

AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA

a cura di Marta Letizia Hribal

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università Magna Graecia di Catanzaro

ARTICOLI SELEZIONATI E COMMENTATI

Il Diabete n. 1/2020

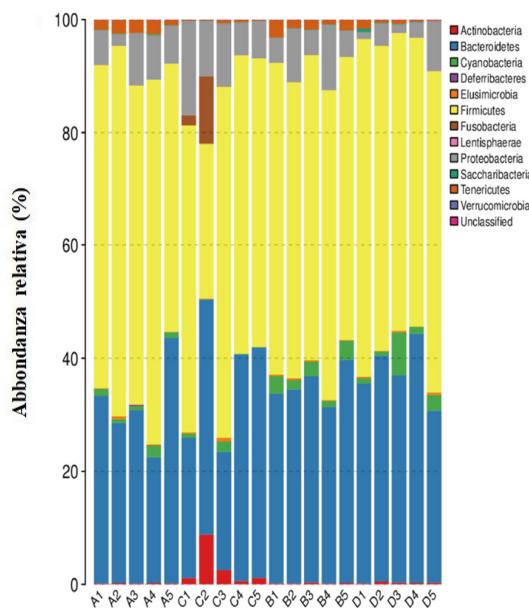
Single-anastomosis duodenal jejunal bypass improve glucose metabolism by regulating gut microbiota and short-chains fatty acids in Goto-Kakisaki rats • Il bypass digiuno-ileale a singola anastomosi migliora il metabolismo glucidico regolando il microbiota intestinale e la produzione di acidi grassi a corta catena in ratti Goto-Kakisaki

Yu X, Wu Z, Song Z, Zhang H, Zhan J, Yu H, Huang H, Yang B, Xie L, Dai X, Zhao W, Yu J, Wu L
Front Microbiol 2020; 11: 273

La chirurgia bariatrica rappresenta, come ben evidenziato dall'*Editoriale* della prof.ssa Lucia Frittitta, medico e ricercatrice con notevole esperienza nel campo, un trattamento efficace per la cura del diabete mellito di tipo 2 (DM2). Recentemente è stato dimostrato che la chirurgia bariatrica modifica il microbiota presente nell'intestino, sia in termini di abbondanza relativa sia in termini di composizione, inducendo una alterazione dei livelli di acidi grassi a corta catena (SCFA) prodotti dalla fermentazione batterica dei carboidrati. Tuttavia, rimane ancora da chiarire il meccanismo attraverso il quale il microbiota intestinale migliora il metabolismo glucidico dopo chirurgia bariatrica. Nello studio qui riassunto sono stati analizzati i cambiamenti nel microbiota intestinale e nel quantitativo di SCFA dopo bypass digiuno-ileale a singola anastomosi (DJB-sa) in ratti Goto-Kakizaki (GK) ed è stato verificato se questi cambiamenti corressero con un miglioramento del metabolismo glucidico. Nell'ambito dello studio, 12 ratti con livelli di glicemia ≥11.1 mmol/l (200 mg/dl) sono stati suddivisi in maniera random in un gruppo sottoposto a DJB-sa (n=6) e uno di controllo (SHAM surgery) (n=6). I ratti sono stati poi sacrificati dopo 12 ore di digiuno a 8 settimane dall'intervento. I livelli di glicemia a digiuno (FBG), durante test di tolleranza glucidica intraperitoneale (IPGTT) e di insulinemia a digiuno (FSI) sono risultati inferiori dopo 8 settimane dall'intervento, con un miglioramento del metabolismo glucidico nei ratti sottoposti a DJB-sa rispetto al gruppo di controllo. Dall'analisi tassonomica del microbiota intestinale, è emerso un aumento statisticamente significativo dei phyla *Actinobacteria* ($p < 0.01$) e *Proteobacteria* ($p < 0.05$) (Fig. 1), a differenza di quanto osservato per i phyla *Bacteroidetes* e *Firmicutes*, i cui livelli non subivano variazioni rilevanti, nonostante costituissero circa il 90% della popolazione batterica intestinale.

