

La menopausa da un'altra prospettiva



***sabato 7 dicembre
2019***

Microbiota e salute scheletrica

Renato Pastore

UOC Endocrinologia, Fatebenefratelli, Isola Tiberina - Roma





Osteoimmunologia



La menopausa da un'altra prospettiva

7 Dicembre 2019

- Il tessuto scheletrico non ha solo funzione di sostegno, ma è un tessuto vivo ed attivo, popolato da diversi tipi cellulari (gli osteoblasti che sono responsabili della deposizione di matrice ossea, gli osteociti che sono la

Asse Osso-Intestino ?

- Ma si parla anche di **Osteomicrobiologia** ovvero il nuovo campo di ricerca che correla il microbiota intestinale con il “bone health” e che impegna tutti coloro che si occupano di osteoporosi.
- L'obiettivo sarà anche stabilire se/ quale composizione del microbiota può costituire un fattore di rischio per frattura

emopoietico del midollo osseo e condividono con gli osteoclasti, non solo il microambiente, ma anche numerose molecole di segnale, recettori e fattori di trascrizione in grado di influenzarsi reciprocamente.

- Alterazioni del sistema immunitario, caratterizzate da un aumento dell'infiammazione, sono associate a perdita di massa ossea



Osteomicrobiologia



La menopausa da un'altra prospettiva

7 Dicembre 2019

Received: 14 August 2017 / Accepted: 5 September 2017
© Springer Science+Business Media, LLC 2017

Calcif Tissue Int
DOI 10.1007/s00223-017-03

REVIEW

From Osteoimmunology to Osteomicrobiology: How the Microbiota and the Immune System Regulate Bone

- **osteomicrobiologia** è il termine con cui ci si riferisce al ruolo assolto dal microbiota nei meccanismi di regolazione dello sviluppo scheletrico postnatale, nell'invecchiamento e la perdita patologica dell'osso.
- L' ↑ pro-infiammatorio di citochine osteoclastogeniche guida il riassorbimento osseo attraverso un meccanismo dipendente dalle cellule T.
- Viene interessata l'omeostasi ossea attraverso l'assorbimento dei nutrienti, la mediazione della via IGF-1 e gli acidi grassi a catena corta e i prodotti metabolici.
- attraverso prebiotici o probiotici migliora BMD (attraverso la regolazione delle proteine a giunzione stretta, ↑ forza dello strato epiteliale intestinale e una ↓ attivazione delle cellule immunitarie intestinali)



Introduzione 1



La menopausa da un'altra prospettiva

7 Dicembre 2019

- Il Corpo umano è colonizzato da diverse comunità coesistenti di batteri, virus, funghi e protozoi i quali nel loro insieme costituiscono il “microbiota umano” (Sommer F et al Nat Rev Microbiol.2013)
- La maggior parte di questi microrganismi si trova sulla mucosa gastrointestinale ed interagiscono con l'ospite fin dai primi stadi di sviluppo e durante l'intera gestazione a seguito dell'esposizione del feto al microbiota materno (Aagaard K et al , Sci Transl Med.2014)

La combinazione del genoma di tutte le specie di questi microrganismi costituisce il “metagenoma intestinale” che contiene un numero di geni ben 450 volte maggiore del genoma umano

(Li J. et al, Nat Biotechnol 2014)

- sebbene potrà essere influenzata da vari fattori: la genetica dell'ospite (Bierman R. et al, Genome Biol. 2015), la dieta (Graf D. et al, Microb Ecol Health Dis. 2015), l'età (Yatsunen T. et al , Nature 2012) lo stato immunitario (Fiebig U. et al ,Eur J Microbiol Immunol 2016), la geografia (Riddle MS et al , Curr Infect Dis Rep.2016) e l'uso di farmaci (Cho I. et al , Nature 2012)
- + di 1000 specie diverse di microrganismi vivono nell'intestino umano (Nielsen HB et al, Nat. Biotechnol 2014)



Alcune evidenze



La menopausa da un'altra prospettiva

7 Dicembre 2019

- la formazione degli osteoclasti, nelle pz affette da OP post-menopausale, dipende dalla maggior attivazione dei linfociti T (**D'Amelio P, Grimaldi A, Di Bella S, et al. Bone. 2008**), con produzione di citochine infiammatorie osteoclastogeniche e, di conseguenza, il riassorbimento osseo.
- Un ruolo importante dei linfociti T nella perdita di osso peri-protesico (**Roato I, Caldo D, D'Amico L, et al. Biomaterials 2010**) e nei pazienti affetti da iperparatiroidismo primitivo (**Li J, D'Amelio P, Robinson J, et al. Cell Metab. 2015**), la cui \downarrow ossea dipende da linfociti T helper 17
- E' stato riportato, come in diverse condizioni croniche, la carenza di vitamina D è associata ad un \uparrow dell'infiammazione e alla deregolazione del sistema immunitario (modulazione della funzione immunitaria).
- 1) il recettore della vitamina D (VDR) è espresso nelle cellule immunitarie: i linfociti B e T, i monociti, i macrofagi e le cellule dendritiche
2) c'è un metabolismo attivo della vitamina D modulato dalle cellule immunitarie, in grado di convertire 25 (OH) D3 in 1,25 (OH) 2D3, la sua forma attiva (**van Etten et al J Steroid Biochem Mol Biol 2005**)



Microbiota



La menopausa da un'altra prospettiva

7 Dicembre 2019

Il microbiota intestinale influenza diversi processi biologici:

