

MICROBIOTA INTESTINALE E TERAPIE ORMONALI SOSTITUTIVE

Anna Maria Paoletti¹, Monica Pilloni², Maria Francesca Marotto², Anna Melis⁴, Valeria Taccori⁴, Virginia Melis³, Giulia Melis³, Pierina Zedda⁴, Manuela Neri⁵, Elena Giancane⁶, Valerio Vallerino⁵, Bruno Piras², Gian Benedetto Melis¹, Germano Orrù⁴

¹ Fondazione Benessere Donna, Cagliari

² Azienda Ospedaliero Universitaria Cagliari (AOUCA)

³ Università degli Studi di Cagliari

⁴ Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università di Cagliari

⁵ Azienda G. Brotzu, Azienda di Rilievo Nazionale ed Alta Specializzazione (ARNAS), Cagliari

⁶ Ospedale San Martino, Oristano

Il microbiota intestinale

Recenti studi epidemiologici e fisiologici di biologia molecolare, studi in vitro ed esperimenti su animali, documentano che la salute umana può essere mediata, per gran parte, dall'azione dei microrganismi (batteri, archeobatteri, batteriofagi, virus eucarioti e funghi) che costituiscono il microbiota, presente sulle superfici umane e in tutte le cavità corporee. La maggior parte del microbiota è costituita da microrganismi commensali o mutualistici. L'insieme di tutti i geni del microbiota (microbioma) di un individuo è maggiore rispetto a tutti i geni del genoma umano. Il rapporto microbiota umano/cellule umane varia da 1:1 a 100:1. In base al microbioma, il rapporto può aumentare a 1000:1.

I microrganismi che abitano gli esseri umani risiedono soprattutto all'interno dell'intestino. Il microbiota intestinale è influenzato da diversi fattori, quali modalità di nascita, alimentazione infantile, stile di vita, farmaci e genetica dell'ospite; e svolge molteplici ruoli, quali formazione dell'immunità dell'ospite, digestione del cibo, regolazione della funzione endocrina intestinale, segnale neurologico, modificazione dell'azione dei farmaci e funzione metabolica, con eliminazione delle tossine e sintesi di composti che influenzano l'ospite (Lynch e Pedersen, 2016).

L'eccessiva crescita di alcuni microrganismi influenza la diversità del microbiota; la disbiosi crea le basi per l'infiammazione, danneggiando l'integrità dell'epitelio intestinale e favorendo il passaggio di fattori infiammatori nel circolo ematico, con effetti negativi sulla salute di diversi organi e tessuti.

Ormoni sessuali e microbiota intestinale

Gli estrogeni (E), il loro precursore (testosterone, T) e il progesterone (P4) agiscono sulla funzione intestinale e sul microbioma. Recettori (R) per gli E (ER) a e b, il R legato alla proteina G (GPER), R per gli androgeni (A) e per P4 sono stati identificati sulle cellule epiteliali dell'intestino (Baker et al, 2017). Tramite questi R, E ed A agiscono direttamente sulla regolazione, proliferazione, differenziazione e integrità delle cellule di rivestimento intestinale, che garantiscono la giunzione inter-epiteliale, fattore chiave nella fisiologia della funzione intestinale. I livelli ormonali genere-correlati sono responsabili del dimorfismo nel tessuto e nel microbioma intestinale (Yoon e Kim, 2021). Gli studi che, nel ratto, hanno dimostrato che gli E sono capaci di ridurre il tempo di guarigione di un

danno dell'epitelio intestinale (Homma et al, 2005) hanno trovato conferma in uno studio in donne nel periodo di transizione menopausale, nelle quali è stato dimostrato un alto grado di permeabilità intestinale e infiammazione (Shieh et al, 2020), verosimilmente correlato al decremento della secrezione ovarica di E presente in tale periodo.

Oltre alla azione diretta su specifici R, gli E agiscono con un complesso meccanismo sul microbioma (Baker et al, 2017). E' noto che gli E possono agire a livello recettoriale solo dopo essere stati deconiugati dalle proteine vettrici. Ebbene, l'enzima capace di rendere liberi gli E a livello recettoriale è la beta-glucuronidasi, prodotta solo da un consorzio di microbi e geni microbici intestinali, denominato estroboloma (Plottel e Blaser, 2011). In tal modo, il microbiota intestinale influenza l'azione degli steroidi sessuali, e non solo gli E. Infatti l'azione dell'estroboloma, tramite la beta-glucuronidasi è attiva anche sugli A e sul P4 (Peters et al, 2022).

