

Lunedì 27/1/2014

medicina pratica

Mi spieghi dottore Come ci si accorge di avere il diabete di tipo 2?

Lo specialista

Una malattia silente per anni, che si scopre con gli esami

di ANTONELLA SPARVOLI

LE CAUSE

Il diabete di tipo 2 è una malattia multifattoriale. Il suo gene ereditario favorisce lo sviluppo di insulino-resistenza. In presenza di una predisposizione genetica, la possibilità di sviluppare il diabete dipende da altri fattori di rischio.

1 Nello stomaco il glucosio viene elaborato dagli alimenti.

2 Il glucosio entra nel circolo sanguigno.

3 Il glucosio non entra nelle cellule.

LE DIAGNOSI

Il diabete di tipo 2 viene diagnosticato in modo casuale o per la comparsa di una complicanza (ad esempio il diabete o la cecità).

Spesso il diabete di tipo 2 viene diagnosticato in modo casuale o per la comparsa di una complicanza (ad esempio il diabete o la cecità).

Per diagnosticare la malattia si parla con un semplice questionario che permette di stabilire il rischio, per poi passare all'effettuazione di alcuni esami del sangue (glucosio a digiuno o durante una curva di carico di glucosio).

LA CURA

Il diabete di tipo 2 si controlla con un corretto stile di vita e con i piccoli apparecchi portatili che misurano il livello di glucosio nel sangue.

LA PREVENZIONE

Per diminuire la possibilità di sviluppare il diabete di tipo 2, la fondamentale è avere un corretto stile di vita: un'alimentazione sana e regolare e attività fisica.

LA CHIRURGIA

Il diabete di tipo 2 può svilupparsi in una forma grave, in cui la produzione di insulina è insufficiente. In questi casi, la chirurgia bariatrica può essere una soluzione efficace per controllare il diabete e migliorare la qualità della vita.

LA PREVENZIONE

Per diminuire la possibilità di sviluppare il diabete di tipo 2, la fondamentale è avere un corretto stile di vita: un'alimentazione sana e regolare e attività fisica.

LA CHIRURGIA

Il diabete di tipo 2 può svilupparsi in una forma grave, in cui la produzione di insulina è insufficiente. In questi casi, la chirurgia bariatrica può essere una soluzione efficace per controllare il diabete e migliorare la qualità della vita.

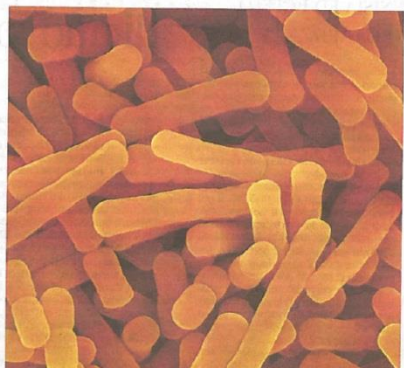
La scoperta Uno studio californiano prova che lo stato dell'intestino influisce direttamente sul cervello

Domani i microbi ci salveranno

Gli organismi microscopici possono combattere le malattie

di MASSIMO PIATTI E LILIANA PALMARINI

Per meglio comprendere la novità e l'importanza di un lavoro appena pubblicato sulla rivista specializzata «Cell» da Sarkis K. Mazmanian e undici collaboratori dell'Istituto di Tecnologia della California, riguardante le interazioni tra microbioma e disturbi cognitivo-comportamentali, occorre fare un passo indietro.



Negli ultimi dieci anni circa, ma ancor più negli ultimissimi tre o quattro, abbiamo assistito a una vera e propria rivoluzione nel mondo della biomedicina. Si tratta dello studio del microbioma, ovvero delle molteplici scoperte sull'identità, la genetica e la distribuzione delle migliaia di miliardi di microrganismi che popolano il nostro corpo. Grazie all'esplosione di potenti tecnologie che consentono di sequenziare qualsiasi materiale genetico di qualsiasi provenienza, ci siamo resi conto che i microbi presenti intorno e dentro di noi sono almeno dieci volte di più, e molto più eterogenei, di quelli che venivano tradizionalmente identificati in coltura. Pullulano batteri, funghi e altri infinitesimi organismi viventi soprattutto nell'intestino (dove vivono mille miliardi di microrganismi per ogni grammo di tessuto), ma anche nel profondo della pelle, nelle mucose, nella congiuntiva, la saliva, gli organi genitali, le vie aeree, giù fino agli infraditi. Un attivo progetto internazionale, lo «Human Microbiome Project Consortium», sovvenzionato dai National Institutes of Health, raccoglie i sempre più numerosi dati e cerca di armonizzare e unificare i protocolli sperimentali.

Per darci un'idea approssimativa della rivoluzione microbiologica, il magnifico di effettuare il sequenziamento sperimentale. Prendiamo il Signor Mario Rossi, nudo in piedi fronte a noi. Ora rimosciamo tutto proprio tu, e le cellule del suo corpo lasciamo intatto l'universo di quei microrganismi che popolano il suo corpo. Ebbene, avremmo ancora di fronte a noi una bruttissima scultura del Signor Mario Rossi. Il numero di tali microrganismi è, infatti, almeno dieci volte più grande del numero di cellule del nostro corpo. Tradizionalmente abbiamo associato i batteri alle malattie infettive, il che non è certo falso, ma sempre più ci rendiamo conto che la nostra salute dipende in modo essenziale dalla pacifica coesistenza con questo universo di microrganismi. Infatti, con raffinate e costose tecniche, in alcuni laboratori, si ottengono tutti completamente privi di ogni microbiota, il che permette di somministrare loro selettivamente in tempi diversi solo popolazioni precise di microrganismi. Ebbene, tali artificiali «purissime» creature hanno assistenza molto precaria. In altre paro-

ni umane diverse, ma anche tra diversi siti corporei nello stesso individuo: le comunità di microbi sulla pelle, nell'intestino e nelle vie aeree sono profondamente diverse nei loro profili. Ebbene, veniamo ora al lavoro appena pubblicato.

Già si sapeva che, negli esseri umani, disturbi dello sviluppo nervoso e comportamentale, tra i quali lo spettro diagnostico dell'autismo, si accompagnano spesso a disturbi gastrointestinali, talora anche gravi. Mazmanian e colleghi hanno voluto vedere più chiaro ed hanno studiato queste correlazioni nel topo. In sostanza, osservando le alterazioni del microbioma gastrointestinale nelle madri e introducendo poi nella prole un batterio presente nell'uomo (chiamato *Bacteroides fragilis*) che modifica la permeabilità e l'ecologia intestinale, hanno ottenuto miglioramenti in preesistenti difetti del comportamento comunicativo, maggiore resistenza allo stress, minori sintomi di ansia e miglior successo in prove di motricità e sensibilità.

L'introduzione di questo microrganismo ha radicalmente alterato varie componenti del metabolismo, grazie alla capacità che questi batteri hanno di produrre sostanze necessarie all'organismo che li ospita.

Altri raffinati esperimenti, con topi sterili e con inserzioni mirate di tali microrganismi, hanno confermato l'impatto che il metabolismo intesti-

Il microbiota è arrivato sui mass media ...

Granada ha attribuito a Raffaello Sanzio un dipinto su tela finora anonimo appartenente a un collezionista privato spagnolo di Cordova. L'opera, intitolata «La piccola Madonna di Foligno» (58,5 per 68,5 centimetri), riproduce l'identica scena della «Madonna di Foligno» di Raffaello ai Musei Vaticani, recentemente esposta a Milano. L'attribuzione si deve, al termine di una complessa indagine durata tre anni, al professore Luis Rodrigo Rodríguez Simón, che ipotizza che il dipinto presente in terra spagnola sia una pittura preparatoria databile al 1507.

Il cervello e sul comportamento di questi studiosi è almeno nel top, un asse cervello che è mediato dal ed ha nette conseguenze che riproducono lo spettro autistici.

Forse, con opportune terapie probiotiche sulla barriera gastro-intestinale potrebbero essere utili per trattare i disturbi dello sviluppo nervoso anche nell'uomo. Mazmanian e colleghi dicono che si tratta di un'idea «trasformativa» (sic), di possibile applicazione e un vasto spettro di disturbi neurologici e comportamentali che coinvolgono l'apparato immunitario e l'intestino, aggiungendo che le terapie basate sul microbioma sono efficaci e hanno il vantaggio di essere prive di rischi.

Come Mazmanian ama dire, «per fortuna, non siamo soli al mondo». I microbi, nostri storici nemici, potrebbero diventare i nostri amici migliori.

...ma la CHIRURGIA NO!

Il diabete di tipo 2 si controlla con un corretto stile di vita e con i piccoli apparecchi portatili che misurano il livello di glucosio nel sangue.



Il diabete di tipo 2 può svilupparsi in una forma grave, in cui la produzione di insulina è insufficiente. In questi casi, la chirurgia bariatrica può essere una soluzione efficace per controllare il diabete e migliorare la qualità della vita.



Microbiota e chirurgia metabolica: una nuova frontiera

Nicola Basso
Padova 7-8 marzo 2014

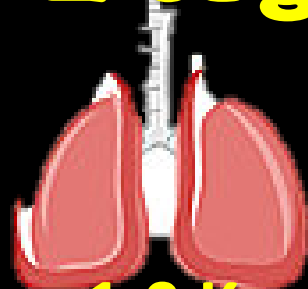


SUPPORT
YOUR
OWN
BACTERIA !

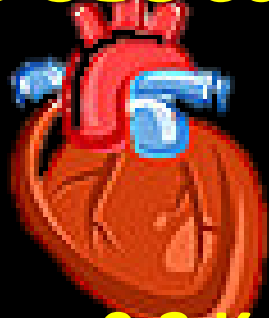


it's the only culture some people have

L'organo microbiota



1.0 Kg



0.3 Kg



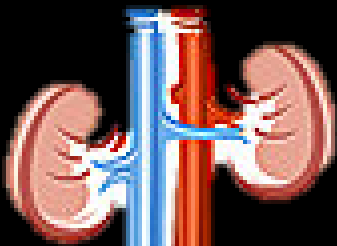
30.000 geni
immodificabili



2.0 Kg



1.4 Kg



0.150Kg



3.000.000 geni
modificabili

1.0 Kg

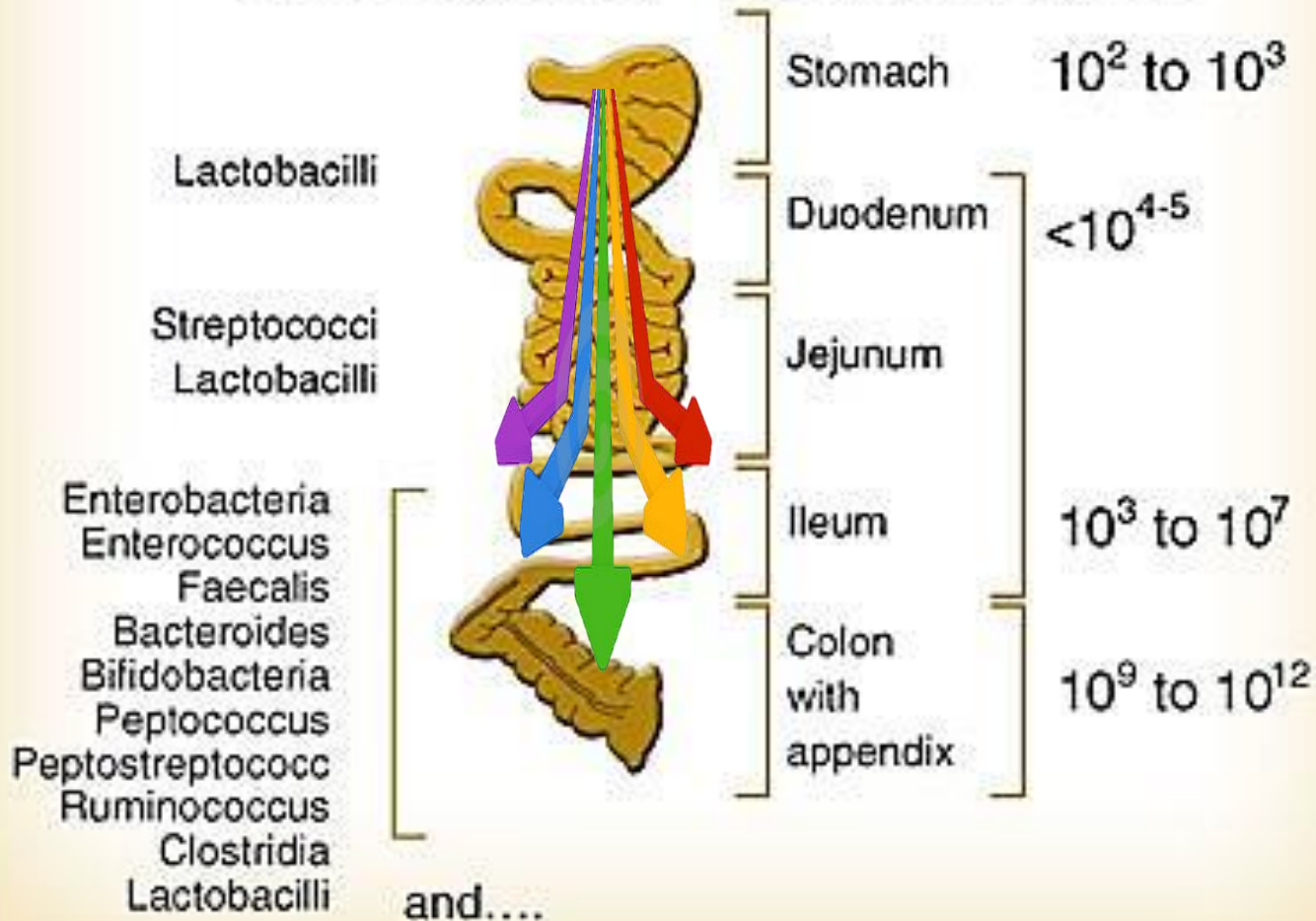


1.0 Kg

INTESTINAL MICROFLORA

La sede del microbiota

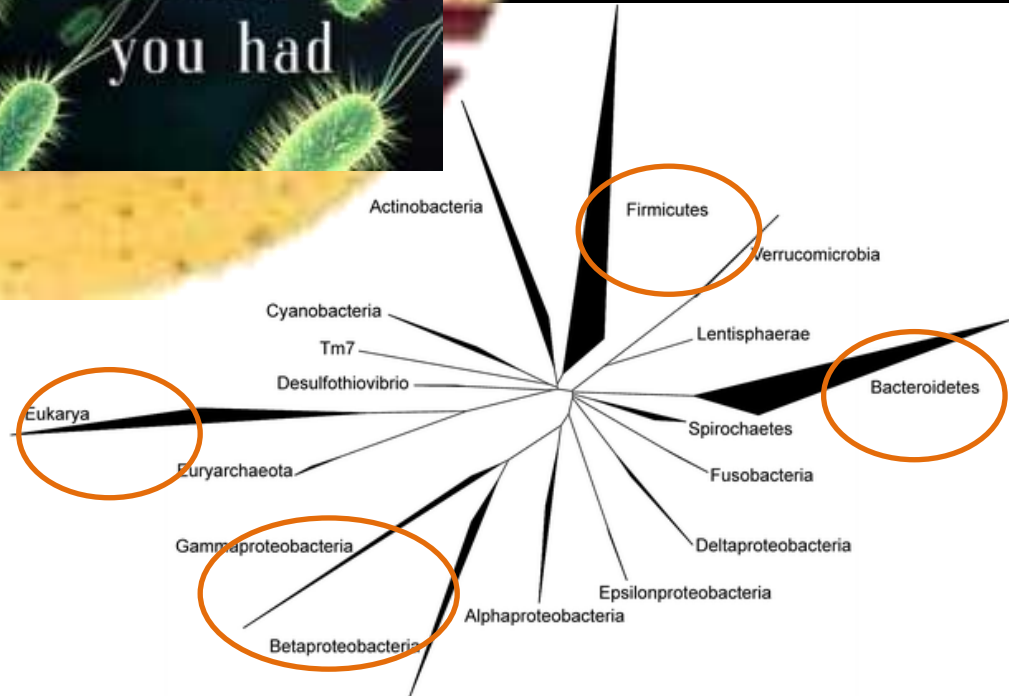
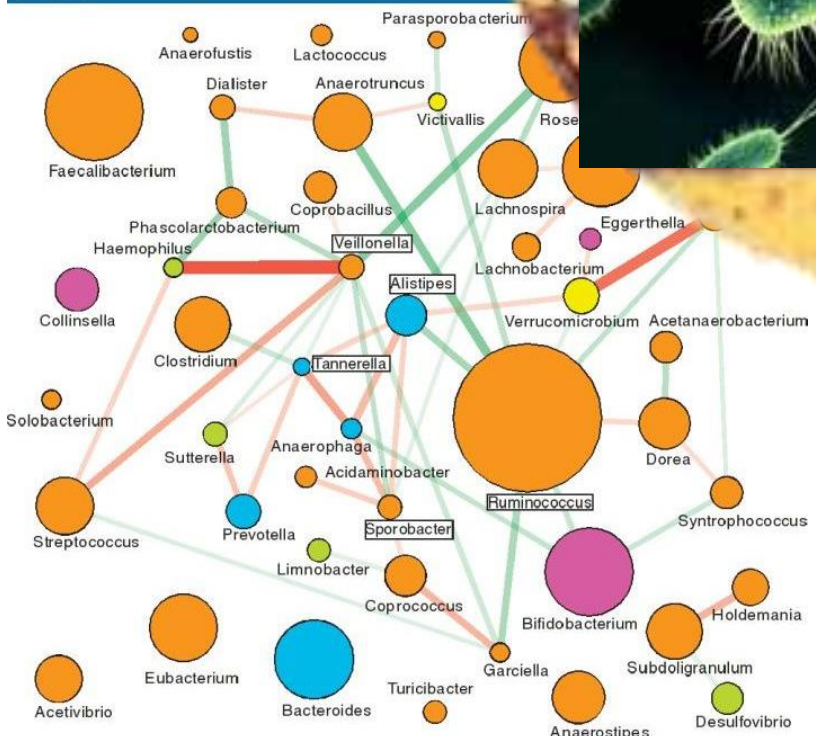
10^{14} micro-organisms, >500 diferentes species



