



XXXII CONGRESSO
NAZIONALE SICOB

23 - 25 MAGGIO 2024
GIARDINI
NAXOS

ALTERAZIONE DEL MICROBIOTA DOPO CHIRURGIA BARIATRICA

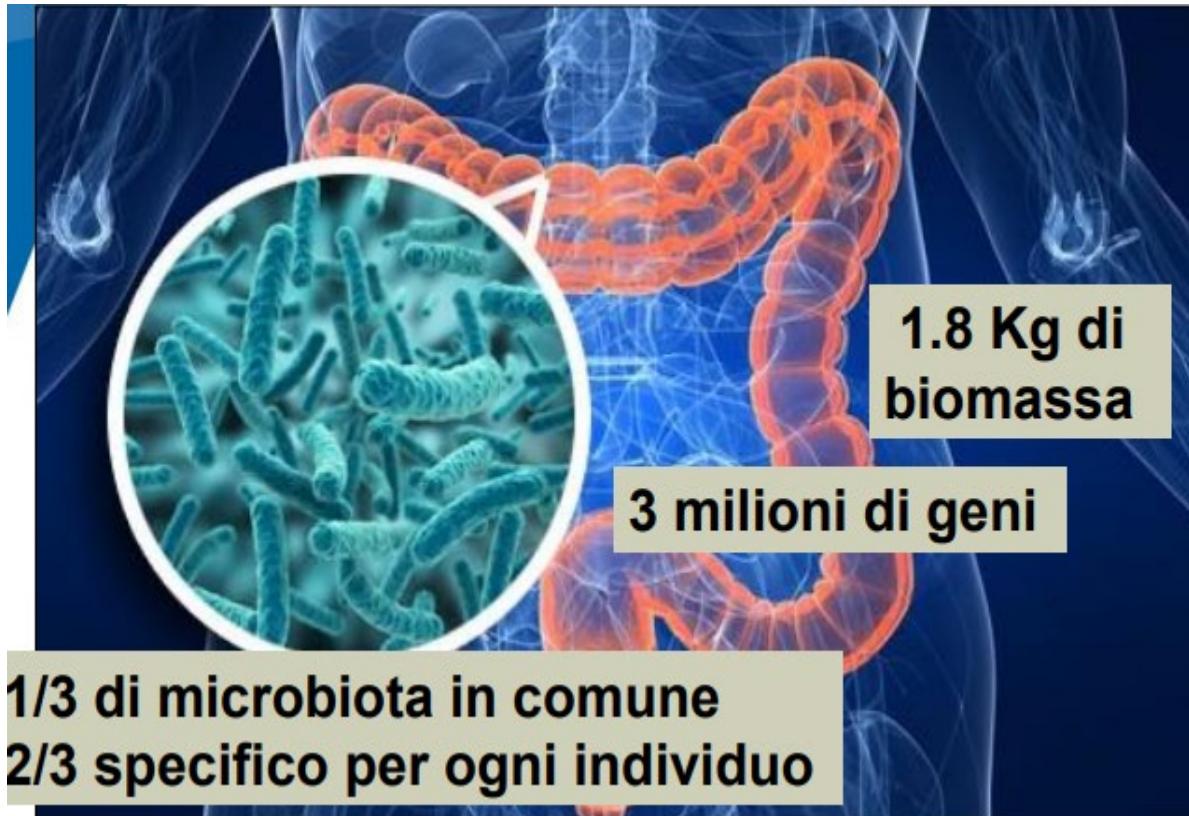
DOTT.SSA FRANCESCA FINELLI
BIOLOGA NUTRIZIONISTA
SP. SCIENZA DELL'ALIMENTAZIONE

DOCENTE MASTER II LIVELLO IN NUTRIZIONE ED
INTEGRAZIONE NUTRACEUTICA – UNIVERISTA'
DELLA CALABRIA

TEAM GVM - CITTÀ DI LECCE HOSPITAL-
RESPONSABILE DOTT. FRANCESCO G. BIONDO



MICROBIOTA REVOLUTION



Il microbiota umano è la comunità di microrganismi (batteri, funghi, virus etc.) che vivono in simbiosi con il corpo ospite.

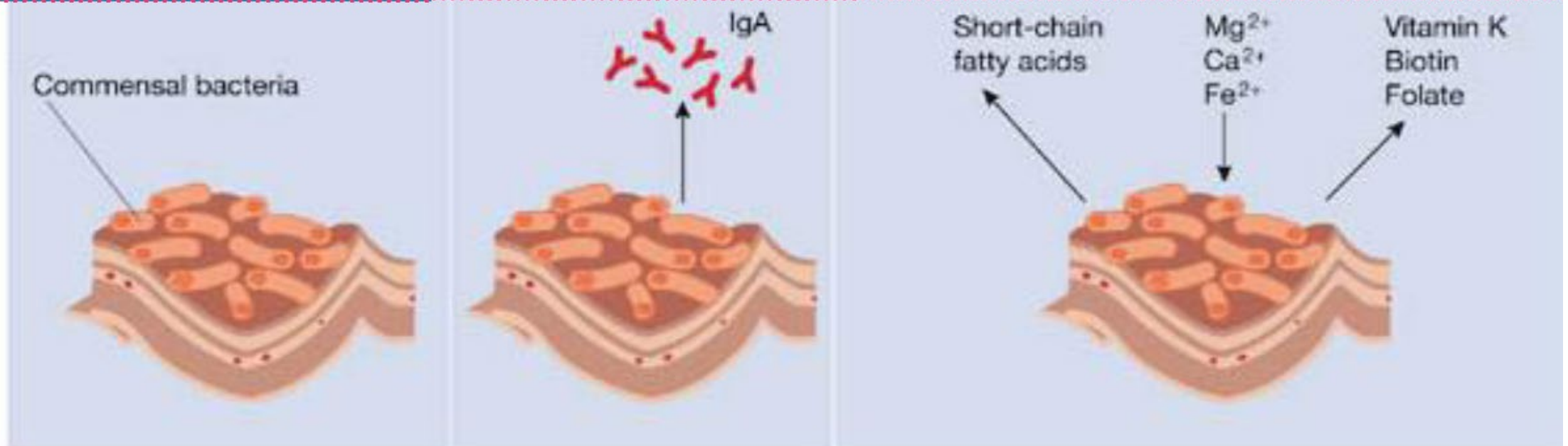
Il corpo contiene almeno 1000 specie diverse di batteri noti che contengono 150 volte più geni di quelli che si trovano nell'intero genoma umano.

Nell'intestino adulto sono presenti in totale circa 10^{14} cellule batteriche, che sono dieci volte il numero di cellule umane nel corpo. I loro genomi combinati (noti come microbioma) contengono oltre 5 milioni di geni, superando così il potenziale genetico dell'ospite di due ordini di grandezza. Questo ampio arsenale di prodotti genici offre una vasta gamma di attività biochimiche e metaboliche a complemento della fisiologia dell'ospite.

