

# PROBIOTICI, INTEGRATORI E STRATEGIE ANTI-AGE: FOCUS SUI CONNETTIVI

**Alessandra Graziottin**

Professore ac, Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia, Università di Verona

Docente, Corso di "Endocrinologia ginecologica, menopausa e sessualità femminile", Scuola di Specializzazione in Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Università Federico II di Napoli

Direttore, Centro di Ginecologia, H. San Raffaele Resnati, Milano

Presidente, Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus

## Introduzione

Il tessuto connettivo è uno dei quattro tessuti più abbondanti nell'organismo umano. Assolve funzioni trofiche e meccaniche, collegando, proteggendo e sostenendo altri tessuti e organi, a livello fisico ed energetico. Si declina in differenti sottotipi nei quali le **cellule fibroblastiche**, diversamente differenziate, non sono adese l'una all'altra, ma sono disperse in una **matrice extracellulare** (extra cellular matrix, ECM), in parte amorfa e in parte fibrosa, da loro stesse prodotta. Tutti i tessuti connettivi hanno origine embrionale dal mesenchima. Pur presentando caratteristiche differenti vanno incontro ad **un comune processo di invecchiamento**, accompagnato da una perdita funzionale e strutturale.

L'invecchiamento dei tessuti connettivi viene esacerbato dalla **menopausa** e, più in generale, dall'**endocrino-senescenza**, il che suggerisce un ruolo centrale degli ormoni nel loro meccanismo di regolazione (Asboe-Hansen 1969; Zouboulis et al, 2022).

In particolare, alla **deprivazione estrogenica** corrisponde una **modificazione dell'architettura e della composizione di cartilagini, ossa, tendini, legamenti, vasi, mucose, cute e annessi**, con risvolti funzionali ed estetici attenuati dalla terapia ormonale sostitutiva (Calleja-Agius e Brincat, 2009), la cui efficacia protettiva è tanto maggiore quanto più precocemente viene iniziata.

Effetto distruttivo sui connettivi ha anche l'aumento del **cortisol**, l'unico ormone che aumenta con l'infiammazione, con l'invecchiamento, con lo stress e in parallelo a patologie acute o croniche che attivino il sistema di allarme simpatico e surrenalico.

Da un punto di vista istologico, l'invecchiamento del tessuto connettivo corrisponde a **un deciso incremento del numero di fibroblasti in fase senescente**. I fibroblasti sono le cellule funzionali di questo tessuto: entrano in uno stato di quiescenza, definito appunto "senescenza", dopo aver interrotto in modo irreversibile il proprio ciclo replicativo. In questa fase, modificano la propria conformazione e sviluppano **fenotipi secretori pro-infiammatori** (senescence-associated secretory phenotype, SASP), amplificando il processo di invecchiamento non solo del tessuto ma anche dell'intero organismo (Wlaschek et al, 2021; Campisi et al, 2019; Ghosh e Capell, 2016; Ressler et al 2006). Producono infatti citochine pro-infiammatorie, chemochine, fattori di rimodellamento e distruzione della matrice extracellulare e fattori di crescita, aumentando e peggiorando lo stato infiammatorio a livello connettivale e sistemico.

Il fibroblasta in fase senescente subisce danni progressivi che pregiudicano l'in-

tegrità delle membrane, del DNA, degli organelli cellulari, e vede compromesse le proprie funzioni inclusa la capacità di produrre nuova matrice extracellulare (Treiber et al, 2011).

Il collagene è la proteina più presente nel nostro organismo ed è la componente fibrosa preponderante della ECM. La **perdita di collagene** è correlata all'età. Nella donna, è quantificabile nel 30% circa nei primi 5 anni dopo la menopausa (Affinito et al, 1999; Brincat et al, 1985), mentre nell'uomo si attesta sull' 1% per ogni anno di vita (Shuster et al, 1975).

La perdita di collagene:

- riduce tonicità, elasticità e resistenza alla trazione di tutti i tessuti connettivi, comprese le ossa, nelle quali la carenza è correlata allo sviluppo dell'**osteoporosi** (Shuster 2020; Shuster 2005);
- è accompagnata dalla deplezione di altre componenti della ECM, **fra cui l'elastina, i glicosaminoglicani e gli acidi ialuronici**, la cui concentrazione subisce un rapido degrado nelle articolazioni, nelle ossa e nella pelle dove, dopo i 60 anni, passa dal 0,33% allo 0,015%, con notevole riduzione dell'idratazione del tessuto (Bolognia et al, 1989; Göllner et al, 2017).

