

La complessa (e sconosciuta) interazione tra vitamina D e microbiota intestinale

VITAMIN D

UpDates

2022;5(4):136-141

<https://doi.org/10.30455/2611-2876-2022-7>

Giorgio Carlino¹, Rachele Ciccocioppo²

¹ Unità di Endoscopia Digestiva Chirurgica,

Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma;

² Unità Operativa di Gastroenterologia, Dipartimento di Medicina,

AOUI Policlinico "G.B. Rossi", Università degli Studi di Verona

Riassunto

Nei Paesi industrializzati e in quelli in via di sviluppo stiamo assistendo a un critico aumento delle malattie infiammatorie croniche che hanno diversi organi come bersaglio e colpiscono soprattutto la popolazione in età produttiva. È implicito, quindi, che fattori ambientali quali la modalità del parto e dell'allattamento, l'alimentazione, l'inquinamento, gli additivi, i farmaci, il fumo, per citarne alcuni, giocano un ruolo importante sia nel determinismo che nel mantenimento del danno d'organo. La principale via attraverso cui tali fattori esplicano la loro azione è il microbiota intestinale, un complesso e cangiante ecosistema vivente che alberga nel tubo digerente e che svolge funzioni fondamentali per l'omeostasi non solo intestinale, ma dell'intero organismo umano. Parallelamente, negli ultimi anni, stanno emergendo gli effetti extra-scheletrici della vitamina D, soprattutto quelli coinvolti nel mantenimento della tolleranza immunologica e della barriera intestinale. Inoltre, gran parte della vitamina D circolante deriva dalla dieta e quindi deve essere assorbita a livello intestinale. Appare plausibile, pertanto, l'ipotesi di un'interazione tra vitamina D e microbiota intestinale, soprattutto in caso di alterazioni qualitative/quantitative di quest'ultimo, nonché dei possibili effetti della supplementazione di vitamina D sulla composizione del microbiota stesso. Questi i temi sviluppati nel presente articolo.

INTRODUZIONE

Quando si parla di vitamina D, o *calciferolo*, si fa riferimento a una famiglia di composti lipidici di derivazione steroidea indispensabili per l'organismo umano, i cui livelli sierici raccomandati sono > 30 ng/mL¹. Il fabbisogno quotidiano viene soddisfatto sia attraverso l'esposizione solare sia attraverso la dieta. Nel primo caso, il 7-deidrocolesterolo presente nella cute viene trasformato in vitamina D₃ (*coleciferolo*) attraverso una reazione fotochimica, nel secondo caso la vitamina viene assunta attraverso alimenti di derivazione sia animale (D₃, *coleciferolo*) quali latte e derivati, sia vegetale (D₂, *ergocalciferolo*) quali funghi freschi o essiccati¹. Queste ultime forme, strutturalmente differenti per le caratteristiche della catena laterale legata allo sterolo ma funzionalmente simili,

necessitano di essere emulsionate e incorporate nelle micelle a opera della lecitina e dei sali biliari per poter essere assorbite a livello intestinale. Qui, attraversano la membrana apicale degli enterociti sia attraverso un meccanismo di diffusione passiva, sia attraverso specifici trasportatori proteici (Niemann-Pick C1-Like 1, recettore Scavenger di classe B tipo 1, CD36, trasportatore ATP-Binding Cassette A1)². Una volta all'interno dell'enterocita la vitamina D viene incorporata nei chilomicroni che superando la membrana basale raggiungono la circolazione linfatica. La vitamina D, sia essa prodotta a livello cutaneo o assunta attraverso la dieta, è biologicamente inattiva ed è, pertanto, considerata un pro-ormone. Per divenire attiva, necessita di una doppia idrossilazione operata dapprima in posizione 25 a livello epatico

Corrispondenza

Rachele Ciccocioppo

rachele.ciccocioppo@univr.it

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Carlino G, Ciccocioppo R. La complessa (e sconosciuta) interazione tra vitamina D e microbiota intestinale. *Vitamin D – Updates* 2022;5(4):136-141. <https://doi.org/10.30455/2611-2876-2022-7>

© Copyright by Pacini Editore srl



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

dall'enzima vitamina D-25-idrossilasi e, successivamente, in posizione 1 a livello renale dall'enzima vitamina D-1 α -idrossilasi, dando origine alla forma 1,25(OH)₂D (calcitriolo)¹.

Da quanto premesso si evince come qualunque perturbazione a carico del tubo digerente, inteso non tanto anatomicamente come strato mucosale, quanto funzionalmente come barriera intestinale, microbiota e sali biliari, possa impattare sulla disponibilità di vitamina D. Inoltre, scarsamente conosciuto è l'effetto che la supplementazione orale di vitamina D ha sul microbiota intestinale. Obiettivo di questo articolo è, pertanto, quello di sintetizzare le attuali conoscenze sull'interazione tra vitamina D e microbiota intestinale dal momento che entrambi svolgono un ruolo preminente nella modulazione del sistema immunitario e nella patogenesi di molte malattie infiammatorie croniche.

