

PROBIOTICI E NUTRACEUTICI NELLA GESTIONE DEI DISTURBI METABOLICI CORRELATI ALL'INVECCHIAMENTO DEL CANE E DEL GATTO

Foto di Jakob Grunig



ABSTRACT

L'articolo evidenzia i numerosi studi su modelli animali che mostrano come il microbiota del tratto gastrointestinale possa influenzare in senso positivo e negativo il metabolismo, la lipogenesi o la lipogenesi, l'utilizzo degli zuccheri e quindi favorire o meno l'obesità, la sindrome metabolica, le patologie su base degenerativa e il deficit cognitivo. È oggi noto come l'obesità sia legata a una flora batterica (microbiota) a prevalenza di *Firmicutes* (F) rispetto ai *Bacteroidetes* (B). La proliferazione del phylum *Firmicutes* a livello intestinale determina un aumento dei livelli di lipoprotein-lipasi circolanti che stimolano l'accumulo di trigliceridi nel tessuto adiposo. La disbiosi con sproporzione tra F:B genera un decremento nelle giunzioni serrate (TJs) enterocitarie, quindi una maggiore permeabilità intestinale e una elevata traslocazione di LPS batterico in circolo, con incremento di IL-6, TNF- α , IL-1 β che inducono attivazione dell'inflammasoma, infiammazione cronica e alterazione nel normale ciclo di morte programmata (apoptosi) cellulare. Questi fattori, che equiparano l'obesità a una condizione di infiammazione cronica con aumento di adipochine e citochine, sono alla base della sindrome metabolica in grado di interferire negativamente con la funzione insulinica. Da qui il legame con il Diabete (tipo 1 e 2), gli stati allergici e le enteropatie croniche (IBD). Questo meccanismo è alla base di altrettante patologie su base neurodegenerativa, che analogamente ad Alzheimer e Parkinson umani, vedono anche nel cane e nel gatto una prevenzione-miglioramento clinico con la risoluzione della disbiosi e l'arricchimento del microbiota. Queste due finalità si possono ottenere utilizzando probiotici, prebiotici e simbiotici, oltreché fitoterapici, nutraceutici e alimenti funzionali.

* **Giacomo Rossi**

Introduzione

Inostri animali da compagnia condividono con noi ambienti e abitudini, venendo spesso sovra-alimentati con alimenti ricchi di nutrienti e poveri di fibra, che determinano un progressivo incremento della massa grassa, specie se la vita in appartamento non permette al cane o al gatto di poter effettuare un adeguato movimento e di bruciare la notevole quantità di calorie ingerite. Il cane e soprattutto il gatto sono animali carnivori con un comportamento alimentare peculiare, legato alla predazione e alla presenza di prede, ma anche a periodi di digiuno più o meno prolungati tra una caccia e l'altra. Le calorie bruciate durante la caccia e il consumo della preda, così come l'ingestione di una grande quantità di "fibre proteino-associate"

rappresentate da peli, pelle, ossa e legamenti, ma anche dalle fibre presenti nell'apparato gastroenterico della preda, riducono fortemente l'assorbimento calorico in natura. Infine l'assenza pressoché totale di ingestione di carboidrati facilmente digeribili (mono-di-polisaccaridi) e l'incapacità a fermentare gran parte della fibra assunta con l'alimentazione, riducono ulteriormente l'assorbimento di zuccheri influenzando negativamente la glicemia. Con il processo di domesticazione (molto più incisivo nel cane rispetto al gatto) i nostri animali hanno iniziato a mangiare alimenti ricchi di carboidrati semplici, poveri di fibra, ricchi di grassi e a elevata digeribilità, che hanno influenzato abbondantemente la flora microbica intestinale (il microbiota) generando progressivamente condizioni di alterato equilibrio tra le differenti specie e taxa batterici e inducendo modifiche metaboliche anche notevoli. Oggi anche nei nostri animali da compagnia l'obesità deve essere considerata una malattia, anche se spesso tra-