Increasing numbers and diversity of microbiota

Diversity of microbiota

welcome to
GUT

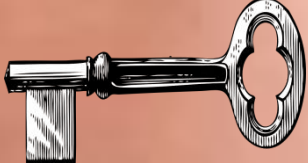


Microbiota

in topo e uomo



Gram+	Firmicutes	60-80%
	Actinobatteri	
Gram-	Bacteroidetes	20%
	Proteobacteria	



**Microbiota:
ce ne sono tanti.**



MICROBIOTA COMPOSITION



Host Genetics



Food



Microbial Exposures



Pharmaceuticals

Factors that Shape the Gut Community

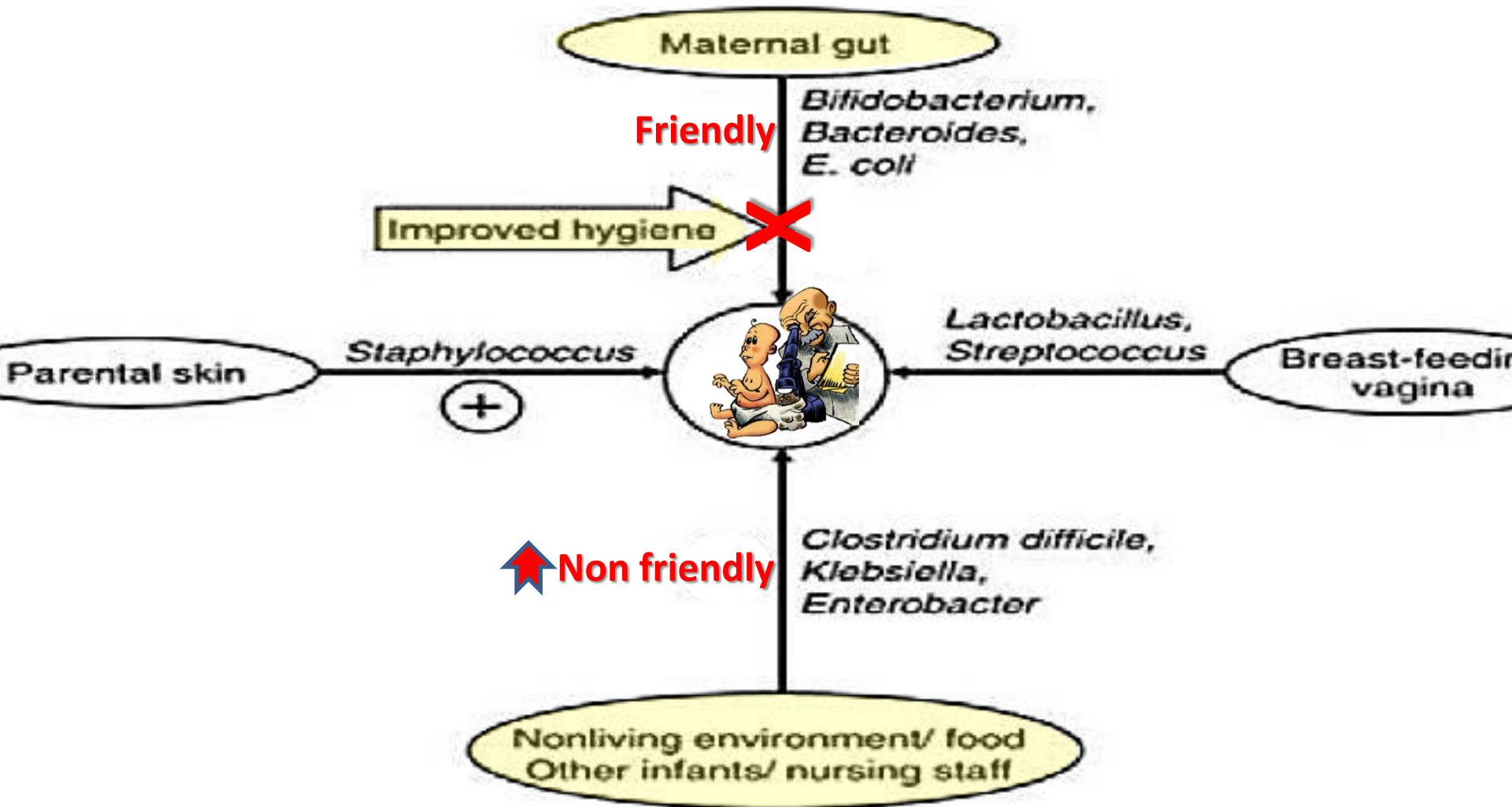


Commensals

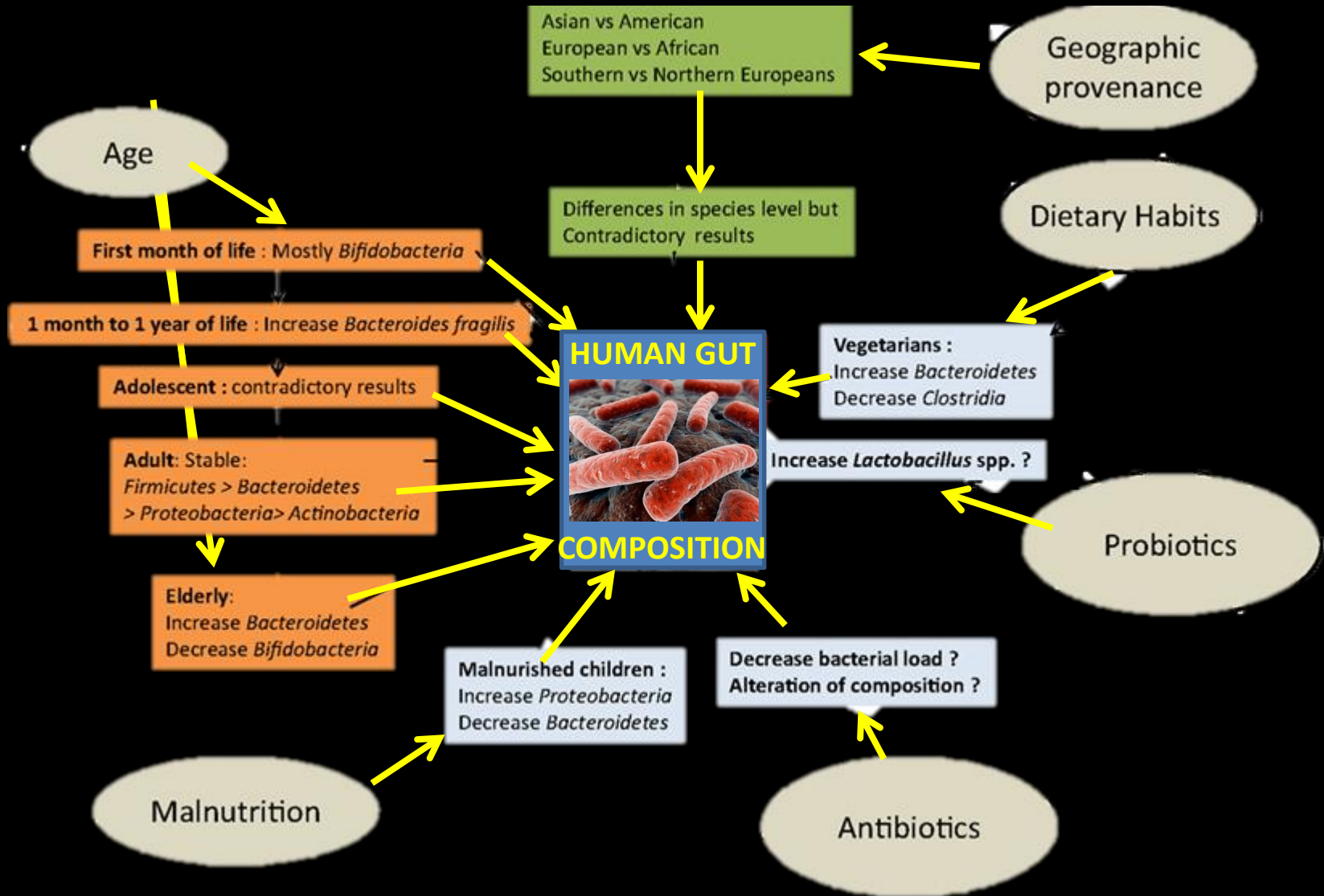


Pathobionts

Initial Colonization



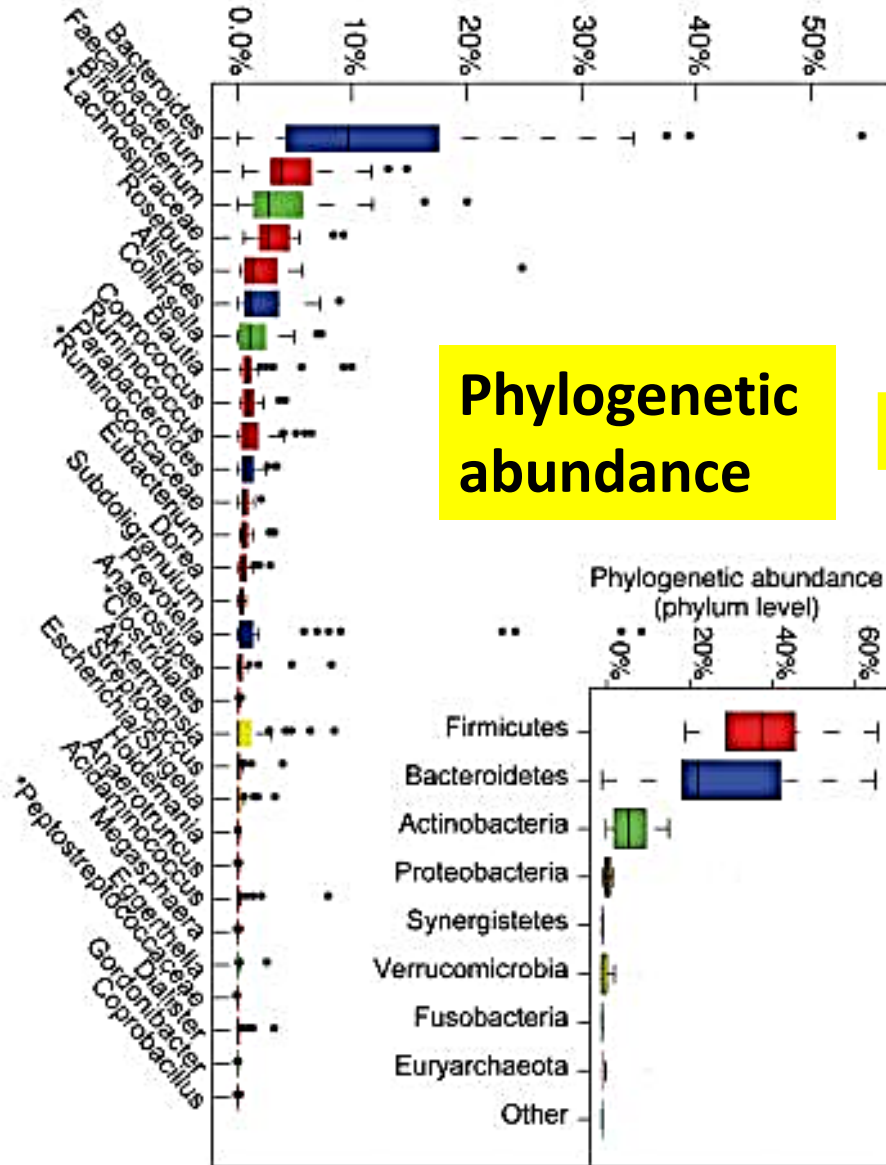
MICROBIOTA COMPOSITION



-Functional diversity analysis-

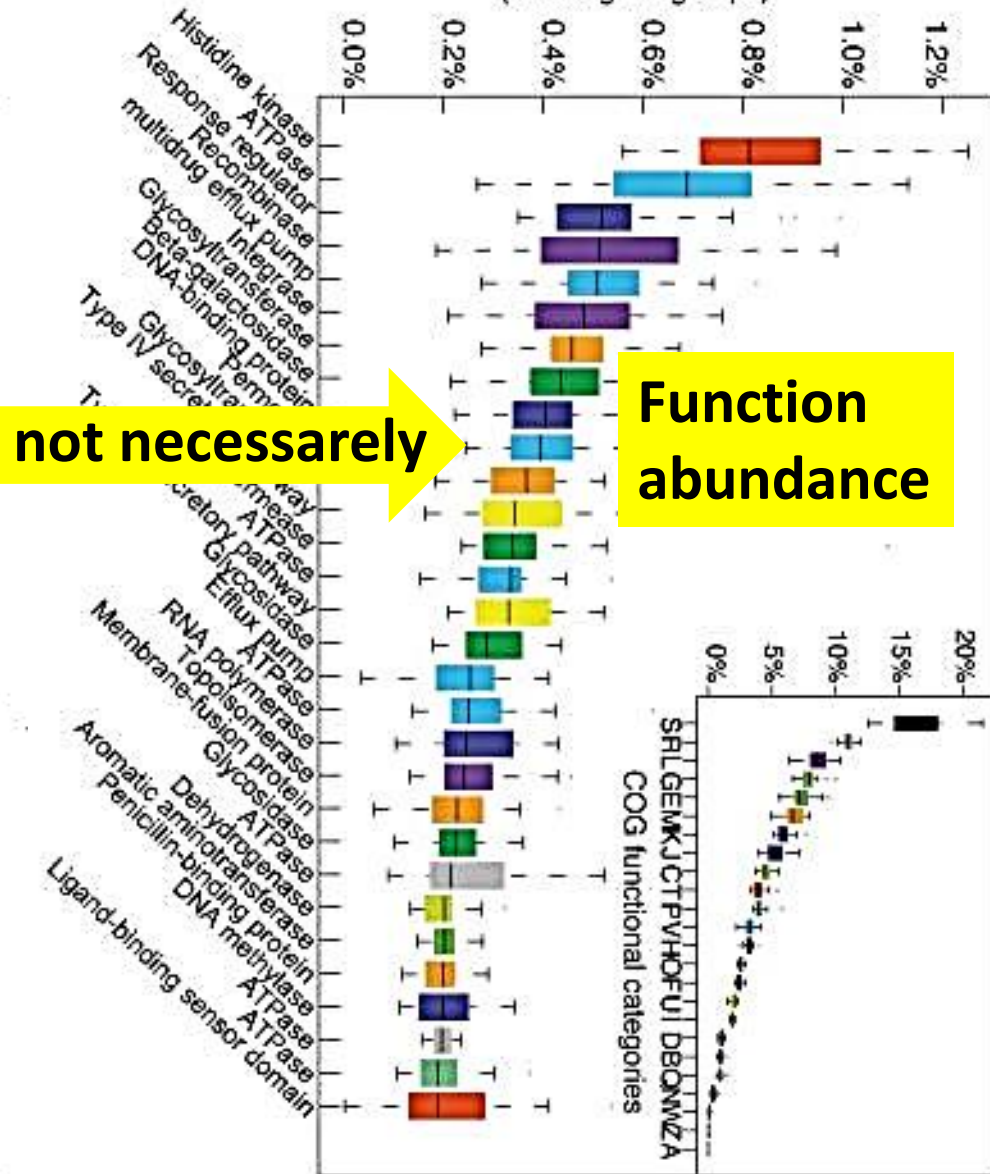
Phylogenetic abundance
(genus level)

b



Abundance of molecular functions
(orthologous groups)

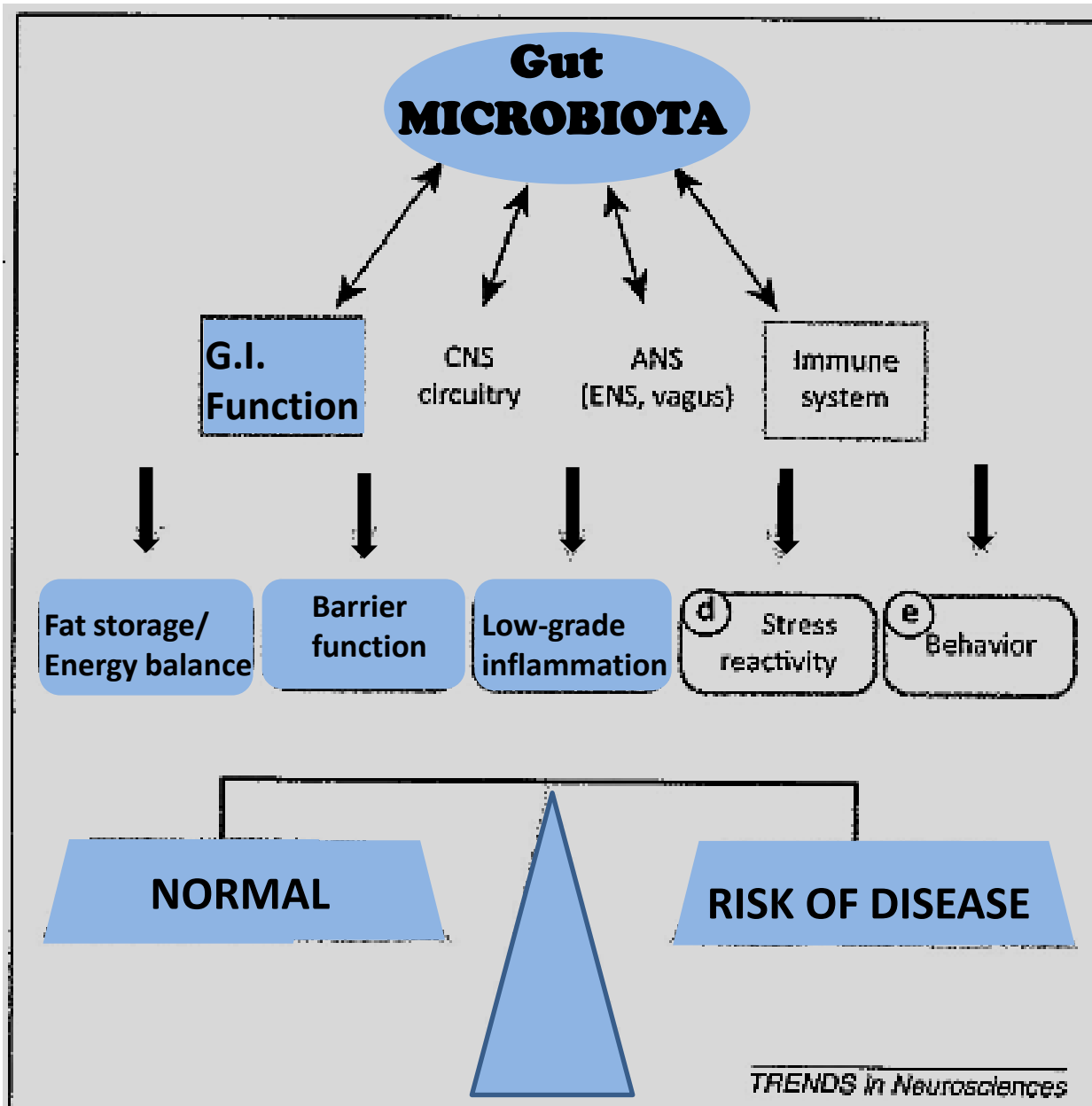
c



not necessarily

Abundant molecular functions not necessarily provided by abundant species.

