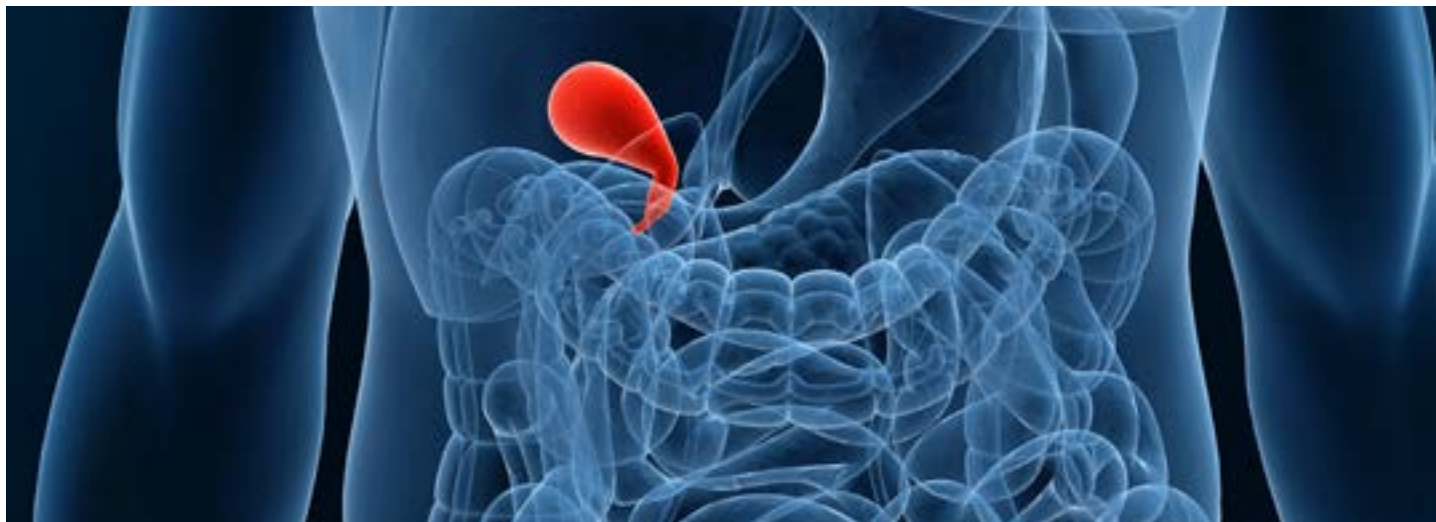


# Acidi biliari

## Molto più che semplici emulsionanti



*Gli acidi biliari (di seguito denominati GS, dal ted. Gallensäure) contribuiscono alla digestione e all'assorbimento dei grassi, permettono l'assimilazione delle vitamine liposolubili (A, D, E, K) e sono il prodotto finale del metabolismo del colesterolo. Ciò è generalmente noto. In realtà, tuttavia, le loro funzioni sono molto più complesse, poiché è stato dimostrato che sono strettamente correlate al **microbioma intestinale** e hanno una profonda importanza come **regolatori di geni** coinvolti in vari processi metabolici (1; 2). Oltre a regolare la propria biosintesi (controllo del feedback negativo), essi controllano, ad esempio, mediante il legame del recettore farnesoide X (**FXR**) e del recettore accoppiato alla proteina G (**TGR5**) il metabolismo di grassi, zuccheri, energia e materie estranee (2).*

### Il metabolismo degli acidi biliari

Il metabolismo degli acidi biliari (di seguito **GS**) inizia con il colesterolo, che viene convertito in acidi biliari primari (pGS) nel fegato (1). Circa il 90-95% della conversione segue il percorso classico, iniziato dall'enzima **7 $\alpha$ -idrossilasi** (codificato dal CYP7A1), all'acido colico (CA) e circa il 5-10% attraverso il percorso alternativo, iniziato dal **27 $\alpha$ -idrossilasi** (codificato dal CYP27A1), all'acido cinodossicolico (CDCA) (3; 4; 5). I due **pGS** vengono poi coniugati con la glicina o la taurina (**pkGS**: TCA, GCA, GCDCA, TCDCa), immagazzinati nella vescica biliare e rilasciati nell'intestino al momento dell'assunzione di cibo.

Mentre circa il 95% degli acidi biliari vengono riassorbiti dall'ileo terminale al fegato (circolazione enteroepatica) (1), circa il 5% raggiunge il colon (6). Durante il passaggio intestinale, i pkGS vengono prima deconiugati dai **batteri intestinali che esprimono l'idrolasi degli acidi biliari (BSH)** e poi metabolizzati dall'enzima batterico **7 $\alpha$ -deidrossilasi** a due GS secondari (**sgS**: DCA, LCA) e al GS terziario UDCA. Gli acidi biliari riassorbiti al fegato vengono nuovamente coniugati dagli enzimi epatici con la glicina o la taurina a skGS (3).

