



MICROBIOMA MICROBIOTA Ricerca & Clinica

n.1/2019

Comitato Scientifico

Claudio Mencacci

Dipartimento di Neuroscienze,
Salute Mentale-Dipendenze,
ASST Fatebenefratelli Sacco,
Milano

Alberto Pilotto

Dipartimento Cure Geriatriche,
OrtoGeriatría e Riabilitazione,
Area delle Fragilità,
E.O. Ospedali Galliera,
Genova

Andrea Poli

Nutrition Foundation of Italy,
Milano

Sergio Riso

S.C. Scienza dell'Alimentazione
e Dietetica, A.O.U. "Maggiore
della Carità", Novara

Indice

- 2 **Microbiota e chirurgia metabolica**
S. Riso, A. Collo, S. Passera, E. Cava, D. Carrera, D. Farinelli
- 5 **Dieta mediterranea e microbiota**
A. Poli
- 7 **Microbiota e osteoporosi**
E. Zigoura, A. Pilotto
- 9 **Microbiota e menopausa**
C. Mencacci, V. Salvi
- 12 **Dalla Letteratura**
a cura di A. Pilotto

PACINI
EDITORE
MEDICINA

MICROBIOTA E CHIRURGIA METABOLICA

Sergio Riso, Alessandro Collo, Silvia Passera, Edda Cava, Deborah Carrera, Deborah Farinelli

S.C. Scienza dell'Alimentazione e Dietetica, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Maggiore della Carità", Novara

ABSTRACT

La chirurgia metabolica rappresenta il miglior trattamento per il mantenimento a lungo termine del calo ponderale e per il controllo delle comorbidità associate all'obesità. Oggi gli interventi di chirurgia metabolica non sono più ritenuti solo procedure restrittive e/o malassorbitive, bensì 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.

La chirurgia bariatrica rappresenta una procedura sicura ed efficace, con una mortalità a 30 giorni che non supera lo 0,3%, secondo le casistiche dei centri di maggior esperienza. I principali interventi sono rappresentati dal Bypass Gastrico e dalla Gastrectomia Verticale. La chirurgia bariatrica soddisfa i requisiti di una procedura metabolica, secondo la definizione proposta da Buchwald e Vargo nel 1978, dal momento che comporta una "modificazione anatomica finalizzata al raggiungimento di un risultato biologico rappresentato dal miglioramento dello stato di salute".

Attualmente si ritiene che i cambiamenti anatomici indotti dalla chirurgia metabolica possano determinare alterazioni fisiologiche a livello dell'asse intestino-cervello, con conseguenze sul comportamento alimentare. In linea teorica, il peso corporeo è regolato a un determinato livello mediante un meccanismo a feedback sito

centralmente. Si reputa che la chirurgia metabolica sposti questo set point a un livello più basso, attraverso un aumento dei segnali anoressigeni e una diminuzione di quelli oressigeni. È ipotizzabile che alla base del mantenimento di questo reset omeostatico del peso ci sia un processo di adattamento intestinale.

Non è chiaro se i benefici metabolici indotti dalla chirurgia bariatrica (remissione del diabete, risoluzione dei quadri di steatosi/steatoepatite non alcolica, miglioramento dell'ipertensione e della dislipidemia, diminuzione del rischio di infarto/stroke e della mortalità cardiovascolare) siano mediati dalla perdita di peso o piuttosto indipendenti da esso. L'intervento induce una sostanziale acuta riduzione dell'apporto calorico nell'immediato periodo postoperatorio, nonché un importante e prolungato calo ponderale che contribuisce ai benefici metabolici della chirurgia. Tuttavia, è indubbio che possano esistere anche meccanismi indipendenti dal peso, come l'effetto incretinico del *glucagon-like peptide 1* (GLP-1), le alterazioni del microbiota intestinale e quelle degli acidi biliari¹.

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 Bacteroidi². Tuttavia, dopo bypass 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*)³. 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)⁴.

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 ingestie 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 bypass del tenue prossimale.

Nel topo, dopo bypass 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 polisaccaridi⁵. In modelli animali si è dimostrato come il microbiota possa estrarre calorie durante questo processo metabolico e che gli SCFA 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 energetica⁶. 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 GLP1⁷.

Nell'uomo, gli acidi biliari plasmatici aumentano dopo bypass gastrico e gastrectomia verticale ma non dopo bendaggio gastrico, suggerendo che tale risposta è indipendente dal calo ponderale⁸⁻¹⁰. I livelli di acidi biliari si correlano negativamente con i livelli glicemici postprandiali, i trigliceridi a digiuno e l'ormone tireostimo-

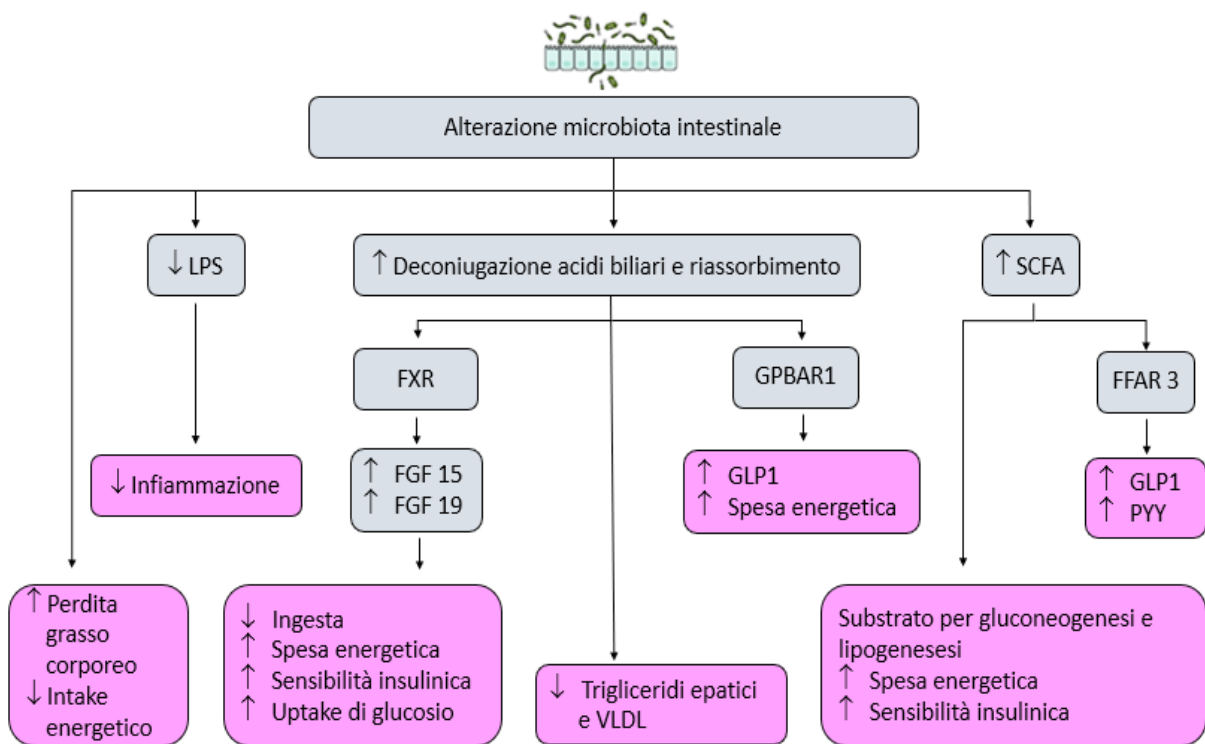


FIGURA 1.