- **L'assorbimento di nutrienti**
- **La produzione di nutrienti**
- **La crescita dell'ospite** (*Sommer F et al, Nat Rev Microbiol.2013*)
- **Il bilanciamento energetico** (*Turnbaugh PJ et al, Nature 2006*)
- **Le funzioni metaboliche** (*Tremaroli V. et al, Nature 2012*)
- **Il sistema immunitario** (*Belkaid Y et al, Cell. 2014*), **Il sistema nervoso** (*Kennedy PJ et al Neuropharmacology 2017*), **I processi infiammatori** (*Collins SM et al, Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2014*)

Le differenze individuali nella composizione del microbiota intestinale sono associate a: **Obesità** (*Turnbaug Pj et al, Nature 2009*), **IBS** (*Lyra A et al, World J Gastroenterol 2009*), **Diabete 1 e 2** (*De Goffau MC et al, Diabetologia 2014; Quin J et al, Nature 2012*), **Cancro coloretale** (*Feng Q et al, Nat Commun.2015*), **Parkinson** (*Unger MM et al, Parkinsonism Relat Disord.2016*), **Attacco ischemico transitorio** (*Yin J et al, J A, Hert Assoc.2015*), **Artrite reumatoide** (*Zhang X et al, Nat Med.2015*), **Sarcopenia** (*Anna Picca et al, Mediators Inflamm.2018*)



Leaky Gut Syndrome



La menopausa da un'altra prospettiva

7 Dicembre 2019

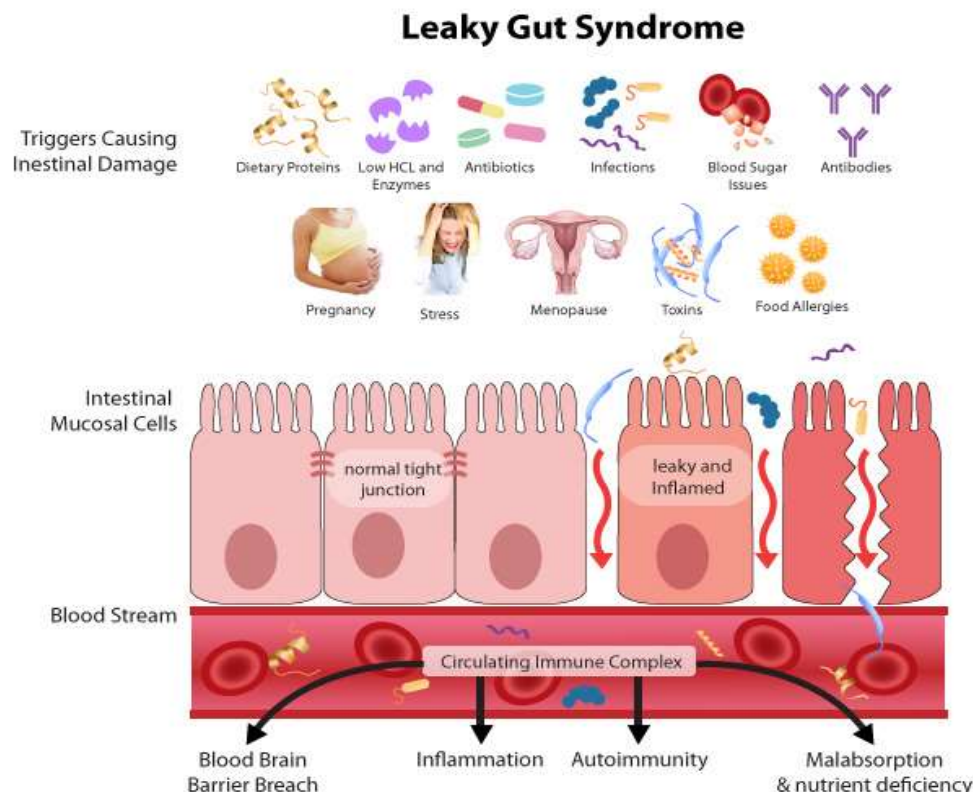
Leaky Gut As a Danger Signal for Autoimmune Diseases



2017

Qinghui Mu,¹ Jay Kirby,¹ Christopher M. Reilly,² and Xin M. Luo^{1,*}

- Esiste un chiaro **cross-talk** tra microbiota intestinale e permeabilità intestinale!
- La funzione principale della parete intestinale (nell'intestino tenue) è la **regolazione della permeabilità ovvero di ciò che DEVE PASSARE da ciò CHE NON DEVE PASSARE**
- L'intestino è naturalmente permeabile a piccole molecole (nutrienti). Quando la barriera intestinale si altera come nella così detta: **“Leaky Gut Syndrome”** vi è una **perdita di effetto barriera nell'Intestino tenue**
- Avviene per effetto dell'alterazione delle tight junctions intestinali che “aprendosi” permettono il passaggio di molecole come particelle di cibo non ingerite, sostanze tossiche, batteri
- Tutto ciò **causa un'inflammatione submucosale ed uno stato infiammatorio sistemico di basso grado con conseguente malassorbimento (*)** ed attivazione del sistema immunitario il tutto fa da **“apri pista”** allo sviluppo di diverse patologie



* Si pensi all'alterazione dei pattern enzimatici mucosali come il caso eclatante della lattasi