MICROBIOTA INTESTINALE

FUNZIONI DEL MICROBIOTA INTESTINALE

| FUNZIONE DI BARRIERA | FUNZIONE IMMUNITARIA | FUNZIONE METABOLICA |
|------------------------------------|------------------------------------|---|
| Inibizione adesività batterica | Incremento IgA | Sintesi Vitamine |
| Competizione per i nutrienti | Sviluppo sistema immune | Assorbimento del ferro |
| Competizione per i recettori | Potenziamento attività linfociti T | Fermentazione dei residui alimentari non digeribili |
| Produzione sostanze antimicrobiche | Aumento produzione citochine | Produzione di SCFA |



COMPOSIZIONE DELLA MICROFLORA INTESTINALE

Firmicutes (51 %)

*Producono butirrato
attraverso la metabolizzazione
dei carboidrati complessi*

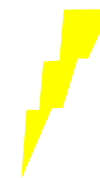


Bacteroides (48%)

*Idrolizzano polisaccaridi
altrimenti indigeribili (fino al
15% dell'introito calorico)*

Ekberget al. 2005

**Gli individui obesi hanno percentuali inferiori di
Bacteroides e maggiori di *Firmicutes* se comparati con
individui normopeso**



Ley et al. 2006

COMPOSIZIONE DELLA MICROFLORA INTESTINALE

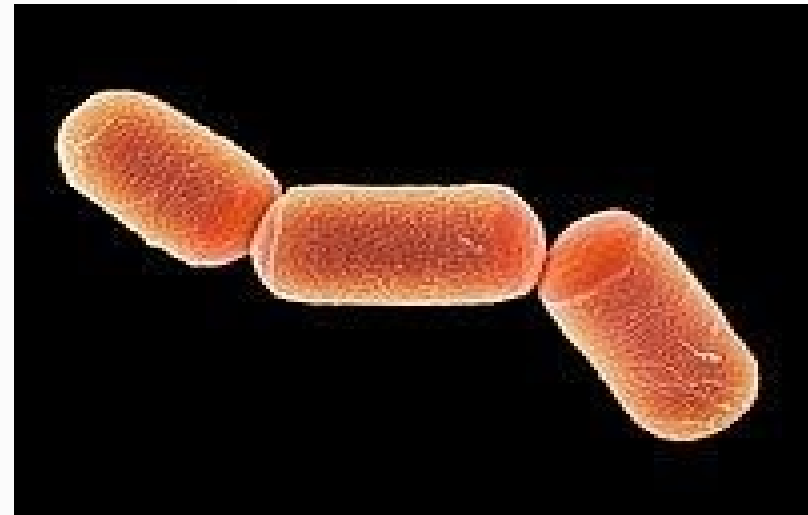
Methanobrevibacter Smithii (Archaea sp.)



*Converte l'idrogeno prodotto dalla digestione
degli amidi in metano*

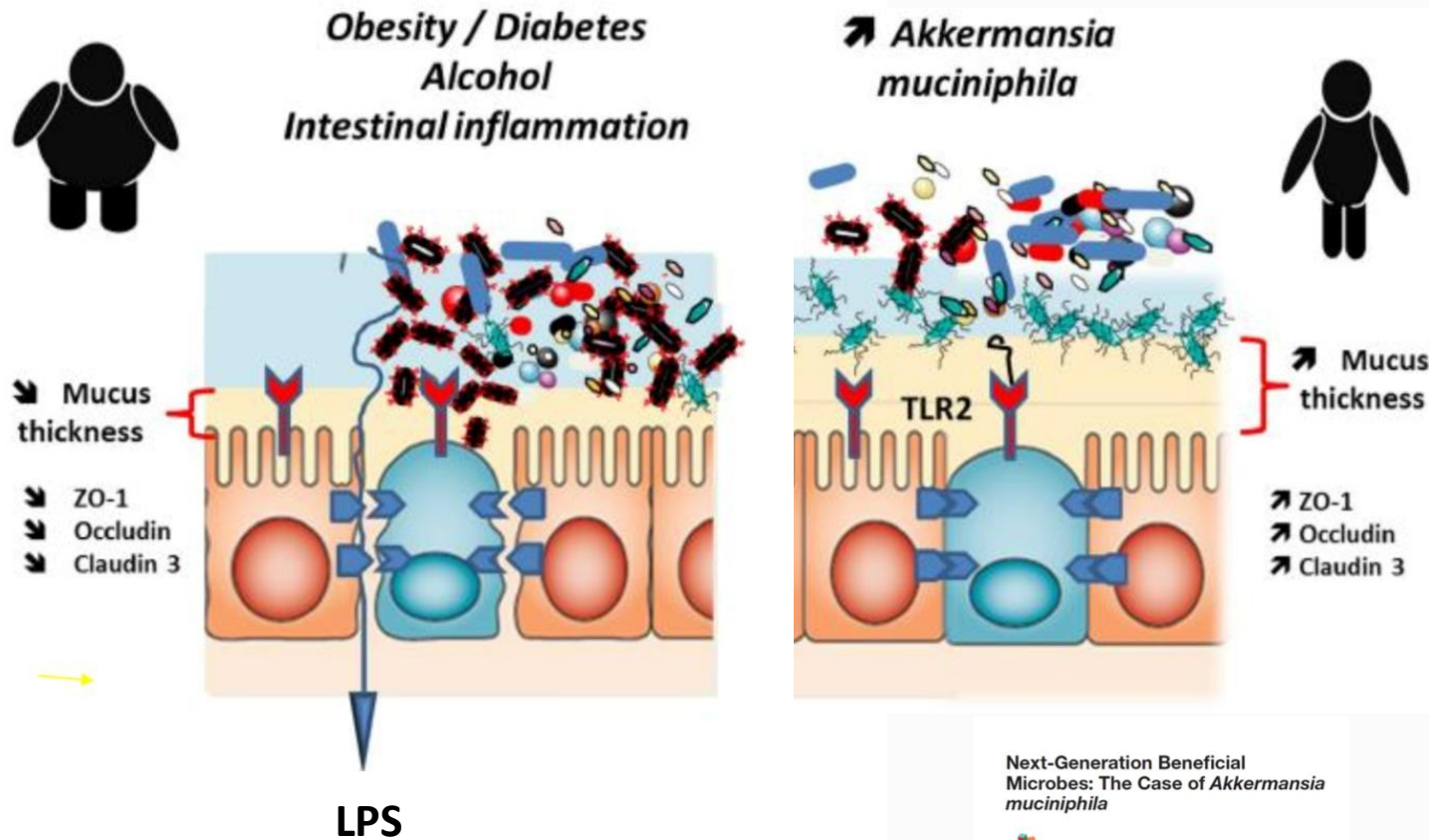


*Migliore efficienza nella
produzione di butirrato e
nell'estrazione energetica*



COMPOSIZIONE DELLA MICROFLORA INTESTINALE

Akkermansia Muciniphila



Ruolo protettivo verso steatosi, insulino-resistenza, diabete, obesità e IBD.