Ipotetico ruolo del microbiota intestinale dopo chirurgia metabolica (da Sinclair, 2018, mod.).

lante (TSH), ma positivamente con i livelli di adiponectina (una citochina secreta dal tessuto adiposo) e di GLP1¹¹. 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 intestinale¹².

Dopo bypass gastrico, la bile rilasciata dall'ampolla di Vater a livello duodenale, scende lungo il tratto biliopancreatico per almeno 50 cm prima di venir a contatto con gli alimenti nel tratto comune. Gli acidi biliari, nel tratto biliopancreatico, sono in grado di agire come potenti molecole regolatorie. 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^{13,14}. Gli acidi biliari possono anche migliorare direttamente l'insulino-resistenza attraverso un aumento della spesa energetica a livello del tessuto adiposo bruno, sempre via GPBAR1. Si legano inoltre al recettore farnesoide X stimolando la secrezione a livello ileale dei fattori di crescita dei fibroblasti FGF15 e FGF19, dai quali può dipendere l'aumento della spesa energetica, il miglioramento della sensibilità insulinica e il maggior uptake di glucosio¹⁵ (Fig. 1)

Nell'insieme questi dati sottolineano il ruolo che possono avere gli acidi biliari nel processo di adattamento intestinale successivo a chirurgia metabolica. È 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. In ogni caso, questi dati preliminari, derivanti soprattutto da modelli animali, necessitano di essere interpretati con cautela fin a quando non saranno completati studi sull'uomo.

Bibliografia

- ¹ Sinclair P, Brennan DJ, le Roux CW. *Gut adaptation after metabolic surgery and its influences on the brain, liver and cancer*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2018;15:606-24.
- ² Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, et al. *A core gut microbiome in obese and lean twins*. Nature 2009; 457: 480-4.
- ³ Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A, et al. *Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass*. Proc Natl Acad Sci 2009;106:2365-70.
- ⁴ 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.
- ⁵ 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.
- ⁶ Gao Z, Yin J, Zhang J, et al. *Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice*. Diabetes 2009;58:1509-17.
- ⁷ Tazoe H, Otomo Y, Karaki S, et al. *Expression of short-chain fatty acid receptor GPR41 in the human colon*. Biomed Res 2009;30:149-56.
- ⁸ Pournaras DJ, Glicksman C, Vincent RP, et al. *The role of bile after Roux-en-Y gastric bypass in promoting weight loss and improving glycaemic control*. Endocrinology 2012;153:3613-19.
- ⁹ Stefater MA, Sandoval DA, Chambers AP, et al. *Sleeve gastrectomy in rats improves postprandial lipid clearance by reducing intestinal triglyceride secretion*. Gastroenterology 2011;141:939-49.
- ¹⁰ Kohli R, Bradley D, Setchell KD, et al. *Weight loss induced by Roux-en-Y gastric bypass but not laparoscopic adjustable gastric banding increases circulating bile acids*. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:708-12.
- ¹¹ Patti ME, Houten SM, Bianco AC, et al. *Serum bile acids are higher in humans with prior gastric bypass: potential contribution to improved glucose and lipid metabolism*. Obesity 2009; 17: 1671-77.
- ¹² Riststad H, Kristinsson JA, Fagerland MW, et al. *Bile acid profiles over 5 years after gastric bypass and duodenal switch: results from a randomized clinical trial*. Surg Obes Relat Dis 2017;13:1544-53.
- ¹³ Brighton CA, Rievaj J, Kuhre RE, et al. *Bile acids trigger GLP-1 release predominantly by accessing basolaterally located G protein-coupled bile acid receptors*. Endocrinology 2015;156:3961-70.
- ¹⁴ 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.
- ¹⁵ Holt JA1, Luo G, Billin AN, et al. *Definition of a novel growth factor-dependent signal cascade for the suppression of bile acid biosynthesis*. Genes Dev 2003;17:1581-91.

DIETA MEDITERRANEA E MICROBIOTA

Andrea Poli

NFI - Nutrition Foundation of Italy, Milano

ABSTRACT

Un pattern dietetico di tipo mediterraneo si associa a caratteristiche specifiche del microbiota, soprattutto, ma non esclusivamente, a livello intestinale. In generale si osserva un abbassamento del rapporto tra *Firmicutes* e *Bacteroidetes*, e prevale una flora microbica produttrice di acidi grassi a corta catena (SCFA), piuttosto che di TMAO, come invece accade in associazione a una dieta di tipo occidentale. Tali caratteristiche del microbiota derivano con ogni probabilità dalla presenza, nella dieta mediterranea, di un'elevata quantità di fibra alimentare, ma anche di polifenoli (che eserciterebbero un'azione prebiotica su specifici ceppi), o di alimenti come le olive, il vino rosso, i cereali, i legumi. Grazie anche all'elevata produzione di SCFA (specie butirrato) il microbiota che si potrebbe definire mediterraneo sembrerebbe contribuire alla riduzione dell'incidenza di alcuni tumori (specie a livello del colon-retto) o delle patologie cardio-metaboliche che si osserva in associazione alla dieta mediterranea stessa.

Gli effetti protettivi sulla salute associati al consumo di una dieta di tipo mediterraneo sono riconosciuti da tempo dalla letteratura scientifica. Questi effetti sono in genere attribuiti all'elevata ricchezza di questo modello nutrizionale in alimenti di origine vegetale (soprattutto frutta e verdura, ma anche cereali, spesso integrali), all'impiego preferenziale dell'olio di oliva extravergine, al ridotto consumo di carni e latticini, al buon apporto di pesce. Recentemente alcuni autori si sono chiesti se almeno alcuni dei vantaggi di salute tipici della dieta mediterranea stessa possano in realtà derivare dallo specifico microbiota che si associa a tale dieta.