Leaky Gut Syndrome



La menopausa da un'altra prospettiva

7 Dicembre 2019

Leaky gut e
conseguenze
della
aumentata
permeabilità
intestinale



Aumentata permeabilità intestinale

- Ridotto assorbimento nutrienti
- Aumentato passaggio patogeni, antigeni



Attivazione immunitaria mucosale, poi sistemica

- Alterazione della risposta immune (1)
- Malattie auto-immuni (2)



Infiammazione di basso grado locale, poi sistemica

- espressione di citochine pro-infiammatorie
- malattie reumatologiche



Ipersensibilità ed allergie alimentari (1)

- Maggiore sensibilità al glutine
- Intolleranza al lattosio e proteine del latte



Disregolazione neuro endocrina

- Disturbi dell'umore
- Alterazione segnali appetito e sazietà



Disregolazione metabolismo lipidico e glicidico (3) (5)

- Accumulo di grasso
- Sovrappeso ed obesità
- Diabete di tipo II
- Steatosi epatica

(1) La Scienza - Ottobre 2009 n. 494 "La sorpresa della celiachia"

(2) Ann N Y Acad Sci. 2009 May;1165:195-205

(3) Curr Opin Gastroenterol. 2008 Nov;24(6):701-6

(4) J Allergy Clin Immunol. 2009 Jul;124(1):3-20; quiz 21-2

(5) Genes Nutr. 2011;5(2):41-260. DOI 10.1007/s12263-011-0295-1



Microbiota intestinale



La menopausa da un'altra prospettiva

7 Dicembre 2019



Negli ultimi decenni, la tecnologia di sequenziamento **dell'rRNA16S** ha mostrato che **Firmicutes e Bacteroidetes** costituiscono circa il **92% del microbiota umano**.

Il microbiota intestinale comprende circa 1.500 specie batteriche; ogni individuo contiene solo circa 160 specie batteriche, indicando che la composizione del microbioma è sostanzialmente diversa tra gli individui ed è correlata ai cambiamenti ambientali e all'eredità genetica.

➤ Il microbiota intestinale esercita una varietà di effetti **protettivi, strutturali e**

- **In caso di disbiosi c'è un'alterazione importante del microbiota:**
 - **un declino dei batteri commensali, come Firmicutes e Bacteroidetes**
 - **un aumento dei batteri dannosi, come i Proteobacteria e gli Actinobacteria**

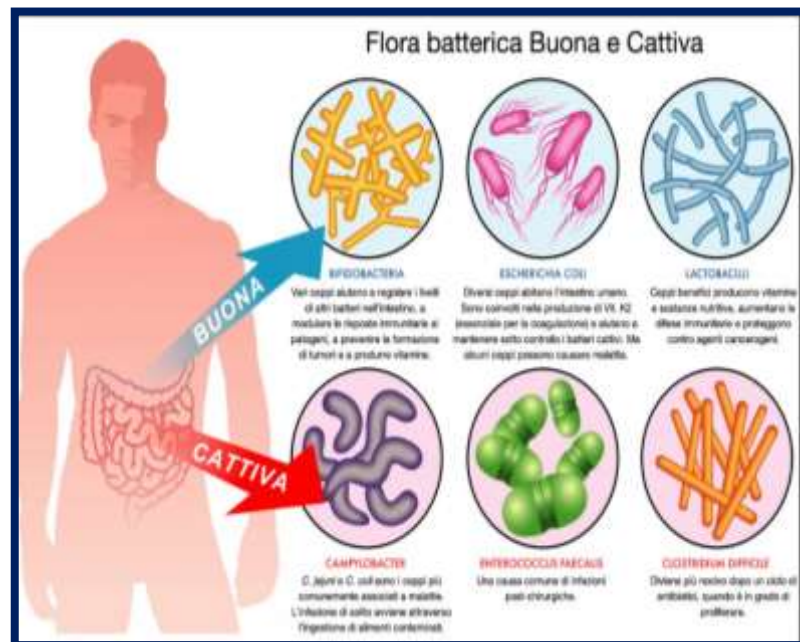


Microbiota intestinale



La menopausa da un'altra prospettiva

7 Dicembre 2019



Si tratta di circa **1500 specie di batteri**, tra cui *Firmicutes* e *Bacteroides*, che hanno un metabolismo molto attivo in quanto degradano polisaccaridi come la cellulosa e producono acidi grassi e oligosaccaridi, vitamine, idrogeno, metano e prodotti solforati, oltre a intervenire nelle regolazioni a livello della barriera mucosa.

Hanno un **peso totale di circa 1,5 kg**, colonizzano l'intestino umano e si integrano perfettamente con esso in quantità di circa 9×10^{13} microrganismi, arrivando a costituire **un vero e proprio organo** in grado di influenzare lo stato di salute o di malattia di ogni individuo.



«Overgrowth» batterica intestinale e BMD



La menopausa da un'altra prospettiva

7 Dicembre 2019

Dig Dis Sci. 2001 May;46(5):1077-82.

Small intestine bacterial overgrowth and metabolic bone disease.

Di Stefano M¹, Veneto G, Malservisi S, Corazza GR.



Le prime evidenze della relazione microbiota-osso riportavano che la **↓ BMD lombare e femorale era associata ad eccessiva crescita batterica intestinale** indicando che questa condizione poteva essere un importante fattore di rischio per l'osteopenia e l'osteoporosi

Hepatogastroenterology. 2003 Sep-Oct;50(53):1415-8.

Bone mineral density in patients with small intestinal bacterial overgrowth.