Il metabolismo degli acidi biliari è mostrato nel seguente schema. Gli acidi biliari citotossici sono contrassegnati da uno sfondo **rosso** mentre quelli con funzione protettiva da uno sfondo **verde**:

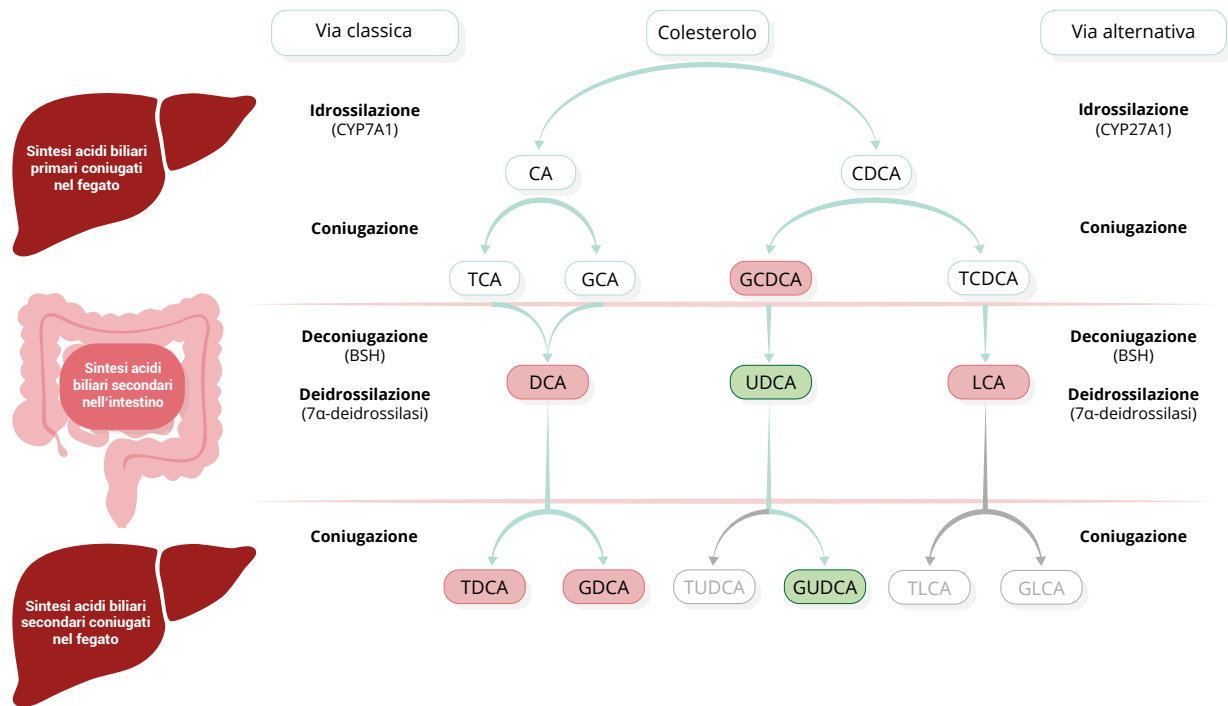


Fig. 1 Metabolismo degli acidi biliari. Modificato secondo (3)

Durante il metabolismo degli acidi biliari si producono tra gli altri 12 acidi biliari classificabili nelle tipologie pGS, pkGS, sGS, skGS e tGS (4):

Via di sintesi	Acidi biliari	Abbreviazione	Tipologia	Abbreviazione
classica	Acido colico	CA	Primario	pGS
	Acido taurocolico	TCA	Primario coniugato	pkGS
	Acido glicolico	GCA	Primario coniugato	pkGS
	Acido desossilico	DCA	Secondario	sGS
	Acido taurodesossilico	TDCA	Secondario coniugato	skGS
	Acido glicodesossilico	GDCA	Secondario coniugato	skGS
alternativa	Acido chenodeossilico	CDCA	Primario	pGS
	Acido glicochenodeossilico	GCDCA	Primario coniugato	pkGS
	Acido tauroursodesossilico	TCDCA	Primario coniugato	pkGS
	Acido ursodesossilico	UDCA	Terziario	tGS
	Acido glicoursodesossilico	GUDCA	Secondario coniugato	skGS
	Acido litocolico	LCA	Secondario	sGS

## Conseguenze di un'alterazione del metabolismo degli acidi biliari

I singoli acidi biliari si differenziano tra loro per la loro composizione strutturale e quindi anche per le loro proprietà (idrofobicità (4), tossicità/capacità protettiva (3; 7) e per la loro rispettiva affinità a legarsi a specifici recettori a membrana o nucleari e a controllarne i segnali (5).

Poiché la formazione dei singoli acidi biliari è determinata principalmente dai batteri residenti nell'intestino da cui risultano una particolare composizione e caratteristiche del pool degli stessi, è anche evidente che un microbiota alterato promuove la formazione di acidi biliari citotossici (GCDCA, LCA, DCA e le loro forme coniugate) e questi a loro volta, come molecole che mediano il segnale, sono in grado di disturbare notevolmente varie vie metaboliche. I batteri che esprimono BSH, compresi i generi di Bacteroides, Lactobacillus e Bifidobacterium, deconiugano il pkGS. I batteri che esprimono 7 $\alpha$ -deidrossilasi, compresi i batteri appartenenti ai generi Clostridium e Eubacterium, producono da ciò acidi biliari secondari, più spesso associati ad effetti negativi per la salute (ad esempio, aumento del rischio di cancro al colon) (6).