Si tratta in effetti di un'ipotesi che inizia

ad avere un certo supporto in letteratura, anche se gli studi che hanno analizzato la correlazione tra la dieta mediterranea e la composizione del microbiota intestinale non sono, a oggi, particolarmente numerosi. La maggior parte di questi studi, inoltre, è di tipo trasversale (ha cioè rilevato le caratteristiche del microbiota di soggetti con differente aderenza al modello mediterraneo); una tipologia di studio purtroppo poco utile per definire la presenza di relazioni causa-effetto (e in particolare a comprendere se sia la dieta a modificare sia il microbiota e sia la probabilità degli eventi clinici del tempo, o se parte di questi effetti protettivi sia invece *direttamente attribuibile* alle modificazioni del microbiota indotte dalla dieta).

Si stima in genere che più della metà della variabilità del microbiota intestinale sia attribuibile alla dieta. Nella maggior parte degli studi pubblicati, in effetti, il consumo di una dieta di tipo mediterraneo si associa a un microbiota differente da quello associato invece a un pattern dietetico di tipo occidentale. Il microbiota che si potrebbe definire di tipo mediterraneo è innanzitutto caratterizzato, generalmente, da una maggiore biodiversità (e cioè da un maggiore numero di specie batteriche identificate) ¹, considerata positiva dal punto di vista degli effetti sulla salute. Più nello specifico, la dieta occidentale si associa per esempio ad alti livelli di *Bacteroides*, mentre il genere *Prevotella* è più rappresentato nella dieta mediterranea. Gutierrez-Diaz et al. hanno identificato livelli più elevati di *Clostridium* del cluster XIVa e di *Faecalibacterium prausnitzii* in soggetti con uno score elevato di aderenza alla dieta Mediterranea (MDS score > 4) ². Lo stesso score, in un'altra pubblicazione del gruppo, si associava a una maggior abbondanza di *Bacteroidetes*,

Prevotellaceae e *Prevotella* e a una minore presenza di *Firmicutes* e *Lachnospiraceae* ³. Anche Garcia-Mantrana et al. hanno documentato un più basso rapporto *Firmicutes*-*Bacteroidetes* associato a una elevata aderenza alla dieta mediterranea ⁴.

Componenti tipici della dieta mediterranea sembrano inoltre associarsi alla presenza di ceppi specifici nel microbiota. I cereali, per esempio, alla presenza dei *Bifidobacterium* e dei *Faecalibacterium*, l'olio di oliva dei *Tenericutes* e della *Dorea*, il vino rosso di nuovo al *Faecalibacterium*, le verdure alle *Rikenellaceae*, *Dorea*, *Alistipes* e al *Ruminococcus*, i legumi al *Coprococcus* ². Gli stessi autori hanno osservato una correlazione tra il contenuto in polifenoli della dieta (tipicamente elevato nella dieta mediterranea) e la presenza di specifici cluster di *Clostridium* (XIVa) e dei *Faecalibacterium*, in grado di sintetizzare il butirrato e probabilmente dotati di un'azione antiinfiammatoria (come l'*Akkermansia*, pure più rappresentata in associazione alla dieta mediterranea) ³.

La combinazione dei componenti alimentari tipici della dieta e dello specifico microbiota prevalente porta alla produzione di metaboliti specifici, come gli acidi grassi a corta catena (SCFA), più rappresentati nelle feci di soggetti a dieta mediterranea al contrario della TMAO, presente in concentrazioni più elevate nella dieta di tipo occidentale ⁵.

Gli studi di modificazione del pattern dietetico mostrano purtroppo che non è facile, almeno nel breve periodo, influenzare in maniera significativa, e soprattutto stabile, il microbiota intestinale. In uno studio controllato randomizzato, Djuric ha esplorato la flora batterica mucosale del colon prima o dopo sei mesi di dieta sperimentale di tipo mediterraneo o di tipo occidentale, senza osservare differenze di rilievo nel microbiota pre- o post-intervento ⁶. In uno studio controllato su pazienti con sindrome metabolica, alimentati con una dieta mediterranea o tradizionale per due anni, la dieta mediterranea si è invece mostrata in grado di ridurre, sebbene solo parzialmente, la disbiosi tipica della sindrome metabolica, con un aumento in particolare dei bifidobatteri ⁷.

Gli SCFA tipici della dieta mediterranea⁵ svolgerebbero anche una possibile azione antitumorale. Il loro alterato metabolismo nelle cellule neoplastiche porterebbe a un loro accumulo intracellulare in queste cellule, e attiverebbe fenomeni (come l'acetilazione degli istoni) che portano all'apoptosi⁸.

I livelli più elevati di SCFA, e specie del butirrato, a livello colo-rettale contribuirebbero in particolare a spiegare il ridotto rischio di cancro del colon-retto che si osserva nel mondo mediterraneo. Questo effetto protettivo potrebbe essere attribuibile anche alla ridotta presenza del *Fusobacterium nucleatum*, spesso presente nel colon di pazienti con cancro del colon-retto, e secondo alcuni autori forse causalmente correlato alla sua comparsa⁹. È tra l'altro documentato che i livelli di questo batterio aumentano, nel colon, due sole settimane dopo il passaggio a una dieta di stile occidentale¹⁰.

Definire la causalità di queste associazioni è naturalmente complesso. In un modello sperimentale murino, tuttavia, l'impiego di un mix dietetico mediterraneo ha ridotto sensibilmente l'incidenza di tumori del colon associati al trattamento con la azossimetano, apparentemente grazie alla selettiva specifica modificazione del microbiota indotta dal mix dietetico stesso¹¹. Recentemente uno studio di confronto tra scimmie alimentate con una dieta mediterranea o occidentale ha osservato variazioni significative del microbiota della ghiandola mammaria, con significativi incrementi dei bifidobatteri (aumentati di

10 volte circa); questa variazione del microbiota era associata a variazioni favorevoli del metabolismo dei radicali dell'ossigeno nel tessuto della mammella stessa¹².

Le evidenze disponibili, in conclusione, suggeriscono che il microbiota dei soggetti con un'alimentazione di tipo mediterraneo sia significativamente differente da quello di soggetti con un modello alimentare occidentale. Il microbiota mediterraneo produrrebbe più SCFA che sembrerebbero in grado di contribuire alla riduzione del rischio sia di patologie cardiovascolari e sia di alcune patologie tumorali. La documentazione delle relazioni causa-effetto tra il microbiota e il rischio di queste patologie è tuttavia per ora incompleta, e dovrà necessariamente prevedere studi controllati di intervento sul microbiota stesso, mediante variazioni dietetiche.

