implicati nella mancanza di controllo di fronte ad un appetito insaziabile, contribuisce anche la presenza di questa alterazione del microbiota.

Bibliografia

1. Barbara G, Stanghellini V, Brandi G, et al. Interactions between commensal bacteria and gut sensorimotor function in health and disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100 (11): 2560-8.
2. Kassinen A, Krogius-Kurikka L, Mäki-vuokko H, et al. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. *Gastroenterology* 2007; 133 (1): 24-33.
3. King TS, Elia M, Hunter JO. Abnormal colonic fermentation in irritable bowel syndrome. *Lancet* 1998; 352 (9135): 1187-9.
4. Tannock GW, Tangerman A, Van Schaik A, McConnell MA. Deconjugation of bile acids by lactobacilli in the mouse small bowel. *Appl Environ Microbiol* 1994; 60 (9): 3419-20.
5. Cremon C, Gargano L, Morselli-Labate AM, et al. Mucosal immune activation in irritable bowel syndrome: gender-dependence and association with digestive symptoms. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 (2): 392-400.
6. Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004; 126 (3): 693-702.
7. Piche T, Barbara G, Aubert P, et al. Impaired intestinal barrier integrity in the colon of patients with irritable bowel syndrome: involvement of soluble mediators. *Gut* 2009; 58 (2): 196-201.
8. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, et al. Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005; 128 (3): 541-51.
9. O'Hara AM, O'Regan P, Fanning A, et al. Functional modulation of human intestinal epithelial cell responses by *Bifidobacterium infantis* and *Lactobacillus salivarius*. *Immunology* 2006; 118 (2): 202-15.
10. Caballero-Franco C, Keller K, De Simone C, Chadee K. The VSL#3 probiotic formula induces mucin gene expression and secretion in colonic epithelial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292(1): G315-22.
11. Husebye E, Hellström PM, Sundler F, Chen J, Midtvedt T. Influence of microbial species on small intestinal myoelectric activity and transit in germ-free rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280 (3): G368-80.
12. Rocco A, Compare D, Caruso F, Nardone G. Treatment options for uncomplicated diverticular disease of the colon. *J Clin Gastroenterol* 2009 Jul 30.
13. Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2008; 134 (2): 577-94.

14. Ruseler-van Embden JG, Schouten WR, van Lieshout LM. Pouchitis: result of microbial imbalance? *Gut* 1994; 35 (5): 658-64.
15. Mimura T, Rizzello F, Helwig U, et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut* 2004; 53 (1): 108-14.
16. Bajzer M, Seeley RJ. Physiology: obesity and gut flora. *Nature* 2006; 444 (7122): 1009-10.
17. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444 (7122): 1027-31.
18. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444 (7122): 1022-3.