IL MICROBIOTA INTESTINALE

Alla nascita, il corpo umano viene popolato da una moltitudine di microorganismi, comprendenti batteri, miceti, virus, fagi e archea, noti collettivamente con il termine di microbiota. Il tubo digerente, con la sua superficie di circa 400 m², ospita la più abbondante e diversificata comunità microbica del nostro organismo, comprendente più di 100 trilioni di microorganismi³ codificanti più di 3 milioni di geni a loro volta responsabili della sintesi di migliaia di metaboliti⁴. Questo ecosistema è responsabile di funzioni fondamentali per l'omeostasi del nostro organismo quali la resistenza alla colonizzazione da parte di microorganismi patogeni, il mantenimento dell'integrità della barriera intestinale e del turnover epiteliale, la sintesi e l'assorbimento di nutrienti e metaboliti (vitamine, aminoacidi, lipidi, sali biliari, acidi grassi a catena corta), nonché lo sviluppo e la modulazione del sistema immunitario periferico e la regolazione dello stato nutrizionale³. Grazie alla possibilità di identificare le regioni iper-variabili della subunità 16S dell'rRNA batterico⁵, la popolazione microbica meglio conosciuta è quella batterica che viene classificata in base al livello tassonomico in phyla, classi, ordini, famiglie, generi, specie⁴. Gli studi volti alla sua caratterizzazione qualitativa/quantitativa hanno messo in evidenza come la composizione si modifichi a seconda del tratto del tubo digerente (Fig. 1), essendo influenzata da

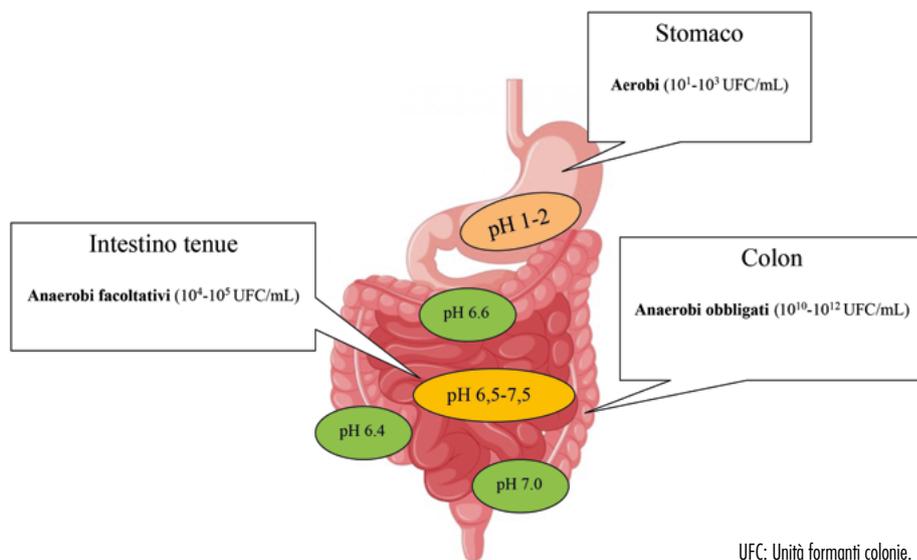


FIGURA 1.

La composizione qualitativa/quantitativa del microbiota intestinale cambia nei diversi tratti del tubo digerente in funzione di variabili quali il pH, la tensione parziale di ossigeno, la motilità intestinale. Alterazioni dei suddetti fattori conseguono a condizioni quali ipochilia gastrica, dismotilità intestinale, presenza di anse cieche e modifiche della valvola ileo-ciecale e favoriscono la sovraccrescita batterica del tenue per via discendente o ascendente.

fattori intrinseci (ad esempio il pH, la tensione di ossigeno, la motilità intestinale) ed estrinseci (la modalità di nascita, il tipo di allattamento, la dieta, l'ambiente rurale o cittadino, il numero dei componenti il nucleo familiare, l'attività fisica, l'esposizione a xenobiotici)^{3,4}. Benché ciascun individuo sviluppi un microbiota peculiare, numerosi studi hanno permesso di identificare il profilo di un microbiota "sano" (stato di eubiosi) caratterizzato da un'abbondanza relativa dei phyla *Bacteroidetes* (in particolare i generi *Bacteroides* e *Prevotella*) e *Firmicutes* (in particolare i generi *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus* e *Fecalibacterium*), ma, soprattutto, dotato di ricchezza (*richness*) e diversità (*diversity*)^{3,4}. Di contro, tutte quelle condizioni caratterizzate da una perturbazione di questo stato prendono il nome di "disbiosi". Vista la grande capacità del microbiota intestinale di influenzare l'omeostasi dell'organismo umano, non sorprende che uno stato di disbiosi sia stato identificato in diverse condizioni patologiche sia intestinali, come la sindrome dell'intestino irritabile (IBS), le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI), la malattia celiaca, sia extra-intestinali, come l'obesità e la sindrome metabolica, le malattie reumatiche, la psoriasi, la malattia di Al-