Microbiota: funzioni multiformi.



Bidirectional communication between gut microbiota and gut-brain axis influences homeostasis...

...leading to alterations in fat storage, energy balance, barrier function, low grade inflammation

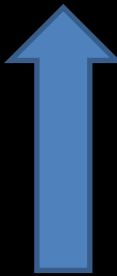
Figure 1. Bidirectional communication between gut microbiota and components of the gut-brain axis influence normal homeostasis and may contribute to risk of disease. Alterations in gastrointestinal (GI), central nervous system (CNS), autonomic nervous system (ANS), and immune systems by microbiota may lead to alterations in (a) fat storage and energy balance; (b) GI barrier function; (c) general low-grade inflammation (GI and systemic); (d) increased stress reactivity; and (e) increased anxiety and depressive-like behaviors. Each of these mechanisms is implicated in the pathophysiology of mood and anxiety disorders. Abbreviation: ENS, enteric nervous system.

Foster J.A. ,2013

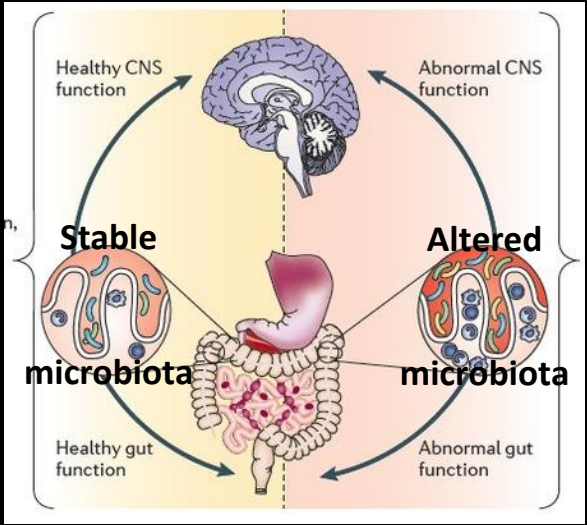
Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression

Germ-free mice were more active, less anxious and less risk-averse than usual.


High inflammatory status



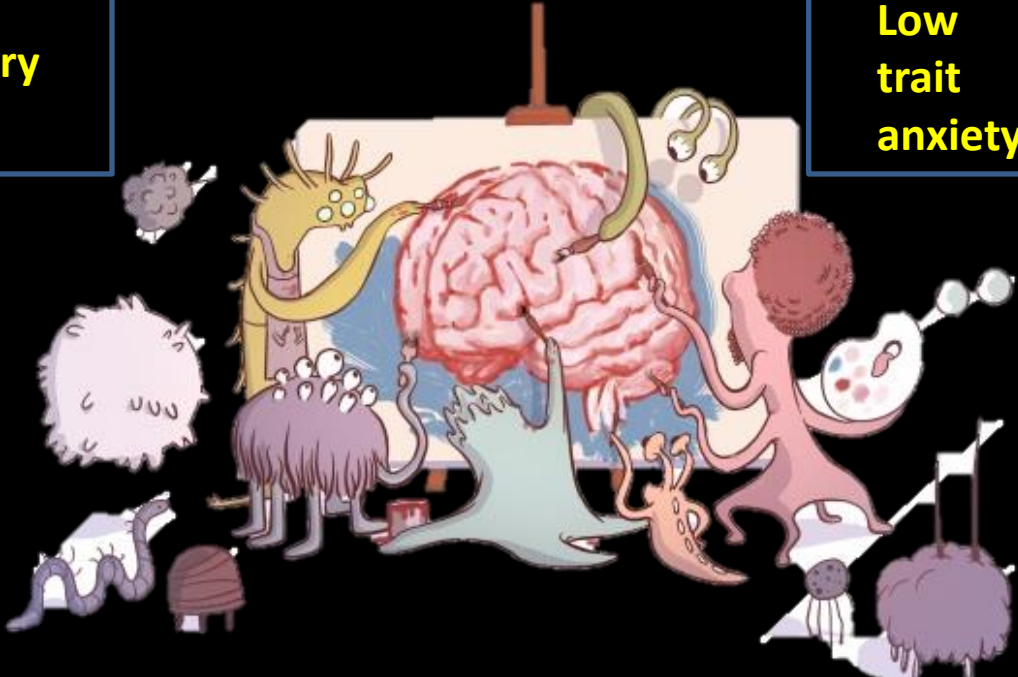
Low inflammatory status



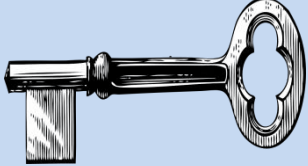
Increased anxiety-like behaviors



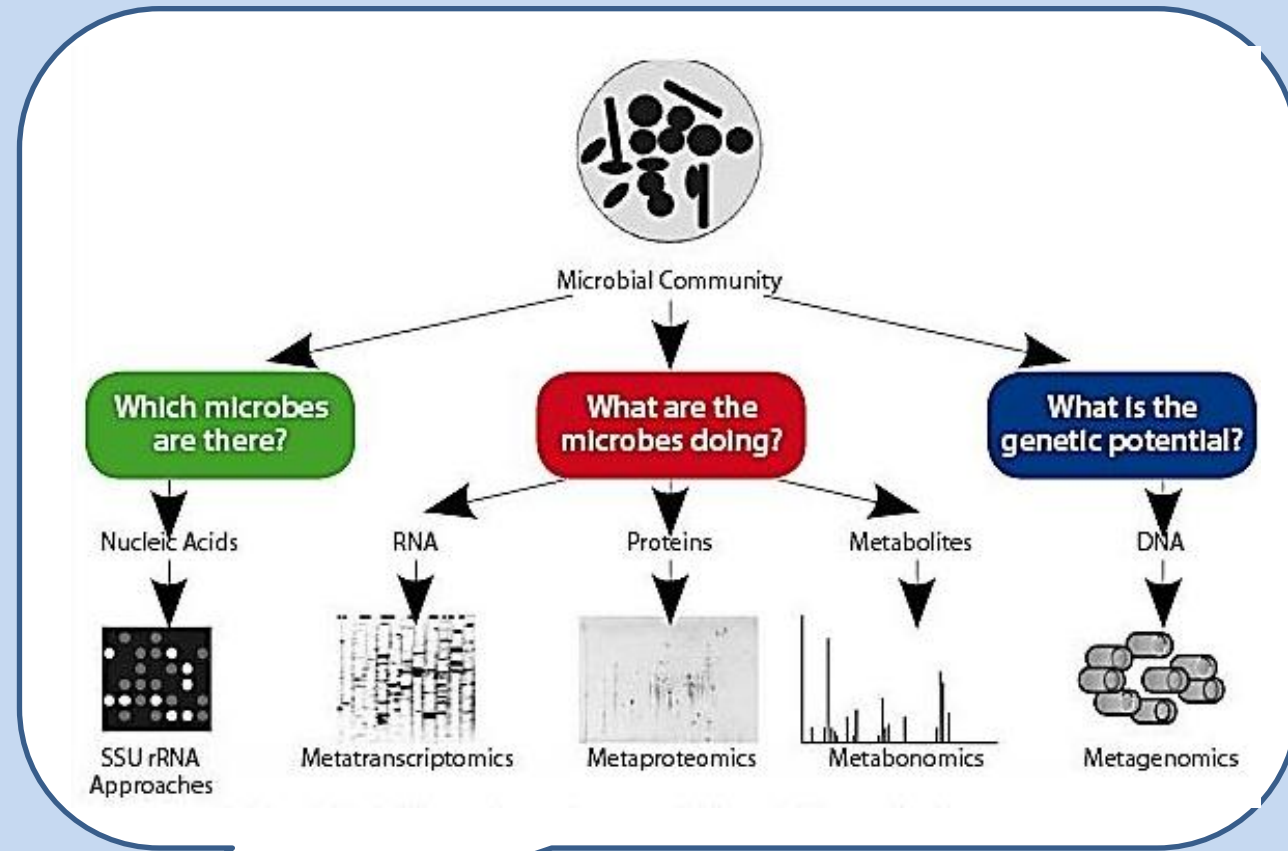
Low trait anxiety



J. A. Foster, K.A. McVey Neufeld. Cell, 2013

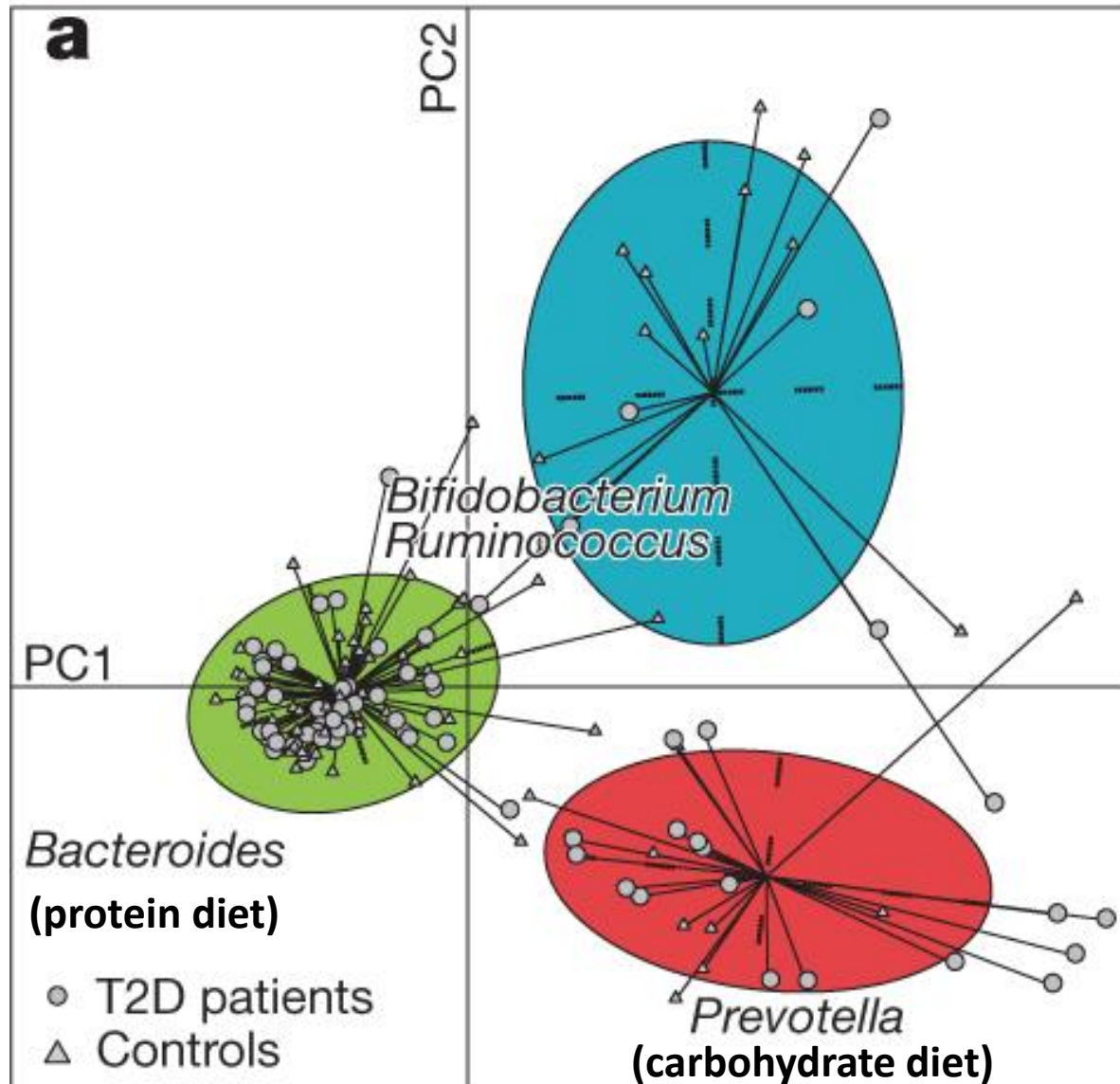
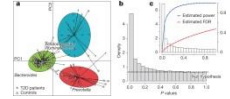


Difficile studiarli.



Gut Clusters

-Sciame, grappolo funzionalmente collegato-





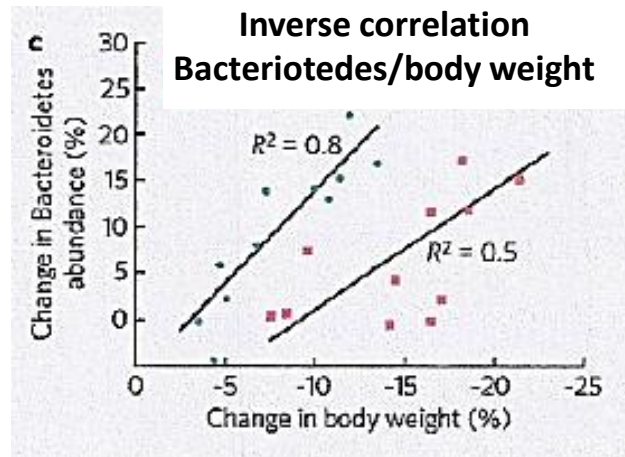
↑ Firmicutes
↓ Bacteroidetes
↑ Proteobacteria

High fat diet



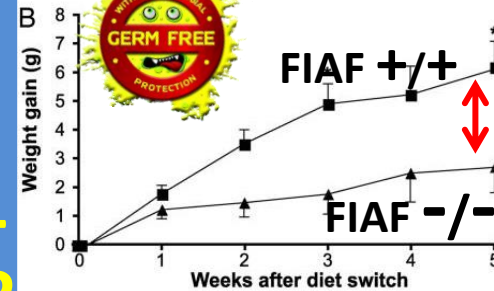
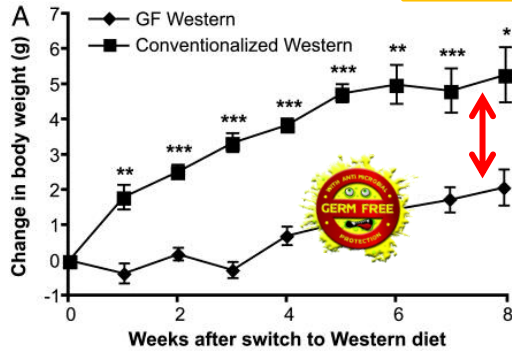
↓ Firmicutes
↑ Bacteroidetes

Food restriction
Low fat or low CHO

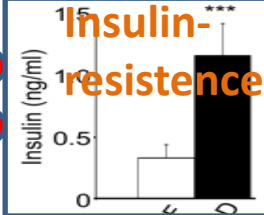


The «obesity microbiota»

G.F.