Ripristinare la struttura ottimale dell'ECM, riadeguando i livelli di collagene e acido ialuronico, è quindi un obiettivo perseguito, attraverso strategie differenti, dalla ginecologia, dalla medicina anti-aging, dalla medicina bio-rigenerativa e dalla medicina estetica. E coinvolge le specializzazioni mediche più interessate all'apparato osteo-articolare: endocrinologia, reumatologia, ortopedia e ginecologia.

### Strategie anti-age per i connettivi: ruolo dei probiotici

Il microbiota intestinale dialoga con tutti gli organi e i tessuti del corpo. Sul fronte dei connettivi, le evidenze stanno crescendo in modo esponenziale in ambito fisiopatologico, con ripercussioni innovative sul fronte terapeutico. La sfida anti-age, inizialmente declinata in senso cosmetico, si è ora aperta a tutte le specialità mediche, con uno sguardo integrato, per garantire una migliore longevità in salute.

L'**asse microbiota intestinale-cute** (*gut-skin axis*) evidenzia potenti interazioni fra il microbiota e la salute del derma (Boyajian et al 2021; Gao et al, 2023).

Gli estrogeni in età fertile hanno un ulteriore impatto sulla cute, con una duplice azione:

- diretta, sui fibroblasti;
- indiretta, attraverso l'effetto sul microbiota intestinale.

Quest'ultima, a sua volta, si esplicita in un variabile metabolismo degli estrogeni grazie alle beta-glicuronidasi prodotte dall'estroboloma, la parte del microbiota intestinale in grado di metabolizzare gli estrogeni (Lephart e Naftolin, 2022).

Specifici ceppi di probiotici sono ora allo studio. Dati preliminari evidenziano un favorevole effetto anti-aging negli studi sugli animali (Lee et al, 2021; Liu et al, 2021).

Il microbiota intestinale è in grado di influenzare anche la **salute dell'osso**, sia attraverso la modulazione della dinamica e selettiva frontiera intestinale, e la parallela azione sulla qualità e l'efficienza del sistema immunitario, sia attraverso il controllo della quantità e della qualità di metaboliti e nutrienti, essenziali per

l'osteoblasto costruttore, che vengono assorbiti. La disbiosi può quindi contribuire ad alterare anche i connettivi del tessuto osseo, predisponendo a osteopenia e osteoporosi (Grüner et al, 2023).

Anche l'infiammazione delle articolazioni può riconoscere un fattore eziopatogenetico importante nell'asse microbiota intestinale-articolazioni (*gut-joint axis*). I modelli più convincenti sono emersi nello studio delle relazioni fra microbiota intestinale e artrite reumatoide (Xu et al, 2022).

La **via eziopatogenetica più accreditata** riconosce fattori complessi, fra cui l'aumentata permeabilità intestinale (*leaky gut syndrome*), con conseguenti alterazioni immunitarie e una maggiore probabilità di patologie auto-immuni in sede articolare, nonché di alterato metabolismo degli acidi grassi a catena corta (SCFAs) e del triptofano.

Interessante è il ruolo del microbiota intestinale della **genesi dell'osteo-artrite e dell'artrosi in postmenopausa**, particolarmente aggressiva nel 26% dei casi: studi autorevoli suggeriscono che alla base di questa esacerbazione vi sia un polimorfismo del recettore per gli estrogeni a livello della sinovia ("gene artroso").

Studi recentissimi dimostrano inoltre come i dischi intervertebrali, e le articolazioni ad essi connesse, siano ricchi di recettori per gli estrogeni e come la terapia ormonale sostitutiva (TOS) possa ridurre il dolore lombare e rallentare la progressione della degenerazione dei dischi stessi (Pang et al, 2023).

Altri recenti studi, infine, confermano che fattori genetici e non genetici potenziano l'espressione delle Matrix Metallo-Proteinasi 3 (MMP-3), i cui livelli si accrescono nelle pazienti con osteoartrite e artrosi aggressiva, con parallelo aumento di tutti gli indicatori infiammatori (Sulastri et al, 2023).