Inoltre, un metabolismo degli acidi biliari alterato o la conseguente trasmissione del segnale modificato ha apparentemente un effetto non solo sui processi nell'intestino, ma sull'intero organismo. Anche nel cervello si possono trovare diversi tipi di GS (3). Questa constatazione suggerisce che i cambiamenti nel metabolismo degli acidi biliari (soprattutto lo squilibrio tra acidi biliari tossici e protettivi (7) e gli squilibri nel microbioma intestinale non solo portano allo sviluppo di malattie metaboliche (diabete mellito di tipo 2, sovrappeso, dislipidemia, ecc.) ma possono anche essere coinvolti nello sviluppo di malattie neurologiche (come Alzheimer, Parkinson, schizofrenia, sclerosi multipla) (3; 5).

## Indicazioni e approcci terapeutici

Nell'ambito dell'esame "Metabolismo degli acidi biliari" vengono misurati il contenuto totale di acidi biliari così come le concentrazioni dei singoli 12 tipi degli stessi. Questi sono inclusi nel calcolo di rapporti (ratio) selezionati. I risultati del contenuto totale di acidi biliari e dei rapporti permettono di stabilire se il metabolismo degli acidi biliari è alterato e se l'attività enzimatica dei batteri intestinali metabolizzanti gli stessi o la composizione del microbioma è cambiata.

Indicazioni per questo tipo di analisi:

- Rilevamento e diagnosi differenziale di una **colestasi**
- Verifica di un **malassorbimento degli acidi biliari**
- Chiarimento delle cause di **feci grasse e carenza di vitamine** (A, D, E, K)
- **Malattie metaboliche e neurologiche** con cambiamenti correlati al microbioma nel metabolismo degli acidi biliari
- **Composizione del microbioma alterata** (p. es. elevata carica batterica di Clostridi ed Eubatteri)
- Somministrazione di **probiotici ipocolesteromizzanti**

Approcci terapeutici:

- Accertamento delle cause e trattamento della colestasi o malassorbimento di acidi biliari
- Condizionamento dell'attività della BSH e della 7 $\alpha$ -deidrossilasi mediante somministrazione di probiotici e prebiotici scelti
- Modifica dell'alimentazione

**Campione richiesto:** 1 x siero

**Fase preanalitica:** L'esame si svolge a **digiuno**. Si prega di non assumere più cibo 10 ore prima dell'esame, mentre l'ultima assunzione di **coleretici** (p. es. acido ursodesossicolico) deve risalire ad una settimana prima.

## Letteratura

**A. Wahlström, S. I. Sayin, H-U. Marschall, F. Bäckhed.** Intestinal Crosstalk between Bile Acids and Microbiota and Its Impact on Host Metabolism. *Cell Metabolism*. 2016, 24(1):41-50.

1. **S. I. Sayin, A. Wahlström, J. Felin, S. Jäntti, H-U. Marschall, K. Bamberg, B. Angelin, T. Hyötyläinen, M. Oresic, F. Bäckhed.** Gut microbiota regulates bile acid metabolism by reducing the levels of tauro-beta-muricholic acid, a naturally occurring FXR antagonist. *Cell Metabolism*. 2013, 17, 225–235.
2. **S. MahmoudianDehkordi, M. Arnold, K. Nho.** Altered bile acid profile associates with cognitive impairment in Alzheimer's disease-An emerging role for gut microbiome. *Alzheimers Dement*. 2019, 15(1):76-92. doi: 10.1016/j.jalz.2018.07.217.
3. **C. Staley, A. R. Weingarden, A. Khoruts, M. J. Sadowsky.** Interaction of Gut Microbiota with Bile Acid Metabolism and its Influence on Disease States. *Appl Microbiol Biotechnol* . 2017, 101(1): 47–64. doi:10.1007/s00253-016-8006-6.
4. **DeMorrow, M. McMillin and S.** Effects of bile acids on neurological function and disease. *FASEB J*. 2016, 30(11): 3658–3668.
5. **N. Molinero, L. Ruiz, B. Sánchez, A. Margolles, S. Delgado.** Intestinal Bacteria Interplay With Bile and Cholesterol Metabolism: Implications on Host Physiology. *Front Physiol*. 2019, 10:185. doi: 10.3389/fphys.2019.00185.
6. **M. J. Perez, O. Briz.** Bile-acid-induced cell injury and protection. *World Journal Gastroenterology*. 2009, 15(14): 1677-1689.

### Fonti iconografiche:

© Sebastian Kaulitzki - stock.adobe.com

© biovis' Diagnostik MVZ GmbH

**Saremo lieti di rispondere a ulteriori domande, contattateci!**

**biovis'** Diagnostik MVZ GmbH

Justus-Staudt-Straße 2

65555 Limburg

Tel.: +49 6431 21248 0

**info@biovis.de**