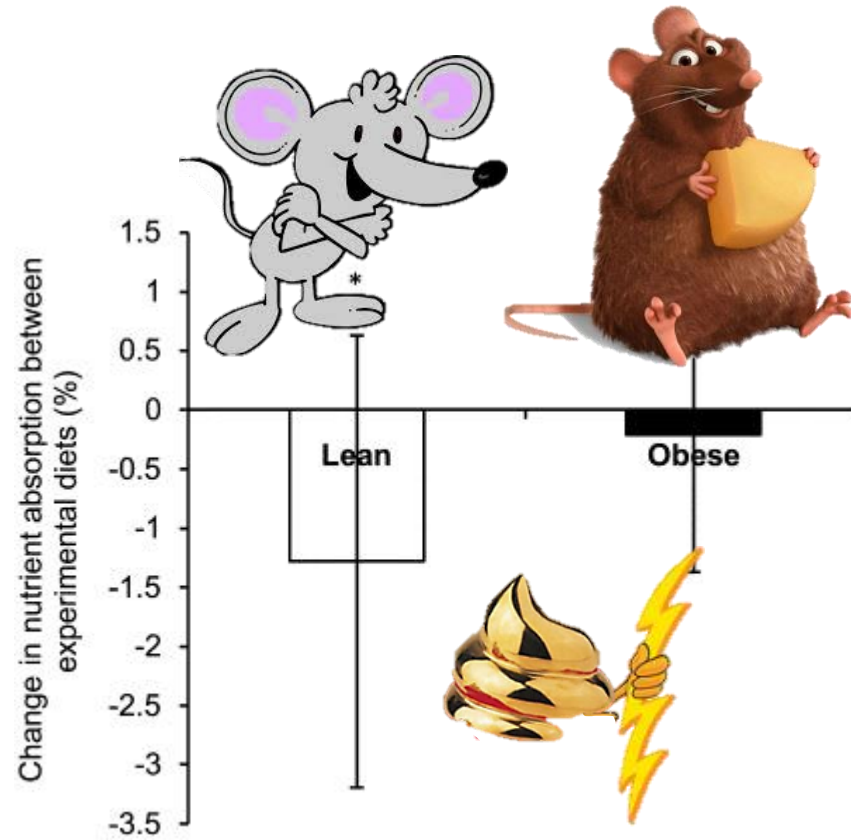


Obesity



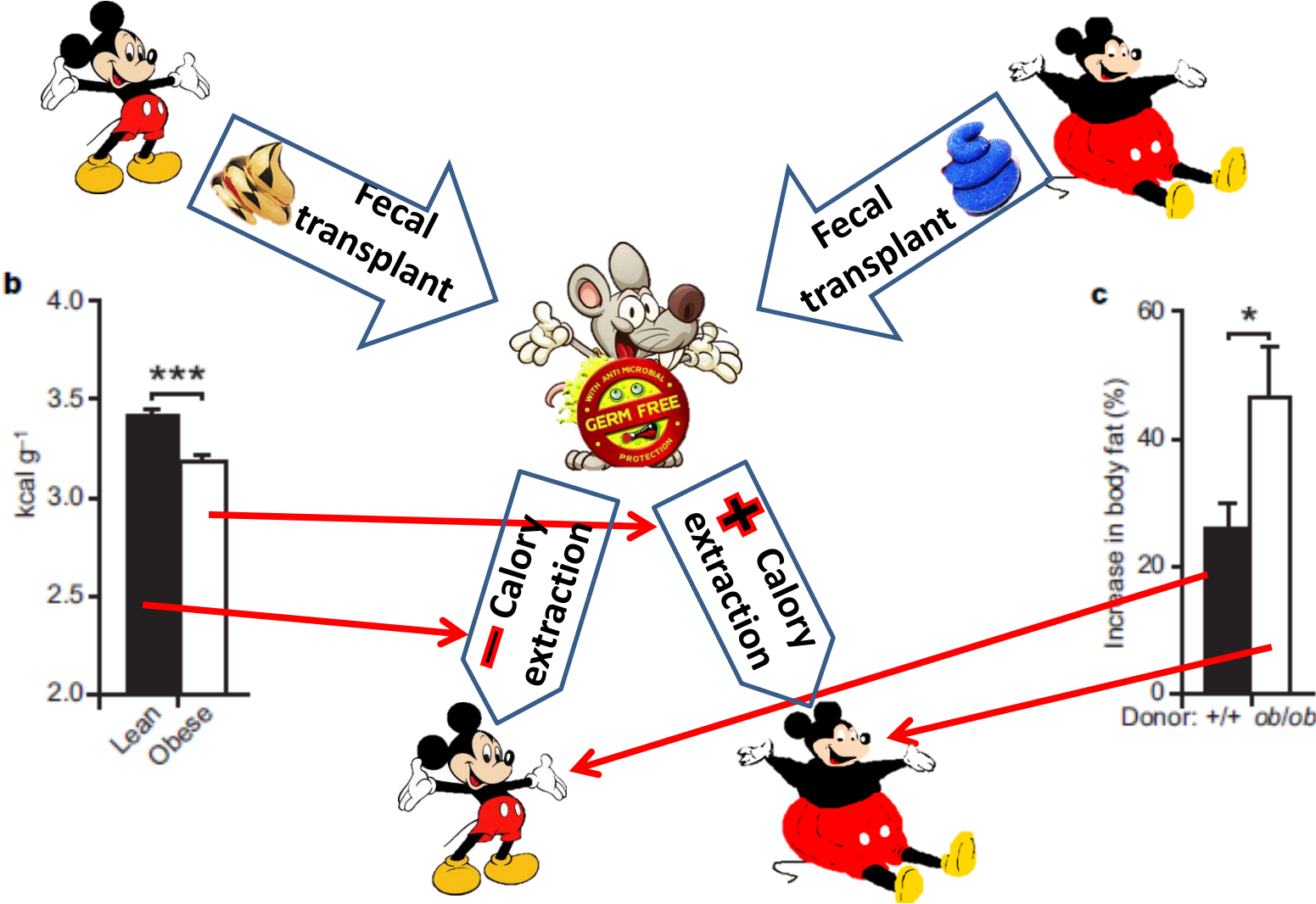
Backhed 2004, 2006, 2007

The «obesity microbiota» extracts more nutrients from identical diet



Jumpertz 2011

The «obese microbiota» extracts more energy from the diet and is transplantable



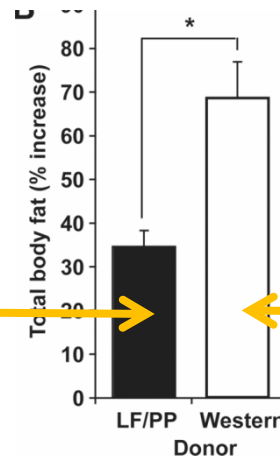
The «obese microbiota» is transplantable from man to mice



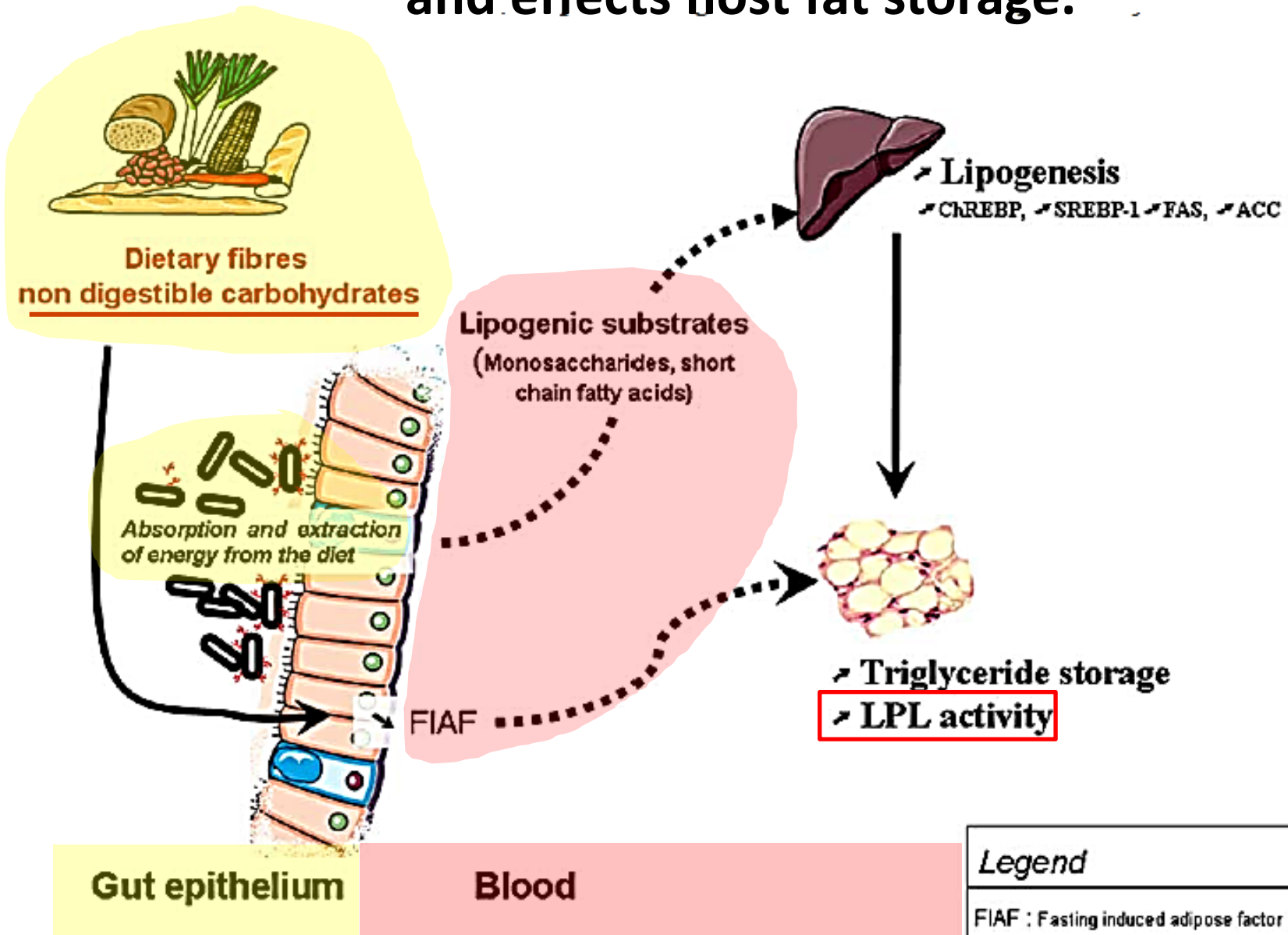
Fecal
transplant



«humanized»
germ-free mice



How the gut microbiota extracts more energy and effects host fat storage.





Microbiota

Fermentazione
Carboidrati



Monosaccaridi
SCFA

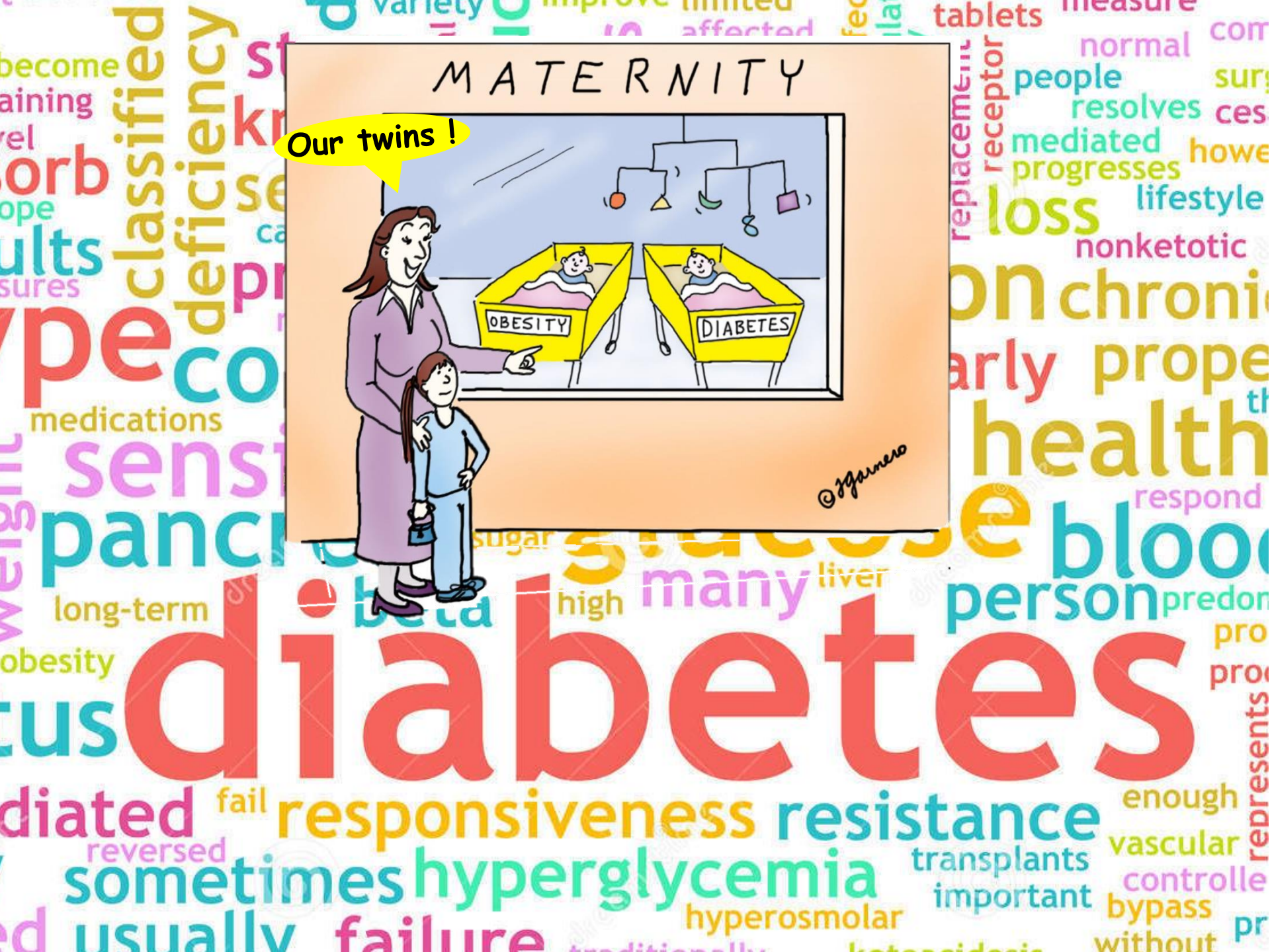


+ calory extraction
+ fat storage

Obesità

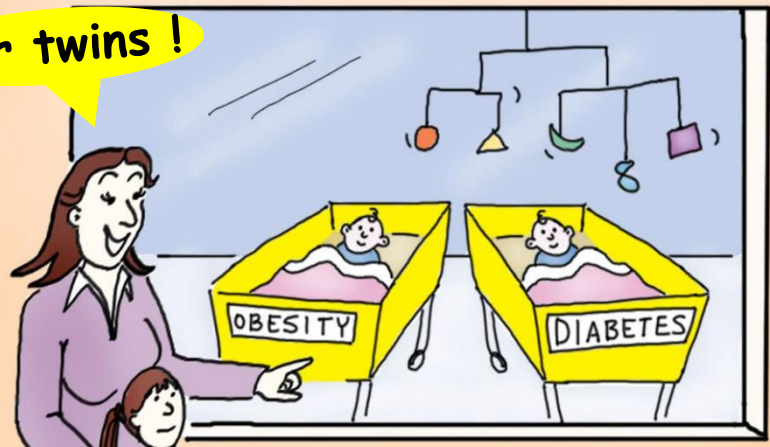


**Microbiota:
Ruolo centrale
in obesità.**



M A T E R N I T Y

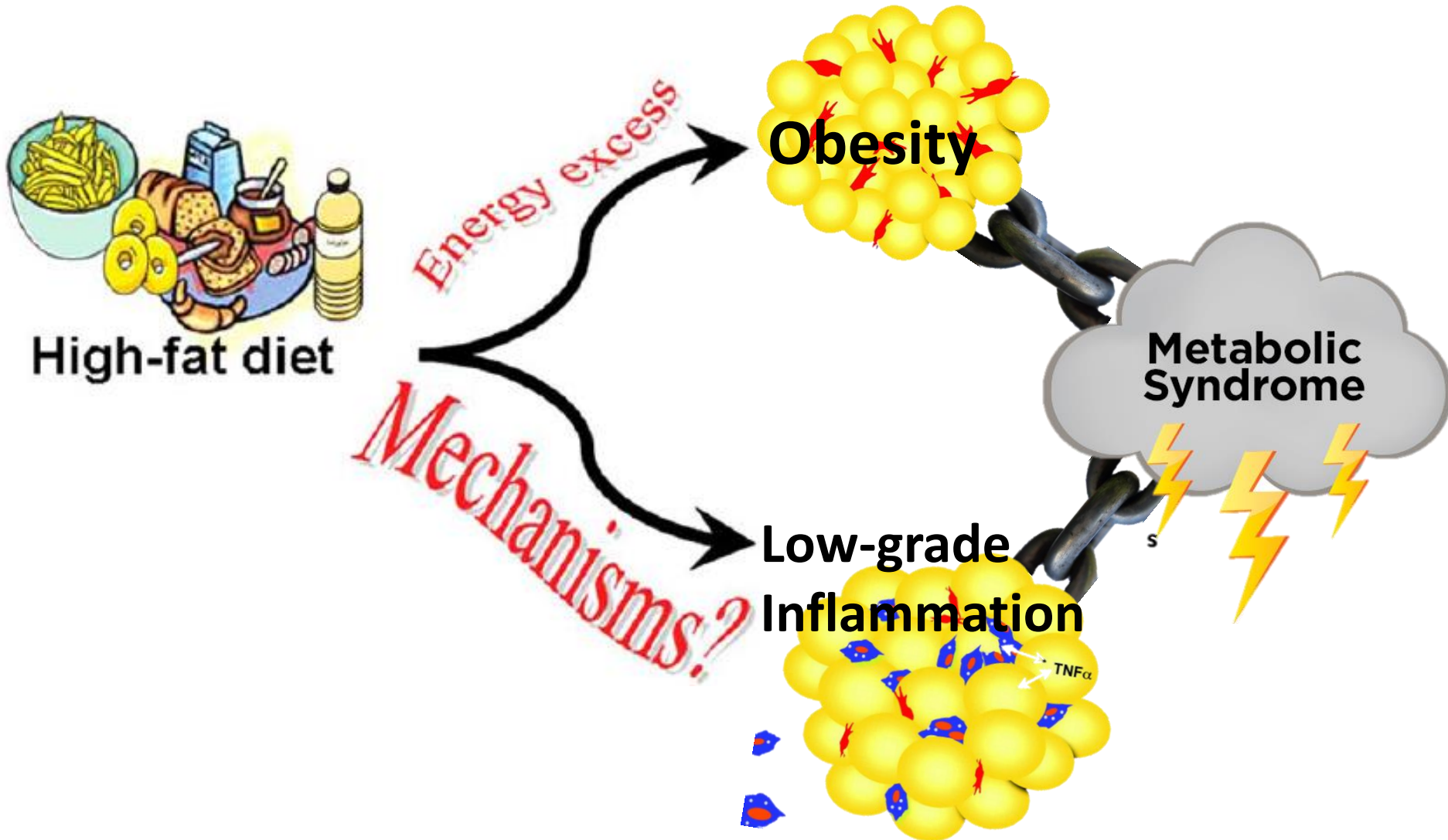
Our twins!



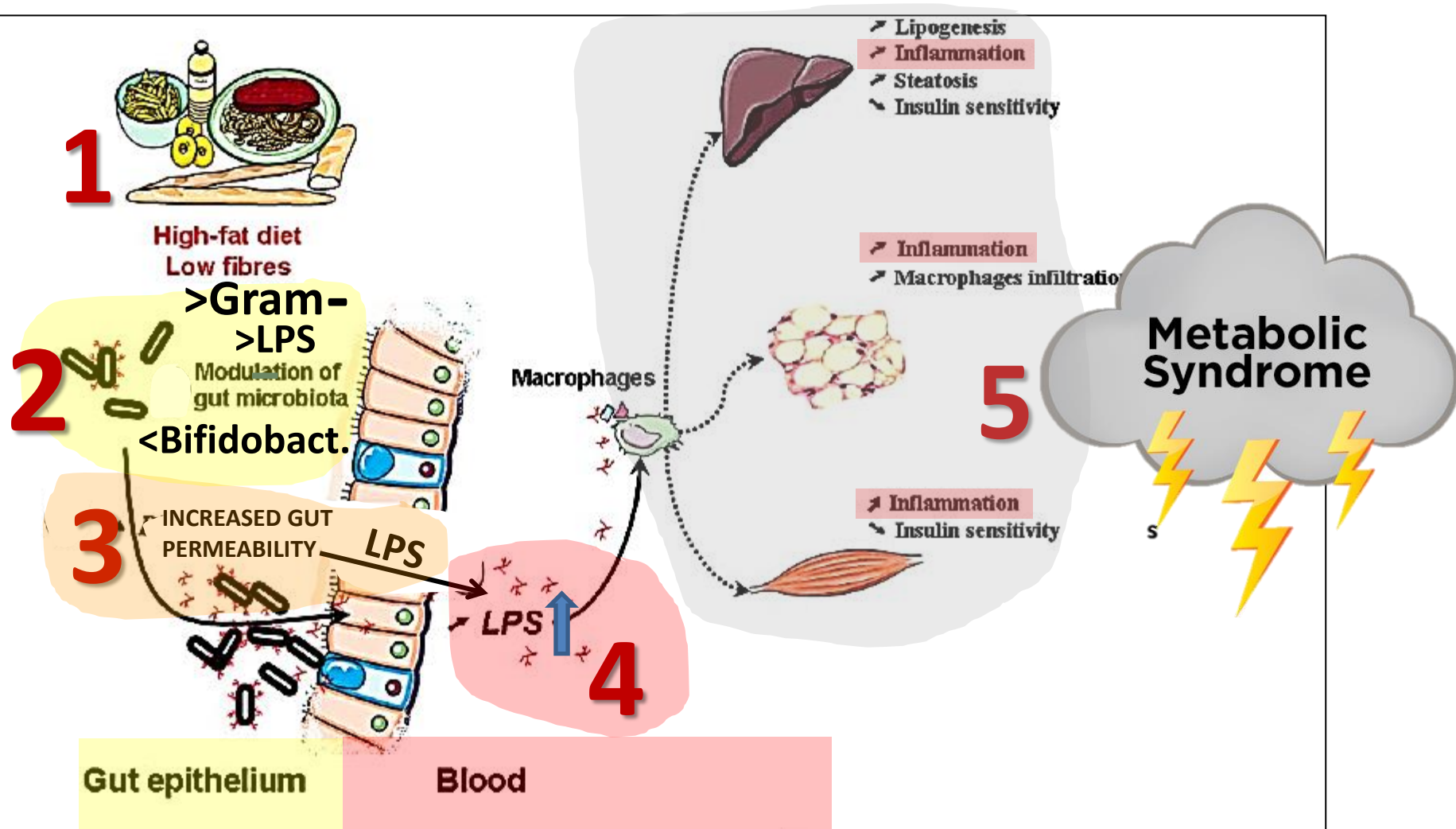
@zhanero

diabetes

Dall'obesità al diabete: Quale ruolo per il microbiota?