Bibliografia

- 1 Jin Q, Black A, Kales SN, et al. *Metabolomics and microbiomes as potential tools to evaluate the effects of the mediterranean diet*. Nutrients 2019;11(1). doi: 10.3390/nu11010207.
- 2 Gutierrez-Diaz I, Fernandez-Navarro T, Sanchez B, et al. *Mediterranean diet and faecal microbiota: a transversal study*. Food Funct 2016;7:2347-56.
- 3 Gutiérrez-Díaz I, Fernández-Navarro T, Salazar N, et al. *Adherence to a mediterranean diet influences the fecal metabolic profile of microbial-derived phenolics in a spanish cohort of middle-age and older people*. J Agric Food Chem 2017;65:586-95.
- 4 Garcia-Mantrana I, Selma-Royo M, Alcan-

tara C, et al. *Shifts on gut microbiota associated to mediterranean diet adherence and specific dietary intakes on general adult population*. Front Microbiol 2018;9:890-5.

- 5 De Filippis F, Pellegrini N, Vannini L, et al. *High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome*. Gut 2016;65:1812-6.
- 6 Djuric Z, Bassis CM, Plegue MA, et al. *Colonic mucosal bacteria are associated with inter-individual variability in serum carotenoid concentrations*. J Acad Nutr Diet 2018;118:606-16.
- 7 Haro C, Garcia-Carpintero S, Alcalá-Díaz JF et al. *The gut microbial community in metabolic syndrome patients is modified by diet*. J Nutr Biochem 2016;27:27-31.
- 8 Donohoe DR, Collins LB, Wali A, et al. *The Warburg effect dictates the mechanism of butyrate-mediated histone acetylation and cell proliferation*. Mol Cell 2012;48:612-26.
- 9 Klement RJ, Paziienza V. *Impact of different types of diet on gut microbiota profiles and cancer prevention and treatment*. Medicina (Kaunas) 2019;55(4). doi: 10.3390/medicina55040084.
- 10 O'Keefe SJD, Li JV, Lahti L, et al. *Fat, fibre and cancer risk in African Americans and rural Africans*. Nat Commun 2015;6:6342-5.
- 11 Piazzi G, Prossomariti A, Baldassarre M, et al. *A mediterranean diet mix has chemopreventive effects in a murine model of colorectal cancer modulating apoptosis and the gut microbiota*. Front Oncol 2019;9:140. doi: 10.3389/fonc.2019.00140.
- 12 Shively CA, Register TC, Appt SE et al. *Consumption of mediterranean versus western diet leads to distinct mammary gland microbiome populations*. Cell Rep 2018;25:47-56.

MICROBIOTA E OSTEOPOROSI

Ekaterini Zigoura¹, Alberto Pilotto^{1,2}

¹ SC Geriatria, Centro Osteopatie Metaboliche, Dipartimento Cure Geriatriche, Ortogeriatria e Riabilitazione, E.O. Ospedali Galliera, Genova

² Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Università degli Studi di Bari

ABSTRACT

Le fratture osteoporotiche rappresentano un grande problema clinico e socio-economico essendo associate a un'aumentata disabilità, morbidità e mortalità. Il microbiota intestinale è considerato come un vero e proprio organo che comunica e produce effetti diretti sull'organismo che lo ospita. Il suo effetto sul tessuto osseo coinvolge meccanismi complessi tra cui la modulazione dell'attivazione delle cellule T CD4+, il controllo della produzione di citochine osteoclastogeniche e le modificazioni dei livelli ormonali. La modulazione del microbiota con "interventi probiotici" potrebbe prevenire o rallentare la progressione dell'osteoporosi.

OSTEOPOROSI

L'osteoporosi è una malattia scheletrica sistemica caratterizzata da riduzione quantitativa e/o qualitativa ossea che porta ad aumentata fragilità dell'osso e conseguente incremento del rischio di frattura. Le fratture osteoporotiche rappresentano un enorme problema clinico ma anche socio-economico essendo associate ad aumentata disabilità, morbidità e mortalità. Si calcola che nel mondo occidentale circa il 50% delle donne e il 20% degli uomini con età superiore ai 60 anni sperimentano una frattura da fragilità ossea¹.

OSTEOIMMUNOLOGIA

L'associazione tra infiammazione e perdita ossea è oggi ampiamente dimostrata e il termine "osteimmunologia" definisce la complessa interazione tra sistema immunitario e apparato scheletrico². Durante uno stato infiammatorio, come ad esempio nelle malattie autoimmuni, il RANKL (*Receptor Activator of NFKB Ligand*), la citochina principale per la differenziazione e l'attivazione degli

osteoclasti, viene prodotta non solo dalle cellule mesenchimali, gli osteoblasti e gli osteociti ma anche dalle cellule CD4+ che, insieme ad altre citochine secrete come IL-17, TNF-alfa, causano perdita ossea. In modo analogo, la carenza estrogenica durante la menopausa, crea uno stato infiammatorio cronico con aumento dell'espressione di RANKL e delle citochine infiammatorie che può facilitare la progressione di perdita ossea e quindi l'insorgenza di osteoporosi. In effetti, se RANKL e/o IL-17 vengono bloccati, si osserva una riduzione dei marker di riassorbimento osseo e aumento della massa ossea.

EFFETTO DEL MICROBIOTA SULL'OMEOSTASI OSSEA

Il termine "osteomicrobiologia" è stato coniato recentemente per descrivere il ruolo emergente del microbiota sulla salute dell'osso³. Il microbiota intestinale (MI) è costituito da miliardi di microorganismi, soprattutto batteri anaerobi. Il totale del materiale genetico del microbiota (microbioma) contiene circa 3-8 milioni di geni, espandendo così la capacità genetica umana di oltre 100 volte. Acquisito alla nascita, il MI può essere considerato come un vero e proprio organo che comunica e produce effetti diretti sull'organismo che lo ospita. La composizione e l'attività del MI dipendono dall'età, da fattori genetici, dall'assunzione di antibiotici e altri farmaci e dalle abitudini alimentari.

L'effetto del MI sul tessuto osseo coinvolge meccanismi complessi tra cui la modulazione dell'attivazione delle cellule T CD4+, il controllo della produzione di citochine osteoclastogeniche e le modificazioni dei livelli ormonali (serotonina, steroidi sessuali, cortisolo, IGF-1). Topi privi di MI presentano alterazione del-

la massa ossea che può essere invertita mediante la ricolonizzazione intestinale. Cambiamenti nella composizione del MI sono stati riportati in topi con osteoporosi da carenza di estrogeni e sono stati anche trovati in alcuni studi sull'uomo.