Stotzer PO¹, Johansson C, Mellström D, Lindstedt G, Kilander AF.



Clin Nutr. 2005 Dec;24(6):920-4. Epub 2005 Nov 16.

Small bowel bacterial overgrowth may not affect bone mineral density in older people.

Mitsui T¹, Shimaoka K, Takagi C, Goto Y, Kagami H, Ito A.



In contrapposizione uno studio in un piccolo gruppo di soggetti anziani (80 anni) non trovò nessuna differenza nella BMD femorale e la overcrescita batterica rispetto al controllo

Ipotesi: altri fattori influenzanti (scarsa attività fisica?, comorbidità?)

Osteomicrobiology: A New Cross-Disciplinary Research Field

Authors

Claes Ohlsson, Klara Sjögren

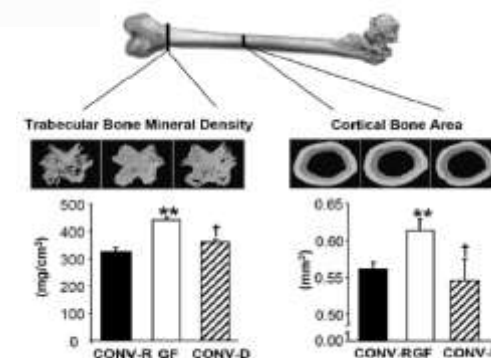


Fig. 1 Absence of gut microbiota leads to increased bone mass in mice. Trabecular and cortical bone were analyzed by computed tomography in femur from germ-free (GF) and conventionally raised (CONV-R) female mice and an extra control group consisting of female mice that were born GF and then colonized with normal gut microbiota (conventionalized: CONV-D). Values are given as mean \pm SEM. ** $p \leq 0.01$, GF versus CONV-R; † $p \leq 0.05$, †† $p \leq 0.01$, CONV-D versus GF, ANOVA followed by Tukey's post hoc test. Adapted from Sjögren et al. [26] with permission from the American Society for Bone and Mineral Research©

- ▶ Topi germfree ovvero allevati e nati in condizioni sterili perciò in gran parte privi del microbiota intestinale.
- ▶ **Femmine di topo germfree di 7 settimane mostravano \uparrow di BMD \downarrow numero di osteoclasti rispetto al controllo. Inoltre la ricolonizzazione di questo gruppo germfree \downarrow BMD correlando l'assenza del microbiota con \uparrow della BMD.** Al contrario **Schwarzer *et al*, Science. 2016.** dimostrarono che topi maschi di 8 settimane germfree avevano una BMD ridotta rispetto al controllo (includere la lunghezza femorale, lo spessore corticale e la frazione corticale/trabecolare del femore inferiori rispetto al wildtype)

Questi risultati così contrastanti potrebbero essere spiegati con il diverso profilo genetico dei topi da esperimento che influenzano profondamente l'omeostasi immunologica intestinale con conseguente diversa espressione di citochine critiche per il metabolismo osseo come il TNF alfa e la IL-6



I probiotici



La menopausa da un'altra prospettiva

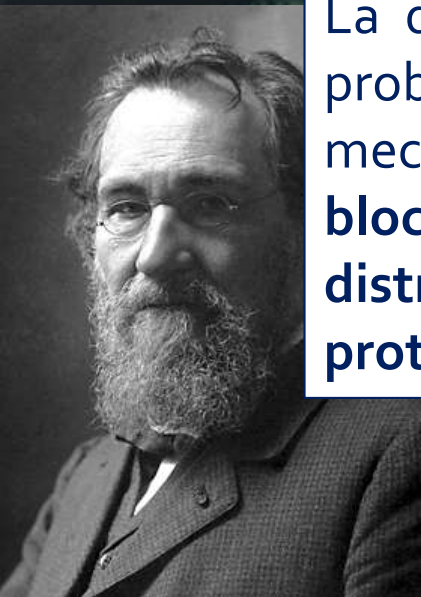
7 Dicembre 2019

Il termine “probiotico”, letteralmente “per la vita”, viene utilizzato per definire i

La disbiosi è il principale bersaglio per l'uso dei probiotici, grazie a una grande varietà di meccanismi ben documentati che vanno dal blocco dei siti di adesione dei patogeni, alla loro distruzione da parte delle batteriocine o delle proteasi, alla regolazione del sistema immune.

benefici per animali fino quando il osservò che i ti possono

modificare la flora batterica intestinale, sostituendo microrganismi dannosi per l'organismo con altri utili.



I PREBIOTICI

I prebiotici, che non sono batteri, ma sostanze di origine alimentare, non digeribili dal nostro organismo che, somministrate in quantità adeguate, portano beneficio al soggetto grazie alla loro capacità di promuovere selettivamente la crescita e/o l'attività di uno o più batteri già presenti nel tratto intestinale o assunti contestualmente al prebiotico.



I prebiotici, probiotici ed antibiotici



La menopausa da un'altra prospettiva

7 Dicembre 2019

Gli effetti dei prebiotici di *Lactobacillus* and *Bifidobacteria*, sulla BMD sono stati studiati sia su modelli animali che umani.

I probiotici come il *L. reuteri* ha **significativamente** ↓ **l'osteoclastogenesi ed il riassorbimento osseo in modelli animali** (Britton RA et al, 2014).