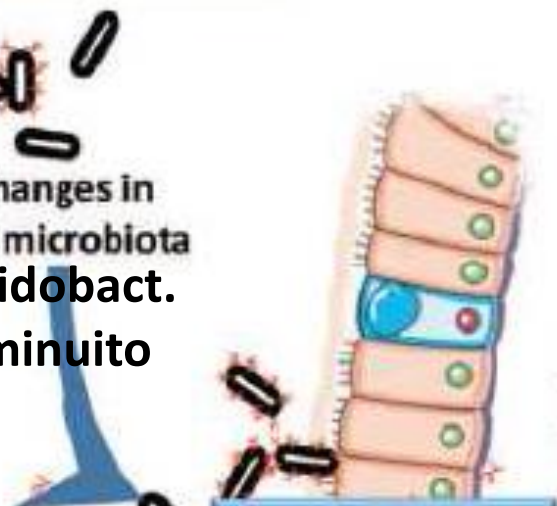


Microbiota e Sindrome metabolica



1 Obesity

2 Changes in Gut microbiota
Bifidobact. diminuito



- ↘ ZO-1
- ↘ Occludin
- ↗ Anandamide
- ↗ CB₁R mRNA

Increased Gut permeability

LPS
↗ Metabolic endotoxemia

↗ Inflammation
↘ Insulin sensitivity

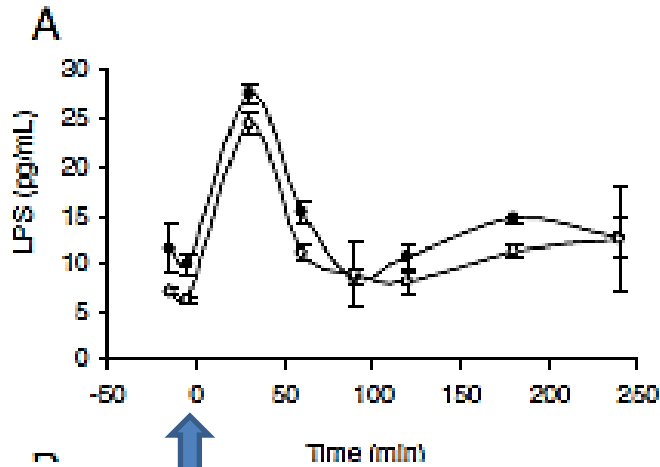


3

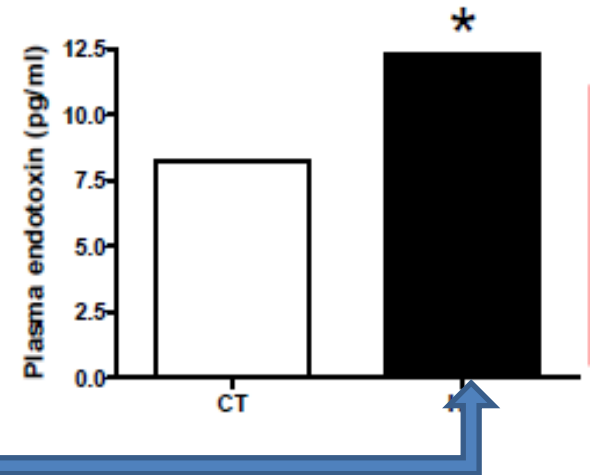
5

4

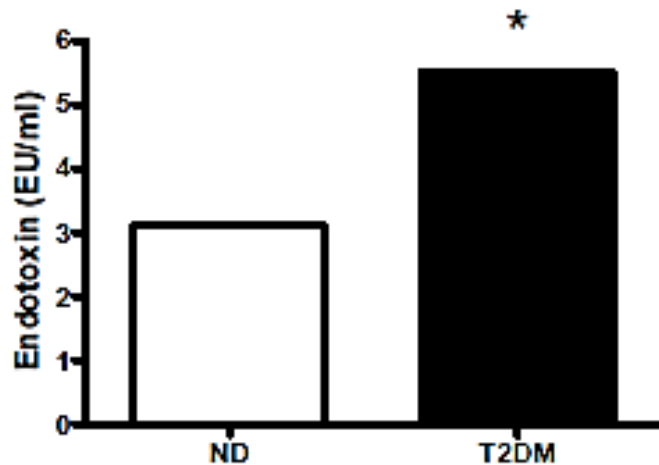
LPS and H.F.diet in man



Endotoxemia correlates with fat intake in healthy men (*Erridge et al Am J Clin Nutr*)

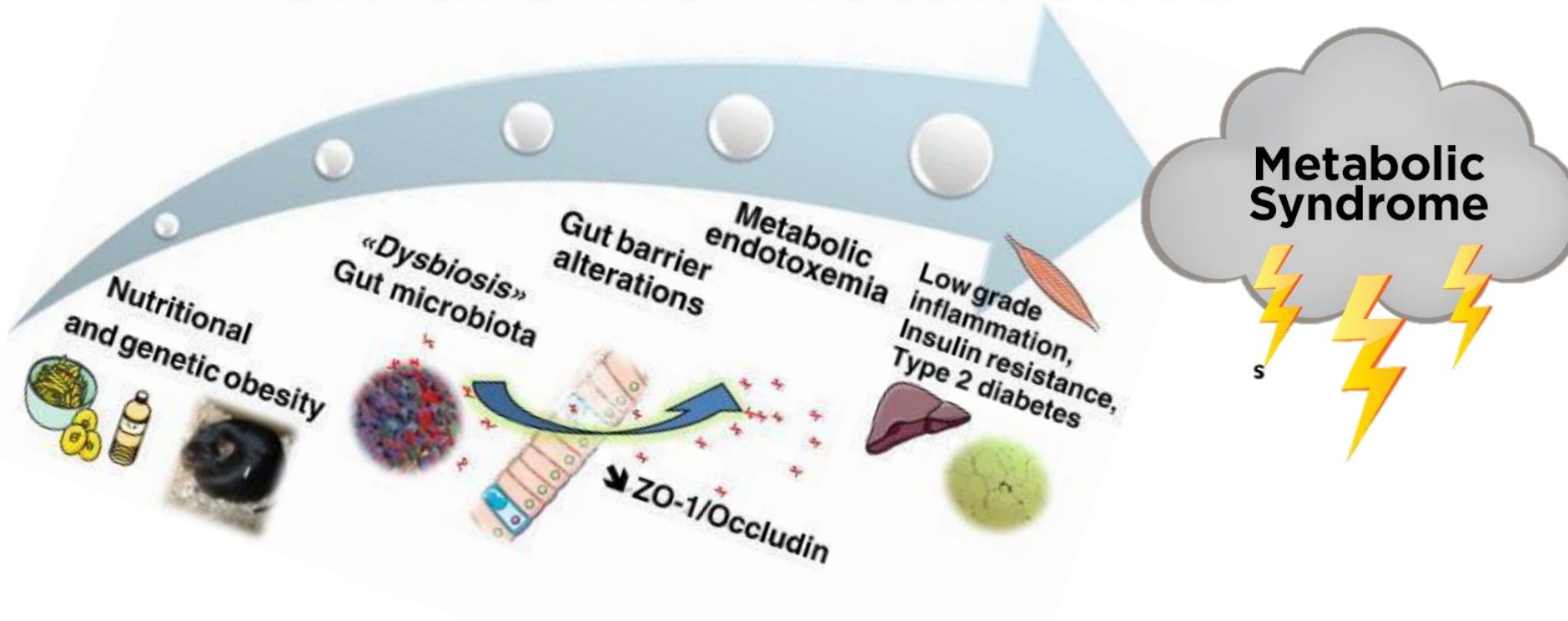


LPS in T2 D.M. pts.

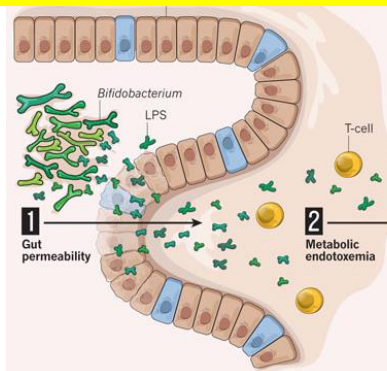


Endotoxemia positively correlates with fasting insulinemia, glycemia, total cholesterol, and/or triglycerides in type 2 diabetic patients (*Creely et al Am J Physiol 2007; Al-Attas et al Cardiovascular Diabetology 2009*).

Sindrome metabolica



Microbiota → Permeabilità intestinale → endotoxemia



MICROBIAL INFLUENCE

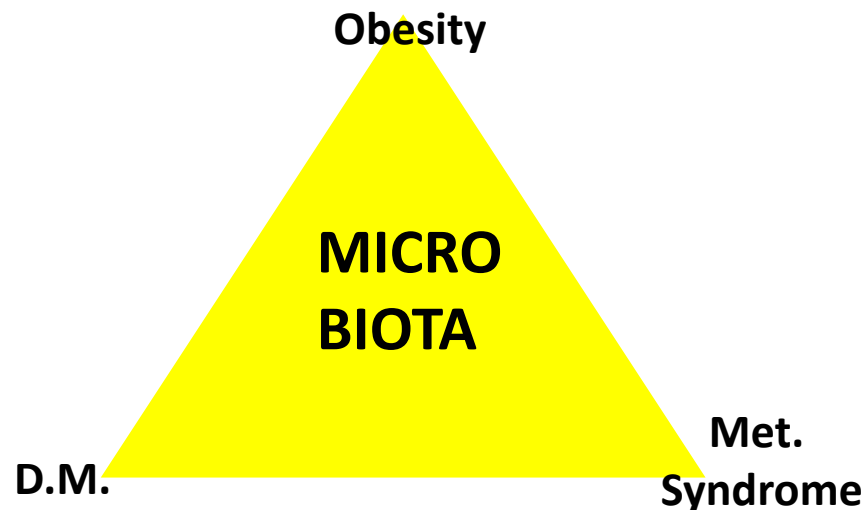
Research by Patrice Cani, at the Université Catholique de Louvain in Brussels, has shown that, in mice, a decrease in the population of bifidobacteria species in the gut causes the tight junctions between the cells of the gut lining to loosen. The loose junctions increase the gut's permeability and allow lipopolysaccharide (LPS) from these microbes to leak through the gut wall. The resulting metabolic endotoxaemia causes a low-grade inflammation and can induce a number of metabolic disorders – including the insulin resistance that characterizes T2D.

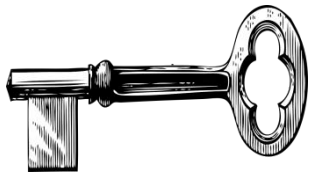
Gut microbiota, obesity and related metabolic disorders

(Linking arguments)

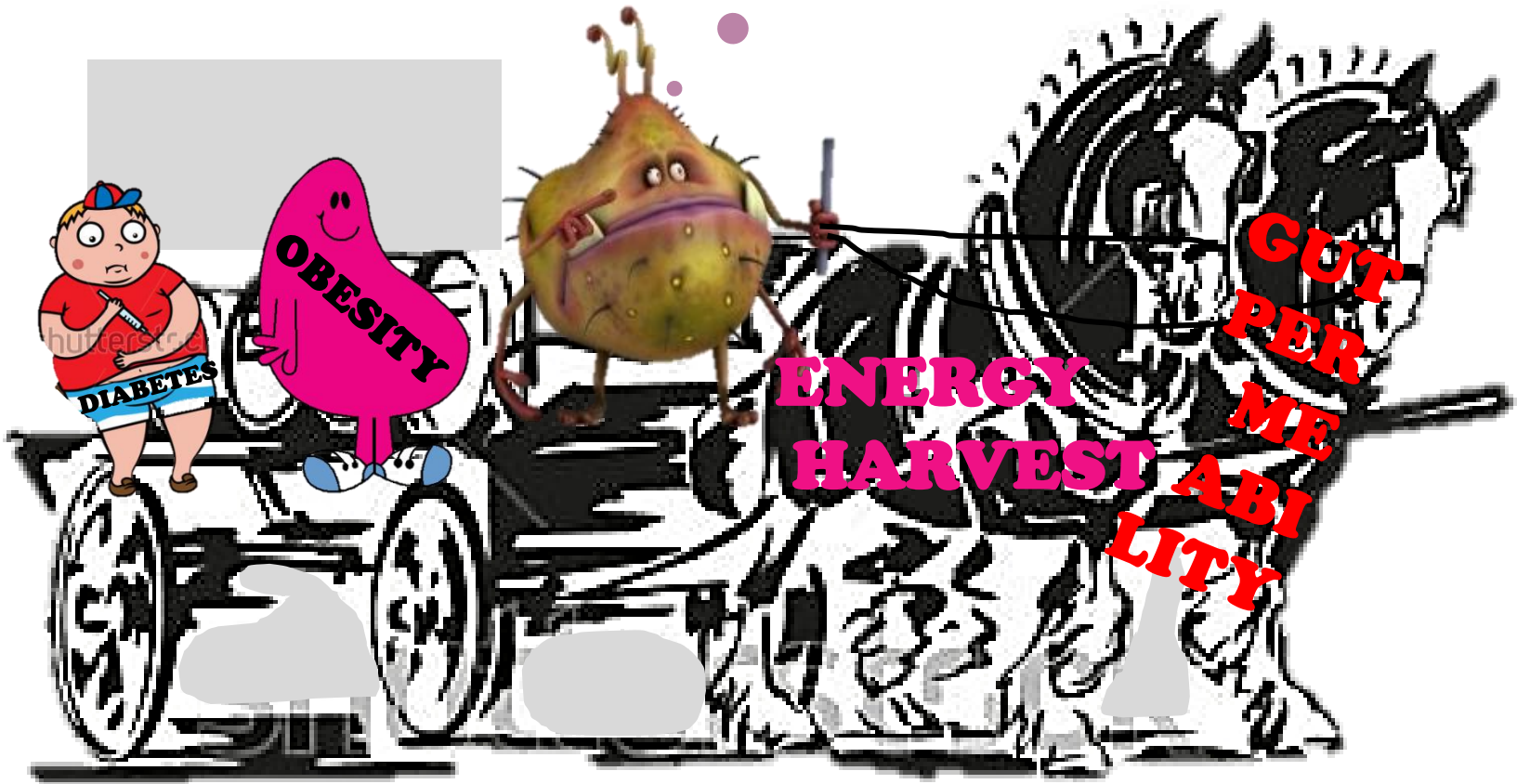
- Dysbiosis (changes in gut microbiota composition/function) occurs in diabetic and obese versus lean individuals
- Some components present in the gut microbiota play a harmful role in the context of obesity and diabetes (LPS)...
- The diet takes part in the modulation of the gut microbiome and microbiota composition/function in obesity and related metabolic disorders

*; reviews : Ley et al Gastroenterology 2010; Delzenne et Nature Rev endocrinol 2011; Cani et al Pharmacol Ther 2011; Tilg and Kaser JCI 2011, Tremaroli and Backhed Nature Sept 2012;





Mi tocca guidare i cavalli.

