

1. **Record Nr.** TD20018441  
**Autore** FERRI, FLAMINIA  
**Titolo** Microbiota intestinale e modulazione del profilo metabolico lipico e glucidico [Tesi di dottorato]

---

**Lingua di pubblicazione** Italiano

---

**Formato** Tesi di dottorato

---

**Livello bibliografico** Monografia

---

**Note** diritti: info:eu-repo/semantics/openAccess  
In relazione con info:eu-repo/semantics/altIdentifier/hdl/11573/1212556

---

**Sommario** Studi recenti hanno ipotizzato un ruolo del microbiota intestinale come possibile mediatore della perdita di peso e del miglioramento del profilo metabolico dopo chirurgia bariatrica. Al fine di valutare gli effetti della sleeve gastrectomy (SG) sul microbiota intestinale, sono stati arruolati nello studio una coorte longitudinale di 36 pazienti che sono stati valutati pre-SG e a 6 e 18 mesi post-SG. I pazienti sono stati sottoposti a valutazioni metaboliche con meal test con Oxepa® e curva da carico di glucosio oltre alla raccolta di un campione fecale ad ogni valutazione. E' stato arruolato nello studio anche un gruppo cross-sectional di pazienti a 4 anni dalla SG. I pazienti in seguito all'intervento hanno mostrato un miglioramento non solo del peso corporeo (BMI pre-SG vs 6 mesi post-SG: 44,5±6,8 vs 32,7±5,5 kg/m<sup>2</sup>, p<0.001) ma anche del profilo metabolico in particolare di quello glucidico: durante carico di glucosio AUC della glicemia pre-SG vs 6 mesi post-SG: 16598±3678 vs 13143±3505, p<0,001. L'analisi del microbiota ha evidenziato che la sleeve gastrectomy induce un aumento della biodiversità del microbiota staticamente significativa e un aumento delle funzioni geniche che esso svolge. Dall'analisi effettuata si evince che il 57% e il 48% delle funzionalità geniche che si sono modificate nei primi 6 mesi post-SG rimangono modificate rispettivamente a 18 mesi post-SG e nel gruppo cross-sectional a 4

anni indicando che una consistente parte delle modificazioni precoci indotte dall'intervento chirurgico si mantengono nel tempo. Di particolare interesse metabolico appare l'aumento degli Actinobatteri, dei produttori di acetato (Proteobatteri) e dei produttori di acido lattico (Streptococcus, Lactobacillus e Enterococcus) con concomitante riduzione dei Clostridium cluster XIVa (Clostridium, Coprococcus, Dorea, Eubacterium e Ruminococcus). Tali modificazioni hanno portato alla variazione anche della metabolomica del microbiota intestinale per cui si verifica un aumento del metabolismo del carbonio, citrato e glicossilato e una concomitante riduzione del metabolismo dei solfuri e della sintesi degli aminoacidi in particolare quelli a catena ramificata la cui riduzione è associata al miglioramento del profilo glucidico, come già descritto in letteratura. Per individuare il ruolo svolto dal microbiota intestinale è stato eseguito un ulteriore esperimento in topi conventionally-raised e germ-free. Entrambi sono stati sottoposti a SG ma solo nel gruppo dei topi conventionally-raised è stato documentato il miglioramento del metabolismo glucidico statisticamente significativo ( $p < 0.010$ ). Questo ad indicare che il microbiota intestinale è fondamentale per determinare i miglioramenti osservati. Al fine di verificare se fossero le modificazioni del microbiota a determinare le variazioni metaboliche osservate è stato eseguito un trapianto di feci in topi germ free dei campioni fecali pre-SG e 18 mesi post-SG di due pazienti arruolate nello studio. L'esperimento ha mostrato come il miglioramento del profilo glucidico osservato a 18 mesi post-SG sia replicabile nei topi germ-free attraverso il trapianto delle feci raccolte al medesimo timing. Al fine di individuare il meccanismo alla base dei cambiamenti osservati sono stati dosati gli acidi biliari durante meal test ed è stato evidenziato un aumento statisticamente significativo delle AUC a 6 mesi post-SG rispetto al pre-SG degli acidi biliari secondari ( $328858 \pm 392137$  vs  $102043 \pm 92835$ ,  $p = 0,001$ , rispettivamente) e di FGF19 ( $20,13 \pm 14,85$  vs  $12,50 \pm 6,97$ ;  $p = 0,029$ , rispettivamente) con concomitante riduzione della AUC del C4 ( $8634 \pm 5909$  vs  $4301 \pm 4245$ ,  $p < 0,0001$ , rispettivamente). Alla luce di tali dati è stato misurato l'FGF15 (analogo murino di FGF19) nei topi germ-free sottoposti a trapianto di feci (18M), nei topi conventionally-raised e germ-free sottoposti a SG. L'attivazione significativa di FGF15 è stata evidenziata solo nei primi due gruppi ma non nei topi germ free sottoposti a SG. In conclusione la SG provoca una modificazione del microbiota intestinale che induce una modificazione del metabolismo degli acidi biliari e quindi del signaling prodotto dagli stessi attraverso FXR. L'attivazione selettiva di FXR nel piccolo intestino potrebbe quindi rappresentare un pathway metabolico utile per mimare gli effetti della chirurgia bariatrica.

---

Localizzazioni e accesso

[http://memoria.depositolegale.it/\\*/http://hdl.handle.net/11573/1212556](http://memoria.depositolegale.it/*/http://hdl.handle.net/11573/1212556)

---