Risultati analoghi sono stati osservati anche con *L. rhamnosus* e *L. paracasei* (Li JY et al J clin Invest. 2016)

Narva et al. (Eur J Nutr. 2004) hanno dimostrato che il *Lactobacillus helveticus* del latte fermentato ha un effetto positivo sul metabolismo del Calcio

Il latte in se' contiene anche altri nutrienti attivi derivati dalla degradazione delle proteine per effetto della flora batterica intestinale (*Mohanty DP et al, Saudi J Biol Sci. 2016*), suggerendo che i batteri intestinali regolano gli effetti benefici del latte sul metabolismo osseo

Cho et al. (Nature 2012) hanno trattato gruppi di topi con 4 diversi tipi di antibiotici (penicillina, vancomicina, penicillina plus vancomicina e clortetraciclina) dimostrando che se **si altera il microbiota si influenza la crescita ossea** durante le prime fasi di sviluppo.

Journal of
Cellular Physiology

JCI
The Journal of Clinical Investigation





Microbiota e Salute scheletrica



La menopausa da un'altra prospettiva

7 Dicembre 2019

Association Between Gut Microbiota and Bone Health: Potential Mechanisms and Prospective FREE

JCEM THE JOURNAL
OF CLINICAL
ENDOCRINOLOGY
& METABOLISM

Volume 102, Issue 10, 1 October 2017

Yuan-Cheng Chen, Jonathan Greenbaum, Hui Shen, Hong-Wen Deng ✉





Influenza sul Sistema immunitario



La menopausa da un'altra prospettiva

7 Dicembre 2019

Sjogren et al. (J Bone Miner Res. 2012) hanno mostrato che topi germfree hanno una ridotta espressione di citochine proinfiammatorie come il **TNF- α** e la **IL-6**, la **IL-17**, **RANKL** (intestinali). Il **TNF- α stimola il RANKL** promuovendo la degradazione ossea (**Kitaura H et al, Clin Dev Immunol. 2013**) così come sopprime la differenziazione delle cellule staminali mesenchimali in osteoblasti inibendo pertanto la neoformazione ossea (**Kotake S et al, BiochimBiophys Acta.2014**)

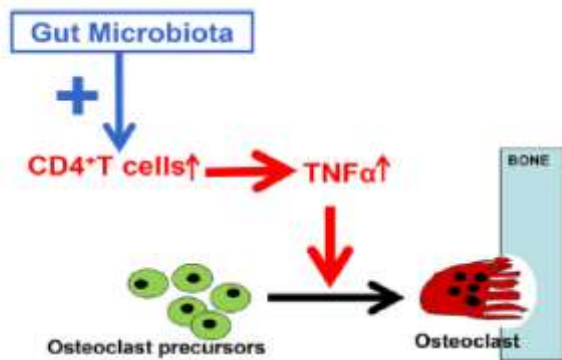


Fig. 2 Immune-mediated effects of GM on bone metabolism. Colonization with GM leads to an activation of the immune system and specifically CD4+T cells, resulting in increased levels of pro-inflammatory cytokines in bone and bone marrow and thereby activation of osteoclastic bone resorption

Germfree (GM) mice hanno un ridotto numero di CD4 T cells nella milza ed anche minor centri germinativi suggerendo che i GM sono in grado di modulare la risposta immunitaria sistemica (**Macpherson AJ et al Nat RevImmunol 2004**)

Osteomicrobiology: A new cross-Disciplinary Research Field. Ohlsson & Sjogren. Calcif Tissue Int, 2018



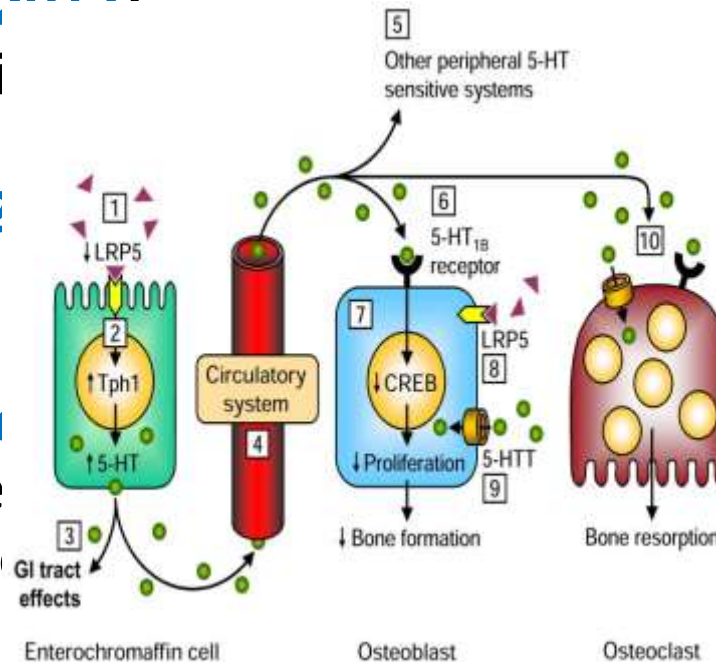
Influenza sul Gut- Brain Axis



La menopausa da un'altra prospettiva

7 Dicembre 2019

- Il microbiota intestinale regola sul sistema nervoso la sintesi di alcuni ormoni e neurotrasmettitori come la serotonina (5-HT) (*Kennedy Pj Neuropharmacology 2017*)
- Il segnale di trasduzione è un importante fattore di regolazione
- Bliziotis et al., Bone 2012* gli osteociti esprimono l'espressione di questi recettori. Altri studi (*Yadav et al.*) hanno confermato questi risultati poichè in topi GF era in grado di provare che questi recettori si esprimevano in topi ovarioectomizzati
- Sjogren et al. (Sjogren K et al J Bone Miner Res. 2012)* hanno dimostrato che topi GF hanno livelli ridotti di 5-HT e un incremento di volume osseo trabecolare/volume tissutale