Tutti questi dati confermano la **necessità di superare ogni forma di minimalismo eziopatogenetico** e di maturare una visione multifattoriale delle patologie degenerative dell'apparato osteoarticolare legate a invecchiamento e menopausa. In particolare, sul piano terapeutico e della prevenzione è importante dare il giusto peso:

- a stili di vita appropriati;
- alla vitamina D, all'acido ialuronico a diverso peso molecolare e in generale a tutti gli integratori atti a garantire una costante "manutenzione" di ossa e articolazioni;
- alla TOS quando indicata (e in assenza di controindicazioni maggiori).

Il microbiota intestinale disbiotico appare interessato anche nella **fibromialgia**, la cui eziopatogenesi non è ancora stata chiarita (Garofalo et al, 2023).

In sintesi: pur con dati ancora preliminari, appare evidente come il microbiota intestinale possa modulare la salute di tutti i connettivi e di tutti gli organi dell'apparato locomotore, prima e soprattutto dopo la menopausa.

Diventa allora plausibile pensare ai probiotici come a uno strumento potenzialmente utile per ridurre l'aggressività di diverse patologie a carico dei connettivi, oltre all'aggressività dell'invecchiamento sulle strutture connettivali stesse, essenziali per ottimizzare un progetto di longevità in salute.

Al momento gli studi sul **rappporto probiotici-connettivi** sono prevalentemente condotti sugli animali. Aprono tuttavia una linea d'intervento di grande interesse per la possibile riduzione di aggressività di molteplici patologie dei

connettivi, grazie all'azione favorevole sul microbiota intestinale ottenuta mediante dieta, prebiotici e probiotici.

### **Strategie anti-age per i connettivi: il ruolo dei nutraceutici**

L'integrazione alimentare con nutraceutici ha, per tutte queste aree, un significato trasversale perché permette di ottimizzare i processi metabolici che portano alla sintesi delle macromolecole dell'ECM laddove le sostanze nutrizionali chiave per questi processi non siano facilmente reperibili, attraverso la normale dieta, nelle quantità utili e nelle forme più assimilabili.

#### **Silicio**

Il silicio è un componente essenziale del tessuto connettivo (Rodella et al, 2014). Nell'osteoblasto raggiunge concentrazioni 25 volte superiori a quelle dell'osso maturo, facendo presupporre un ruolo rilevante nel processo di osteogenesi. La quantità tissutale di silicio diminuisce con l'età. Questa riduzione è associata alla perdita di densità ossea e delle proprietà meccaniche di pelle, vasi sanguigni e altri tessuti che lo contengono in elevate concentrazioni (Jugdaohsingh et al, 2015).

Il silicio stimola la sintesi di collagene (Reffitt et al, 2003), favorendo l'espressione genica dell'enzima prolil-idrossilasi che, all'interno della cellula, regola la trasformazione dell'aminoacido prolina in idrossiprolina. Questa reazione di idrossilazione permette all' $\alpha$ -elica di collagene di organizzarsi nella tripla-elica del procollagene precursore della fibrilla di collagene (Gorres e Raines, 2010).

Il silicio organico somministrato per via orale viene difficilmente assorbito dall'organismo perché tende a polimerizzarsi nell'ambiente acido dello stomaco, formando complessi scarsamente assorbibili (Sripanyakorn et al, 2009). Oggi sono però disponibili **forme a uso orale di silicio a elevata biodisponibilità** in liposomi di biossido di silicio oppure in complessi anti polimerizzanti di acido ortosilicico (Tedesco et al, 2020).

Le dosi orali giornaliere utilizzate negli studi si attestano sui valori superiori a 40 mg (Price et al, 2013).

I **principali effetti della supplementazione giornaliera di silicio** negli studi clinici con follow-up dai 3 ai 12 mesi sono:

- miglioramento della compattezza, della texture e dell'elasticità della pelle, con riduzione della profondità delle rughe (Petersen Vitello Kalil CL et al, 2018);
- riduzione della fragilità ungueale e dell'onicoschizia lamellina (Barel et al, 2005);
- riduzione della perdita di capelli (Nakanishi et al, 2017);
- aumento della densità ossea in donne in menopausa con osteopenia (Spector et al, 2008);
- riduzione della perdita di cartilagine articolare e riduzione del dolore nell'osteoartrite (Geusens et al, 2017).