zheimer e di Parkinson, per citarne alcune^{3,4}. A oggi, tuttavia, non è del tutto chiaro se le alterazioni del microbiota intestinale siano la causa e/o la conseguenza delle condizioni patologiche e, soprattutto, quali siano i meccanismi attraverso cui il microbiota influenzi il determinismo e il mantenimento dello stato patologico. A tal proposito, considerando il ruolo immunomodulante della vitamina D, non possiamo escludere che l'influenza del microbiota nella patogenesi di molte condizioni infiammatorie croniche avvenga, per lo meno in parte, attraverso un'alterata disponibilità della vitamina D stessa e/o che quest'ultima possa indurre modificazioni qualitative/quantitative della composizione del microbiota.

EFFETTI DELLA VITAMINA D SUL MICROBIOTA

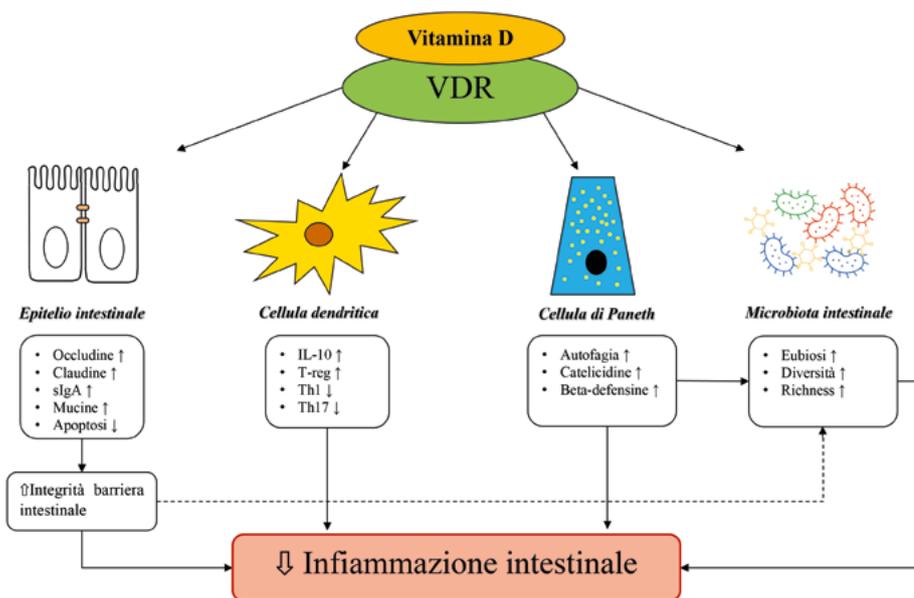
Una messe crescente di studi ha valutato gli effetti della vitamina D sul microbiota intestinale soprattutto nel campo delle MICI, condizioni multifattoriali in cui la disbiosi gioca un ruolo di primo piano nell'innescare e nel mantenimento delle lesioni⁶. Al contempo, il riscontro di bassi livelli di vitamina D in pazienti affetti da queste condizioni e, soprattutto, l'associazione dei livelli sierici con l'attività di malattia, il rischio di recidiva, la

risposta e/o il fallimento alle terapie ^{7,8} ha determinato un crescente interesse sul possibile ruolo della vitamina D nella patogenesi delle MICI. Evidenze scientifiche, derivate principalmente da modelli sperimentali suggeriscono da una parte che modifiche epigenetiche indotte dall'infiammazione intestinale possano ridurre l'espressione del gene codificante il recettore nucleare della vitamina D (VDR) ⁹ e, dall'altra, che la via di segnale vitamina D/VDR possa regolare diversi fattori coinvolti nell'infiammazione intestinale ^{7,10}. In particolare, la vitamina D sembrerebbe influenzare l'integrità della barriera intestinale modulando l'espressione di componenti delle giunzioni strette e aderenti ⁷ e favorendo il rilascio di peptidi antimicrobici (catelicidine, beta-defensine) da parte delle cellule di Paneth ¹¹ e di mucine, esercitando un effetto immunomodulante sia inibendo il rilascio di citochine pro-infiammatorie, sia favorendo il rilascio di quelle antinfiammatorie e l'induzione di linfociti T regolatori ^{7,10,11} (Fig. 2). Per quanto riguarda gli effetti sul microbiota intestinale, la supplementazione di vitamina D in una piccola coorte di soggetti affetti da colite ulcerosa ha determinato una riduzione del *Ruminococcus gnavus*, anche se non ha indotto modificazioni dell' α -diversità (indice della diversità batterica all'interno di un campio-