Durante lo stato infiammatorio (menopausa, malattie infiammatorie croniche intestinali, invecchiamento associato a fragilità) il MI si presenta alterato, condizione nota come disbiosi. L'aumento della permeabilità intestinale legata alla disbiosi permette il passaggio di antigeni attraverso la barriera intestinale, attivando la risposta immunitaria. Si determina pertanto stimolazione delle cellule Th17 e aumento delle citochine osteoclastogeniche TNF-alfa, IL-17 e RANKL, sia a livello del midollo osseo che a livello intestinale, con conseguente aumento del catabolismo osseo (Fig. 1)⁴.

Il MI è pertanto un regolatore cruciale del metabolismo osseo e la sua modulazione con interventi probiotici potrebbe prevenire la perdita ossea.

EFFETTO DEI PROBIOTICI SUL MICROBIOTA

I probiotici sono definiti dalla FAO/WHO come microorganismi viventi commensali (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Escherichia*, *Enterococcus*, *Bacillus* e *Saccharomyces*) che quando somministrati in quantità adeguate possono conferire beneficio all'ospite e promuovere la salute. I modi con cui i probiotici possono migliorare la salute ossea sono diversi: cambiando il microbioma intestinale, modificando la funzionalità della barriera intestinale e agendo sul sistema immunitario. L'assunzione combinata di prebiotici (carboidrati non digeribili come inulina e galatto-oligosaccaridi) con probiotici ha un effetto sinergico⁵. La fermentazione microbica e l'idrolisi dei prebiotici porta alla formazione di acidi grassi a corta catena (*Short Chain Fat Acids*, SCFAs) che abbassano il pH del lume intestinale e stimolano l'espressione genica della calbindin-D9k aumentando l'assorbimento intestinale del calcio. Inoltre, gli SCFAs sopprimono il RANKL riducendo la perdita ossea.

La modulazione del microbiota con inter-

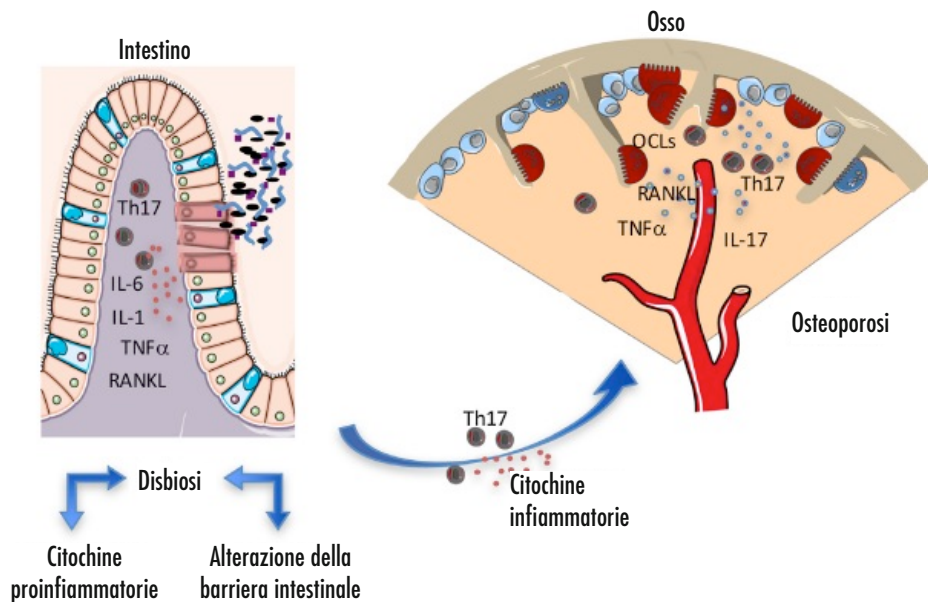


FIGURA 1.

Alterazioni del microbioma intestinale e differenziazione degli osteoclasti. Le alterazioni del microbioma intestinale porta alla stimolazione delle cellule Th17 e ad aumentata produzione delle citochine osteoclastogeniche TNF- α , IL-17 e RANKL a livello intestinale. Le cellule Th17 migrano a livello del midollo osseo, dove inducono un aumento delle stesse citochine osteoclastogeniche, riducendo la densità ossea.

venti probiotici, pertanto, può prevenire la perdita ossea. Studi sperimentali hanno dimostrato che vari ceppi di *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* sono in grado di prevenire e ripristinare la perdita ossea dovuta alla carenza di estrogeni nei topi sottoposti a ovariectomia. Il trattamento con *Lactobacillus reuteri* riduce l'espressione delle citochine infiammatorie e del RANKL e aumenta l'espressione di osteoprotegerina che inibisce l'osteoclastogenesi. In modo simile, la somministrazione di *Lactobacillus acidophilus* provoca la soppressione di IL-6, IL-17, TNF- α e RANKL e l'aumento di IL-10 e IFN- γ portando ad aumento della densità ossea trabecolare e corticale ⁶. L'assunzione di *Lactobacillus ramnosus* GG riduce la permeabilità

intestinale, l'infiammazione intestinale e protegge dalla perdita ossea indotta dal deficit di estrogeni ⁷.

PROSPETTIVE FUTURE

Recentemente alcuni Autori hanno sequenziato l'RNA ribosomiale 16S del MI in pazienti con osteoporosi, osteopenia e con normale densità ossea, con l'intento di correlare la densità ossea con una specifica popolazione batterica residente ^{8,9}. La determinazione della composizione del MI potrebbe pertanto essere usato come biomarker per predire il rischio di frattura; tuttavia i risultati in tal senso sono ancora prematuri. Nuovi studi sono necessari per chiarire se terapie che normalizzano il MI in soggetti affetti da disbiosi possano di

fatto migliorare la densità ossea e se una dieta prebiotica ad alto contenuto di fibre possa promuovere la crescita di un microbioma favorevole al metabolismo osseo, che prevenga o rallenti la progressione dell'osteoporosi ¹⁰.