I metaboliti secreti dal microbiota (estroboloma)



La menopausa da un'altra prospettiva

7 Dicembre 2019

- Il microbiota è in grado di produrre derivati estrogenici intestinali (*Chiang SS et al, Appl Microbiol Biotechnol.2013; Flores R et al , J Transl Med. 2012*).
- L'estroboloma è l'insieme di batteri in grado di modulare il circolo enteroepatico di estrogeni e influenzare così i livelli circolanti di questi ormoni e la loro escrezione. I batteri **dell'estroboloma producono la beta-glucuronidasi**, un enzima che deconiuga gli estrogeni e li trasforma nella loro forma attiva, capace di legarsi ai recettori degli estrogeni e influenzare così i processi estrogeno dipendenti (*Baker JM et al Maturitas 2017*).
- É noto che la variazione dei livelli di estrogeni in menopausa è un importante fattore di rischio per l'osteoporosi pertanto il **microbiota intestinale è potenzialmente in grado di influenzare il "bone health" modificando i livelli degli estrogeni non ovarici**.
- Una recente review (*M.KWA et al., J.Natl Cancer Intest.2016*) spiega il ruolo centrale del microbiota intestinale nella regolazione dei livelli di estrogeni circolanti e quindi come la **disbiosi intestinale**, quindi, altera l'estroboloma ed influenzando malattie come **Endometriosi, PCOS, osteoporosi, Ca mammella e prostata e non ultimi i disturbi della sfera cognitiva**.



Probiotici e BMD 1



La menopausa da un'altra prospettiva

7 Dicembre 2019

JCI The Journal of Clinical Investigation

Published by The American Society for Clinical Investigation | Founded 1908

J Clin Invest. 2016 Jun 1;126(6):2049-63.

Sex steroid deficiency–associated bone loss is microbiota dependent and prevented by probiotics

Jau-Yi Li,¹ Benoît Chassaing,² Abdul Malik Tyagi,¹ Chiara Vaccaro,¹ Tao Luo,¹ Jonathan Adams,¹ Trevor M. Darby,³ M. Neale Weitzmann,^{1,4} Jennifer G. Mülle,⁵ Andrew T. Gewirtz,² Rheinallt M. Jones,³ and Roberto Pacifici^{1,6}

il microbiota intestinale modula le risposte infiammatorie causate dalla carenza di steroidi sessuali, portando alla perdita ossea trabecolare

i probiotici che riducono la permeabilità intestinale hanno un potenziale come strategia terapeutica per l'osteoporosi postmenopausale, dimostrando che il microbiota intestinale è centrale nella perdita ossea trabecolare indotta da carenza di steroidi sessuali.

Nei topi privi di germi (GF), la carenza di steroidi sessuali non determina la produzione di citochine osteoclastogeniche, non stimola il riassorbimento osseo e non causare la perdita ossea trabecolare, l'infiammazione intestinale e BM e protegge dalla perdita ossea



Probiotici e BMD 2



La menopausa da un'altra prospettiva

7 Dicembre 2019

Review
Effects of the gut microbiota on bone mass

Claes Ohlsson, Klara Sjögren

Volume 26, Issue 2, February 2015, Pages 69-74



These findings suggest that the effect of sex steroid deficiency on bone mass could be mediated by increased gut permeability and thereby increased antigen load passing through the intestinal barrier activating immune cells. **It was also demonstrated that the bone loss and increased gut permeability induced by ovx could be prevented by probiotic treatment.**

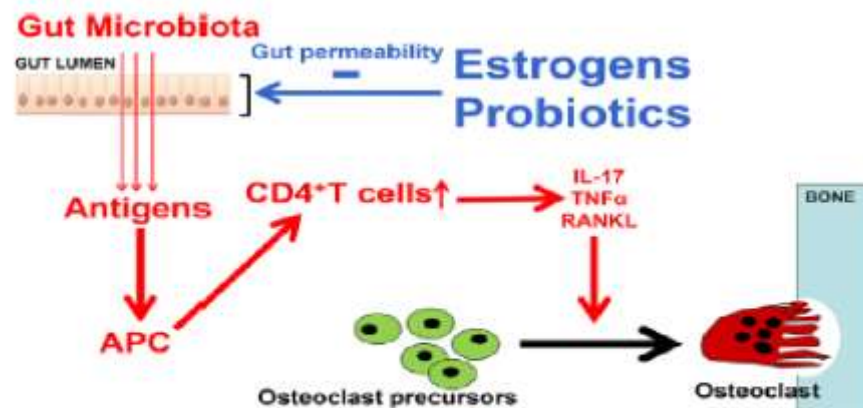


Fig. 4 Proposed model for how estrogens and probiotics modulate the immune-mediated effect of GM on bone mass via a reduction of gut permeability. GM products act as antigens passing through the gap junctions between the intestinal cells and interact with antigen-presenting cells. This results in the activation of the immune system and specifically of CD4+T cells producing osteoclastogenic cytokines such as IL17, TNF α , and RANKL promoting osteoclastogenesis, bone resorption, and bone loss. This cascade is dependent on gut permeability and thereby the antigen load passing through the intestinal barrier. Li et al. showed that sex steroid depletion increases gut permeability and the production of osteoclastogenic cytokines in the bone marrow [29]. In addition, they showed that mice housed under GF conditions are protected against intestinal and bone marrow inflammatory responses and the loss of trabecular bone induced by sex steroid deficiency. Both estrogen and probiotic treatments could reduce GM permeability and thereby exert a bone protective effect in ovx mice. Thus, they proposed that one of the mechanisms for probiotics to protect from ovx-induced bone loss could be to reduce gut permeability and thereby counteract the effect of sex steroid deficiency