AKKERMANSIA, si nutre del muco intestinale favorendo un nuovo deposito di muco sulla parete intestinale del colon ispessendo e proteggendo così la barriera intestinale. Inoltre grazie alla presenza sul batterio della proteina Amuc 100, favorisce il rinforzo delle giunzioni strette tra gli enterociti per interazione con i TLR2.

Next-Generation Beneficial
Microbes: The Case of *Akkermansia
muciniphila*

frontiers
in Microbiology

MINI REVIEW
published: 22 September 2017
doi: 10.3389/fmicb.2017.01765

ENTEROTIPI

Enterotipo 1:
Bacteroides
GRAM -

Abbondanti nelle **diete occidentali miste con proteine e grassi animali** e con **carboidrati vegetali** ma meno con zuccheri semplici

Se si trovano al 50-60% di dominanza ruolo protettivo verso l'obesità

Se sopra il 70% espongono a **rischio di diabete** soprattutto in presenza di Proteobacteria alto e Akkermansia basso (>LPS) e **altre patologie infiammatorie**

Enterotipo meno resiliente e stabile

Enterotipo 2:
Prevotella
GRAM -

Molti batteri di derivazione orale

Dieta povera di proteine animali, grassi e zuccheri semplici

Ricche di alimenti vegetali poco elaborati

Flora comune in:
Paradontopatici, vegetariani, vegani

Possono predisporre a ipertensione e infiammazione intestinale (LPS) se altri Gram- e Akkermansia bassa

Enterotipo 3:
Ruminococcus
GRAM +

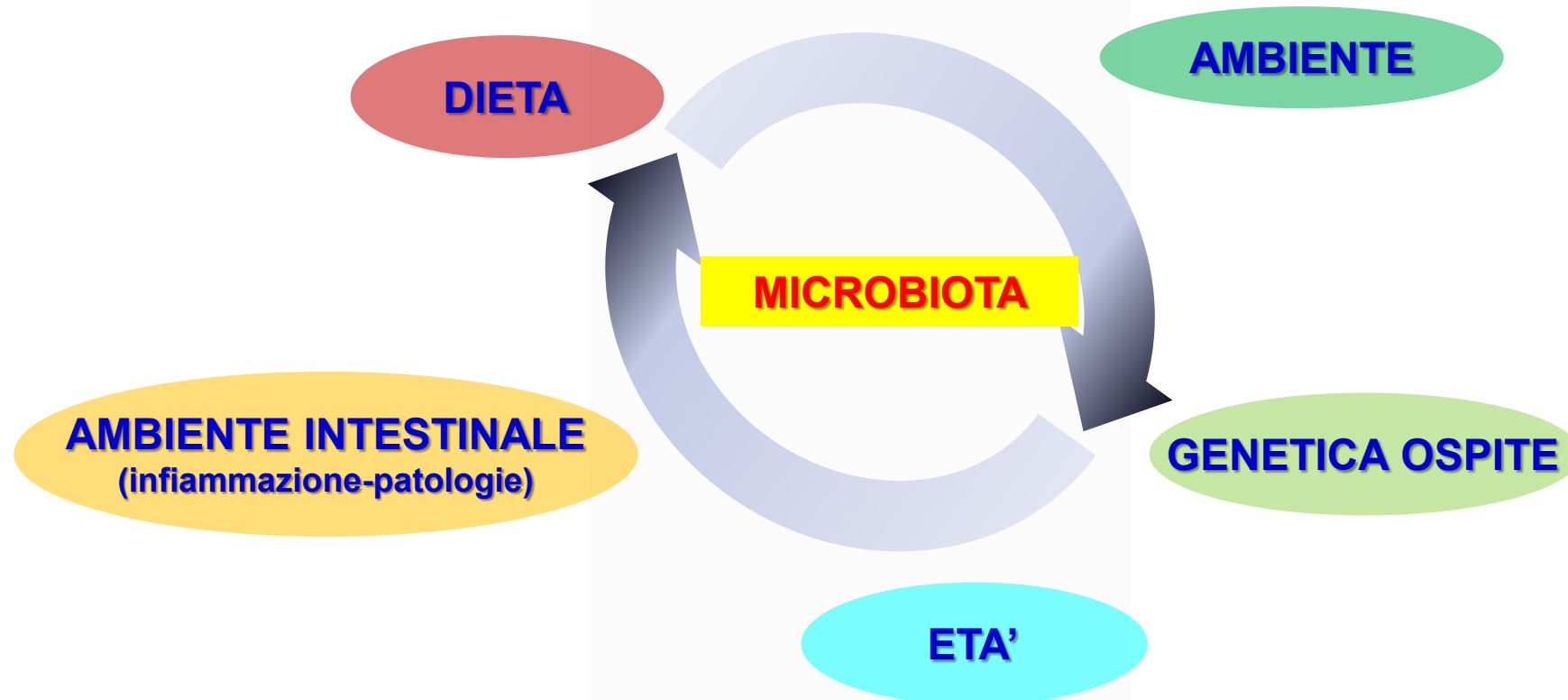
Abbondanti in **diete occidentali miste con cereali e leguminose e dieta mediterranea ricca in pectine, amidi e cellulose**

Predispongono a resilienza farmacologica e stabilità

Se elevati e biodiversità > del normale sono un segnale di **rallentamento della motilità** intestinale

MICROBIOTA - plasticità

La composizione del microbiota individuale varia in continuazione in risposta a fattori estrinseci ed intrinseci.