ne) ¹², mentre in pazienti affetti da malattia di Crohn, ma non in soggetti di controllo, ha determinato un incremento relativo di batteri eubiotici quali, *Alistipes*, *Parabacteroides*, *Roseburia* e *Faecalibacterium* ¹³. L'assenza di modificazioni del microbiota fecale a seguito di supplementazione di vitamina D in soggetti sani è stata confermata in uno studio ¹⁴, ma non in altri ove, per contro, si evidenziava un aumento degli indici di eubiosi quali l' α - e la β -diversità (indice della diversità batterica tra diversi campioni), un incremento del rapporto tra *Bacteroides* e *Firmicutes*, così come di ceppi ad azione protettiva come *Akkermansia muciniphila* ^{15,16}. Una possibile spiegazione a tale apparente discrepanza risiede nella capacità della vitamina D di influenzare soprattutto il microbiota adeso alla mucosa intestinale e, quindi, valutato attraverso il campionamento biptico endoscopico, più che quello luminale valutato attraverso il campionamento fecale. In particolare, i maggiori effetti avverrebbero a livello del tratto intestinale superiore ove, dopo 8 settimane di supplementazione, sono stati riscontrati un decremento di patogeni opportunisti (come le specie *Pseudomonas*, *Escherichia*, *Shigella*) e un aumento della *richness* ¹⁷. Tali evidenze hanno spinto a indagare su un potenziale ruolo della vitamina D anche

nella IBS (*Inflammatory Bowel Disease* - sindrome dell'intestino irritabile). Quest'ultima è una condizione cronica che affligge almeno il 10% della popolazione mondiale, caratterizzata da sintomi dolore/discomfort addominale, meteorismo intestinale e alterazioni dell'alvo in senso prevalentemente stitico e/o diarroico ¹⁸. La sua eziopatogenesi vede coinvolti fattori che influenzano il funzionamento dell'asse cervello-intestino e che includono un'alterata permeabilità intestinale e una disbiosi ^{18,19}. Inoltre, è stata spesso evidenziata una carenza vitaminica in tale condizione, probabilmente legata a modifiche del regime alimentare, prima fra tutte l'esclusione di latte e latticini, nonché un miglioramento della qualità della vita e dei sintomi intestinali a seguito di opportuna supplementazione ¹⁹. Tuttavia, la scarsità degli studi clinici, la diversità del loro disegno, l'eterogeneità dei soggetti arruolati, e la mancata considerazione di fattori confondenti quali, ad esempio l'esposizione solare e la dieta, non consentono di stabilire il ruolo giocato dalla vitamina D nell'IBS e, soprattutto, se questo è in parte mediato da alterazioni del microbiota intestinale.

La disbiosi intestinale appare coinvolta anche nella patogenesi della malattia da fegato grasso associata alla sindrome metabolica ²⁰, la principale causa di epatopatia cronica nel mondo occidentale, nonché condizione associata a maggior rischio di deficit di vitamina D ²¹. In particolare, la supplementazione di vitamina D in questa patologia sembrerebbe contrastare la fibrogenesi conseguente all'attivazione della via del fattore di crescita trasformante- β nelle cellule stellate ²², e migliorare alcuni parametri laboratoristici, quali il tasso delle transaminasi, dei trigliceridi, della glicemia a digiuno e della insulinemia ²³. Pur tuttavia, rimane ancora inesplorato il possibile effetto della supplementazione vitaminica sul microbiota intestinale in questo specifico setting clinico. Sempre nell'ambito della sindrome metabolica, studi *in vivo* sia su modelli animali che sull'uomo suggeriscono un ruolo del microbiota intestinale nella patogenesi dell'obesità. A tal proposito, lapalissiana è la dimostrazione che il trapianto di microbiota di soggetti obesi causa obesità nell'animale da esperimento ⁴. Inoltre, un aumentato rapporto *Firmicutes/Bacteroidetes*, elevati livelli di *Ruminococcaceae* e *Lactobacillus* e ridotti di *Bacteroidaceae*, *Bacteroides* e *Bifidobacterium vulgatus* sem-



IL: Interleuchina; sIgA: Immunoglobulina A secretorie; T-reg: linfociti T regolatori; Th: linfociti T helper; VDR: Recettore vitamina D.

FIGURA 2.

