

MICROBIOTA INTESTINALE E DISENDOCRINIE

Elisa Maseroli¹, Linda Vignozzi^{1,2}

¹ Andrologia, Endocrinologia Femminile e Incongruenza di Genere, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

² Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche "Mario Serio", Università degli Studi di Firenze

Il microbiota intestinale umano è caratterizzato da 5 famiglie di batteri, nello specifico *Firmicutes* e *Bacteroidetes* phylum, che ne costituiscono circa il 90%, *Proteobacteria* e *Actinobacteria* phylum, che rappresentano il restante 10%, e in minima parte *Verrucomicrobia* (Pascale et al, 2018). Il microbiota intestinale svolge molteplici funzioni protettive per l'organismo, che si estendono ben oltre il sistema digestivo e che sono di natura metabolica, anti-micobica, immuno-modulante e strutturale. Si tratta di un vero e proprio ecosistema dinamico, che può essere considerato come un "organo" metabolicamente attivo. Negli ultimi anni numerose evidenze hanno evidenziato un possibile ruolo eziopatogenetico del microbiota intestinale in diversi disturbi endocrini fra cui obesità, insulino-resistenza e diabete, ma anche sindrome dell'ovaio policistico e patologie tiroidee. Per quanto riguarda gli aspetti metabolici, il **diabete di tipo 2** è fortemente associato a cambiamenti nel microbiota intestinale (Pascale et al, 2018). Studi hanno dimostrato che gli individui con diabete hanno spesso un microbiota intestinale meno diversificato e caratterizzato da ceppi diversi rispetto agli individui non diabetici. Il microbiota intestinale è coinvolto nel metabolismo dei nutrienti alimentari e uno squilibrio nella sua composizione può influenzare il metabolismo del glucosio e la sensibilità all'insulina, contribuendo allo sviluppo dell'**insulino-resistenza** e all'alterata omeostasi glucidica. Inoltre, alcuni batteri intestinali sono stati associati a una maggiore estrazione di energia dai nutrienti e a un maggiore accumulo di grasso, portando ad aumento di peso e **obesità**. Ancora, uno squilibrio nelle popolazioni microbiche intestinali può influenzare gli ormoni regolatori dell'appetito e i processi infiammatori, contribuendo ulteriormente all'obesità (Avolio et al, 2020).

Una condizione nella cui patogenesi il microbiota intestinale sembra particolarmente implicato è la **sindrome dell'ovaio policistico** (PCOS), frequentissima patologia endocrina con risvolti molto ampi sulla salute riproduttiva, metabolica, psicologica e sessuale delle pazienti. Studi recenti, condotti sia su modelli animali che in ambito clinico, hanno evidenziato numerose alterazioni della composizione del microbiota intestinale legate alla sindrome, anche se il rapporto di causalità è da chiarire (Yurtdaş e Akdevelioğlu, 2020). Le pazienti con PCOS mostrano un grado di disbiosi simile a quello delle donne obese, e tale alterazione è maggiore nelle PCOS obese rispetto a quelle normopeso (Liu et al, 2017). Le differenze includono una più spiccata rappresentazione di alcune famiglie di batteri Gram negativi, responsabili della produzione di lipopolisaccaride (LPS), che sono tipicamente correlati a infiammazione sistemica, insulino-resistenza e incremento dell'indice di massa corporea (IMC) (Cani et al, 2007). D'altra parte, la diversità e la composizione del microbiota intestina-

le nelle donne affette da PCOS può essere modulata da innumerevoli aspetti, come l'iperinsulinismo, l'iperandrogenismo e la disfunzione del tessuto adiposo, rinforzando il tipico circolo vizioso alla base di questa condizione.