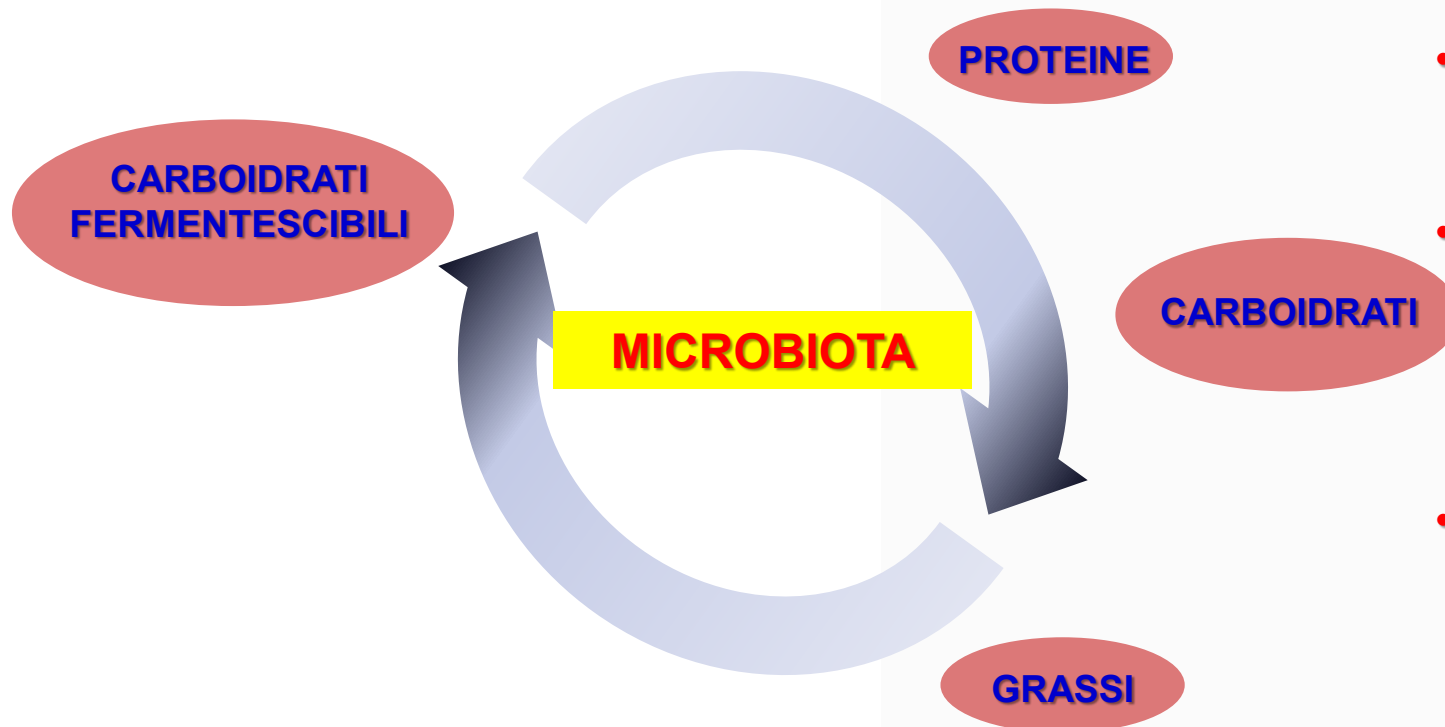
IL MICROBIOTA INTESTINALE

LA PLASTICITA' DEL MICROBIOTA INTESTINALE:

- **rappresenta un prerequisito fondamentale per educare il sistema Intestinale alla tolleranza**
- **la plasticita' del microbiota intestinale garantisce un rapido adattamento in risposta alla dieta e ad altri fattori ambientali.**

DIETA E MICROBIOTA

L'esempio più evidente della plasticità del microbiota è la sua capacità di rispondere rapidamente non solo alle variazioni della dieta.



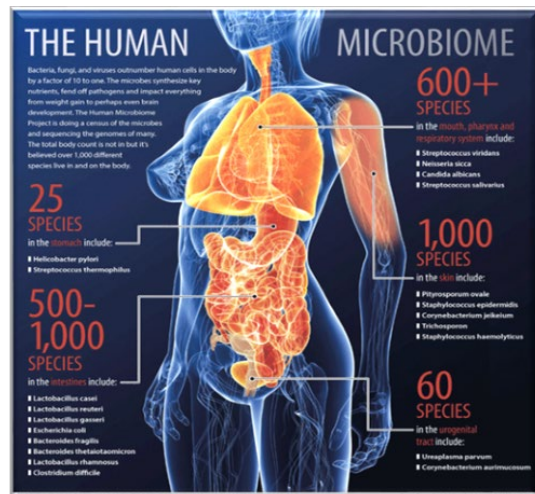
- **VELOCE**: cambiamenti nella dieta si verificano e si annullano in 1-3 giorni
- **SPECIFICO**: la risposta ai cambiamenti della dieta è influenzata dalla composizione specifica iniziale del microbiota
- **A BREVE/LUNGO TERMINE**: mentre alcuni batteri rispondono rapidamente alla dieta, altri vengono condizionati dalla dieta solo a lungo termine.

LA SCIENZA DEL MICROBIOTA

Le stimolanti scoperte del mondo del Microbiota hanno costretto a rivalutare la nostra percezione sulla grandissima quantità di microrganismi presenti nel tratto gastrointestinale.

Si è sviluppato infatti un interesse verso un Microbiota più salutare, la cui modulazione potrebbe essere effettuata proprio attraverso l'alimentazione.

Prove preliminari suggeriscono come i modelli dietetici possono influenzare distinte combinazioni di batteri intestinali e altri ancora, possono promuovere la crescita di batteri benefici nell'intestino.



August 30, 2018

 PharmacologyOnLine

Archives • 2018 • vol.2 • 14-49

THE KETOGENIC DIET AND THE MODULATION OF MICROBIAL DIVERSITY

Di Nardo Veronica¹, Finelli Francesca², Conte Aurelio², Molettieri Paola², Castaldo Giuseppe³ and Rastrelli Luca⁴

1 Adjunct University "Guglielmo Marconi"; University of Salerno
2 NUSA (Nutriketo Scientific Association) Univeristy of Salerno Italy
3 Course Director Nutriketo
4 Professor of Food Chemistry Faculty of Pharmacy University of Salerno Italy

medfinelli@gmail.com

Abstract
Introduction

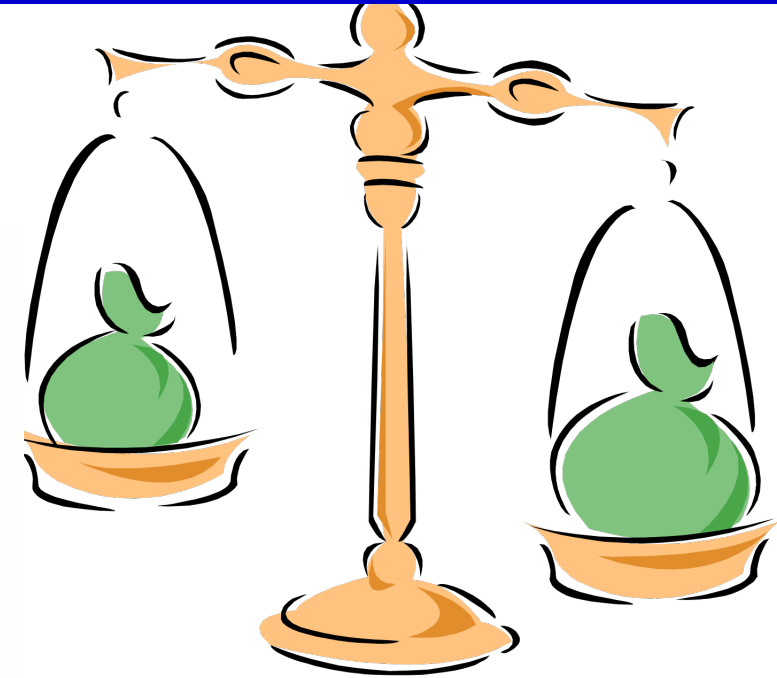
The Role of the Gut Microbiota in Nutrition and Health. Volume 9: Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.; 2012. p 577-89. Eckburg P. B., Bik E. M., Bernstein C. N., Purdom E., Dethlefsen L., Sargent M.