Effetti della vitamina D sull'ecosistema intestinale: vedere testo.

brerebbero associati a obesità⁴. Di nota, l'evidenza che la supplementazione di vitamina D, ma non il placebo, ha determinato un aumento dei generi *Lachnospira* e *Coproccoccus* (ritenuti associati a uno stato di salute) e una riduzione dei generi *Blautia* e *Ruminococcus* (relativamente abbondanti in condizioni infiammatorie e dismetaboliche), in una coorte di soggetti con sovrappeso corporeo e/o obesità (indice di massa corporea ≥ 25 kg/m²)²⁴.

Anche l'invecchiamento rappresenta una condizione frequentemente associata sia a deficit di vitamina D²⁵ che a variazioni nella composizione del microbiota intestinale⁴. Uno studio *cross-sectional*, multicentrico, in cui sono stati arruolati 567 anziani americani non residenti in comunità protette, ha evidenziato come più alte concentrazioni sieriche di *calcitriolo* fossero associate a maggiori α - e β -diversità²⁶. Inoltre, i livelli sierici di *calcitriolo* risultavano correlare positivamente con microrganismi appartenenti soprattutto al phylum *Firmicutes*²⁶, produttori di butirrato, un acido grasso a catena corta con noti effetti benefici sull'omeostasi intestinale^{3,4}.

Infine, in un elegante studio randomizzato, doppio cieco condotto su 41 soggetti affetti da fibrosi cistica, una malattia cronica geneticamente determinata che causa ispessimento delle secrezioni soprattutto a livello polmonare, cutaneo e dell'apparato digerente (in particolare il pancreas) a causa della perdita di funzione della proteina CFTR (*Regolatore della Conduttanza Transmembrana della Fibrosi Cistica*), un canale ionico che regola il flusso di ioni cloruri, e quindi di acqua, a livello delle cellule epiteliali, è risultata evidente una abbondanza relativa della classe *Bacteroida* nei soggetti con normali livelli di vitamina D, laddove in coloro con bassi livelli di vitamina D si osservava una abbondanza relativa di *Gammaproteobacteria*, classe di batteri gram-negativi comprendenti patogeni quali *Yersinia Pestis*, *Vibrio Cholera*, *E. coli* e *Pseudomonas aeruginosa*, quest'ultimo spesso responsabile di infezioni polmonari in tali pazienti²⁷. Inoltre, la successiva supplementazione di vitamina D con normalizzazione dei livelli sierici determinava un aumento relativo del genere *Lactococcus* e una riduzione del genere *Veillonella* (famiglia *Erysipelotrichaceae*), il cui riscontro nei campioni di lavaggio broncoalveolare è stato associato a uno stato infiammatorio subclinico²⁷.

EFFETTI DEL MICROBIOTA SULLA VITAMINA D

Consideriamo ora le conseguenze che modificazioni quali-quantitative del microbiota intestinale o la somministrazione di probiotici possono avere sull'assorbimento e quindi sulla disponibilità della vitamina D. Un chiaro esempio è fornito dalla contaminazione batterica dell'intestino tenue in cui, a causa della presenza di uno o più fattori predisponenti quali l'ipochilia gastrica (da terapia cronica con prazoli, da gastrite atrofica, da interventi chirurgici), le alterazioni della motilità (soprattutto in corso di diabete, malattie autoimmuni sistemiche come la sclerodermia, diverticolosi, stenosi, bypass intestinali) e della valvola ileo-ciecale (da malattia di Crohn o interventi chirurgici), si verifica una sovraccrescita/contaminazione della flora intestinale per via discendente o ascendente, rispettivamente²⁸. Soprattutto in quest'ultimo caso, la contaminazione del tenue da parte di batteri anaerobi e Gram-determina la scomposizione delle micelle con malassorbimento delle vitamine liposolubili, compresa la vitamina D. Ne consegue un quadro clinico caratterizzato non solo da meteorismo intestinale e diarrea ma, a lungo andare, anche da osteoporosi, e anemia/neuropatie periferiche da deficit di vitamina B₁₂²⁸. La scomposizione delle micelle, inoltre, altera il circolo enteroepatico dei sali biliari che, giungendo nel colon in maggiori quantità, determinano l'insorgenza di diarrea definita "coleretica" e legata all'aumentata produzione intracellulare di AMP e GMP ciclici che, a loro volta, aumentano la secrezione attiva di acqua ed elettroliti. Infine, la flora microbica può anche danneggiare la porzione apicale degli enterociti con perdita/riduzione del patrimonio enzimatico, compresa la lattasi, e conseguente sviluppo di sintomi da intolleranza al lattosio. Per quanto riguarda la possibilità che probiotici (definiti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come organismi vivi in grado di esercitare effetti benefici) possano influenzare il tasso di vitamina D circolante, riportiamo le poche evidenze presenti in letteratura. In un'analisi post-hoc di uno studio clinico randomizzato controllato, la somministrazione del probiotico *Lactobacillus reuteri* NCIMB 30242 BSH-attivo (esprime l'enzima idrolasi dei sali biliari [BSH] responsabile della loro deconiugazione²⁹, con conseguente ridotta capacità di formare micelle) per 9 settimane a soggetti dislipidemicici ha determinato un incremento statistica-