Tali dati, sebbene non siano in accordo con quanto dimostrato in studi precedenti, suggeriscono che il miglioramento del diabete dopo DJB-sa sia associato ad una componente minoritaria del microbiota e non ai gruppi dominanti. Si ri-

Figura 1 ◆ A1-A5: Abbondanza relativa dei maggiori phyla in campioni fecali di ratti GK gruppo DJB-sa prima dell'intervento; B1-B5: gruppo di controllo (SHAM) prima dell'intervento; C1-C5: gruppo DJB-sa 8 settimane dopo l'intervento; D1-D5: gruppo SHAM 8 settimane dopo l'intervento



scontrava, inoltre, una variazione in 19 generi, per sei di essi precedenti esistono dati di letteratura, ottenuti anche in studi clinici sull'uomo, che suggeriscono una possibile associazione con il DM2. I dati ottenuti mostrano un incremento di *Bifidobacterium*, *Faecalibaculum*, *Escherichia Shigella*, *Enterococcus* e un decremento di *Intestinibacter* e *Oscillospira*. Queste variazioni potrebbero avere un impatto non solo sul metaboloma fecale, ma anche sulla risposta immunitaria, sullo stress ossidativo e sullo stato infiammatorio. Si osservava inoltre sia un aumento statisticamente significativo del contenuto totale di SCFA ($p < 0.05$) che dei singoli SCFA valutati in particolare acetato, propionato, isobutirrato, butirrato, isovalerato e valerato, nei ratti sottoposti a DJB-sa sia rispetto al gruppo di controllo che al gruppo non sottoposto ad interventi a zero settimane (Fig. 2).

La variazione del contenuto fecale di SCFA dopo DJB-sa è in accordo con la riorganizzazione strutturale del microbiota intestinale post-intervento. Infine, sono stati analizzati gli effetti della chirurgia DJB-sa sui recettori degli SCFA. I risultati ottenuti mostrano un aumento dei livelli di espressione dei recettori GPR41, GPR43 e GPR109A nel tessuto intestinale dopo DJB-sa, che correlava con un aumento del rilascio di GLP-1.

Complessivamente, i dati di questo studio, dimostrano che la chirurgia DJB-sa consente un miglioramento del metabolismo glucidico mediato dall'incremento delle specie batteriche intestinali predisposte alla produzione di SCFA con conseguente attivazione del pathway SCFA/recettori (GPR41,GPR43,GPR109A)/GLP-1. Sebbene non sia stata dimostrata una correlazione diretta tra miglioramento del metabolismo glucidico e aumento della produzione di SCFA dopo DJB-sa, questo studio mette in evidenza il ruolo che gli SCFA potrebbero svolgere nella remissione del DM2 dopo chirurgia bariatrica; ponendo così le basi per studi futuri volti ad identificare nuove strategie terapeutiche per la cura del diabete. Inoltre, è importante sottolineare la duplice valenza di questo studio che, da una parte, si propone l'obiettivo di individuare quali elementi, oltre alla perdita di peso, partecipano al miglioramento del metabolismo glucidico successivo a interventi di chirurgia bariatrica nei pazienti con DM2; mentre dall'altra mette in evidenza il contributo della sperimentazione animale nella determinazione dei meccanismi che operano nell'uomo.

Figura 2 ◆ A) Contenuto fecale di vari SCFA nel gruppo DJB-sa e nel gruppo di controllo SHAM prima dell'intervento. Da sinistra verso destra, i sei SCFA includono acetato propionato, isobutirrato, butirrato, isoalvalerato e valerato. B) Illustrazione delle differenze statisticamente significative per ogni SCFA, 8 settimane dopo l'intervento di DJB-sa. C) Il totale rappresenta la somma dei sei SCFA. Il contenuto totale di SCFA è aumentato a 8 settimane nel gruppo DJB-sa rispetto al gruppo SHAM. D) Variazione totale di ogni gruppo a 8 settimane rispetto a 0 settimane. Le differenze tra il gruppo DJB-sa e il gruppo SHAM sono state valutate tramite test t di Student, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