MICROBIOTA E ADATTAMENTO

CHIRURGIA METABOLICA

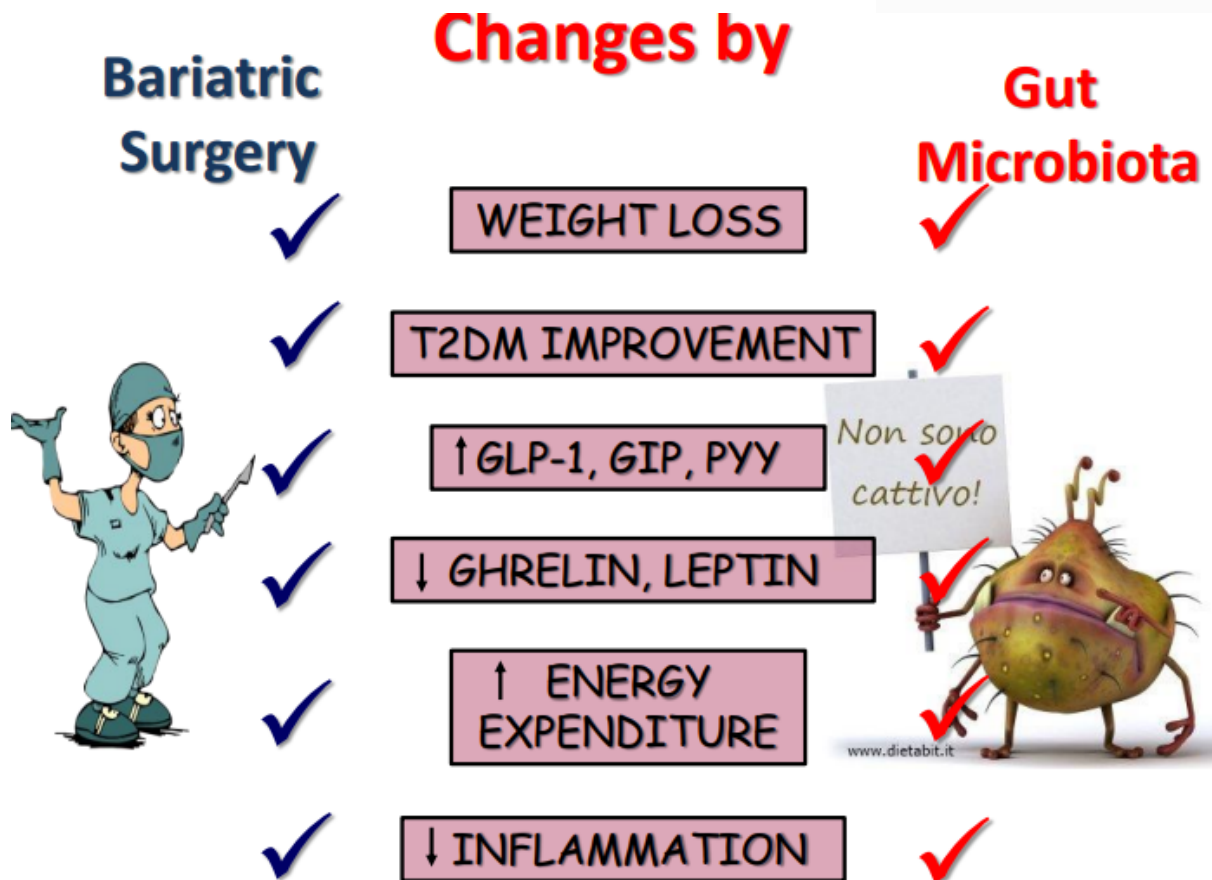
Oggi gli interventi di chirurgia metabolica sono ritenuti non più solo procedure restrittive e/o malassorbitive, bensì anche terapie capaci di importanti cambiamenti fisiologici, con effetti regolatori su fame, sazietà, peso corporeo, metabolismo glucidico e funzioni immunitarie.

Alla base del calo ponderale e del miglioramento delle comorbidità si riconosce il ruolo dell'adattamento intestinale, sostenuto da una complessa rete di comunicazione tra ormoni intestinali, acidi biliari, microbiota, sistema nervoso enterico e centrale



MICROBIOTA E ADATTAMENTO

CHIRURGIA METABOLICA



Importanti cambiamenti nel microbiota intestinale sono stati osservati in seguito alla chirurgia bariatrica, comprese modifiche nell'abbondanza relativa di vari taxa batterici e un aumento della diversità microbica .

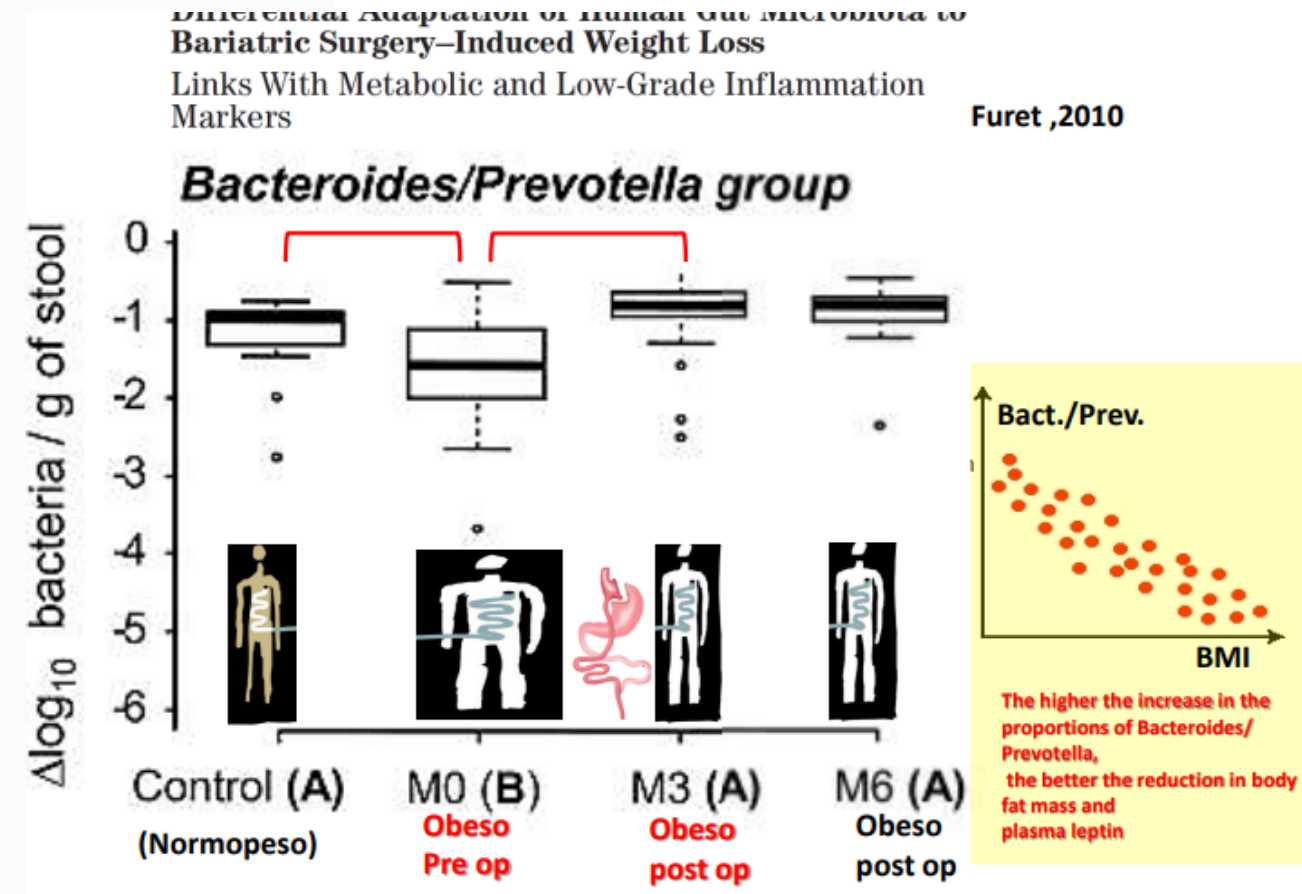
Questi cambiamenti sono stati osservati già tre mesi dopo l'intervento chirurgico e sono generalmente mantenuti fino a un anno dopo l'intervento chirurgico, sebbene le modifiche della composizione del microbiota possono regredire verso i livelli pre-chirurgici se non si adottano strategie mirate