Bibliografia

- ¹ Duque G, Demontiero O, Troen BR. Osteoporosis. In: Halter JB, Ouslander JG, Studenski S, et al. editors. *Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology*. 7th Edition. McGraw Hill Education 2017, pp. 1801-25.
- ² D'Amelio P, Sassi F. Osteoimmunology: from mice to humans. *Bonekey Rep* 2016;5:802.
- ³ Ohlsson C, Sjögren K. Osteomicrobiology: a new cross-disciplinary research field. *Calcif Tissue Int* 2018;102:426-32.
- ⁴ Ibáñez L, Rouleau M, Wakkach A, et al. Gut microbiome and bone. *Joint Bone Spine* 2019;86:43-7.
- ⁵ McCabe L, Parameswaran N. Advances in probiotic regulation of bone and mineral metabolism. *Calcif Tissue Int* 2018;102:480-8.
- ⁶ Dar HY, Shukla P, Mishra PK, et al. *Lactobacillus acidophilus* inhibits bone loss and increases bone heterogeneity in osteoporotic mice via Treg-Th17 cell balance. *Bone Rep* 2018;8:46-56.
- ⁷ Whisner CM, Castillo LF. Probiotics, bone and mineral metabolism. *Calcif Tissue Int* 2018;102:443-79.
- ⁸ Wang J, Wang Y, Gao W, et al. Diversity analysis of gut microbiota in osteoporosis and osteopenia patients. *Peer J* 2017;5:e3450.
- ⁹ Li C, Huang Q, Yang R, et al. Gut microbiota composition and bone mineral loss-epidemiologic evidence from individuals in Wuhan, China. *Osteoporos Int* 2019;30:1003-13.
- ¹⁰ Collins FI, Rios-Arce ND, Schepper JD, et al. The potential of probiotics as a therapy for osteoporosis. *Microbiol Spectr* 2017;5:10.

MICROBIOTA E MENOPAUSA

Claudio Mencacci, Virginio Salvi

Dipartimento salute Mentale-Dipendenze-Neuroscienze, Asst Fatebenefratelli-Sacco, Milano

Nel periodo della menopausa la donna è esposta a importanti cambiamenti ormonali e conseguentemente fisici e psicologici. Al termine dell'età fertile le ovaie smettono di funzionare e conseguentemente si assiste a una riduzione marcata della produzione di estrogeni. Ciò può provocare vari sintomi di natura neurovegetativa, quali vampate di calore, palpitazioni e aumenti della pressione arteriosa, sudorazione e capogiri. La riduzione degli estrogeni rimodella anche la composizione corporea, aumentando la massa grassa soprattutto a livello addominale e determinando parallelamente un importante aumento del rischio di disturbi cardiovascolari oltre che di altre patologie, prima fra tutte l'osteoporosi.

Frequentemente si associano alla menopausa anche disturbi anche a livello psicologico quali umore deflesso e qualche volta disforico-irritabile, aumento dell'ansia, disturbi della concentrazione e della memoria e calo del desiderio sessuale. Diversi studi hanno evidenziato un aumento dell'incidenza di episodi depressivi maggiori a seguito della menopausa; in particolare, i risultati di studi osservazionali indicano la presenza di sintomi depressivi fino al 70% di donne in perimenopausa, in confronto a un 30% negli anni che la precedono¹. Studi longitudinali hanno confermato tale osservazione suggerendo un aumento del rischio di manifestare sintomi depressivi durante la transizione fra età fertile e menopausa di 1.5-3 volte^{2,3}. I fattori che determinano tale aumento del rischio sembrano essere innanzitutto le variazioni del clima ormonale, in particolare dei livelli di estrogeni e ormone follicolo-stimolante, quindi il disagio legato all'emergere dei sintomi fisici della menopausa, oltre alla presenza di eventi stressanti psicologici e sociali¹.

I cambiamenti ormonali osservati in menopausa si possono riflettere anche in modificazioni a carico del microbiota intestinale⁴. Ad esempio, la somministrazione a donne in menopausa di isoflavonoidi, molecole estrogeno-simili di origine vegetale, ha determinato un aumento della concentrazione di bifidobatteri e una riduzione di clostridi, batteri patogeni la cui presenza è indicativa di disbiosi⁵, la cui presenza è stata associata a sintomi depressivi. Al momento tuttavia non ci sono studi che abbiano specificamente indagato l'impatto delle alterazioni del microbiota in menopausa sul rischio di depressione.

Vi sono d'altra parte numerose ricerche che hanno dimostrato quanto il cambiamento del microbiota in menopausa sia in grado di influenzare altri fenomeni patofisiologici che fanno la loro comparsa in questo periodo della vita della donna.

Durante la menopausa a livello genitourinario si produce una sindrome caratterizzata da secchezza, prurito e bruciore; nel 25-50% dei casi può associarsi atrofia vaginale, con aumentata vulnerabilità alle vaginosi batteriche e di conseguenza aumentata frequenza di cistiti e uretriti. Anche le funzioni sessuali possono venire compromesse dalla riduzione della lubrificazione vaginale con associata dispareunia.

Le alterazioni che si verificano a livello dei genitali esterni della donna sono profondamente influenzate dal microbiota vaginale. Durante la pubertà e nel corso di tutta la vita fertile, gli alti livelli di estrogeni promuovono la crescita di diverse specie di *Lactobacilli*; questi a loro volta creano un ambiente acido che gioca un ruolo di barriera nei confronti di specie batteriche patogene⁶.

Viceversa, alcuni studi hanno messo in evidenza una riduzione della diversità e della numerosità di *Lactobacilli* nelle donne in post-menopausa, correlata a bassi livelli di glicogeno in relazione alla riduzione della produzione di estrogeni^{7,8}. La riduzione del numero dei *Lactobacilli* determina una riduzione della produzione di acido lattico, con basificazione del pH vaginale e peggioramento della sindrome genitourinaria post-menopausale, in particolare dell'atrofia vulvovaginale⁹.

Tale ipotesi è stata corroborata da numerosi studi che hanno indagato le differenze del microbiota nel pre e post-menopausa. In uno studio ancora condotto attraverso tecniche di colorazione di Gram, i ricercatori dichiararono addirittura un'"assenza di flora" nelle donne con atrofia vaginale¹⁰. Più recentemente in uno studio di coorte condotto su oltre 1000 donne in post-menopausa, gli autori riscontrarono nelle donne con atrofia vulvovaginale una maggiore presenza di *Enterococchi* nel microbiota vaginale¹¹. In un altro studio la presenza di atrofia correlava con una ridotta presenza di *Lactobacilli* e una prevalenza di specie patogene come le *Prevotella*, *Porphyromonas* e *Peptoniphilus*¹². Studi più recenti, che hanno utilizzato tecniche di sequenziamento dell'RNA, hanno individuato con ancora maggiore precisione le specie batteriche che costituiscono il microbioma vaginale in pre e post-menopausa. Brotman e colleghi in un campione di 87 donne nella transizione perimenopausale, hanno riscontrato anch'essi una progressiva perdita di *Lactobacilli* e passaggio graduale durante la perimenopausa a una predominanza di ceppi di *Streptococcus* e *Prevotella*¹³. Tali risultati sono stati confermati attraverso uno studio ancora più recente, che ha ancor meglio caratterizzato le donne in pre- e post-menopausa in relazione al pH vaginale e alla presenza di atrofia. Le donne in menopausa con atrofia vaginale e pH ≥ 5 mostravano una netta riduzione di *Lactobacillus Crispatus* e un altrettanto notevole aumento di *Streptococcus* e *Atopobium*¹⁴. Dall'altra parte l'effetto benefico della presenza dei *Lactobacilli* è stato evidenziato da uno studio nel

quale le donne che in post-menopausa riportavano meno sintomi genitourinari disturbanti erano effettivamente quelle con una prevalenza di questi batteri nella flora vaginale ¹⁵.