Short chain fatty acids



La menopausa da un'altra prospettiva

7 Dicembre 2019

- **Acidi grassi a catena corta** sono prodotti dal microbiota intestinale (*es: butirrato*) giocano un ruolo importante sia nella formazione dell'osso che nella sua mineralizzazione influenzando il signaling pathways del Runx e osteoprotegerina (*Lee Hw et al Mol Endocrinol.2006; Katono T et al Arch Oral Biol 2009*). Il butirrato riduce l'osteoclastogenesi sopprimendo il RANKL (*Rahman Mmet al, Blood. 2003*)
- **Acidi grassi a catena corta** possono indirettamente avere un effetto sulla BMD influenzando fattori endocrini come peptide YY ed il glucagon-like peptide 1 (*Tang WH Circ res. 2017;120(7):1183-1196*). **Peptide YY** è un ormone gastrointestinale prodotto dalle cellule endocrine L e che è negativamente associato con la BMD dell'anca in donne in premenopausa (*Scheid JL et al Bone 2011*). **Glucagon-like peptide 1** è un ormone secreto dalle cellule endocrine che ha dimostrato essere un regolatore del metabolismo osseo alterando il bilancio della differenziazione osteoblasti/adipociti dalle cellule staminali mesenchimali dell'osso (*Luo G et al Br J Clin Pharmacol.2016*)



Effetti derivanti dall'assorbimento di nutrienti



La menopausa da un'altra prospettiva

7 Dicembre 2019

- Elevate concentrazioni intestinali di probiotici come *L. reuteri* e *Bifidobacterium longum* sono associate ad ↑ BMD in relazione ↑ dell'assorbimento di Ca, Mg, P (*Rodrigues FC et al, J Med Food 2012*)
- La composizione del microbiota può inoltre influenzare il PH intestinale che a sua volta regola l'assorbimento di alcuni nutrienti come il Ca (*Yang LC et al, Br J Nutr. 2013*)
- *L. reuteri* ha dimostrato anche in soggetti sani di incrementare i livelli sierici di 25OH vitamina D, probabilmente favorendo un ambiente idoneo all'assorbimento della vitamina D ed influenzando l'attività dell'idrolasi epatica per la conversione della vitamina D3 in 25-OH D3 (*Jones ML et al Trial Clin Endocrinol Metab 2012*)
- Il microbiota produce vitamine importanti per la salute dell'osso come la K e gruppo B, e coinvolto nel metabolismo degli acidi biliari che modulano l'assorbimento del Ca (*Baker JM et al, Maturitas 2017*)
- La disbiosi di molecole tossiche che provocano uno stato di infiammazione submucosale con conseguente alterazione dell'assorbimento dei nutrienti (*Jones ML et al, Trial Clin Endocrinol Metab 2012*). Se la permeabilità è alterata ne consegue l'assorbimento sistemico di LPS, il quale in vitro ha dimostrato avere attività pro-osteoclastica



Studi sull'uomo con Probiotici



La menopausa da un'altra prospettiva

7 Dicembre 2019



Effects of a Multispecies Probiotic Supplement on Bone Health in Osteopenic Postmenopausal Women: A Randomized, Double-blind, Controlled Trial

Sadeqh Jafarnejad, DVM, Kurosh Djafarian, PhD, Mohammad Reza Fazeli, PhD, Mir Saeed Yekaninejad, PhD, Abdolrahman Rostamian, MD & Seyed Ali Keshavarz, PhD

Pages 497-506 | Received 23 Mar 2017, Accepted 10 Apr 2017, Published online: 19 Jun 2017

- ▶ **OBJECTIVE:** The development of alternative approaches to prevent and/or treat osteoporosis, as a chronic progressive bone disease, is being considered currently. Among dietary supplements, probiotics may have favorable effects on bone metabolism. Therefore, the aim of this study was to evaluate the effects of a multispecies supplementation on bone biomarkers and bone density in osteopenic postmenopausal women.
- ▶ **METHODS:** This randomized double-blind placebo-controlled clinical trial was performed on **50 patients with osteopenia aged 50-72 years**. Participants were randomly assigned to take either a multispecies probiotic supplement (GeriLact; n = 25) or placebo (n = 25) for 6 months. GeriLact contains 7 probiotic bacteria species. Participants received 500 mg Ca plus 200 IU vitamin D daily. Bone mineral density (BMD) of lumbar spine and total hip and blood biomarkers including bone-specific alkaline phosphatase (BALP), osteocalcin (OC), collagen type 1 cross-linked C-telopeptide (CTX), deoxypyridinoline (DPD), parathyroid hormone (PTH), 25-OH vitamin D, and serum pro-inflammatory cytokines (tumor necrosis factor [TNF]- α and interleukin [IL]-1 β) were assessed at baseline and at the end of the study.
- ▶ **RESULTS:** *The multispecies probiotic significantly decreased BALP ($p = 0.03$) and CTX ($p = 0.04$) levels in comparison with the control group but had no effect on BMD of the spine and total hip.* Moreover, there was a statistically significant decrease in serum PTH ($p = 0.01$) and TNF- α ($p = 0.02$) in the intervention group compared to the placebo group.
- ▶ **CONCLUSIONS:** These results may suggest the favorable effects of the multispecies probiotic supplementation for 6 months on bone health in postmenopausal women due to slowing down the rate of bone turnover.