Nonostante questa tendenza, la chirurgia bariatrica può indurre modifiche a lungo termine nel microbiota intestinale rilevabili fino a nove anni dopo l'intervento chirurgico.

MECCANISMI : ALTERAZIONI DEL MICROBIOTA

Tra i possibili meccanismi responsabili di questi cambiamenti nella composizione del microbiota dopo chirurgia bariatrica si possono ipotizzare:

- 1) le diverse scelte alimentari, la riduzione delle ingesta e il malassorbimento;
- 2) l'aumento di pH a livello della tasca gastrica e dell'ansa alimentare;
- 3) lo sviluppo di anaerobi facoltativi a rapida crescita, come gli enterobatteri, in conseguenza della ridotta concentrazione di ossigeno a livello di un intestino tenue di minor lunghezza;
- 4) il trasferimento di microorganismi dal piccolo intestino al colon, a seguito del by-pass del tenue prossimale



Furet JP, Kong LC, Tap J, et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes* 2010;59:3049-57

CHIRURGIA METABOLICA E ALTERAZIONI DEL MICROBIOTA

| | Bendaggio Gastrico laporoscopico (LGB) | Gastrectomia (SG) | Bypass Gastrico (RYGB) |
|------------------------------|---|----------------------|---------------------------|
| Proteobatteri | | ↓ | |
| Actinobacteria | | ↓ | |
| Firmicutes | | ↑ | |
| Bacteroidetes | ↓ | ↑ | ↑ |
| Prevotella/ Bacteroidetes | ↑ | ↓ | ↓ |
| Firmicutes/ Bacteroidetes | ↑ | ↑ | ↓ |
| Akkermansia M. | ↓ | | ↑ |

Sostanzialmente è emerso che la chirurgia bariatrica può indurre lo spostamento del microbioma verso un aspetto più sano e “snello” nella sua composizione, correggendo l'abbondanza relativa di Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria e Verrucomicrobia. Questi quattro phyla sono determinanti nel loro equilibrio e come si evidenzia influenzano e modulano la risposta alla chirurgia bariatrica.

Wang FG, Bai RX, Yan WM, et al. Differential composition of gut microbiota among healthy volunteers, morbidly obese patients and postbariatric surgery patients. *Exp Ther Med* 2019; 17: 2268–2278

CHIRURGIA METABOLICA E ALTERAZIONI DEL MICROBIOTA

| GENERE/PHYLA | PATHOGENETIC ROLE IN OBESITY | VARIATION AFTER BS | PREDICTIVE ROLE OF RESPONSE? |
|--|------------------------------|--------------------|------------------------------|
| <i>Firmicutes</i> | ↑ | ↑ SG | ↑ |
| <i>Actinobacteria</i> | ↑ | ↓ SG | |
| <i>Bacteroidetes</i> | ↓ | ↑ SG ↓GB | |
| <i>Proteobacteria</i> | ↓ | ↓ SG | ↑ |
| <i>Firmicutes/Bacteroidetes</i> | ↑ | ↑ SG ↑GB | |
| <i>Verrucomicrobia</i> (<i>Akkermansia</i>) | ↓ | ↑GB | |
| <i>Faecalibacterium Prausnitzii</i> | ↓ | | |
| <i>Prevotella/Bacteroidetes</i> | | ↓ SG ↑ GB | |

Un aumento dei batterioidi è stato associato nell'uomo a una riduzione del tessuto adiposo e della leptina. Nell'animale è riscontrabile anche un incremento di *Faecalibacterium prausnitzii*, direttamente correlabile a una riduzione dei livelli ematici di lipopolisaccaridi (LPS) e di alcuni marcatori dell'infiammazione (PCR e IL-6).

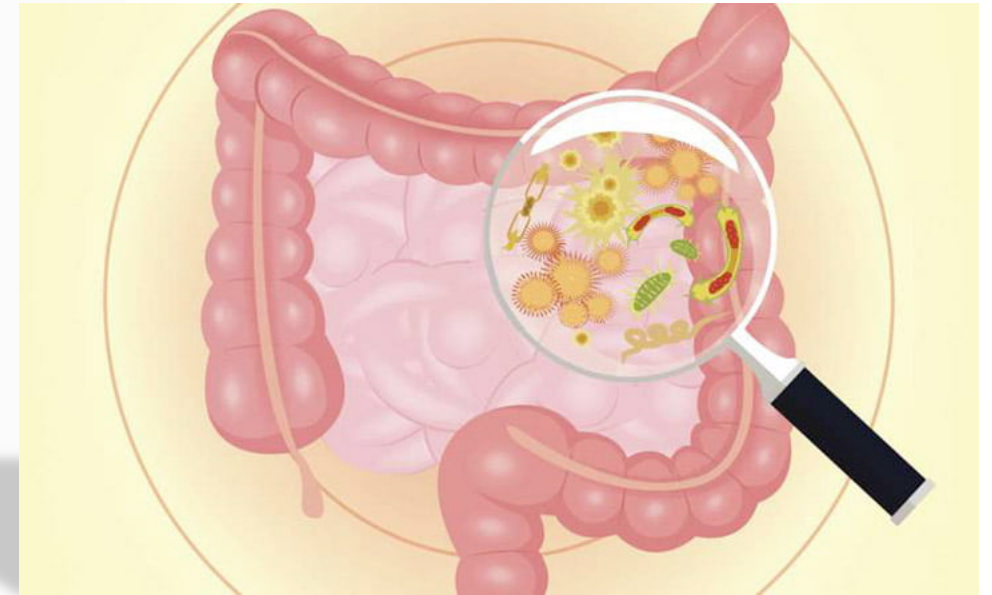
La composizione del microbiota intestinale di un soggetto affetto da obesità differisce da quella di un soggetto magro: nel primo i firmicuti sono prevalenti rispetto ai batterioidi

Tuttavia, dopo by-pass gastrico, questo pattern microbico subisce una profonda alterazione, consistente in una riduzione del rapporto firmicuti/batterioidi e in un aumento dei gammaproteobatteri (ad es. *Escherichia coli*)

Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunencko T, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009;457:480-4.