mente significativo dei livelli di vitamina D circolante rispetto a coloro che avevano assunto placebo; di nota il fatto che l'effetto era selettivo sulla vitamina D ma non sulle altre vitamine liposolubili³⁰. Inoltre, in studi clinici condotti su pazienti sottoposti a interventi di chirurgia bariatrica (bypass gastrico con singola anastomosi o con ricostruzione con ansa Roux-en-Y) la somministrazione di probiotici (tra cui l'associazione di *Lactobacillus acidophilus* NCFM e *Bifidobacterium lactis* Bi-07) fino a 3 mesi dopo l'intervento, determinava un incremento dei livelli sierici della vitamina D^{31,32}. Tra le possibili spiegazioni, gli autori ipotizzano un aumento dell'assorbimento della vitamina D grazie all'acidificazione del contenuto intestinale secondaria alla sintesi di acido lattico, la stimolazione dell'enzima vitamina D-25-idrossilasi e/o un aumento della sintesi del 7-deidrocolesterolo³⁰.

Degna di nota, infine, è la possibile interazione funzionale tra microbiota residente e/o probiotici e il VDR. In modelli animali di colite, infatti, l'azione antiinfiammatoria del butirrato potrebbe essere connessa all'aumentata espressione genica del VDR indotta dallo stesso composto^{7,33}.

EFFETTI DEL MICROBIOTA SULL'ASSORBIMENTO DI LATTOSIO

Il lattosio, il principale zucchero presente nel latte dei mammiferi, è un disaccaride composto da glucosio e galattosio, il cui assorbimento intestinale dipende dalla idrolisi operata dall'enzima lattasi (*beta-galattosidasi*) presente sull'orletto a spazzola degli enterociti. La carenza congenita (condizione molto rara tipica del bambino) o acquisita (condizione molto frequente tipica dell'adulto) di tale enzima determina la mancata digestione del lattosio che, permanendo nel lume intestinale, viene catabolizzato da parte della flora residente con produzione di piccole molecole osmoticamente attive (acidi grassi a catena corta) e gas (anidride carbonica, metano e idrogeno), con conseguente sviluppo dei sintomi da intolleranza quali diarrea, meteorismo intestinale e crampi addominali³⁴. In particolare, la carenza acquisita può essere primaria, quindi legata a un deficit geneticamente determinato che colpisce circa due terzi della popolazione adulta caucasica, o secondaria a enteropatie quali la malattia celiaca, la malattia di Crohn, da farmaci, da radiazioni, per citare le più frequenti, ma anche alla contaminazione batterica

del tenue a causa della già citata capacità dei batteri di danneggiare l'orletto a spazzola degli enterociti ove risiede l'attività disaccaridasi. È noto che l'insorgenza dei disturbi legati all'ingestione di latte e derivati induce il soggetto a evitarli, con importanti ripercussioni nutrizionali, metaboliche e immunologiche dovute soprattutto alla conseguente carenza di vitamina D³⁴. Alcune di queste ripercussioni sono secondarie a modificazioni quali-quantitative del microbiota intestinale che verrebbe a essere depauperato della quota di Lattobacilli con conseguente perdita del loro importante ruolo immunomodulante. Di nota anche il fatto che lo sviluppo dei sintomi da intolleranza al lattosio dipenda non solo dalla quantità di alimento ingerita, ma anche dalla capacità del microbiota dell'individuo di scindere il disaccaride^{34,35}. A oggi, i ceppi con attività lattasica riconosciuta comprendono *Bacteroides/Prevotella*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium rectale/Clostridium coccoi-des*³⁶. Pertanto, una possibile strategia terapeutica è rappresentata dal ricorso a probiotici, come dimostrato in alcuni studi in cui l'assunzione di *Lactobacillus casei Shirota* e di *Bifidobacterium breve Yakult* per 4 settimane³⁷ o di *Lactobacillus reuteri* per 10 giorni³⁸ ha determinato una riduzione dei sintomi da intolleranza e dei valori del breath test al lattosio. Degna di nota, infine, è l'evidenza che l'assunzione di latte in soggetti con deficit di lattasi sia associata a un aumento dei livelli di acido indolepropionico, un metabolita del triptofano prodotto dal microbiota intestinale, in particolare dal *Bifidobacterium*, e inversamente associato al rischio di sviluppare diabete mellito tipo 2³⁹.