L'inversione della composizione del microbiota in menopausa sembra quindi essere dovuta al minore livello di estrogeni circolanti. D'altra parte, la terapia sostitutiva ormonale (HRT) ha dimostrato di essere decisamente efficace sia nel ridurre i sintomi neurovegetativi della menopausa, sia nel migliorare i sintomi genitourinari descritti. Nell'ipotesi che questo miglioramento possa essere dovuto alla capacità della terapia estrogenica di ripristinare una corretta flora batterica vaginale, alcuni studi hanno indagato la composizione del microbiota in donne trattate o meno con HRT.

In un primo studio, 59 donne in post-menopausa che lamentavano prurito o perdite vaginali furono sottoposte a trattamento con 2 mg/die di estriolo per due settimane. Microbiota vaginale e spessore endometriale furono misurate prima e dopo il trattamento con l'estrogeno. Al termine della terapia il 45% delle donne mostrava presenza di *Lactobacilli* nel microbiota, contro il solo 10% prima dell'esposizione a HRT. In uno studio successivo, a 30 donne in menopausa da cinque anni e affette da vaginite atrofica fu somministrata una terapia estrogenica a basso dosaggio per 4 settimane. Il microbiota, che prima della HRT era caratterizzato da una prevalenza molto bassa di *Lactobacilli* a favore dell'aumento di batteri delle specie *Gardnerella* e *Atopobium*, divenne rapidamente ripopolato di *Lactobacilli*, che passarono da costituire il 10% a oltre il 70% dell'intero microbioma, con un effetto marcato già dopo due settimane di trattamento. Parallelamente si riduceva l'atrofia vaginale e le pazienti riportavano un marcato miglioramento sintomatologico ¹⁶. Infine, sempre nello studio di Gliniewicz et al., la già descritta predominanza di ceppi potenzialmente patogeni subiva una netta riduzione a favore di una nuova proliferazione di *Lactobacilli* e una conseguente riduzione dell'atrofia vaginale ¹⁴.

I risultati di questi studi indicano che la terapia estrogenica potrebbe determinare una riduzione dei disturbi genitourinari dovuti alla menopausa grazie a un riequilibrio del microbiota vaginale.

Nel tentativo di ottenere gli stessi risultati, due studi hanno recentemente valutato gli effetti della supplementazione di probiotici per ripristinare una corretto microbiota in donne in menopausa. In un primo studio le pazienti vennero trattate per 4 settimane con capsule contenenti *Lactobacillus rhamnosus* e *Lactobacillus reuteri* o placebo. Il 60% delle donne trattate con il probiotico ottenne una riduzione significativa della vaginosi, contro il 16% di quelle trattate con placebo ¹⁷. Sulla scorta di questo risultato, uno studio ha recentemente provato a confrontare l'efficacia dell'aggiunta di un probiotico contenente vari ceppi di *Lactobacilli* e *Bifidobacterii* con HRT in donne con sindrome genitourinaria post-menopausale. Dopo 4 mesi di trattamento, benché l'aggiunta del probiotico migliorasse alcuni parametri quali elasticità, idratazione e secrezioni vaginali, l'aggiunta di HRT si dimostrava superiore nel migliorare la composizione del microbiota e nel diminuire i sintomi genitourinari e sessuali ¹⁸. Lo studio permetteva di concludere che il ripristino di un assetto ormonale simile a quello dell'età fertile è condizione indispensabile per la ricomposizione di un microbiota ottimale ai fini del miglioramento della sindrome genitourinaria che si verifica dopo la menopausa.

Data la complessità delle relazioni fra l'organismo della donna e il microbiota, ricerche future dovranno determinare l'impatto della menopausa anche sul microbiota intestinale, nonché successivamente verificare l'efficacia di una supplementazione esterna con pre- o probiotici nell'arginare i cambiamenti metabolici e psichici che si verificano in questa fase della vita.

Bibliografia

- 1 Soares CN. Depression and menopause: current knowledge and clinical recommendations for a critical window. *Psychiatr Clin North Am* 2017;40:239-54.
- 2 Freeman EW, Sammel MD, Lin H, et al.

Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:375-82.

- 3 Bromberger JT, Schott L, Kravitz HM, et al. Risk factors for major depression during midlife among a community sample of women with and without prior major depression: are they the same or different? *Psychol Med* 2015;45:1653-64.
- 4 Vieira AT, Castelo PM, Ribeiro DA, et al. Influence of oral and gut microbiota in the health of menopausal women. *Front Microbiol* 2017;8:1884.
- 5 Nakatsu CH, Armstrong A, Clavijo AP, et al. Fecal bacterial community changes associated with isoflavone metabolites in postmenopausal women after soy bar consumption. *PLoS One* 2014;9:e108924.
- 6 O'Hanlon DE, Moench TR, Cone RA. Vaginal pH and microbicidal lactic acid when *Lactobacilli* dominate the microbiota. *PLoS One* 2013;8:e80074.
- 7 Gustafsson RJ, Ahrné S, Jeppsson B, et al. The *Lactobacillus* flora in vagina and rectum of fertile and postmenopausal healthy Swedish women. *BMC Womens Health* 2011;11:17.
- 8 Mirmonsef P, Hotton AL, Gilbert D, et al. Free glycogen in vaginal fluids is associated with *Lactobacillus* colonization and low vaginal pH. *PLoS One* 2014;9:e102467.
- 9 Sturdee DW, Panay N; International Menopause Society Writing Group. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 2010;13:509-22.
- 10 Taylor-Robinson D, McCaffrey M, Pitkin J, et al. Bacterial vaginosis in climacteric and menopausal women. *Int J STD AIDS* 2002;13:449-52.
- 11 Huang AJ, Moore EE, Boyko EJ, et al. Vaginal symptoms in postmenopausal women: self-reported severity, natural history, and risk factors. *Menopause* 2010;17:121-6.
- 12 Hummelen R, Macklaim JM, Bisanz JE, et al. Vaginal microbiome and epithelial gene array in post-menopausal women with moderate to severe dryness. *PLoS One* 2011;6:e26602.
- 13 Brotman RM, Shardell MD, Gajer P, et al. Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy. *Menopause* 2018;25:1321-30.
- 14 Gliniewicz K, Schneider GM, Ridenhour BJ, et al. Comparison of the Vaginal Microbiomes of Premenopausal and Postmenopausal Women. *Front Microbiol* 2019;10:193.