Tra i meccanismi eziologici chiamati in causa appare di rilievo la **disbiosi intestinale**, legata a una dieta ricca di grassi e povera di fibre, che provoca un'attivazione del sistema immunitario e porta a uno stato di **infiammazione cronica di basso grado**, presente nel 70% delle donne con PCOS, indipendentemente dall'IMC (Yurdaş e Akdevelioğlu, 2020). A complicare il quadro, è stato suggerito che la disbiosi, attraverso il rilascio di peptidi intestinali, possa stimolare la secrezione di **peptidi a livello del sistema nervoso centrale** (Yurdaş e Akdevelioğlu, 2020). Alcuni mediatori di quest'asse, chiamato "asse intestino-cervello", tra cui la serotonina, la ghrelina e il peptide YY, rivestono particolare interesse in quanto contribuiscono a regolare l'appetito, l'omeostasi energetica e il rilascio dell'ormone luteinizzante. Queste sostanze sembrano trovarsi in concentrazioni ridotte nella PCOS, e sembrano essere correlate indirettamente con alcune caratteristiche cliniche della sindrome, come la circonferenza vita e i livelli di testosterone (Liu et al, 2017).

Vi sono anche alcune evidenze che l'**iperandrogenismo**, di comune riscontro nella PCOS, possa influenzare direttamente la composizione del microbiota intestinale modificando l'attività della beta-glucuronidasi e la produzione di energia. È stato anche riportato che gli steroidi sessuali possono regolare indirettamente il microbiota intestinale mediante l'attivazione dei recettori per gli ormoni steroidei nell'ospite (Thackray 2019). Un altro potenziale meccanismo consiste nel fatto che variazioni nei livelli degli steroidi sessuali possono alterare la risposta del sistema immunitario regolando l'integrità della barriera intestinale. La riduzione dell'integrità della barriera provoca infatti l'infiltrazione di batteri Gram negativi nella circolazione, e l'attivazione della risposta infiammatoria periferica generata dal LPS (Thackray 2019). Va notato che il rapporto potrebbe anche essere bidirezionale, ovvero il microbiota intestinale svolgerebbe un ruolo patogenetico nella PCOS regolando proprio i livelli di steroidi sessuali (Insenser et al, 2018). Non vi sono ancora evidenze abbastanza solide per poter chiarire ulteriormente questo argomento.

L'aspetto di particolare interesse è che nell'ambito della PCOS il microbiota intestinale è stato chiamato in causa come possibile futuro **target terapeutico**. Fermo restando che i cambiamenti nello stile di vita sono alla base dell'approccio terapeutico della PCOS, dati preliminari suggeriscono che l'uso di supplementi probiotici, prebiotici e simbiotici avrebbe il potenziale di influenzare positivamente l'attività del microbiota intestinale e apportare quindi effetti benefici, soprattutto sul profilo metabolico (Heshmati et al, 2019; Karamali et al, 2018). I probiotici sono microrganismi vivi presenti in alcuni alimenti tra cui yogurt e kefir; i prebiotici sono invece oligosaccaridi non digeribili, presenti in alcuni alimenti come asparagi, aglio, cipolle, banane; i simbiotici, infine, sono cibi o prodotti che contengono sia probiotici che prebiotici.

Per quanto riguarda altre condizioni endocrine non metaboliche, sebbene la ricerca in quest'area sia relativamente limitata, alcuni studi suggeriscono una connessione fra il microbiota intestinale e le patologie tiroidee come la **tiroide di Hashimoto** e il **morbo di Basedow**. Il microbiota intestinale può influen-

zare infatti il sistema immunitario e l'infiammazione, e si ritiene che un alterato equilibrio nella flora microbica contribuisca alle condizioni autoimmuni della tiroide, innescando o esacerbando la risposta immunitaria contro la ghiandola tiroidea (Virili et al, 2021). Vi sono evidenze a supporto del fatto che nei pazienti con morbo di Basedow, e orbitopatia a esso legata, si verificano variazioni della composizione microbica correlate con parametri di autoimmunità tiroidea, nello specifico gli anticorpi anti-recettore del TSH (Su et al, 2020). In corso di infezioni o disbiosi intestinale, specifici microrganismi potrebbero innescare un processo di autoimmunità tiroidea attraverso il mimetismo molecolare, cioè la reattività crociata verso autoantigeni tiroidei. Sembra esserci anche un rapporto reciproco tra farmaci antitiroidei e composizione del microbiota (Sun et al, 2020). A causa della scarsità di dati, le evidenze a favore dell'interazione tra microbiota e tiroidite di Hashimoto sono più descrittive, e influenzate dallo stato della funzione tiroidea; similmente, le interazioni tra microbiota e terapia con levotiroxina non sono ancora state elucidate (Virili et al, 2021).