CONCLUSIONI

Gli studi riportano che la vitamina D potrebbe avere un ruolo fisiologico nella modulazione del microbiota intestinale, e che alcuni suoi effetti immunoregolatori sono legati proprio all'interazione con quest'ultimo. Tuttavia, la complessità dell'universo rappresentato dal microbiota intestinale e gli attuali limitati mezzi a nostra disposizione per esplorarlo rendono difficile comprendere a pieno il suo possibile ruolo nei vari scenari clinici e, di conseguenza, le eventuali strategie preventivo-terapeutiche. Si raccomanda, pertanto, di supplementare i soggetti con carenza di vitamina D o a rischio di carenza, poiché lo stato carenziale prolungato nel tempo, potrebbe com-

porre un'alterazione non solo dell'omeostasi osteo-metabolica, ma anche nutrizionale e immunologica.

Bibliografia

- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-281. <https://doi.org/10.1056/NEJMra070553>
- Silva MC, Furlanetto TW. Intestinal absorption of vitamin D: a systematic review. *Nutr Rev* 2018;76:60-76. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nux034>
- Hou K, Wu ZX, Chen, XY, et al. Microbiota in health and diseases. *Sig Transduct Target Ther* 2022;7:135. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00974-4>
- Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, et al. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms* 2019;7:14. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014>
- Takahashi S, Tomita J, Nishioka K, et al. Development of a prokaryotic universal primer for simultaneous analysis of Bacteria and Archaea using next-generation sequencing. *PLoS ONE* 2014;9:e105592. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105592>
- Nishida A, Inoue R, Inatomi O, et al. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol* 2018;11:1-10. <https://doi.org/10.1007/s12328-017-0813-5>
- Vernia F, Valvano M, Longo S, et al. Vitamin D in inflammatory bowel diseases. Mechanisms of action and therapeutic implications. *Nutrients* 2022;14:269. <https://doi.org/10.3390/nu14020269>
- Cusato J, Bertani L, Antonucci M, et al. Vitamin D-Related genetics as predictive biomarker of clinical remission in adalimumab-treated patients affected by Crohn's disease: a pilot study. *Pharmaceuticals* 2021;14:1230. <https://doi.org/10.3390/ph14121230>
- Kosinsky RL, Zerche M, Kutschat AP, et al. RNF20 and RNF40 regulate vitamin D receptor-dependent signaling in inflammatory bowel disease. *Cell Death Differ* 2021;28:3161-3175. <https://doi.org/10.1038/s41418-021-00808-w>
- Wellington VNA, Sundaram VL, Singh S, et al. Dietary supplementation with vitamin D, fish oil or resveratrol modulates the gut microbiome in inflammatory bowel disease. *Int J Mol Sci* 2022;23:206. <https://doi.org/10.3390/ijms23010206>
- White JH. Emerging roles of vitamin D-induced antimicrobial peptides in antiviral innate immunity. *Nutrients* 2022;14:284. <https://doi.org/10.3390/nu14020284>
- Garg M, Hendy P, Ding JN, et al. The effect of vitamin D on intestinal inflammation and faecal microbiota in patients with ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2018;12:963-972. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/ijy052>
- Schäffler H, Herlemann DP, Klinitzke P, et al. Vitamin D administration leads to a shift of the intestinal bacterial composition in Crohn's disease patients, but not in healthy controls. *J Dig Dis* 2018;19:225-234. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12591>
- Shieh A, Lee SM, Lagishetty V, et al. Pilot trial of vitamin D₃ and calcifediol in healthy vitamin d deficient adults: does it change the fecal microbiome? *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106:3464-3476. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab573>
- Singh P, Rawat A, Alwakeel M, et al. The potential role of vitamin D supplementation as a gut microbiota modifier in healthy individuals. *Sci Rep* 2020;10:21641. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77806-4>
- Charoenngam N, Shirvani A, Kalajian TA, et al. The Effect of various doses of oral vitamin D₃ supplementation on gut microbiota in healthy adults: a randomized, double-blinded, dose-response study. *Anticancer Res* 2020;40:551-556. <https://doi.org/10.21873/anticancer.13984>
- Bashir M, Priel B, Tauschmann M, et al. Effects of high doses of vitamin D₃ on mucosa-associated gut microbiome vary between regions of the human gastrointestinal tract. *Eur J Nutr* 2016;55:1479-1489. <https://doi.org/10.1007/s00394-015-0966-2>
- Ford AC, Lacy BE, Talley NJ. Irritable bowel syndrome. *N Engl J Med* 2017;376:2566-2578. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1607547>
- Matthews SW, Heitkemper MM, Kamp K. Early evidence indicates vitamin D improves symptoms of irritable bowel syndrome: nursing implications and future research opportunities. *Gastroenterol Nurs* 2021;44:426-436. <https://doi.org/10.1097/SGA.0000000000000634>
- Wieland A, Frank DN, Harnke B, et al. Systematic review: microbial dysbiosis and nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment*