MECCANISMI : ALTERAZIONI DEL MICROBIOTA

Nel topo, dopo by-pass gastrico, il microbiota intestinale (caratterizzato da un aumento delle specie *Akkermansia* e *Escherichia* indipendente dalla restrizione calorica e dal calo ponderale) determina una riduzione del peso e del grasso corporeo una volta che viene trasferito in animali germ-free. Questo risultato è da riferirsi, almeno in parte, all'aumentata produzione di acidi grassi a catena corta (short-chain fatty acids, SCFA), derivante dalla maggior fermentazione microbica dei polisaccaridi

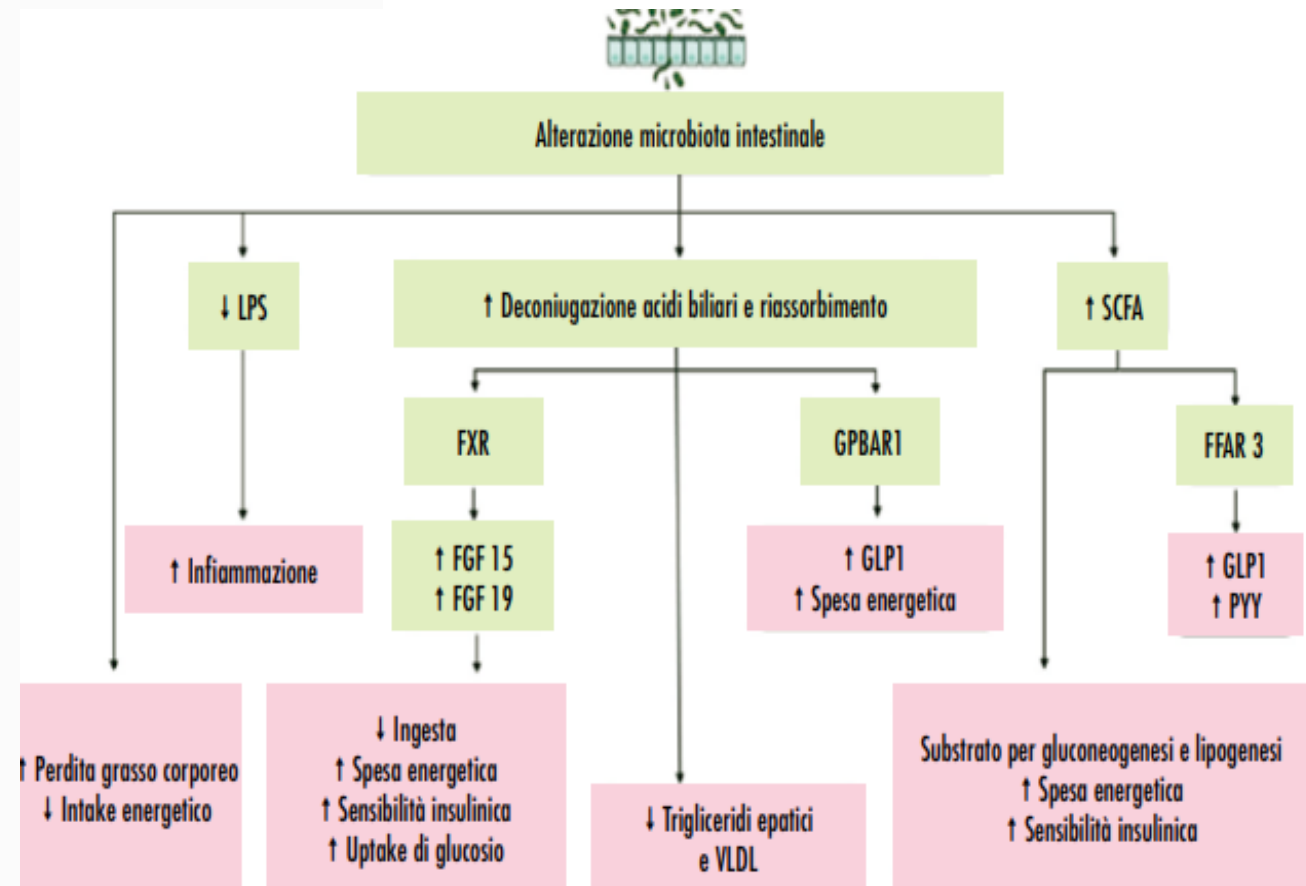


Liou AP1, Paziuk M, Luevano JM Jr, et al. Conserved shifts in the gut microbiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity. *Sci Transl Med* 2013;5:178

MECCANISMI : ALTERAZIONI DEL MICROBIOTA

In modelli animali si è dimostrato come il microbiota possa estrarre calorie durante questo processo metabolico e che gli SCFA (acidi grassi a catena corta) vengono utilizzati come substrati per la gluconeogenesi e la lipogenesi; inoltre sono potenzialmente in grado di aumentare la sensibilità all'insulina, la funzione mitocondriale e la spesa energetica.

Gli SCFA, infine, interagiscono con le cellule enteroendocrine del colon, attraverso i recettori FFAR3 (free fatty acid receptor 3) stimolando la secrezione degli ormoni intestinali PYY e GLP1



MECCANISMI : ALTERAZIONI DEL MICROBIOTA

Dopo chirurgia metabolica i livelli di acidi biliari rimangono elevati per anni e questo potrebbe avere un ruolo nell'ipertrofia dell'intestino tenue prossimale, nella secrezione di ormoni anoressigeni, nel controllo della spesa energetica e nei cambiamenti nel microbiota intestinale

Dopo by-pass gastrico, la bile rilasciata dall'ampolla di Vater a livello duodenale, scende lungo il tratto biliopancreatico per almeno 50 cm prima di venire a contatto con gli alimenti nel tratto comune. Gli acidi biliari, nel tratto biliopancreatico, sono in grado di agire come potenti molecole regolatori .