- ¹⁵ Mitchell CM, Srinivasan S, Plantinga A, et al. *Associations between improvement in genitourinary symptoms of menopause and changes in the vaginal ecosystem.* Menopause 2018;25:500-7.
- ¹⁶ Shen J, Song N, Williams CJ, et al. *Effects of low dose estrogen therapy on the vaginal microbiomes of women with atrophic vaginitis.* Sci Rep.2016;6:24380. doi: 10.1038/srep24380.
- ¹⁷ Petricevic L, Unger FM, Viernstein H, et al. *Randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral lactobacilli to improve the vaginal flora of postmenopausal women.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2008;141:54-7.
- ¹⁸ Ribeiro AE, Monteiro NES, Moraes AVG, et al. *Can the use of probiotics in association with isoflavone improve the symptoms of genitourinary syndrome of menopause? Results from a randomized controlled trial.* Menopause 2018 Dec 10. doi: 10.1097/GME.0000000000001279.

<http://www.pacinimedica.it/microbioma-microbiota/>

DALLA LETTERATURA

a cura di Alberto Pilotto

Gold Miles

Grosicki GJ, Fielding RA, Lustgarten MS. *Gut microbiota contribute to age-related changes in skeletal muscle size, composition, and function: biological basis for a gut-muscle axis*. *Calcif Tissue Int* 2018;102:433-42.

In questa *review*, ricercatori del *Nutrition, Physiology and Sarcopenia Lab* della Tufts University di Boston, suggeriscono una interazione funzionale tra microbiota intestinale e stato di salute del muscolo scheletrico. Particolare enfasi viene posta sul significato dell'asse intestino-muscolo nel mediare i cambiamenti che con l'invecchiamento avvengono nel muscolo scheletrico, in termini di dimensioni, composizione e funzionalità. È noto che con l'invecchiamento si assiste a una riduzione della massa e della funzione del muscolo (sarcopenia) che a sua volta determina una riduzione di autonomia funzionale e della qualità di vita del soggetto. In questo processo, numerosi studi suggeriscono che il microbiota intestinale possa essere un potenziale fattore che contribuisce al declino muscolare età-correlato. In dettaglio, studi in animali hanno documentato che la alterazione del microbiota intestinale che si osserva con l'avanzare dell'età (disbiosi) si associa a un'aumentata permeabilità intestinale che facilita il passaggio nel circolo ematico di endotossine e altri prodotti batterici (come ad esempio indoxil solfato) che a loro volta inducono segnali infiammatori responsabili di quelle alterazioni biochimiche e funzionali del muscolo scheletrico che si osservano in età avanzata.

Last minute

Jiang Q, Liu J, Chen L, et al. *The oral microbiome in the elderly with dental caries and health*. *Front Cell Infect Microbiol* 2019;8:442.

In questo originale studio condotto presso il *College of Stomatology* della Facoltà di Medicina dell'Università di Chongqing in Cina, è stata studiata la composizione batterica (mediante il 16S rDNA batterico amplificato con PCR e sequenziato con *high-throughput Illumina MiSeq*) in 92 campioni di saliva e placca dentale provenienti da 24 soggetti affetti da carie dentaria e 22 soggetti sani di controllo di età ≥ 60 anni. Tutti i principali phyla batterici, quali *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Fusobacteria*, *Actinobacteria*, e *Saccharibacteria*, erano largamente rappresentati nei campioni biologici con una differente prevalenza nei due gruppi di soggetti studiati. Le analisi dei *clusters* batterici hanno inoltre dimostrato significative associazioni tra composizione del microbiota orale e la presenza/assenza di carie dentaria. Gli Autori asseriscono che lo studio aggiunge importanti conoscenze riguardanti la eziologia microbica della carie dentaria in individui anziani e suggerisce la possibilità di identificare nuovi metodi per la prevenzione e il trattamento di questa frequente patologia dell'età anziana.

Last minute

Sun S, Lulla A, Sioda M, et al. *Gut microbiota composition and blood pressure*. The CARDIA Study. *Hypertension* 2019;73:998-1006.

Gli Autori dello studio hanno esaminato la associazione tra composizione del microbiota intestinale, valutato mediante sequenziamento delle regioni V3-V4 del 16S rRNA estratti da campioni fecali, e pressione arteriosa (PA) in 529 soggetti di età compresa tra i 48 e i 60 anni, di razza bianca e nera, partecipanti allo studio CARDIA (*Coronary Artery Risk Development in Young Adults*). La analisi multivariata, aggiustata per i fattori confondenti, ha dimostrato una significativa associazione inversa tra ipertensione [definita come PA sistolica ≥ 140 mmHg o PA diastolica ≥ 90 mmHg o uso di farmaci antipertensivi] e α -diversità del microbiota, incluso lo *Shannon Diversity Index*. Inoltre, specifici generi batterici erano significativamente associati con ipertensione anche se i risultati erano meno significativi dopo correzione per *Body Mass Index* (BMI). Questi risultati supportano la associazione tra composizione del microbiota intestinale e ipertensione in una coorte di soggetti di età adulta. Gli Autori concludono che ulteriori studi sono necessari per definire le vie funzionali che supportano tale associazione e per identificare specifici target batterici di possibile intervento della ipertensione.

Direttore Responsabile

Patrizia Alma Pacini

Edizione

Pacini Editore S.r.l.

Via Gherardesca 1 • 56121 Pisa

Info@pacinieditore.it • www.pacinimedica.it

050 313011 • 050 3130300

Redazione

L. Castelli • lcastelli@pacinieditore.it

Grafica e impaginazione

M. Arcidiacono • marcidiacono@pacinieditore.it

Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Pisa

© Copyright by Pacini Editore Srl

ISSN 2611-5441 (print) ISSN 2611-9358 (online)

Finito di stampare presso le IGP, Pisa, Maggio 2019

Registrazione al tribunale n. 6/2017 del 30-5-2017 nel Registro della Stampa presso il Tribunale di Pisa

Rivista stampata su carta TCF (Total Chlorine Free) e verniciata idro. L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni. Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate

nei limiti del 15% di ciascun fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, segreteria@aidro.org, <http://www.aidro.org>. Per ulteriori approfondimenti fare riferimento al sito web <http://www.pacinieditore.it/privacy/>.

Cod. xxxxxxxxxxxx