scurata dai proprietari di animali. Molti proprietari non sono in grado di stimare con precisione se il loro cane o gatto sia sovrappeso. Da stime recenti emerge che la maggior parte dei cani e dei gatti (circa il 60%) è sovrappeso. Quando non vi siano patologie endocrine primarie quali iperadrenocorticismo o ipotiroidismo, l'obesità può rappresentare di per sé la causa d'insorgenza di patologie come la lipidosi epatica, il diabete, l'aterosclerosi e nelle fasi più avanzate della vita dell'animale, anche la degenerazione neuronale e il declino della funzione neurologica. La lipidosi epatica è una patologia che colpisce maggiormente i gatti obesi che, quando impossibilitati ad assumere cibo per fattori esterni o legati a patologie concomitanti attuano una eccessiva lipomobilizzazione, con conseguente accumulo di trigliceridi nel fegato che ne risulta fortemente danneggiato. Inoltre a livello renale, tanto nel cane quanto nel gatto, l'insulino-resistenza indotta dall'obesità può associarsi a una diminuita produzione endo-



Il Ritratto di Carlo V con il cane. Dipinto a olio su tela di Tiziano, databile al 1533 circa e conservato nel Museo del Prado a Madrid

teliale di ossido nitrico, a cui consegue un aumento dello stress ossidativo e attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone. Tale processo favorisce l'aumento del volume intravascolare e l'ipertensione sistemica. Questi due ultimi fattori sono poi responsabili di un aumento del lavoro cardiaco con grave ripercussioni patologiche su tutto l'apparato cardiovascolare. Una minore e più difficoltosa irrorazione ematica, oltreché tutta una serie di metaboliti potenzialmente tossici e l'infiammazione sub-clinica che si instaurano a livello cerebrale, determinano anche nei nostri animali una condizione di "disfunzione cognitiva", tipica soprattutto dei soggetti anziani, che rappresenta una patologia neurodegenerativa caratterizzata da alterazioni potenzialmente ingravescenti a carico del cervello contraddistinta dalla comparsa di diversi comportamenti anomali. La sindrome da disfunzione cognitiva (SDC) del cane e del gatto è analoga alla malattia di Alzheimer dell'uomo, in quanto ne condivide gli stessi meccanismi patogenetici. Negli animali la SDC è sottostimata: la scarsità d'informazioni è dovuta alla mancata consultazione dei medici veterinari da parte dei proprietari che interpretano erroneamente alcuni comportamenti problematici come un'inevitabile evenienza dell'età senile. Le prime modificazioni dovute all'invecchiamento patologico cerebrale si verificano nel cane a carico della corteccia pre-frontale tra gli 8 e gli 11 anni di età. I segni clinici associati sono spesso di natura comportamentale (cambiamenti nella modalità di interagire dal punto di vista sociale e ambientale, alterazioni del ritmo sonno-veglia, eliminazione inappropriata e disorientamento) e più raramente si presentano come eclatanti manifestazioni di disorientamento, assenza di connessione tra comportamento e ambiente circostante; attacco ingiustificato ad



Le prime modificazioni dovute all'invecchiamento patologico cerebrale si verificano nel cane a carico della corteccia pre-frontale tra gli 8 e gli 11 anni di età

La vita in appartamento non permette al cane o al gatto di poter effettuare un adeguato movimento e di bruciare la notevole quantità di calorie ingerite





Da stime recenti emerge che la maggior parte dei cani e dei gatti (circa il 60%) è sovrappeso

appartenenti al nucleo familiare etc. (agli occhi del cane il padrone sembra un estraneo in casa propria).

Il microbiota, l'alimentazione e la sindrome metabolica

Il microbiota intestinale è costituito da batteri, archea, funghi, virus e protozoi. I batteri sono la componente maggiormente espressa nel microbiota e per identificare le diverse popolazioni, in principio, si è usato l'esame colturale.

Con le attuali tecniche biomolecolari, è possibile sequenziare e valutare tutta la flora microbica del tratto digerente, così da valutarne la biodiversità e la quantità delle differenti specie/taxa batterici presenti, nonché il rapporto tra queste. Si è potuto constatare quindi che l'intestino è il più grande organo del sistema immunitario ed è abitato da una immensa massa di microbi che vivono in simbiosi con l'ospite. Il microbiota dell'intestino di un cane adulto è composto da circa 10^{13} - 10^{15} microorganismi.