Studi nell'animale, infatti, dimostrano che possono stimolare alcuni recettori (G protein-coupled bile acid receptor 1, GPBAR1) localizzati sulla superficie basolaterale (anti-luminale) delle cellule enteroendocrine L, suggerendo che la conseguente secrezione di GLP1 include meccanismi post-assorbitivi



**Città di Lecce Hospital-
Responsabile Dott. Francesco G. Biondo**

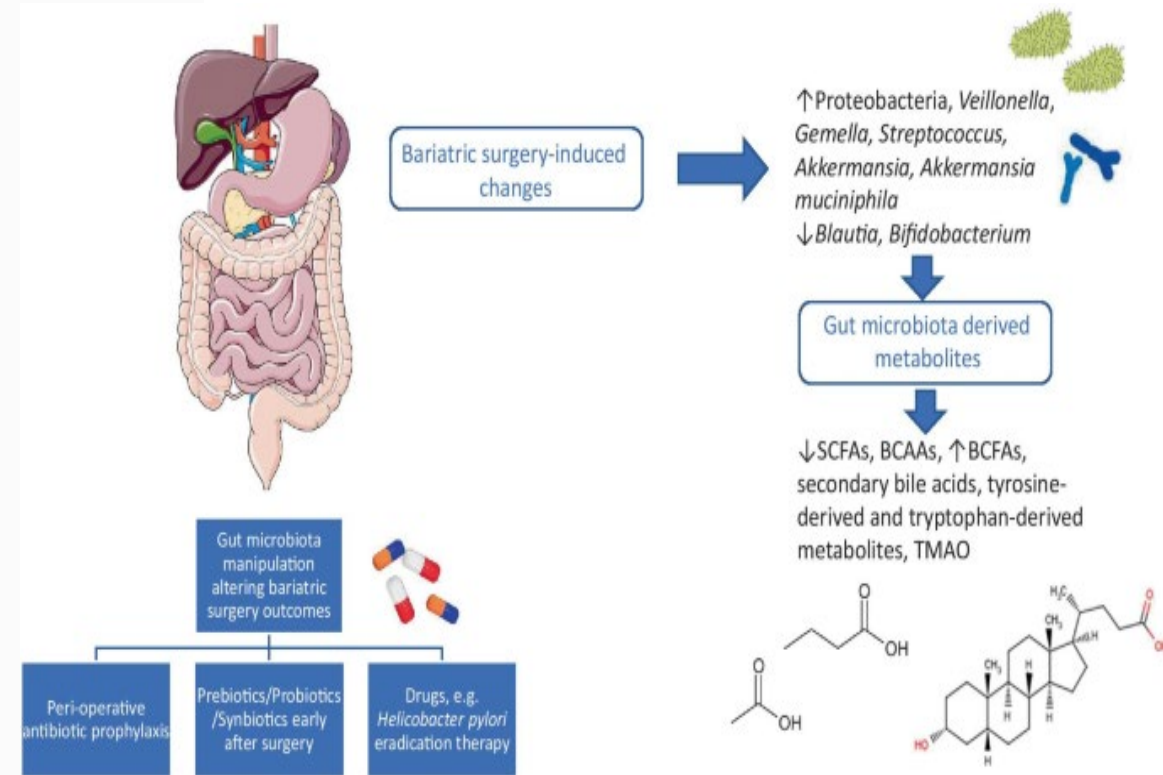
Katsuma S, Hirasawa A, Tsujimoto G. Bile acids promote glucagon- like peptide-1 secretion through TGR5 in a murine enteroendocrine cell line STC-1. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;329:386-90

CONCLUSIONI

Nell'insieme questi dati sottolineano il ruolo che possono avere gli acidi biliari e non solo nel processo di adattamento intestinale successivo a chirurgia metabolica.

E' possibile ipotizzare che la mucosa dell'intestino tenue sia protetta dall'elevato flusso di acidi biliari nel tratto biliopancreatico (escluso agli alimenti) attraverso la crescita di componenti specifici del microbiota intestinale (come i batterioidi, che aumentano dopo chirurgia metabolica) in grado di convertire rapidamente gli acidi biliari primari in secondari, di più facile assorbimento.

Il meccanismo attraverso il quale si verifica questo processo è poco chiaro, tuttavia il risultato finale è rappresentato da importanti effetti metabolici (calo ponderale, miglioramento del controllo glicemico, pressorio e della risposta infiammatoria) ragionevolmente conseguenti alle variazioni della comunità microbica



Katsuma S, Hirasawa A, Tsujimoto G. Bile acids promote glucagon-like peptide-1 secretion through TGR5 in a murine enteroendocrine cell line STC-1. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;329:386-90

CONCLUSIONI

Original article: Integrated health

Gut microbiota differs a decade after bariatric surgery relative to a nonsurgical comparison group

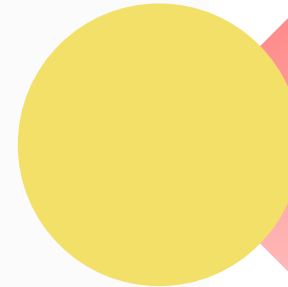
Jacob G. Mabe^a, John M. Chaston Ph.D.^b, Daphne G. Castro B.S.^b, Ted D. Adams Ph.D., M.P.H.^c, Steven C. Hunt Ph.D.^d, Lance E. Davidson Ph.D.^a



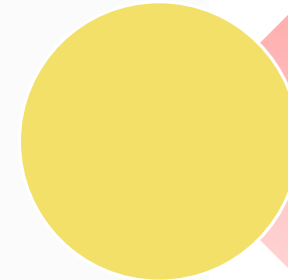
Differenze nel microbiota intestinale tra individui 10,6 anni dopo l'intervento chirurgico



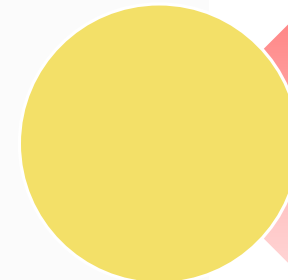
gruppo di confronto che includeva individui con obesità grave che non avevano ricevuto un intervento di chirurgia bariatrica



Un apporto ridotto di carboidrati sia a breve che a lungo termine potrebbe spiegare la diminuzione osservata delle Bacteroidaceae, che sono coinvolte nel metabolismo dei carboidrati



abbondanze relative più elevate di Verrucomicrobiaceae e Streptococcaceae e abbondanze relative più basse di Bacteroidaceae



L'aumento del Ph intestinale dopo l'intervento chirurgico avvantaggia batteri come Akkermansia e Streptococcace che preferiscono questi ambienti

CONCLUSIONI

Importanti cambiamenti nel microbiota intestinale comprese modifiche nell'abbondanza relativa di vari taxa batterici e un aumento della diversità microbica

Cambiamenti sono stati osservati già tre mesi dopo l'intervento chirurgico e sono generalmente mantenuti fino a un anno dopo l'intervento chirurgico, sebbene la tendenza nella composizione del microbiota è quella di regredire verso i livelli pre-chirurgici.

La chirurgia Bariatrica può indurre modifiche a lungo termine nel microbiota intestinali rilevabili fino a 9 anni dopo l'intervento

L' Obiettivo della ricerca sarà quello di implementare strategie aggiuntive per il completo ripristino del microbioma intestinale





XXXII CONGRESSO
NAZIONALE SICOB

23 - 25 MAGGIO 2024
G I A R D I N I
N A X O S



Grazie

medfinelli@gmail.com