

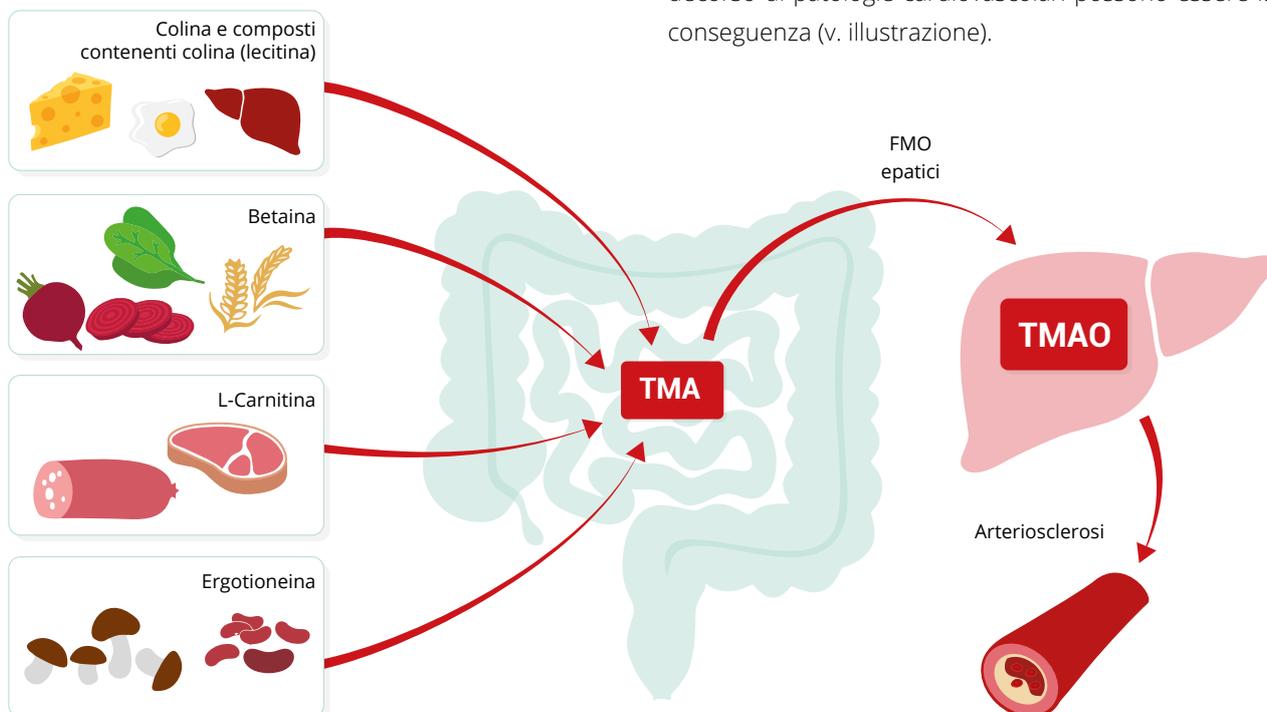
# TMAO

## Il nesso tra alimentazione, microbioma e arteriosclerosi

Negli ultimi tempi, quando si esamina l'origine e il decorso di patologie croniche e neurologiche così come di tumori, una particolare attenzione è rivolta al microbioma. È ormai noto che il microbioma intestinale produce, a seconda del regime alimentare e della composizione batterica, metaboliti differenti; i loro effetti sul corpo sono tuttavia spesso ancora sconosciuti. Recentemente è stato possibile individuare un legame tra la TMA, un prodotto del metabolismo microbico, ossia del suo derivato TMAO, con infiammazioni, sovrappeso, arteriosclerosi e in senso più ampio con patologie cardiovascolari (1; 2). Si è rilevata anche una correlazione con malattie neurodegenerative (3). Livelli elevati di TMAO rappresentano pertanto un rilevante fattore di rischio per l'insorgere di diverse malattie.

### Dal precursore alla TMAO

Un prodotto intermedio che si crea nell'intestino durante la digestione di alimenti è la trimetilammina (TMA). Soprattutto **betaina, L-carnitina, ergotioneina, colina e composti contenenti colina** contribuiscono a un'elevata produzione di TMA costituendo così i precursori della TMA (4; 5). La trasformazione dei precursori in TMA avviene mediante svariati enzimi presenti in alcuni batteri intestinali. Si annoverano tra di loro rappresentanti del genere *Desulfovibrio*, *Gammaproteobacteria* (*E. coli*, *Citrobacter*, *Klebsiella pneumoniae* e *Providencia*), *Firmicuti* e *Actinobatteri* (6). La TMA prodotta nell'intestino viene infine ossidata nel fegato in TMAO (trimetilammina-N-ossido) mediante monoossigenasi contenenti flavina (FMO, soprattutto FMO3). La crescita della concentrazione di TMAO nel sangue è pertanto influenzata fondamentalmente da tre fattori: l'alimentazione, il microbioma e l'attività della FMO3 epatica (2). L'arteriosclerosi e l'insorgenza durante il suo decorso di patologie cardiovascolari possono essere la conseguenza (v. illustrazione).