- Pharmacol Ther 2015;42:1051-1063. <https://doi.org/10.1111/apt.13376>
- ²¹ Eliades M, Spyrou E, Agrawal N, et al. Meta-analysis: vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:246-254. <https://doi.org/10.1111/apt.12377>
- ²² Beilfuss A, Sowa JP, Sydor S, et al. Vitamin D counteracts fibrogenic TGF- β signalling in human hepatic stellate cells both receptor-dependently and independently. *Gut* 2015;64:791-799. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307024>
- ²³ Guo XF, Wang C, Yang T, et al. Vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Funct* 2020;11:7389-7399. <https://doi.org/10.1039/d0fo01095b>
- ²⁴ Naderpoor N, Mousa A, Fernanda Gomez Arango L, et al. Effect of vitamin D supplementation on faecal microbiota: a randomised clinical trial. *Nutrients* 2019;11:2888. <https://doi.org/10.3390/nu11122888>
- ²⁵ Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord* 2017;18:153-165. <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9424-1>
- ²⁶ Thomas RL, Jiang L, Adams JS, et al. Vitamin D metabolites and the gut microbiome in older men. *Nat Commun* 2020;11:5997. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19793-8>
- ²⁷ Kanhere M, He J, Chassaing B, et al. Bolus weekly vitamin D₃ supplementation impacts gut and airway microbiota in adults with cystic fibrosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:564-574. <https://doi.org/10.1210/je.2017-01983>
- ²⁸ Ciccocioppo R, Biagi F, Corazza GR. Malattie del tenue, Alterazioni da agenti biologici: Contaminazione batterica dell'intestino tenue. In: Rugarli C, Caligaris Cappio F, Cappelli G, et al. *Medicina Interna Sistemica*. Milano: EDRA LSWR S.p.A. 2017, pp. 703-705.
- ²⁹ Guzior DV, Quinn RA. Review: microbial transformations of human bile acids. *Microbiome* 2021;9:140. <https://doi.org/10.1186/s40168-021-01101-1>
- ³⁰ Jones ML, Martoni CJ, Prakash S. Oral supplementation with probiotic *L. reuteri* NCIMB 30242 increases mean circulating 25-hydroxyvitamin D: a post hoc analysis of a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:2944-2951. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-4262>
- ³¹ Karbaschian Z, Mokhtari Z, Pazouki A, et al. Probiotic supplementation in morbid obese patients undergoing One Anastomosis Gastric Bypass-Mini Gastric Bypass (OAGB-MGB) surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Obes Surg* 2018;28:2874-2885. <https://doi.org/10.1007/s11695-018-3280-2>
- ³² Ramos MRZ, de Oliveira Carlos L, Wagner NRF, et al. Effects of lactobacillus acidophilus NCFM and Bifidobacterium lactis bi-07 supplementation on nutritional and metabolic parameters in the early postoperative period after roux-en-y gastric bypass: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Obes Surg* 2021;31:2105-2114. <https://doi.org/10.1007/s11695-021-05222-2>
- ³³ Pagnini C, Di Paolo MC, Graziani MG, et al. Probiotics and vitamin D/vitamin D receptor pathway interaction: potential therapeutic implications in inflammatory bowel disease. *Front Pharmacol* 2021;12:747856. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.747856>
- ³⁴ Misselwitz B, Butter M, Verbeke K, et al. Update on lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and clinical management. *Gut* 2019;68:2080-2091. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318404>
- ³⁵ Hertzler SR, Savaiano DA. Colonic adaptation to daily lactose feeding in lactose maldigesters reduces lactose intolerance. *Am J Clin Nutr* 1996;64:232-236. <https://doi.org/10.1093/ajcn/64.2.232>
- ³⁶ Tao He, Marion GP, Roel JV, et al. Identification of bacteria with β -galactosidase activity in faeces from lactase non-persistent subjects. *FEMS Microbiol Ecol* 2005;54:463-469. <https://doi.org/10.1016/j.femsec.2005.06.001>
- ³⁷ Almeida CC, Lorena SL, Pavan CR, et al. Beneficial effects of long-term consumption of a probiotic combination of Lactobacillus casei Shirota and Bifidobacterium breve Yakult may persist after suspension of therapy in lactose-intolerant patients. *Nutr Clin Pract* 2012;27:247-251. <https://doi.org/10.1177/0884533612440289>
- ³⁸ Ojetti V, Gigante G, Gabrielli M, et al. The effect of oral supplementation with lactobacillus reuteri or tilactase in lactose intolerant patients: randomized trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2010;14:163-170.
- ³⁹ Qi Q, Li J, Yu B, et al. Host and gut microbial tryptophan metabolism and type 2 diabetes: an integrative analysis of host genetics, diet, gut microbiome and circulating metabolites in cohort studies. *Gut* 2022;71:1095-1105. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-324053>