Un altro meccanismo attraverso il quale il microbioma intestinale influenza la disponibilità degli steroidi sessuali è la produzione di acidi grassi a catena corta (Short Chain Fatty Acids, SCFAs) derivati dalla fermentazione batterica di complessi carboidrati non digeribili. Il microbiota intestinale regola l'espressione degli enzimi coinvolti nella metabolizzazione degli SCFAs. Acetato, propionato e butirato sono i più abbondanti SCFAs prodotti dal microbiota intestinale. Gli SCFAs svolgono una importante azione antinfiammatoria, ormai confermata nel meccanismo di protezione dell'osso (Zaiss et al, 2019). Il butirato ha dimostrato di regolare la sintesi di P4 ed E2 nelle cellule della granulosa suina (Lu et al, 2017), con effetto stimolatorio o inibitorio in relazione a basse o alte dosi, rispettivamente. Nel loro insieme, questi studi evidenziano il possibile meccanismo tramite il quale i metaboliti derivati dal microbiota intestinale contribuiscono alla regolazione dei livelli di E e P4, sebbene non sia chiaro quale sia il processo molecolare che sottende a tale attività.

Menopausa e microbiota intestinale

E' noto che ridotta densità ossea, depressione e alterazioni metaboliche, presenti nella maggior parte delle donne dopo la menopausa, sono associate a disbiosi intestinale (Gentile e Weir, 2018; Ohlsson e Sjögren, 2015; Capuco et al, 2020), tanto da indurre ad ipotizzare, assieme agli studi preclinici prima citati, che lo stato endocrino menopausale, a causa della mancata azione di E e P4 sul microbiota intestinale, alteri le connessioni intercellulari dell'epitelio intestinale con passaggio nel circolo ematico di microorganismi e sostanze infiammatorie responsabili, assieme all'età, delle diverse problematiche di salute dopo la menopausa. I pochi studi disegnati a valutare le differenze del microbiota intestinale tra pre e post menopausa suggeriscono che bassi livelli di E siano responsabili di ridotta diversità del microbiota e dell'attività dell'estroboloma, inducendo una modificazione del microbiota simile a quello maschile.

Terapia ormonale sostitutiva (HRT) e microbiota intestinale

Sono ancora pochi gli studi nell'animale e ancor meno nella donna, disegnati a

valutare l'effetto delle HRT sul microbiota intestinale. Dall'insieme di tali studi emerge che la HRT migliora la disbiosi intestinale della menopausa. Infatti, la HRT sia negli esperimenti animali (Kaliannan et al, 2018; Meng et al, 2021) che nella donna in postmenopausa (Leite et al, 2022) riduce i proteobatteri, verosimilmente con un meccanismo diretto degli E sul rilascio di agenti, come la fosfatasi alcalina, che esercitano un'azione antimicrobica (Kaliannan et al, 2018). Ciò è importante nel metabolismo lipidico e per la produzione di SCFAs che, oltre all'azione antinfiammatoria dimostrata a livello osseo (Zaiss et al, 2019), proteggono dal rischio di sindrome metabolica e malattia cardiovascolare (Meng et al, 2021).

Nell'animale è stato anche dimostrato che la HRT contrasta la riduzione dei lattobacilli presente dopo ovariectomia nei ratti femmina ed è noto che i lattobacilli esercitano un'importante azione sulla protezione della barriera intestinale (Dempsey e Corr, 2022).

E' fondamentale proseguire gli studi per valutare se la HRT, anche nel genere umano, sia capace di proteggere la barriera intestinale e antagonizzare la modificazione maschile del microbiota dopo la menopausa (Dothard et al, 2023). La AOU di Cagliari, assieme al Dipartimento di Scienze Chirurgiche dell'Università di Cagliari, ha progettato uno studio che prevede la valutazione del microbiota umano intestinale e orale in donne in premenopausa, nella fase di transizione menopausale e in postmenopausa, e la correlazione con lo stato endocrino con dosaggio ematico di 17-beta-estradiolo, T e sex hormone binding globuline (SHBG) (per calcolare la bio-disponibilità del T con il rapporto T/SHBG). In ogni soggetto sarà valutata la composizione corporea, con bioimpedenziometria, e la distribuzione del tessuto adiposo con rapporto vita/fianchi. In ogni gruppo saranno considerati soggetti con BMI (body mass index: peso in Kg/altezza in metri²) tra 22 e 24. La valutazione ormonale sarà effettuata nei soggetti in premenopausa e in periodo di transizione menopausale entro 4-5 giorni dall'inizio della mestruazione, e in quelli in post-menopausa in un giorno qualsiasi. I soggetti consegneranno un campione di feci e sarà loro esaminato il cavo orale con campionatura dell'aria orale mediante siringa da insulina non munita di ago, per determinare il microbiota umano intestinale e orale, rispettivamente. La statistica con analisi multivariata considererà lo stato ormonale, il microbiota umano intestinale e orale, la composizione corporea e il rapporto vita/fianchi.