Nella composizione del microbiota canino, similmente a quello felino, si è osservata l'importanza di sei principali filati o tipi: *Faecalibacterium*, *Turicibacter*, *E. coli*, *Streptococcus*, *Blautia* e *Fusobacterium* e *Clostridium hirano-*

nis (molto importante perché capace di trasformare gli acidi biliari primari in secondari) i cui rapporti quantitativi e la cui presenza sono fondamentali per uno stato di eubiosi e di salute. I Firmicutes (batteri Gram positivi) e i Bacteroidetes (batteri Gram negativi) rappresentano circa il 90% dei batteri, ovvero le due principali popolazioni di microbi presenti. La colonizzazione dell'intestino inizia con il parto, ma la colonizzazione nei primi due mesi di vita sembra essere fondamentale per il corretto sviluppo del sistema immunitario e della "tolleranza alimentare". Lo sbilanciamento del microbiota intestinale conduce alla disbiosi intestinale che sembra essere coinvolta nello sviluppo delle maggiori malattie su base metabolica e immunomediata. Il microbiota ha un ruolo riconosciuto e fondamentale nella distribuzione del grasso corporeo e nel controllo dell'omeostasi energetica. Il microbiota viene influenzato dall'alimentazione, dallo stile di vita, dall'esercizio fisico, dall'uso e dal tipo degli antibiotici e dal *background* genetico dell'ospite. Esso, intervenendo nella regolazione della produzione di acidi grassi a catena corta a loro volta coinvolti nella regolazione dell'assorbimento del cibo e nella modulazio-

ne insulinica, ha un ruolo metabolico fondamentale, intervenendo anche nel mantenimento di un basso grado di infiammazione tramite attività antinfiammatoria diretta e indiretta. A questo proposito è stato dimostrato che i topi *germ free* sono protetti dall'obesità e dalle alterazioni metaboliche indotte da diete ad alto tenore di grassi saturi, tipiche dei paesi occidentali, mentre topi *germ free* sottoposti a trapianto di microbiota da topi obesi e con flora microbica normale, incrementano il contenuto di grasso corporeo e l'insulino-resistenza. La metformina, noto farmaco ipoglicemizzante, somministrata ai topi, è associata all'incremento di *Akkermansia muciniphila*, che ha un impatto positivo sull'obesità e sul diabete, inducendo un calo ponderale, un miglioramento del controllo glicemico e non ultimo una riduzione dell'infiammazione sistemica, migliorando l'effetto della barriera intestinale. Il microbiota intestinale ha una grande resilienza e quindi tende a tornare alle condizioni di partenza dopo la fine di ogni evento perturbante (grave infezione, dieta, antibiotico-terapia, integrazione probiotica). Per modulare il microbiota, ai fini della correzione di una disbiosi, sono quindi necessari interventi molto lunghi che

evitino un rapido ritorno alle condizioni di disbiosi iniziali; a questo proposito è provato che gli antibiotici possono indurre dei cambiamenti del microbiota anche a lungo termine. L'alimentazione è forse il principale fattore ambientale che determina una profonda modulazione del microbiota. Un'alimentazione ricca di acidi grassi saturi induce uno sviluppo dei *Bilophila* (batteri collegati con lo sviluppo delle coliti), mentre un'alimentazione ricca di acidi grassi polinsaturi stimola la proliferazione di ceppi *Lactobacillus* e *Akkermansia*. Il consumo di alte quantità di proteine e una buona attività fisica inducono una forte biodiversità microbica intestinale e alti livelli di *Akkermansia*, batteri correlati in modo negativo con l'obesità sia nei topi che nel cane e nell'uomo. I carboidrati indigeriti o non completamente digeriti quali gli amidi complessi e le fibre alimentari hanno un ruolo importantissimo sulla modulazione del microbiota; la cellulosa e l'emicellulosa ad esempio, che comprendono gli xilani (come la crusca), i glucomannani, e le pectine hanno un ruolo fondamentale nella regolazione del microbiota e dei suoi prodotti metabolici. I lipidi, invece, non possono essere utilizzati dai batteri anaerobi intestinali, in quanto l'ossidazione degli acidi grassi a lunga catena richiede la presenza di ossigeno, che è scarso a livello intestinale. Quindi i cambiamenti che si osservano in risposta a diete ad alto tenore di grassi sono dovuti a cambiamenti nell'ambiente intestinale. Come si ricordava in introduzione, l'alimentazione non regolare, con cibi grassi, poveri di fibre e ricchi di zuccheri di facile assimilazione (come lo sciroppo di mais e i c.d. "riempitivi del grano", che troviamo quasi costantemente nella composizione della maggior parte delle crocchette per cani e gatti) rappresenta uno dei fattori di maggiore importanza anche