Infine, sono molto interessanti i rapporti tra **microbiota intestinale e vaginale** e salute ginecologica. È stato dimostrato che le specie di *Lactobacillus vaginalis* più diffuse colonizzano il retto, e la co-colonizzazione della vagina e del retto è correlata a una ridotta prevalenza di vaginosi batterica (El Aila et al, 2009). Il retto è un serbatoio chiave per i lattobacilli vaginali, e la colonizzazione rettale da parte di questi microrganismi contribuisce al mantenimento di un microbiota vaginale fisiologico. Inoltre, il microbiota intestinale può influenzare indirettamente quello genitale attraverso l'**estroboloma**, ovvero l'insieme dei microrganismi intestinali e dei loro geni che sono in grado di metabolizzare gli estrogeni. Prove emergenti mostrano che la disbiosi può partecipare allo sviluppo e/o alla progressione delle neoplasie ginecologiche, come i tumori della cervice, endometriali e ovarici, attraverso meccanismi diretti e indiretti, inclusa la modulazione del metabolismo degli estrogeni (Łaniewski et al, 2020).

Comprendere la connessione tra microbiota intestinale e vaginale è senz'altro un obiettivo affascinante nell'ambito della ricerca su nuovi trattamenti dei disturbi del tratto genitale femminile.

Bibliografia

- Avolio E, Gualtieri P, Romano L, et al. Obesity and Body Composition in Man and Woman: Associated Diseases and the New Role of Gut Microbiota. *Curr Med Chem.* 2020;27(2):216-229.
- Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes.* 2007 Jul;56(7):1761-72.
- El Aila NA, Tency I, Claeys G, et al. Identification and genotyping of bacteria from paired vaginal and rectal samples from pregnant women indicates similarity between vaginal and rectal microflora. *BMC Infect Dis.* 2009 Oct 14;9:167.
- Heshmati J, Farsi F, Yosaei S, et al. The Effects of Probiotics or Synbiotics Supplementation in Women with Polycystic Ovarian Syndrome: a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2019 Dec;11(4):1236-1247.
- Insenser M, Murri M, Del Campo R, et al. Gut Microbiota and the Polycystic Ovary Syndrome: Influence of Sex, Sex Hormones, and Obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Jul 1;103(7):2552-2562. doi: 10.1210/jc.2017-02799. PMID: 29897462.
- Karamali M, Eghbalpour S, Rajabi S, et al. Effects of Probiotic Supplementation on Hormonal Profiles, Biomarkers of Inflammation and Oxidative Stress in Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled

Trial. Arch Iran Med. 2018 Jan 1;21(1):1-7.

- Liu R, Zhang C, Shi Y, et al. Dysbiosis of Gut Microbiota Associated with Clinical Parameters in Polycystic Ovary Syndrome. Front Microbiol. 2017 Feb 28;8:324.
- Łaniewski P, İlhan ZE, Herbst-Kralovetz MM. The microbiome and gynaecological cancer development, prevention and therapy. Nat Rev Urol. 2020 Apr;17(4):232-250.
- Pascale A, Marchesi N, Marelli C, et al. Microbiota and metabolic diseases. Endocrine 2018, 61: 357-71.
- Su X, Yin X, Liu Y, et al. Gut Dysbiosis Contributes to the Imbalance of Treg and Th17 Cells in Graves' Disease Patients by Propionic Acid. J Clin Endocrinol Metab. 2020 Nov 1;105(11):dgaa511.
- Sun J, Zhao F, Lin B, et al. Gut Microbiota Participates in Antithyroid Drug Induced Liver Injury Through the Lipopolysaccharide Related Signaling Pathway. Front Pharmacol. 2020 Dec 17;11:598170.
- Thackray VG. Sex, Microbes, and Polycystic Ovary Syndrome. Trends Endocrinol Metab. 2019 Jan;30(1):54-65.
- Virili C, Stramazzo I, Centanni M. Gut microbiome and thyroid autoimmunity. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2021 May;35(3):101506.
- Yurtdaş G, Akdevelioğlu Y. A New Approach to Polycystic Ovary Syndrome: The Gut Microbiota. J Am Coll Nutr. 2020 May-Jun;39(4):371-382.