**Fig. La produzione di TMAO.** Attraverso determinati alimenti - tra gli altri formaggio, uova, fegato, barbabietole rosse, spinaci, grano, prodotti insaccati e carni così come funghi e fagioli - sono assunti la colina e i composti contenenti la stessa (p. es. lecitina), betaina, L-carnitina e ergotioneina. Questi cosiddetti "precursori" sono trasformati nell'intestino in modo enzimatico in TMA grazie ad alcuni batteri ivi presenti. Nel fegato la TMA viene a sua volta ossidata da monoossigenasi contenenti flavina (soprattutto FMO3); ne deriva la TMAO che è correlata a arteriosclerosi/patologie cardiovascolari (modello secondo M. H. Janeiro et al., 2018)

## Una questione di quantità

Betaina, L-carnitina, colina e composti contenenti colina, come p. es. la fosfatidilcolina (lecitina) vengono assunti attraverso l'alimentazione quotidiana, sono considerati **(semi-) essenziali** e si contraddistinguono per le loro **caratteristiche di protezione** dell'organismo. La betaina, per esempio, abbassa il valore dell'omocisteina, la L-carnitina ha un ruolo rilevante nel metabolismo dei lipidi, la colina è essenziale per la sintesi di composti contenenti colina che stabilizzano la membrana cellulare e che mantengono il livello dell'acetilcolina (neurotrasmettitore) (5). Tuttavia poiché i precursori concorrono in modo considerevole anche alla produzione di TMAO, non è possibile attribuire loro esclusivamente un'efficacia protettiva.

**Attenzione!** Poiché i **precursori** sono sostanze nutritive **essenziali**, la misura della loro concentrazione è imprescindibile per la distinzione tra i loro effetti **protettivi** e quelli potenzialmente **dannosi**.

## Elevate concentrazioni di TMAO -Interpretazione e terapia

La TMAO è stata considerata a lungo un prodotto di scarto del metabolismo della colina nonché priva di alcuna efficacia. Alcuni studi attuali dimostrano invece che ciò non corrisponde al vero. Conseguenze negative sembrano avere soprattutto esposizioni croniche con TMA ossia TMAO, che derivano da una trasformazione continua dei precursori menzionati dal cibo. In sede d'interpretazione è tuttavia anche necessario considerare che esistono variazioni dei valori TMAO interindividuali e intraindividuali. **L'età** del paziente così come **l'attività degli FMO3 personali** (dipendente soprattutto dal metabolismo degli acidi biliari e da quello ormonale) influiscono in modo significativo sul valore della TMAO. La terapia di concentrazioni elevate di TMAO si basa sostanzialmente sulla modifica dell'**alimentazione** così come sull'assunzione di **prebiotici** e **probiotici**. A tal proposito è consigliabile riportare a un livello adeguato la quantità di precursori consumati e al tempo stesso sostituire i batteri intestinali produttori di TMA con batteri intestinali opportuni. Un ulteriore approccio consiste nell'inibizione della sintesi microbica della TMA mediante la somministrazione per esempio di **DMB** (3,3-dimetil-1-butanolo), che si trova in olio di oliva

e in olio di acini d'uva entrambi spremuti a freddo, nel vino rosso e nell'aceto balsamico. (7)

### Materiale: Urina

**Fase preanalitica:** 48 h prima della raccolta dei campioni **non consumare pesce e frutti di mare**. Essi contengono dosi elevate di TMAO, il loro consumo produrrebbe infatti risultati falsi positivi.

### Letteratura

1. **Saravanan Subramaniam, Craig Fletcher.** Trimethylamine N-oxide: breathe new life. *British Journal of Pharmacology*. 2018, 175 1344-1353.
2. **Manuel T. Velasquez, Ali Ramezani, Alotaibi Manal, Dominic S. Raj.** Trimethylamine N-Oxide: The Good, the Bad and the Unknown. *toxins*. 2016, 8, 326; doi:10.3390/toxins8110326.
3. **Rong Xu, Quan Qiu Wang.** Towards understanding brain-gut-microbiome connections in Alzheimer's disease. *BMC Systems Biology*. 2016, 10(Suppl3):63.
4. **Robert A. Koeth, Zeneng Wang, Bruce S. Levison, Jennifer A. Buffa, Elin Org, Brendan T. Sheehy, Earl B. Britt, Xiaoming Fu, Yuping Wu, Lin Li, Jonathan D. Smith, Joseph A. Di Donato, Jun Chen, Hongzhe Li, Gary D. Wu, James D.** Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Journal of Natural Medicines*. 2013, 19(5): 576-585. doi:10.1038/nm.3145.
5. **Diede Fennema, Ian R. Phillips, Elizabeth A. Shephard.** Trimethylamine and Trimethylamine N-Oxide, a Flavin-Containing Monooxygenase 3 (FMO3)-Mediated Host-Microbiome Metabolic Axis Implicated in Health and Disease. *Drug Metabolism and Disposition*. 2016, 44:1839-1850.
6. **Manuel H. Janeiro, María J. Ramírez, Fermin I. Milagro, J. Alfredo Martínez, Maite Solas.** Implication of Trimethylamine N-Oxide (TMAO) in Disease: Potential Biomarker or New Therapeutic Target. *nutrients*. 2018, 10, 1398; doi:10.3390/nu10101398.
7. **Z. Wang, A. B. Roberts, J. A. Buffa, B. S. Levison, W. Zhu, E. Org, X. Gu, Y. Huang, M. Zamanian-Daryoush, M. K. Culley, J. A. DiDonato, A. J. Lusis, S. L. Hazen.** Non-lethal Inhibition of Gut Microbial Trimethylamine Production for the Treatment of Atherosclerosis. *Cell*. 2015, 163, 1585-1595.

Fonti iconografiche: © biovis' Diagnostik MVZ GmbH

**Avete domande? Contattateci, saremo lieti di rispondere!**

**biovis'** Diagnostik MVZ GmbH

Justus-Staudt-Straße 2

65555 Limburg

Tel.: +49 6431 21248 0

**info@biovis.de**