nell'alterazione del microbiota. Nel 2006 un primo studio confermò il rapporto tra microbiota, incremento ponderale e obesità, evidenziando la capacità del microbiota di rendere disponibile per l'ospite una maggiore quantità di energia assorbibile. In tale studio si dimostrò inoltre che il trapianto di microbiota da topi geneticamente obesi *ob/ob* in topi *germ free*, era in grado di determinare un incremento ponderale, non osservabile quando trapiantato in topi non obesi, a parità di assunzione di cibo. Il microbiota "obesogeno" possiede enzimi che possono indurre idrolisi e fermentazione di polisaccaridi altrimenti indigeribili che aumentano l'energia disponibile per l'ospite, soprattutto sotto forma di acidi grassi a catena corta. Topi, cani e pazienti umani con un fenotipo obeso e con una minore ricchezza batterica hanno una riduzione dei batteri produttori di butirrato, una minore produzione di metano e idrogeno, un incremento dello stress ossidativo, cui consegue una maggiore tendenza a sviluppare quadri infiammatori intestinali e sistemici. La dieta occidentale (alto tenore di grassi saturi, bassa presenza di fibre, etc.) induce una riduzione dei ceppi batterici *Bacteroidetes* e favorisce lo sviluppo dei ceppi dei *Firmicutes* e specialmente i *Mollicutes*, che sono coinvolti nel metabolismo dei carboidrati. Il microbiota di soggetti obesi ha una prevalenza di *Firmicutes*, mentre il microbiota di soggetti magri ha una prevalenza di *Bacteroidetes* con elevato rapporto *Batteriodi/Firmicuti*. Uno dei ceppi batterici più importanti nella prevenzione dell'obesità è *Akkermansia muciniphila*, che appartiene al gruppo dei verrucomicrobia. Molti studi descrivono una correlazione inversa tra la concentrazione di *Akkermansia muciniphila* e modelli di obesità genetica e alimentare. La somministrazione di probiotici, fibre alimentari come l'i-

nulina e i suoi derivati, induce un netto incremento di *Akkermansia*, con un miglioramento delle funzioni metaboliche e del metabolismo glucidico. Il microbiota influenza la fermentazione dei carboidrati indigeribili in acidi grassi a catena corta (SCFA: acido butirrico, acido acetico, e propionico). L'acido butirrico e il propionico hanno un effetto anti-obesogeno mentre l'acido acetico ha effetto opposto. Infatti i primi due sono principalmente prodotti dai Batteriodi mentre il terzo dai Firmicutes. L'acido butirrico stimola

Herbo Veneta
Azienda Artigianale
di prodotti fitoterapici e cosmetici



Herbo Veneta
Via Umbria, 24 - 35043 Monselice -PD-
www.herboveneta.it info@herboveneta.it