MICROBIOTA, INFIAMMAZIONE E DOLORE NELLA DONNA



**"L'essenziale
è invisibile agli occhi"**

(Antoine de Saint-Exupéry,
Il piccolo Principe)

MILANO 13 settembre 2023

ATTI E APPROFONDIMENTI DI FARMACOLOGIA

08:45-09:00	Presentazione del corso e benvenuto ai partecipanti Annamaria Colao, Alessandra Graziottin, Vincenzo Stanghellini
09:00-11:05	Microbiota intestinale e salute della donna: lo scenario chiave in dieci letture - Parte prima
	Introducono: Alessandra Graziottin, Vincenzo Stanghellini, Linda Vignozzi
09:00-09:25	Microbiota intestinale: dalla ricerca alla rivoluzione nella pratica clinica Vincenzo Stanghellini (Bologna)
09:25-09:50	Microbiota intestinale e contraccuzione ormonale Giovanni Grandi (Modena)
09:50-10:15	Microbiota intestinale e sindrome metabolica Annamaria Colao (Napoli)
10:15-10:40	Microbiota intestinale e disendocrinie Linda Vignozzi, Elisa Maseroli (Firenze)
10:40-11:05	Microbiota intestinale, bioritmi e dolore Alessandra Graziottin (Milano)
11:05-11:30	Coffee-break
11:30-13:00	Tavola rotonda: Microbiota e metabolismo ormonale
	Moderatori: Giovanni Grandi, Anna Maria Paoletti
11:30-11:45	Adolescenti, junk food, disbiosi e policistosi ovarica: quali legami Alessandra Graziottin (Milano)
11:45-12:00	Disbiosi ed endometriosi Silvia Baggio (Verona)
12:00-12:15	Microbiota vulvovaginale e contraccuzione ormonale Angela Cuccarollo (Verona)
12:15-12:30	Microbiota vulvovaginale e testosterone: quali relazioni Elisa Maseroli (Firenze)
12:30-12:45	Microbiota intestinale e terapie ormonali sostitutive Anna Maria Paoletti (Cagliari)
12:45-13:00	Discussione
13:00-13:45	Lunch
13:45-15:50	Microbiota intestinale e salute della donna: lo scenario chiave in dieci letture - Parte seconda
	Introducono: Sabrina Giglio, Filippo Murina, Alberto Revelli
13:45-14:10	Microbiota e genomica Sabrina Giglio (Cagliari)
14:10-14:35	Microbiota intestinale, vaginale, endometriale: impatto sulla fertilità Alberto Revelli (Torino)