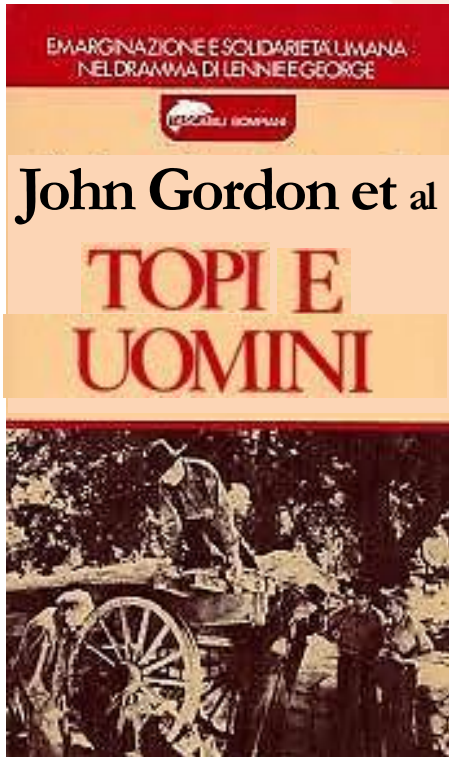
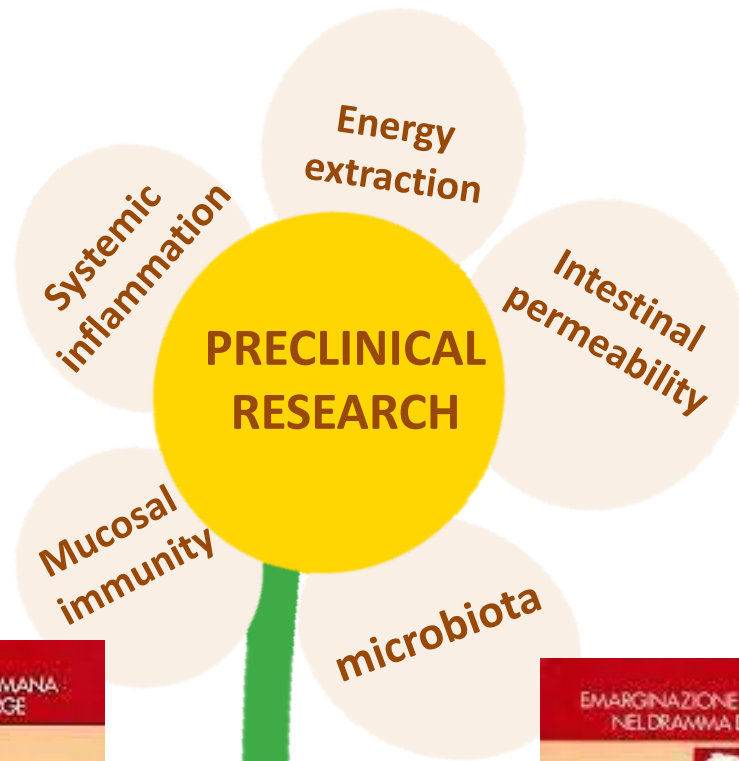


DIABETES

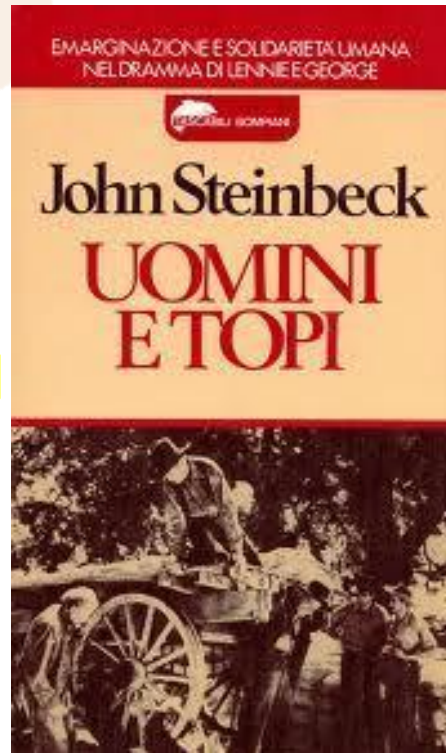
OBESITY

ENERGY HARVEST ABILITY

GUT PER ME



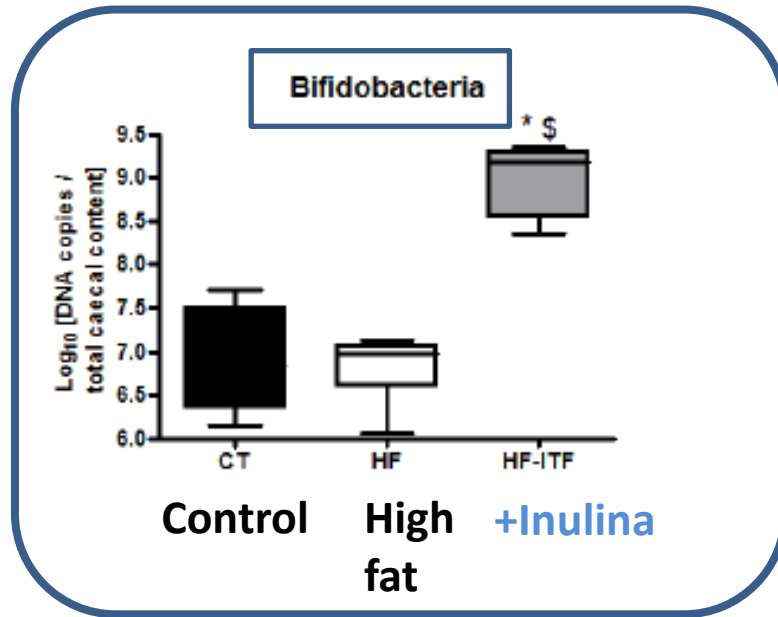
CLINICAL APPLICATION



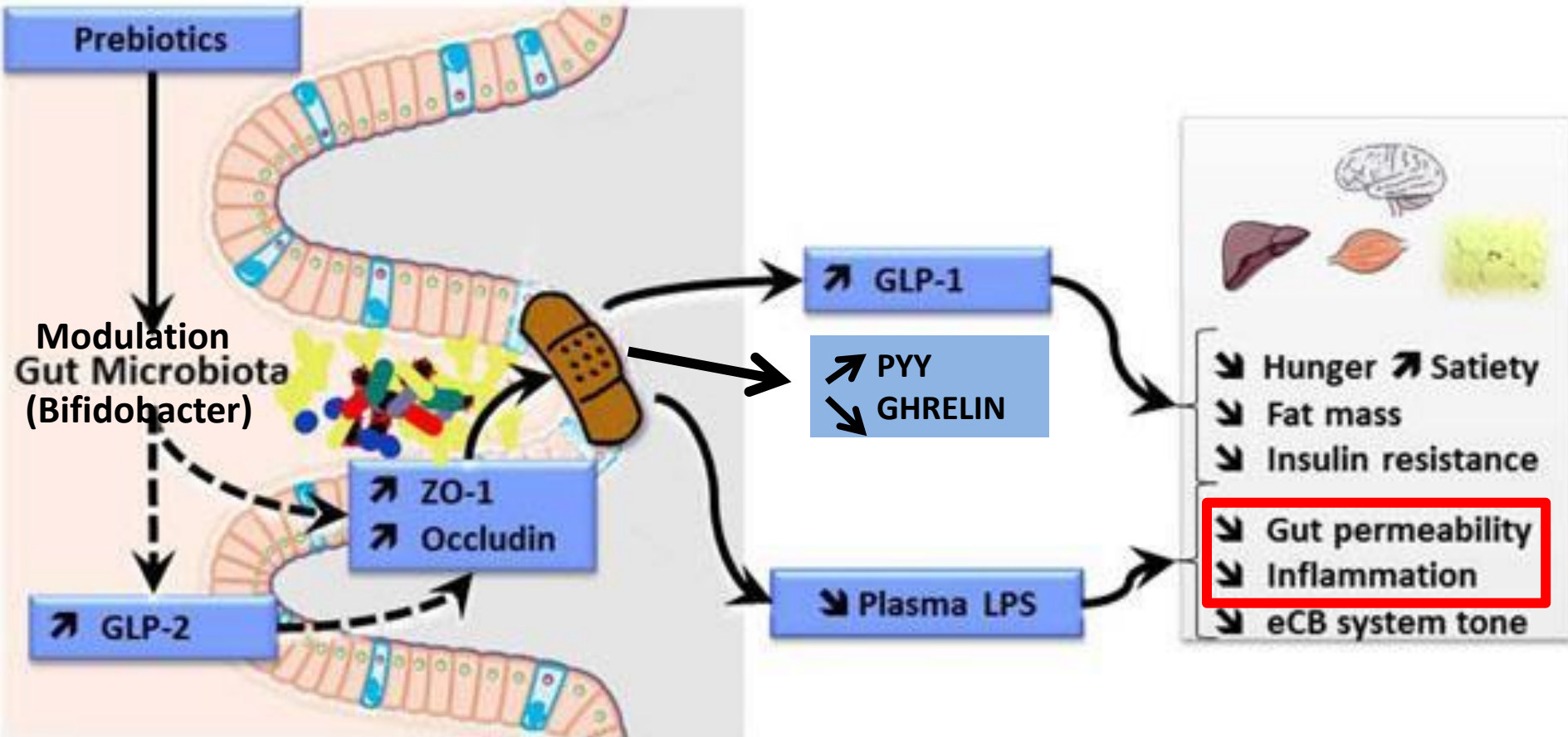
PREBIOTICS and MICROBIOTA

Prebiotic approach : « non digestible » nutrients, that escape the digestion in the upper part of the gut , but can be **fermented** by bacteria, thereby leading to the **selective** promotion of bacteria (or bacterial functions) that may be **helpful** for the control of metabolic disorders associated with obesity

*Gibson and Roberfroid. J. Nutr. 125. 1401. 1995;
Roberfroid et al Br J Nutr 2010;*



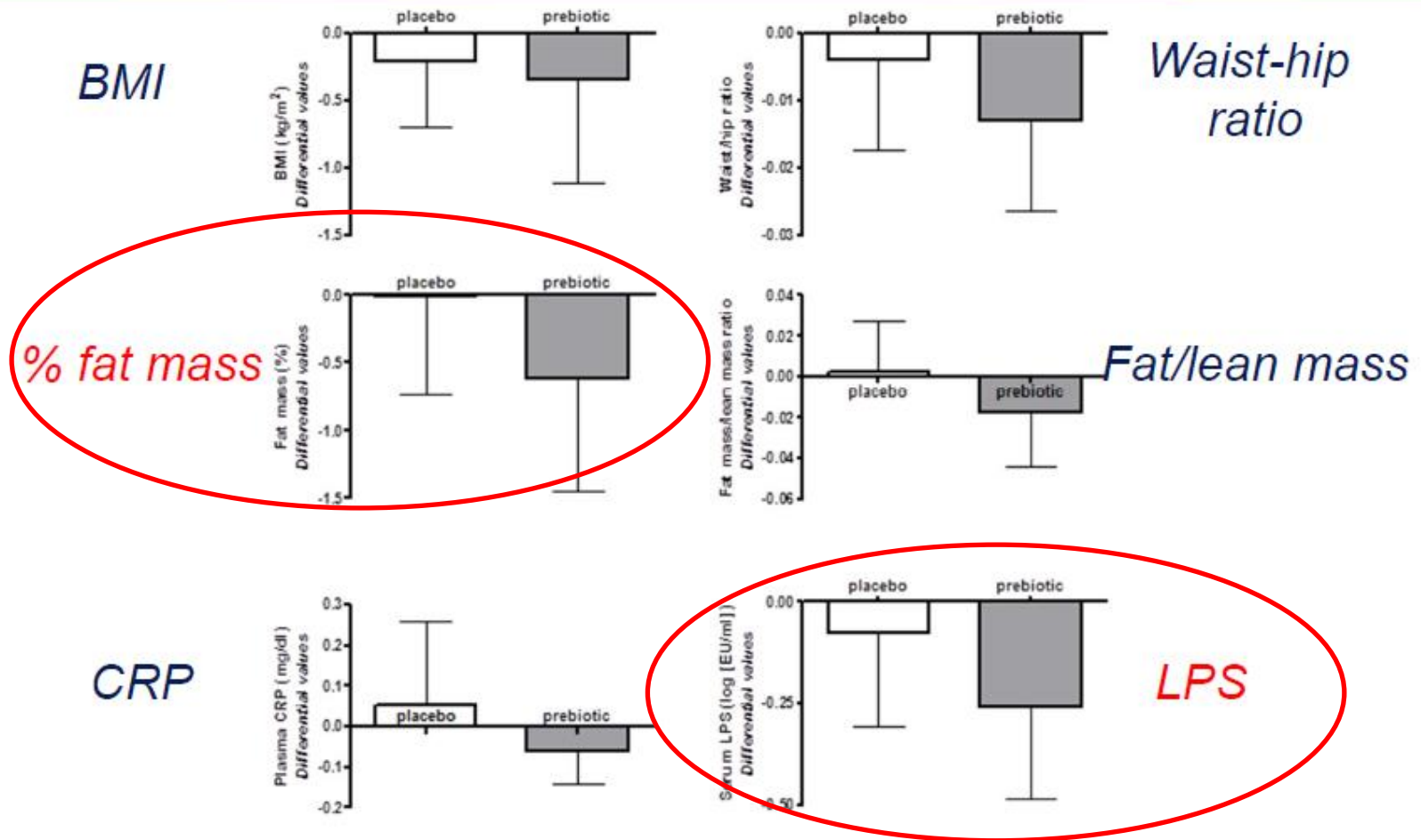
PREBIOTICS and MICROBIOTA

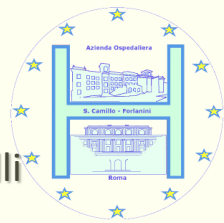


Exploratory intervention study with inulin-type fructans in obese women : focus on gut microbiota *(Dewulf et al, Gut 2012)*

(n=15; doppio ceco)

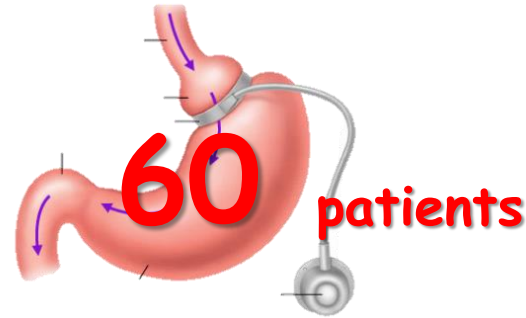
Changes in anthropometric and serum parameters





N. Basso, A. Redler, P. Marini, G. Mingrone, MG. Carbonelli, L. Papa, G. Casella, E. Soricelli

Prebiotics and Surgery



Randomizzazione

30 Pts

CONTROL

PLACEBO (MALTODESTRINE)

30 Pts

INULINA

(PREBIOTICO)

Follow up: 1, 3, 6 months

EWL, SCFAs, Lipopolisaccaridi, PCR, H₂ Breath Test, insulinoresistenza

MICROBIOTA e CHIRURGIA



Bariatric Surgery

Changes by

Gut Microbiota



WEIGHT LOSS

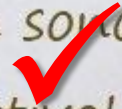


T2DM IMPROVEMENT



↑ GLP-1, GIP, PYY

Non sono cattivo!



↓ GHRELIN, LEPTIN



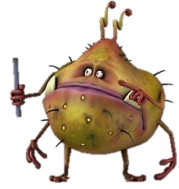
↑ ENERGY EXPENDITURE



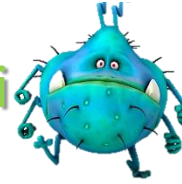
↓ INFLAMMATION



Microbiota umano dopo chirurgia bariatrica



Fattori di variazioni



Effetto dieta

**-By pass
gastrointestinale**
**-Diversione
entero-epatica**
-Intestino «corto»
-Accelerato transito

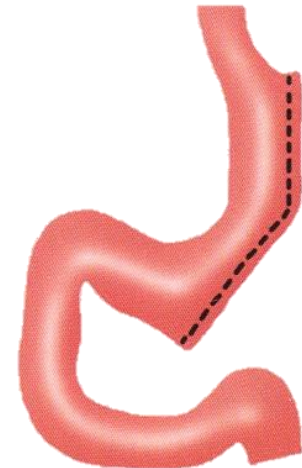
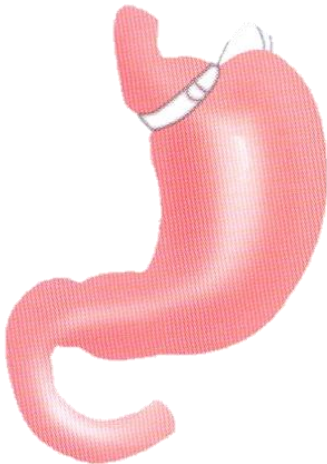
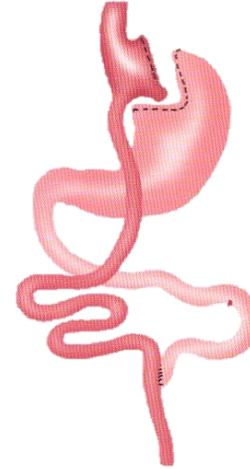
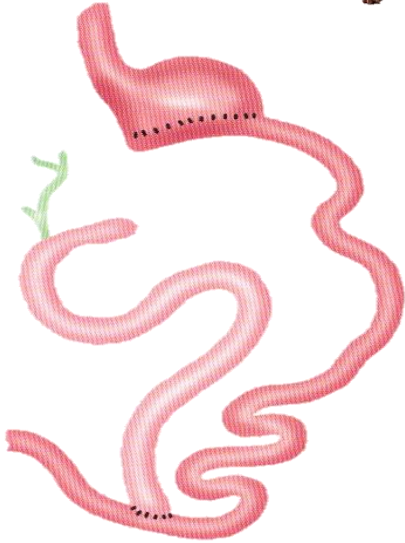
**-HCl in piccolo intestino
+ O₂ disciolto in intestino**



**-Favoriti anaerobi
facoltativi vs obbligatori**

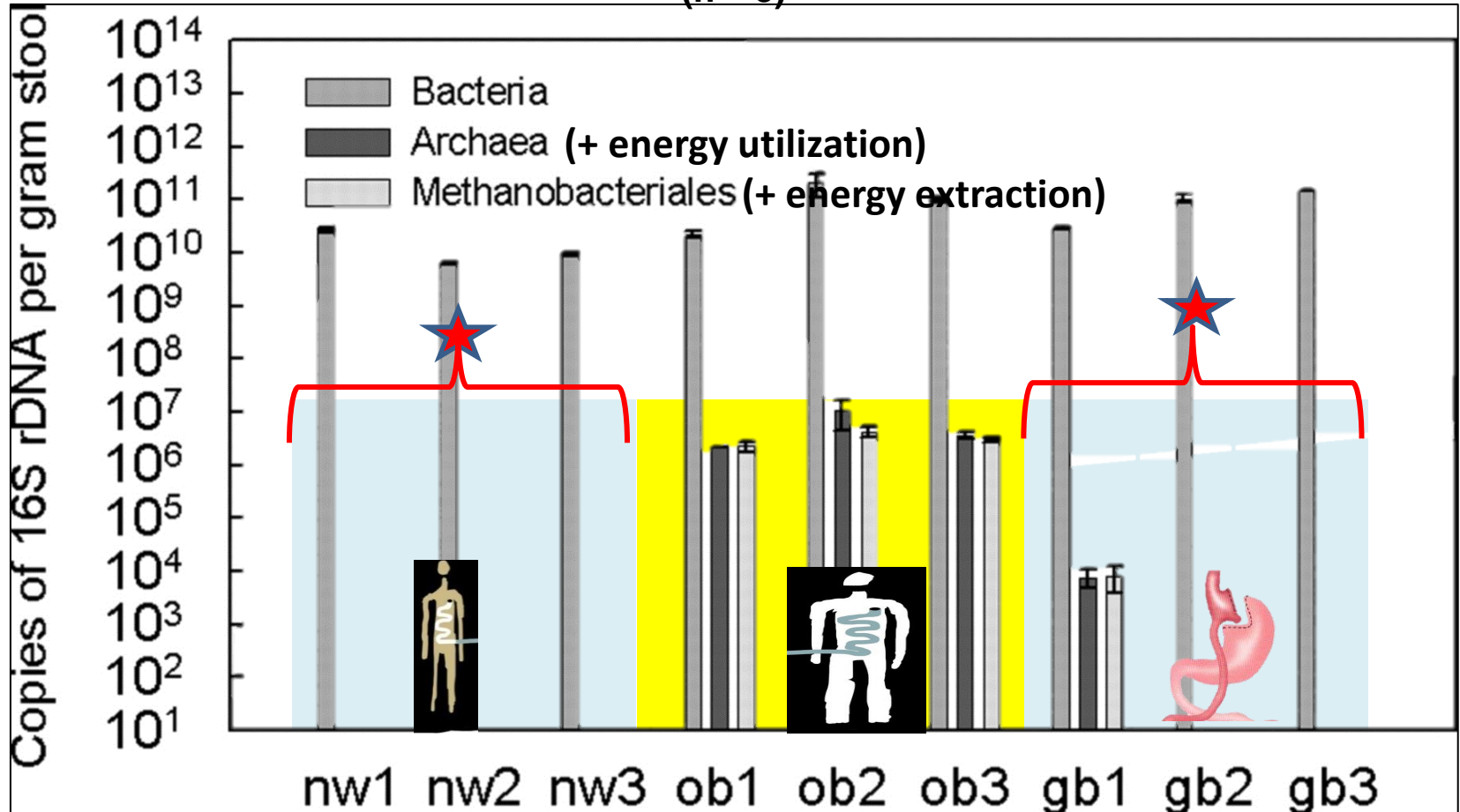
+ Acidi biliari
**-Rilocazione di microbiota
da tenue a colon**

-Effetto B.R.A.V.E.