Differenze del microbiota umano tra i gruppi danno la possibilità di correggere il microbiota umano vs la condizione di premenopausa con la HRT e stabilire un modo per prevenire la sindrome metabolica, preludio non solo a malattie cardiovascolari, ma anche fattore di rischio per patologie oncologico-ginecologiche (Macciò et al, 2010).

Bibliografia

- Baker JM, Al-Nakkash L, Herbst-Kralovetz MM. Estrogen-gut microbiome axis: Physiological and clinical implications. *Maturitas*. 2017;103:45-53.
- Capuco A, Urits I, Hasoon J, et al. Gut microbiome dysbiosis and depression: a comprehensive Review. *Curr Pain Headache Rep*. 2020;24(7)36.
- Dempsey E, Corr SC. *Lactobacillus* spp. for Gastrointestinal Health: Current and Future Perspectives. *Front Immunol*. 2022

Apr 6;13:840245.

- Dothard MI, Allard SM, Gilbert JA. The effects of hormone replacement therapy on the microbiomes of postmenopausal women. *Climacteric*. 2023;26(3):182-92.
- Gentile CL, Weir TL. The gut microbiota at the intersection of diet and human health. *Science*. 2018;362(6416):776-80.
- Homma H, Hoy E, Xu DZ, et al. The female intestine is more resistant than the male intestine to gut injury and inflammation when subjected to conditions associated with shock states. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2005;288(3):G466-72.
- Kaliannan K, Robertson RC, Murphy K, et al. Estrogen-mediated gut microbiome alterations influence sexual dimorphism in metabolic syndrome in mice. *Microbiome*. 2018;6(1):205.
- Leite G, Barlow GM, Parodi G, et al. Duodenal microbiome changes in postmenopausal women: effects of hormone therapy and implications for cardiovascular risk. *Menopause*. 2022;29(3):264-75.
- Lu N, Li M, Lei H, et al. Butyric acid regulates progesterone and estradiol secretion via cAMP signaling pathway in porcine granulosa cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017;172:89-97.
- Lynch SV, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease. *N Engl J Med*. 2016; 375:2369-79.
- Macciò A, Madeddu C, Gramignano G, et al. Correlation of body mass index and leptin with tumor size and stage of disease in hormone-dependent postmenopausal breast cancer: preliminary results and therapeutic implications. *J Mol Med (Berl)*. 2010;88(7):677-86.
- Meng Q, Ma M, Zhang W, Bi Y, et al. The gut microbiota during the progression of atherosclerosis in the perimenopausal period shows specific compositional changes and significant correlations with circulating lipid metabolites. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1-27.
- Ohlsson C, Sjögren K. Effects of the gut microbiota on bone mass. *Trends Endocrinol Metab*. 2015 Feb;26(2):69-74.
- Peters BA, Santoro N, Kaplan RC, Qi Q. Spotlight on the gut microbiota in Menopause: current insights. *International Journal of Women's Health*. 2022;14:1059-72.
- Plottel CS, Blaser MJ. Microbiome and malignancy. *Cell Host Microbe*. 2011;10(4):324-35.
- Shieh A, Epeldegui M, Karlamangla AS, Greendale GA. Gut permeability, inflammation, and bone density across the menopause transition. *JCI Insight*. 2020;5(1):e134092
- Yoon K, Kim N. Roles of Sex Hormones and Gender in the Gut Microbiota. *J Neurogastroenterol Motil*. 2021;27:314-25.
- Zaiss MM, Jones RM, Schett G, Pacifici R. The gut-bone axis: how bacterial metabolites bridge the distance. *J Clin Invest*. 2019;129:3018-28.

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**

A cura di Annamaria Colao, Alessandra Graziottin, Vincenzo Stanghellini

P R O G R A M M A

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 contraccezione 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 contraccezione 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'ospemifene**
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 sistemici 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**

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

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

APPROFONDIMENTI DI FARMACOLOGIA

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