14:35-15:00	Disbiosi e gravidanza Nicoletta Di Simone (Milano)
15:00-15:25	Disbiosi: la sfida della candidiasi recidivante vaginale Filippo Murina (Milano)
15:25-15:50	Probiotici pre- e post-operatori e outcome chirurgico Stefano Uccella (Verona)
15:50-16:50	Tavola Rotonda: Disbiosi uroginecologiche e infezioni recidivanti. Con flash sull'igiene intima
	Moderatori: Nicoletta Di Simone, Filippo Murina
15:50-16:05	Disbiosi intestinale e biofilm patogeni nelle cistiti Daniele Grassi (Modena)
16:05-16:20	Herpes recidivante, HPV vulvovaginale e disbiosi: quale legame Francesco De Seta (Trieste)
16:20-16:35	Microbiota vulvovaginale e perineale: ruolo dell'igiene intima Alice Guarano (Milano)
16:35-16:50	Discussione
16:50-19:05	Tavola Rotonda: Disbiosi, menopausa e impatto clinico
	Moderatori: Alessandra Graziottin, Francesco De Seta, Stefano Uccella
	Parte prima - Dopo un tumore al seno: come curare la sindrome genitourinaria della menopausa
16:50-17:05	Microbiota vaginale e terapie biofisiche Filippo Murina (Milano)
17:05-17:20	Atrofia, disbiosi vulvovaginale e ossigenoterapia Maggiorino Barbero (Torino)
17:20-17:35	Disbiosi e atrofia vulvovaginale / GSM: ruolo dell'ospermifene Dario Recalcati (Milano)
17:35-17:50	Disbiosi vulvovaginale e riabilitazione uroginecologica Fabiana Giordano (Napoli)
	Parte seconda - Post menopausa: disbiosi e fragilità
17:50-18:05	Disbiosi e fragilità: inquadramento generale Roberta Scairati (Napoli)
18:05-18:20	Diagnostica integrata per sarcopenia e osteopenia Antonio Gianluca Castellaneta (Milano)
18:20-18:35	I probiotici come alleati sistemicci anti-fragilità Francesco De Seta (Trieste)
18:35-18:50	Probiotici, integratori e strategie anti-age Alessandra Graziottin (Milano)
18:50-19:05	Discussione
19:05-19:15	Conclusioni e compilazione questionario ECM

I N D I C E

Presentazione	Pag. 06
Ringraziamenti	Pag. 09
Microbiota intestinale: dalla ricerca alla rivoluzione nella pratica clinica	Pag. 10
Microbiota intestinale e disendocrinie	Pag. 15
Microbiota intestinale, bioritmi e dolore	Pag. 19
Adolescenti, junk food, disbiosi e policistosi ovarica: quali legami	Pag. 27
Endometriosi e disbiosi	Pag. 39
Microbiota vulvo-vaginale e contraccezione ormonale	Pag. 45
Microbiota vulvovaginale e testosterone: quali relazioni	Pag. 57
Microbiota intestinale e terapie ormonali sostitutive	Pag. 61
Microbiota e genomica	Pag. 65
Microbiota intestinale, vaginale, endometriale: impatto sulla fertilità	Pag. 69
Disbiosi e gravidanza	Pag. 74
Disbiosi: la sfida della candidiasi recidivante vaginale	Pag. 79
Probiotici pre- e post-operatori e outcome chirurgico	Pag. 82
Disbiosi intestinale e biofilm patogeni nelle cistiti	Pag. 86
Herpes recidivante, HPV vulvovaginale e disbiosi: quale legame	Pag. 92
Microbiota vulvovaginale e perineale: ruolo dell'igiene intima	Pag. 96
Microbiota vaginale e terapie biofisiche	Pag. 102
Atrofia vaginale da carenza estrogenica: trattamento coniugato con ossigeno normobarico e acido ialuronico	Pag. 105

Disbiosi vulvovaginale e sindrome genitourinaria della menopausa: ruolo dell'ospemifene	Pag. 109
Disbiosi vaginale: ruolo della riabilitazione uroginecologica	Pag. 112
Disbiosi e fragilità nella donna	Pag. 114
I probiotici come alleati sistemicci anti-fragilità	Pag. 119
Probiotici, integratori e strategie anti-age: focus sui connettivi	Pag. 125

APPROFONDIMENTI DI FARMACOLOGIA

Microbioma intestinale: evoluzione dei metodi di studio e indicazioni per il clinico	Pag. 135
Microbiota vaginale e disbiosi permittenti	Pag. 143
Regolazione del dolore attraverso il microbiota intestinale: potenziali meccanismi e strategie di intervento	Pag. 151
Disbiosi e PCOS: ruolo dell'alfa-lattoalbumina	Pag. 161
Dolore genitale e sessuale dopo il parto: il ruolo del timolo nell'igiene intima	Pag. 174