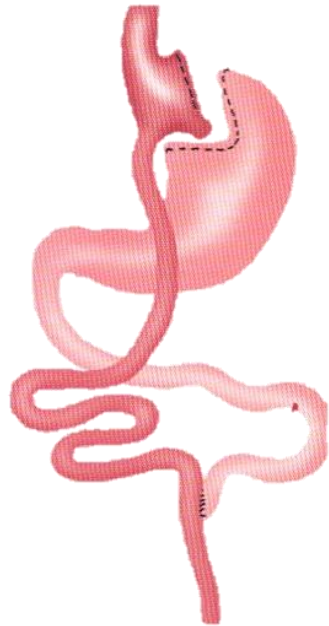


Microbiota and RyGBP

The numbers of Bacteria, Archaea, and Methanobacteriales quantified by real-time QPCR.
(n = 3)



Microbiota and RyGBP



Bacteroidetes — producing H_2
~~Archeae~~ — utilizing H_2



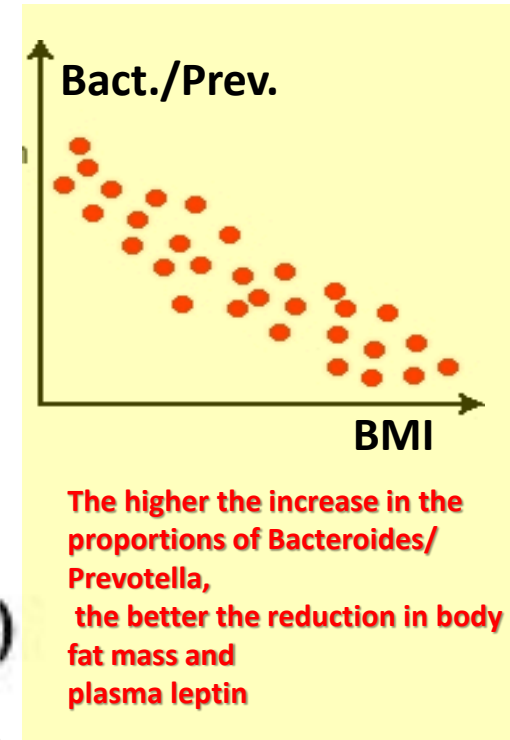
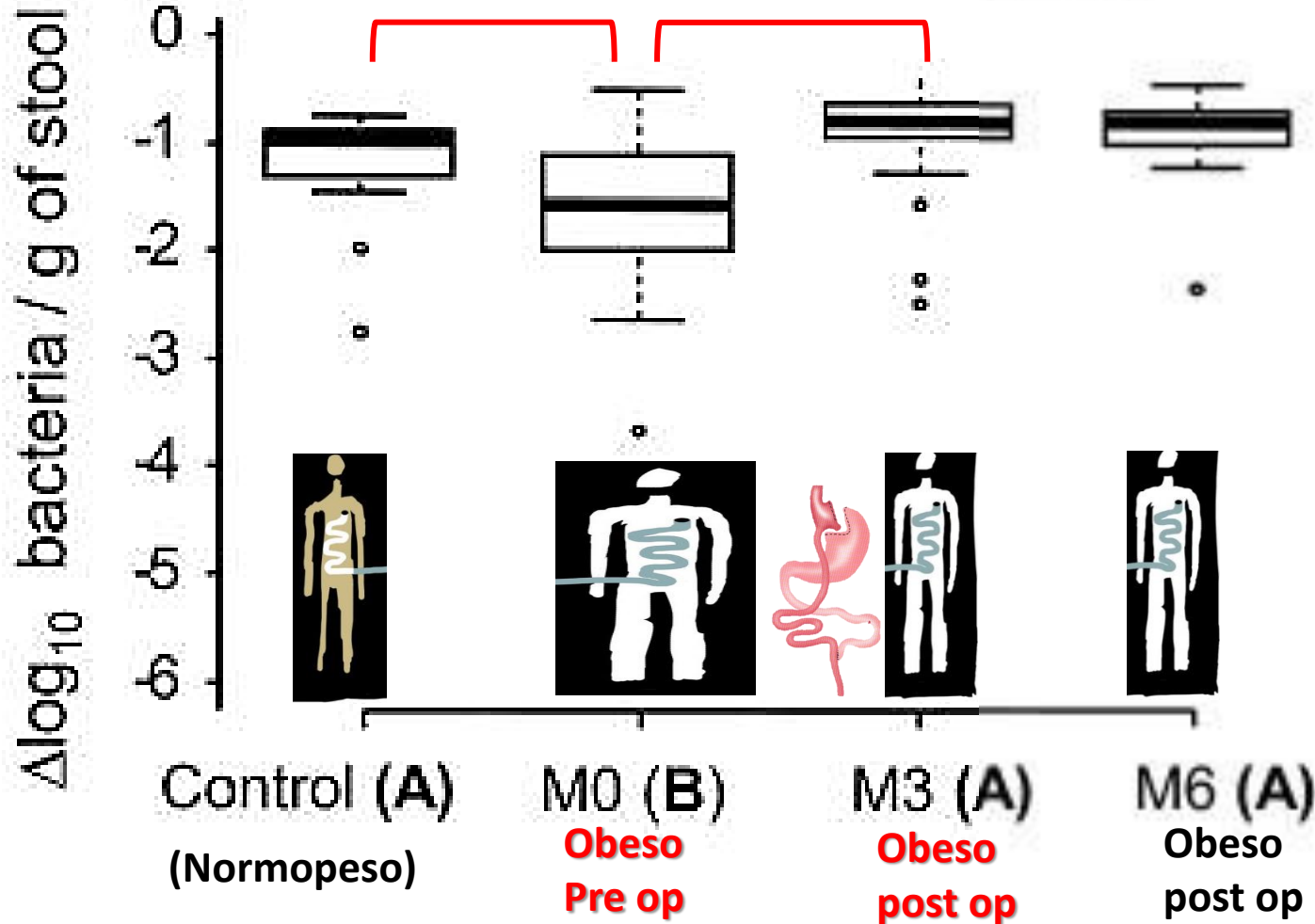
~~+SCEA~~
~~+ENERGY~~
~~OBESITY~~

Differential Adaptation of Human Gut Microbiota to Bariatric Surgery-Induced Weight Loss

Links With Metabolic and Low-Grade Inflammation Markers

Furet, 2010

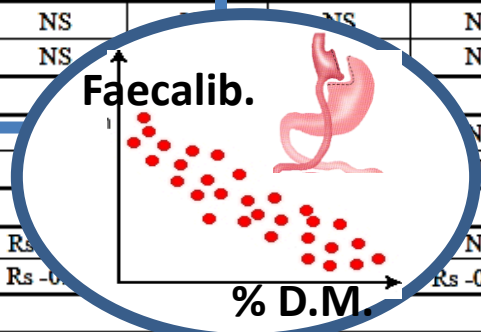
Bacteroides/Prevotella group



Microbiota and RyGBP

B

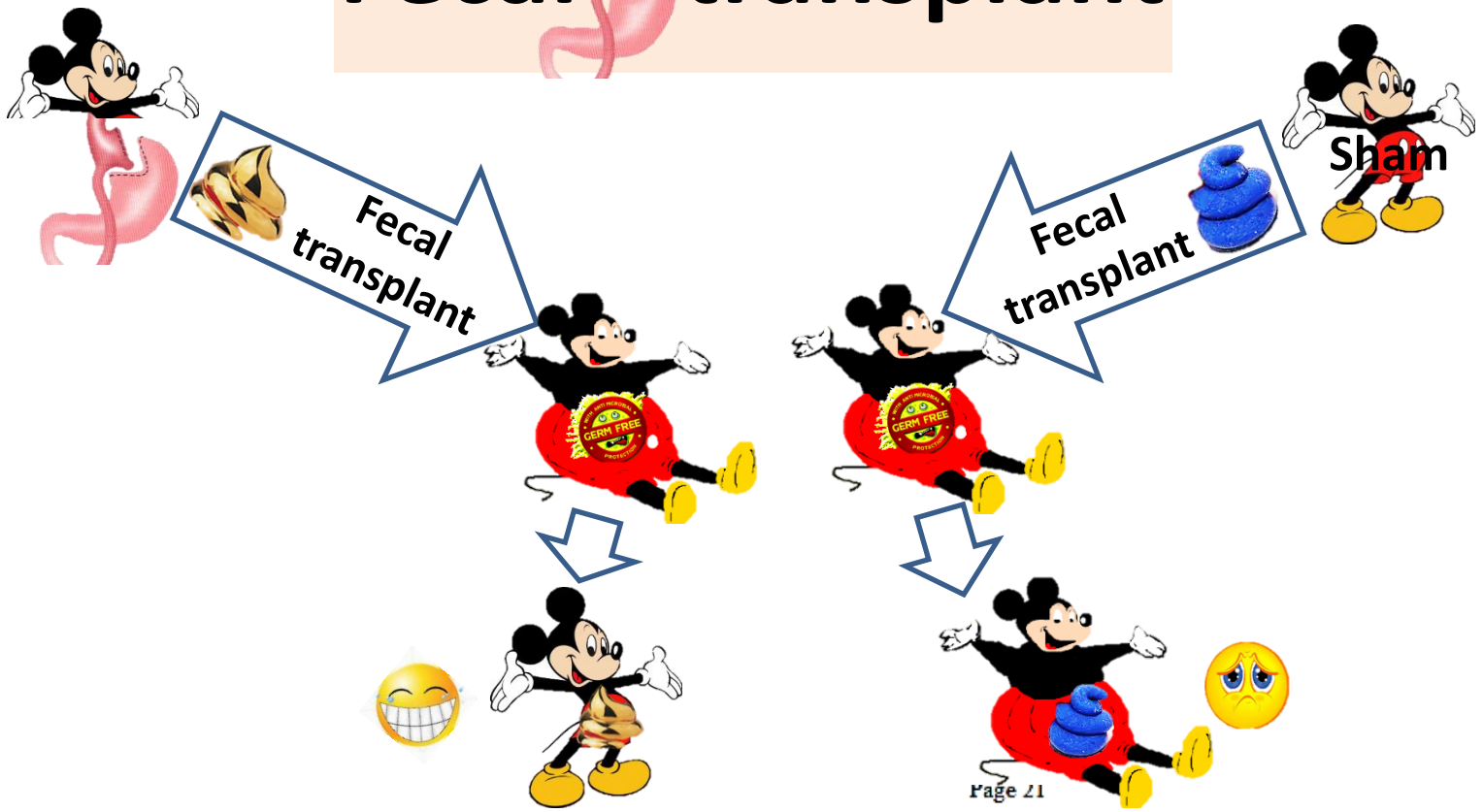
	Body weight	BMI	Body fat mass	Leptin	Calorie intake	Fasting glucose	Insulin	Adiponectin	hsCRP	IL-6	Orosomucoid
<i>Bacteroides /Prevotella</i>											
OB/nD + OB/D	$R_s -0.33\ddagger$	$R_s -0.35\ddagger$	$R_s -0.32\ddagger$	$R_s -0.43\ddagger$	$R_s -0.31^*$	$R_s -0.28^*$	NS	NS	$R_s -0.27^*$	NS	$R_s -0.31^*$
OB/nD	$R_s -0.3^*$	$R_s -0.3^*$	NS	$R_s -0.39\ddagger$	$R_s -0.31^*$	$R_s -0.36^*$	NS	NS	$R_s -0.32^*$	NS	
<i>C.leptum</i>											
OB/nD + OB/D	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	$R_s -0.31^*$	NS	NS
OB/nD	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	$R_s -0.29^*$	NS	NS
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>											
OB/nD + OB/D	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	$R_s -0.39\ddagger$	$R_s -0.35\ddagger$	$R_s -0.32^*$
OB/nD	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	$R_s -0.37\ddagger$	$R_s -0.34\ddagger$	$R_s -0.30^*$
<i>E. coli</i>											
OB/nD + OB/D	$R_s -0.42\ddagger$	$R_s -0.47\ddagger$	$R_s -0.41\ddagger$	$R_s -0.41\ddagger$	$R_s -0.41\ddagger$	$R_s -0.41\ddagger$	NS	NS	NS	NS	$R_s -0.38\ddagger$
OB/nD	$R_s -0.41\ddagger$	$R_s -0.47\ddagger$	$R_s -0.45\ddagger$	$R_s -0.45\ddagger$	$R_s -0.45\ddagger$	$R_s -0.45\ddagger$	$R_s -0.22^*$	$R_s -0.33^*$	NS	NS	$R_s -0.37^*$
<i>Bifidobacterium</i>											
OB/nD + OB/D	$R_s 0.19\ddagger$	$R_s 0.17\ddagger$	NS	$R_s 0.34\ddagger$	$R_s 0.28^*$	NS	$R_s 0.30^*$	NS	$R_s 0.29^*$	NS	$R_s 0.36\ddagger$
OB/nD	NS	NS	NS	NS	NS	NS	$R_s 0.29^*$	NS	NS	NS	$R_s 0.36^*$
<i>Lactobacillus/Leuconostoc/Pediococcus</i>											
OB/nD + OB/D	NS	NS	NS	NS	$R_s 0.29^*$	$R_s 0.24^*$	$R_s 0.28^*$	NS	NS	NS	NS
OB/nD	NS	NS	NS	NS	$R_s 0.30\ddagger$	NS	$R_s 0.30^*$	NS	NS	NS	NS



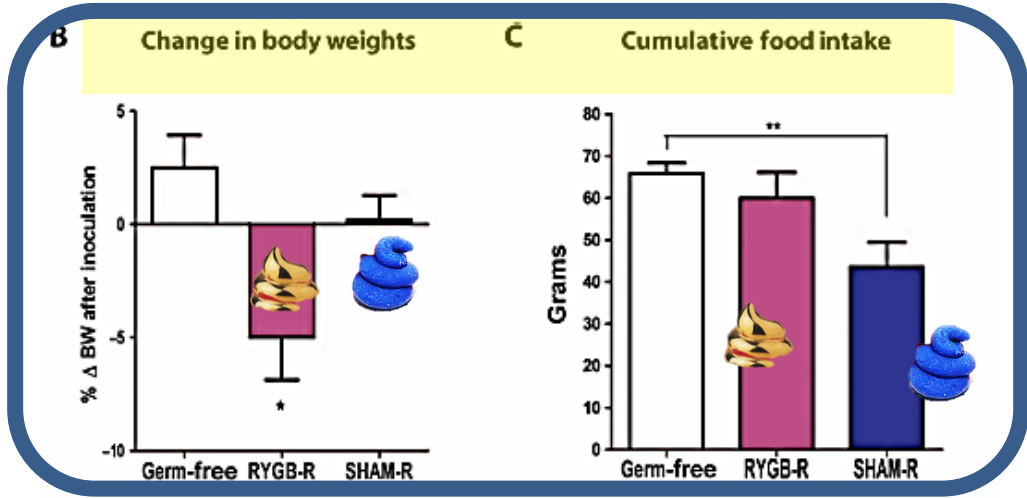
* $p < 0.05$, † $p < 0.01$, ‡ $p < 0.001$, § $p < 0.0001$, ¶ $p < 0.00001$

Faecalibacterium prausnitzii species inversely correlates with diabetes and is directly linked to the reduction in low-grade inflammation in human obese subjects submitted to Roux-en-Y Gastric bypass
 (Furet et al Diabetes 59:3049–3057, 2010)

Fecal transplant

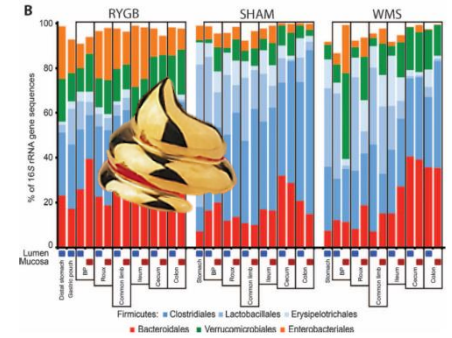
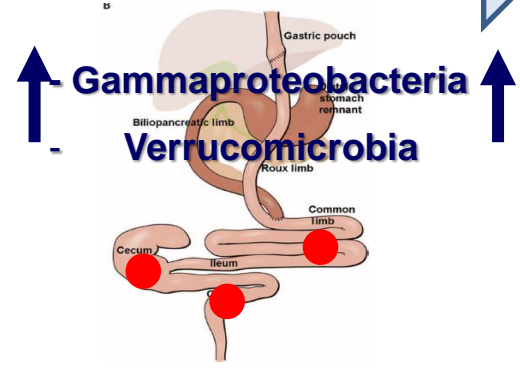
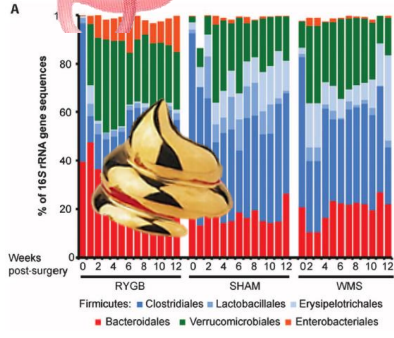
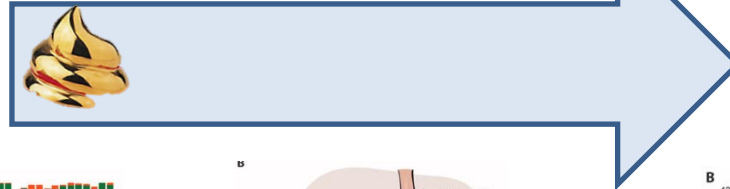