Scansione al microscopio di *Faecalibacterium*



il rilascio da parte delle cellule L dell'ileo-colon del GLP-1 e del GIP migliorando l'insulina sensibilità. GIP (*Glucose-dependent insulintropic peptide*) e soprattutto GLP-1 (*Glucagon-like peptide 1*) rappresentano le "Incretine", ovvero ormoni secreti dopo i pasti che hanno la funzione di controllare la glicemia aumentando la secrezione di insulina, diminuendo quella di glucagone (antagonista dell'insulina) e rallentando la peristalsi, dunque lo svuotamento gastrico (rendendo più "soft" la curva glicemica postprandiale e diminuendo l'appetito). I batteri Gram negativi, come i Batteriodi, contengono grandi quantità di LPS (lipopolisaccaridi), forti attivatori dei TLR4 (*Toll like receptor 4*). Questi recettori sono espressi in moltissime cellule somatiche e del Sistema Nervoso Centrale e sui macrofagi. Il legame tra LPS e TLR4 comporta una risposta infiammatoria e l'espressione e la secrezione di citochine. Nei soggetti obesi si è osservata una riduzione delle *tight junction* intestinali (TJs) legate alla alterazione del microbiota: questo incremento della permeabilità mucosale determina un maggior passaggio di LPS batterico attraverso la barriera intestinale verso la circolazione sistemica. Si è osservato che le molecole di LPS passano tal quali attraverso la barriera alterata oppure, più spesso, associate ai chilomicroni. L'au-

mento degli LPS è uno dei fattori che induce infiammazione sistemica e, come già detto, insulino-resistenza, intolleranza al glucosio e aggravamento dell'obesità. A livello ipotalamico il blocco della funzione dei TLR4 comporta un incremento dell'attività insulinica a livello periferico. È interessante notare che l'attivazione dei TLR4 è coinvolta anche nelle dipendenze da sostanze come la cocaina. Il microbiota può influire anche sull'assorbimento dei monosaccaridi aumentando il tasso glicemico. La sindrome metabolica e il diabete mellito tipo 2 non sono le uniche manifestazioni patologiche determinate da una alterazione del microbiota; è noto come l'incidenza del Diabete Mellito Tipo 1 (DMT1) stia crescendo in tutti i paesi industrializzati dalla fine della seconda guerra mondiale, come altre condizioni morbose quali le allergie e la celiachia. Questo incremento non può essere spiegato con il solo aspetto genetico. La dieta occidentale, ad alto tenore di grassi e carboidrati ma a basso tenore di fibre, può indurre profondi cambiamenti funzionali a livello del microbiota intestinale. Negli animali in cui i *Bacteroidetes* sono dominanti si ha un alto tasso di LPS di derivazione batterioide. Tali LPS hanno la capacità di influire sullo sviluppo del sistema immunitario e sulla tolleranza alle endotossine in questi soggetti. In

uno studio effettuato su giovani gatti si è osservata una forte associazione tra cambiamenti del microbiota indotti dalla dieta e complessi effetti metabolici e ormonali nell'ospite. Nei cuccioli di gatto, la presenza fecale di *Lactobacillaceae* era negativamente correlata con il peso corporeo e positivamente correlata con la concentrazione di leptina nel sangue. Le *Bifidobacteriaceae* correlavano positivamente con i livelli ematici di grelina e negativamente con i trigliceridi.

Gattini nutriti con una dieta ricca di proteine e povera di carboidrati hanno una concentrazione di questi batteri inferiore a gatti nutriti con dieta mista arricchita da carboidrati. L'associazione tra differenze compositive indotte dalla dieta nel microbioma fecale e ormoni che regolano la sazietà e il metabolismo lipidico, nonché il livello glicemico, è fortemente indicativa nei nostri *pets* come nell'uomo, del ruolo importante che il microbioma intestinale riveste nella regolazione del metabolismo e nello sviluppo.

La somministrazione di probiotici dimostra di ridurre la distruzione delle cellule Beta del pancreas endocrino, di ridurre il danno ossidativo, di manifestare proprietà antinfiammatorie, di ridurre la traslocazione batterica tra l'intestino e l'ospite e di ridurre l'espressione delle citochine pro infiammatorie. Collettivamente, i risultati ottenuti in ambito veterinario sono in linea con i dati ottenuti nell'uomo, evidenziando come il microbioma intestinale sia un partecipante attivo nella fisiologia del metabolismo dell'ospite.

*** UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CAMERINO**
Professore Ordinario di Patologia
Generale, Fisiopatologia ed Immunopatologia Veterinaria
Scuola di Bioscienze e Medicina
Veterinaria

Prosegue sul prossimo fascicolo