Studi sull'uomo con Probiotici



La menopausa da un'altra prospettiva

7 Dicembre 2019

BMFH

Bioscience of Microbiota, Food and Health



Biosci Microbiota Food Health. 2018;

BMFH Press

BMFH home

For Authors

Submissions

Effect of *Bacillus subtilis* C-3102 on bone mineral density in healthy postmenopausal Japanese women: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial

Takuou TAKIMOTO,^{1,*} Misaki HATANAKA,¹ Tomohiro HOSHINO,² Tsuyoshi TAKARA,³ Ko TANAKA,⁴ Atsushi SHIMIZU,⁵ Hiroto MORITA,¹ and Teppei NAKAMURA¹

Gut microbiota influence the host immune system and are associated with various diseases. In recent years, postmenopausal bone loss has been suggested to be related to gut microbiota. In the present study, **we investigated the treatment effect of the probiotic *Bacillus subtilis* C-3102 (C-3102) on bone mineral density (BMD) and its influence on gut microbiota in healthy postmenopausal Japanese women.** Seventy-six healthy postmenopausal Japanese women were treated with a placebo or C-3102 spore-containing tablets for 24 weeks. When compared with the placebo, C-3102 significantly increased total hip BMD (placebo = $0.83 \pm 0.63\%$, C-3102 = $2.53 \pm 0.52\%$, $p=0.043$). There was a significant group-by-time interaction effect for urinary type I collagen cross-linked N-telopeptide (uNTx) ($p=0.033$), a marker of bone resorption. **Specifically, the C-3102 group showed significantly lower uNTx when compared with the placebo group at 12 weeks of treatment** ($p=0.015$). In addition, in the C-3102 group, there was a trend towards a decrease in the bone resorption marker tartrate-resistant acid phosphatase isoform 5b (TRACP-5b) when compared with the placebo group at 12 weeks of treatment ($p=0.052$). **The relative abundance of genus *Bifidobacterium* significantly increased at 12 weeks of treatment compared with the baseline in the C-3102 group. The relative abundance of genus *Fusobacterium* was significantly decreased in the C-3102 group at 12 and 24 weeks of treatment compared with the baseline. These data suggested that C-3102 improves BMD by inhibiting bone resorption and modulating gut microbiota in healthy postmenopausal women.**



Studi sull'uomo con Probiotici



La menopausa da un'altra prospettiva

7 Dicembre 2019

JIM Original Article

doi: 10.1111/joim.12805

***Lactobacillus reuteri* reduces bone loss in older women with low bone mineral density: a randomized, placebo-controlled, double-blind, clinical trial**

■ A. G. Nilsson^{1,2}, D. Sundh¹, F. Bäckhed^{3,4} & M. Lorentzon^{1,5} 

J Intern Med. 2018 Sep;284(3):307-317. doi: 10.1111/joim.12805. Epub 2018 Jul 22.

Abstract

BACKGROUND: The importance of the gut microbiome for bone metabolism in mice has recently been demonstrated, but no studies are available in humans. *Lactobacillus reuteri* ATCCPTA 6475 (*L. reuteri* 6475) has been reported to increase bone mineral density (BMD) in mice but its effect on the human skeleton is unknown. The objective of this trial was to investigate if *L. reuteri* 6475 affects bone loss in older women with low BMD.

METHODS: In this double-blind, placebo-controlled study, women from the population who were 75 to 80 years old and had low BMD were randomized to orally receive 10^{10} colony-forming units of *L. reuteri* 6475 daily or placebo. The predefined primary end-point was relative change after 12 months in tibia total volumetric BMD (vBMD).

RESULTS: Ninety women were included and 70 completed the study. *L. reuteri* 6475 reduced loss of total vBMD compared to placebo both in the intention-to-treat (ITT) analysis [-0.83% (95% confidence interval [CI], -1.47 to -0.19%) vs. -1.85% (95% CI, -2.64 to -1.07%); mean difference 1.02% (95% CI, 0.02-2.03)] and per protocol analysis [-0.93% (95% CI, -1.45 to -0.40) vs. -1.86% (95% CI, -2.35 to -1.36); mean difference 0.93% (95% CI, 0.21-1.65)]. In general, similar but smaller effects were observed in the secondary bone variable outcomes, but these differences did not reach statistical significance in the ITT population. Adverse events did not differ between groups.

CONCLUSIONS: Supplementation with *L. reuteri* 6475 should be further explored as a novel approach to prevent age-associated bone loss and osteoporosis.



Conclusioni



La menopausa da un'altra prospettiva

7 Dicembre 2019

L'Osteoporosi influenza profondamente la qualità di vita dei pazienti pertanto è cruciale continuare a sviluppare strategie efficaci sia per prevenire che per trattare questa patologia. Gli effetti dei prebiotici e la supplementazione con probiotici suggeriscono che la loro assunzione potrebbe essere un'alternativa sicura ed efficace per prevenire la perdita di massa ossea in varie condizioni come ad esempio la menopausa.

Grazie