Page 21



Liou, 2013

Fecal transplant



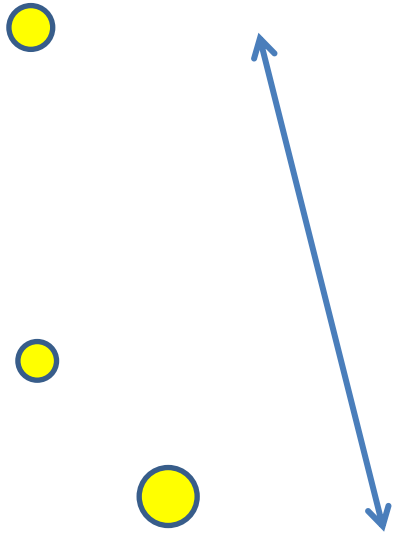
	RYGB-R	SHAM-R	GF
Number of subjects	15	10	7
Blood glucose (mg/dl)	148 ± 5.5 ^A	147 ± 7.4 ^A	120 ± 3.9 ^B
Insulin (ng/ml)	0.46 ± 0.10 ^A	0.99 ± 0.19 ^A	0.73 ± 0.19 ^A
HOMA-IR	4.4 ± 0.98 ^A	9.8 ± 4.1 ^A	5.5 ± 1.5 ^A
Blood triglyceride (mg/dl)	77.8 ± 9.7 ^A	113 ± 8.5 ^B	73.5 ± 16.8 ^A
Urea nitrogen (mg/dl)	0.38 ± 0.06 ^A	0.65 ± 0.06 ^A	0.62 ± 0.05 ^A
Body weight (% body weight)	4.9 ± 0.10 ^A	4.8 ± 0.20 ^A	4.8 ± 0.18 ^A
Liver triglyceride (mg/g liver)	22.9 ± 4.2 ^A	36.2 ± 9.1 ^A	21.6 ± 6.0 ^A

RYGB-R	RECIPIENTS	SHAM-R
15	11	10
148 ± 5.5 ^A	Blood glucose (mg/dl)	147 ± 7.4 ^A
0.46 ± 0.10 ^A	Insulin (ng/ml)	0.99 ± 0.19 ^A
4.4 ± 0.98 ^A	HOMA-IR	9.8 ± 4.1 ^A

Trapianto degli effetti di Ry-GBP

WEIGHT LOSS

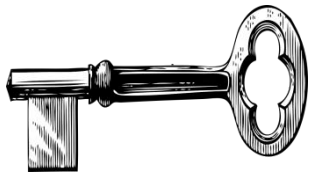
M
IL PESO



Pure io.

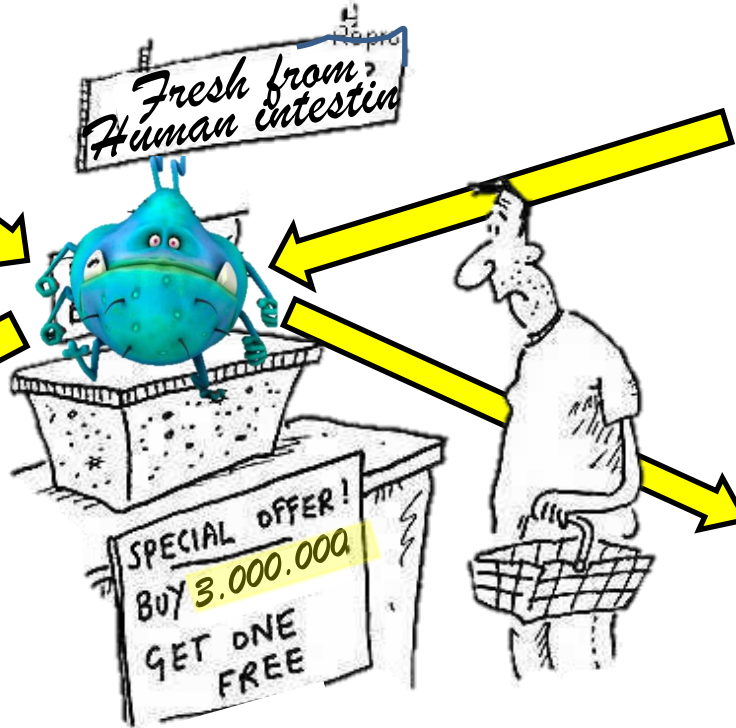
M
IL PESO





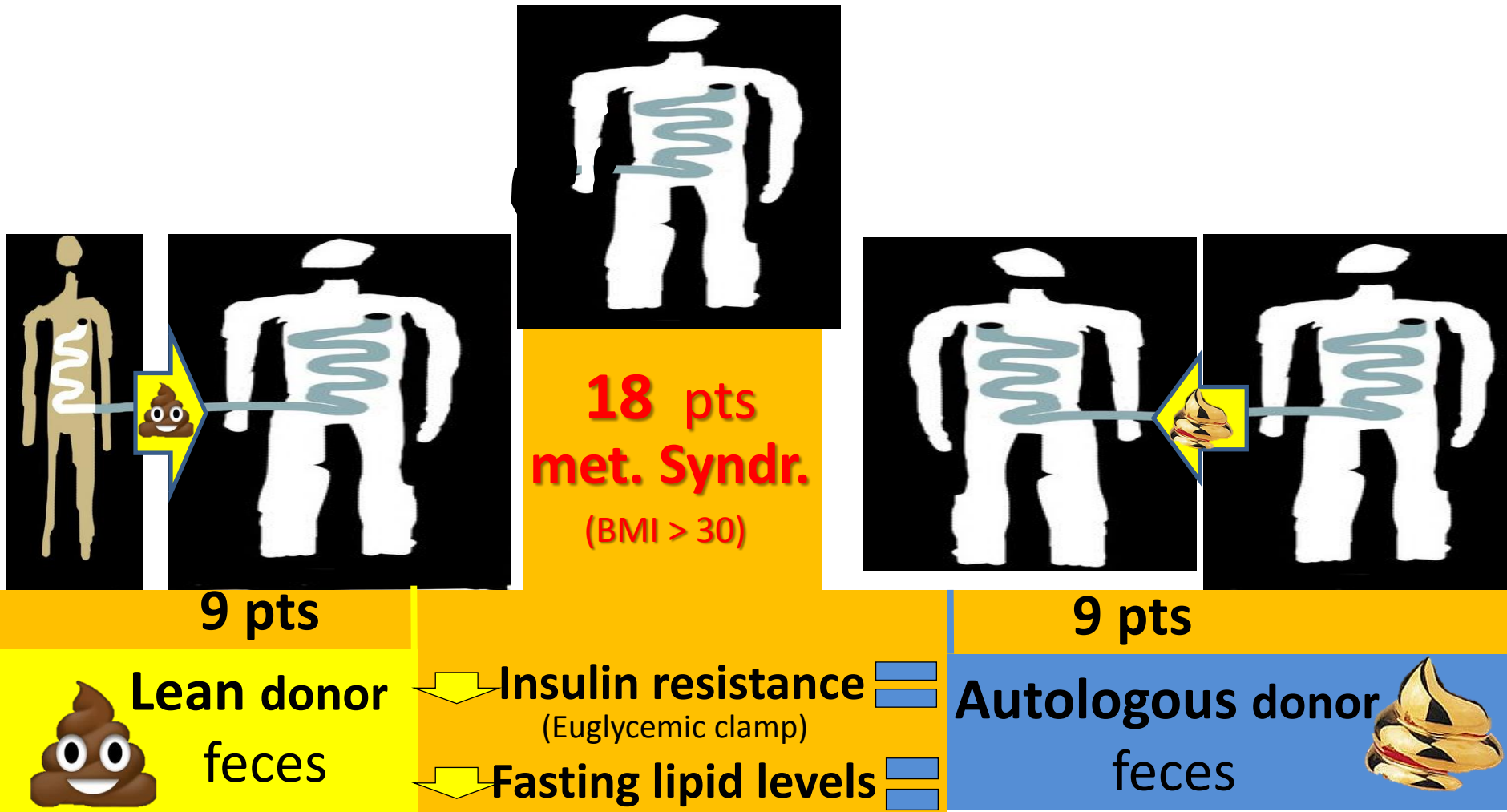
**Microbiota:
Modulati da chirurgia,
innescano i risultati.**

MICRO BIOTA



Come possiamo usarli ?

Fecal transplant in man



Fecal bacteriotherapy: other clinical scenarios?

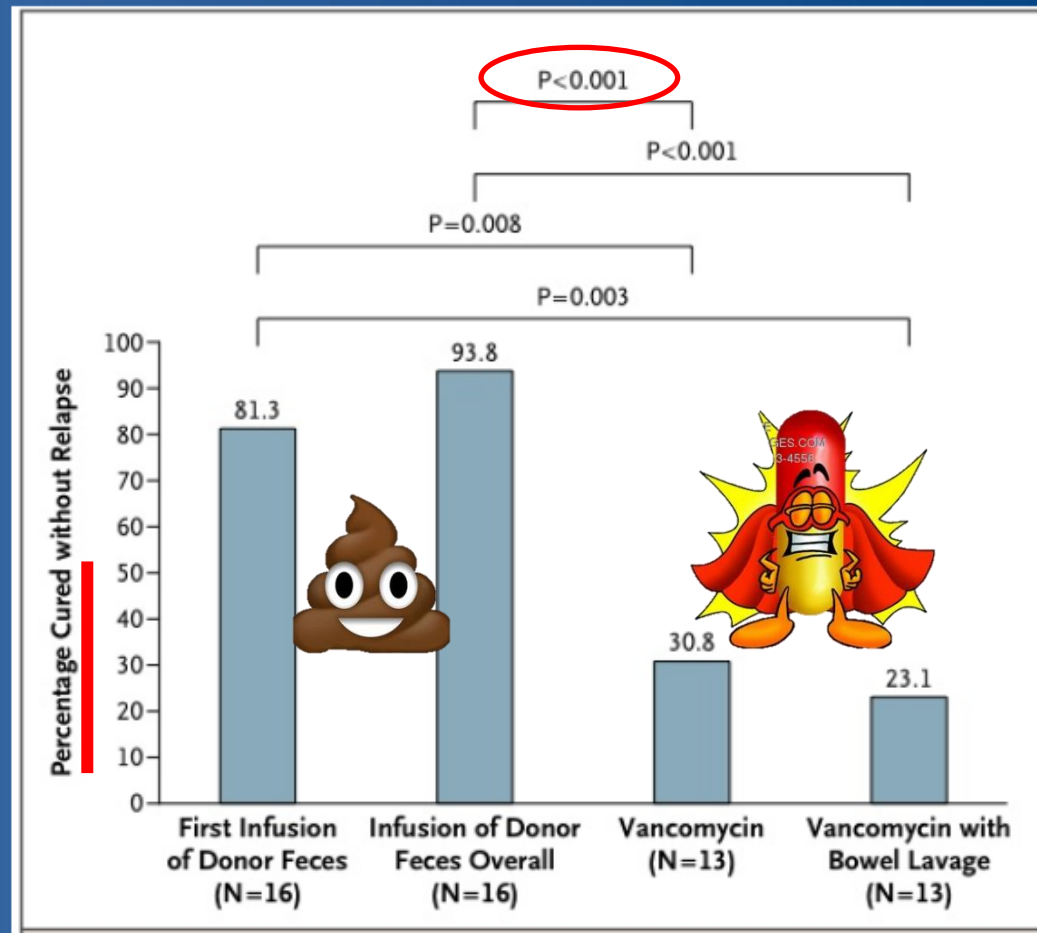
- Fulminant CDI
- Ulcerative colitis
- IBS constipation
- Metabolic syndrome
- Depression, chronic fatigue syndrome, MS



Photo from Science, 2009, 324:5931, pp. 1136 – 1137

Fecal bacteriotherapy vs. vancomycin x 14 d for recurrent CDI

Proportions of patients who were cured by infusion of donor feces





DONAZIONE

Fondo eterologo

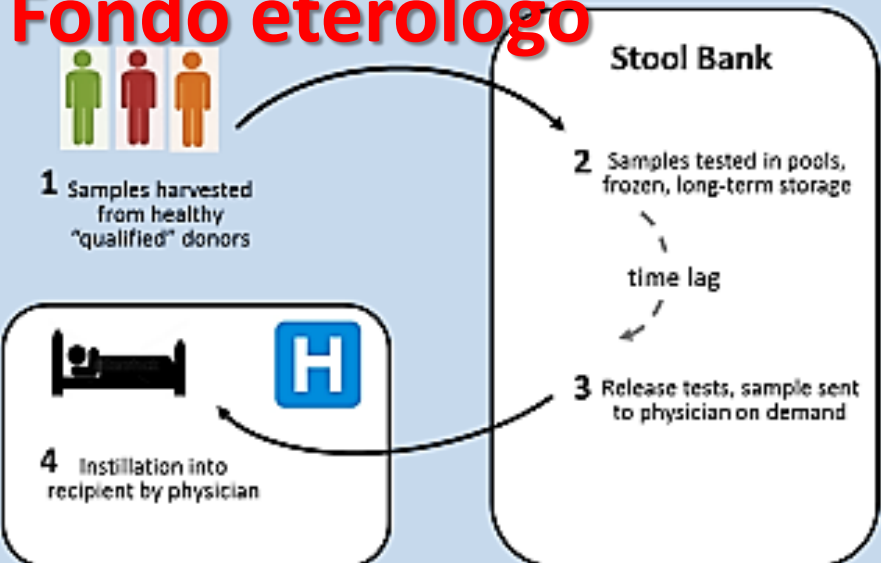


Figure 2: "Off-the-shelf" model

Fondo autologo

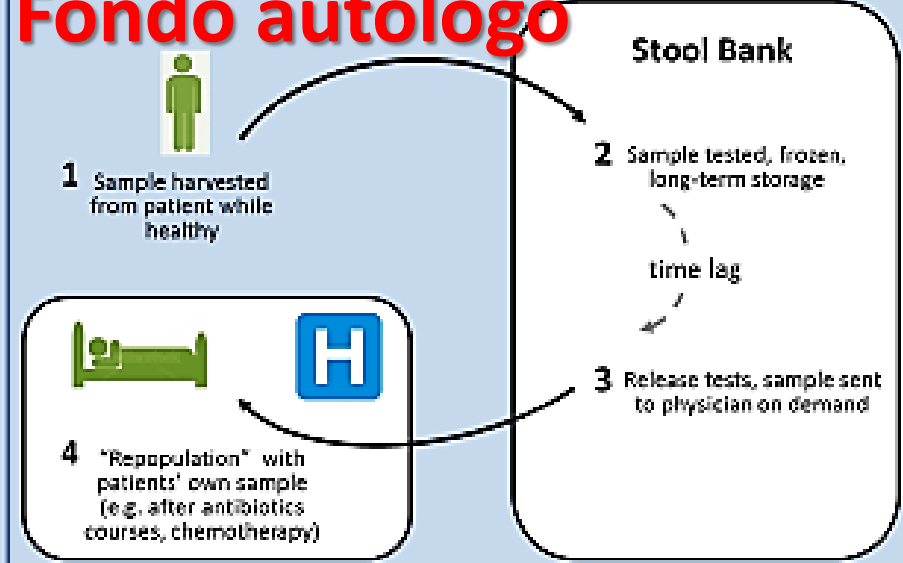


Figure 1c: Preemptive banking

Altri usi vantaggiosi

Piero Manzoni (1933-1963)



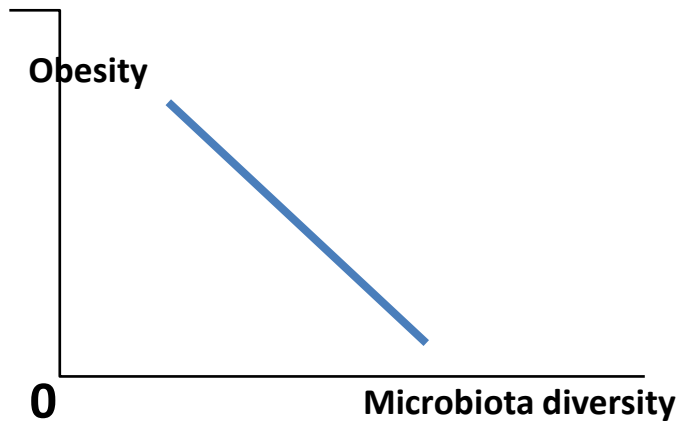
2012. N.Y.C. auction: **163.000 \$**



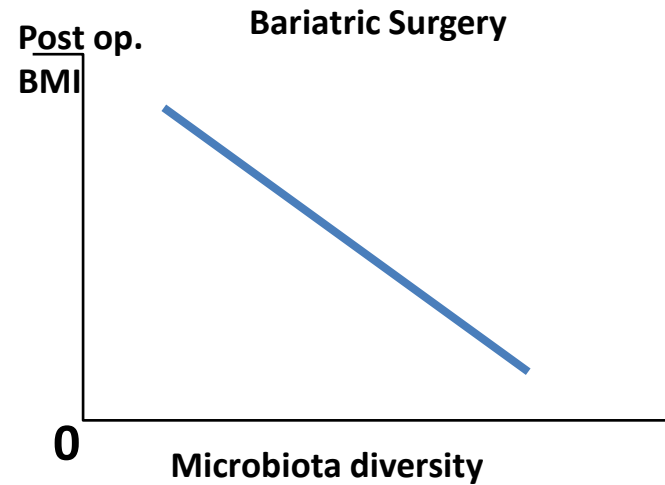
NIH
HUMAN MICROBIOTA PROJECT

MICROBIOTA e CHIRURGIA

Inverse correlation



Turnbaugh, 2008,2009



Cottillard 2012