#### **Vitamina C**

La vitamina C è il cofattore della prolil-idrossilasi indispensabile per la produzione di collagene. La somministrazione orale in liposomi ne favorisce l'assorbimen-

to, quasi raddoppiandone la biodisponibilità (Pinnell 1985; Gopi e Balakrishnan, 2021). La vitamina C inoltre protegge le proteine, i lipidi e il DNA dal danno ossidativo, e può legarsi alle proteine attraverso un legame ionico entrando in competizione con il glucosio sul legame non enzimatico fra glucosio e proteine. In questo modo, può ridurre la reazione ossidativa a catena che porta alla produzione di prodotti finali della glicazione avanzata (*advanced glycation end products*, AGEs) (Song et al, 2021), che sono correlati al processo di invecchiamento dei tessuti connettivi e contribuiscono al processo di disorganizzazione strutturale della ECM, con riduzione dell'elasticità del tessuto (Pageon 2010).

### **Acido ialuronico**

L'assunzione di acido ialuronico come integrazione per via orale è stata recentemente introdotta allo scopo di contrastare il fisiologico calo che esso subisce con l'età nei tessuti connettivi. La bibliografia internazionale, relativa all'assunzione di acido ialuronico per bocca, ha fatto registrare alcuni dati incoraggianti sul **miglioramento dei parametri di elasticità e idratazione della pelle** (Göllner et al, 2017; Hsu et al, 2021) dopo che studi di somministrazione orale nell'animale avevano dimostrato l'assorbimento della macromolecola in oligomeri, tetrasaccaridi e disaccaridi ottenuti per degradazione ad opera di batteri intestinali (Kimura et al, 2016). Questi dati di biodisponibilità sono stati confermati anche nell'uomo, attraverso uno studio clinico randomizzato in doppio cieco in cui si è somministrata la dose giornaliera di 200 mg di una miscela brevettata di acidi ialuronici di diverso peso molecolare. Dopo 28 giorni di somministrazione, la concentrazione degli stessi acidi ialuronici nel sangue risultava essere inversamente proporzionale al loro peso molecolare con un incremento fino 40% per la frazione più leggera (Michelotti et al, 2021). Lo stesso studio ha evidenziato, sempre con follow-up a 28 giorni, evidenti miglioramenti dello stato di idratazione, della tonicità, della profilometria e dell'elasticità della pelle.

In un secondo studio clinico randomizzato in doppio cieco, una seconda miscela brevettata di acidi ialuronici di differente peso molecolare, sempre al dosaggio di 200 mg al giorno, è stata somministrata, con follow-up di 56 giorni, in pazienti con osteoartrite articolare. L'integrazione con acido ialuronico ha ridotto sia la percezione del dolore acuto valutato con la Visual Analog Scale (VAS), sia il dolore durante il normale movimento (WOMAC: Western Ontario McMaster Universities Osteoarthritis Index), e consentito un recupero della mobilità articolare (Cicero et al, 2020).

Si tratta di evidenze preziose per il clinico pratico, che mira a offrire alle proprie pazienti miglioramenti apprezzabili nella vita quotidiana.

### **Peptidi di collagene**

I "peptidi di collagene" sono frammenti proteici ottenuti dall'idrolisi del collagene. L'espressione è sinonimo di collagene idrolizzato, nel senso che il collagene idrolizzato contiene peptidi di collagene: spesso i due termini sono usati come sinonimi.

Sono disponibili per l'integrazione alimentare diverse tipologie di collagene di derivazione animale, normalmente bovina o marina. I sottotipi di collagene I e III, da soli o in miscela, vengono generalmente integrati per la cute e le ossa,

mentre il tipo II è più indicato per le articolazioni. In ogni caso, il collagene viene comunemente impiegato allo scopo estetico di riduzione delle rughe, assunto al dosaggio giornaliero da 1 a 5 g.

L'assunzione del collagene per via orale comporta un'azione di degrado da parte degli enzimi proteolitici che lo riducono in larga parte nei suoi mattoni costituenti, gli aminoacidi, che vengono facilmente escreti dal nostro organismo se non utilizzati a fini metabolici e strutturali (Daniel 2004; Miner-Williams et al, 2014). Il collagene è una proteina composta al 57% da glicina, prolina e idrossiprolina che, una volta in circolo, possono essere immediatamente impiegate per la sintesi di nuovo collagene.

Una percentuale di circa il 5% della macro-molecola non subisce un degrado totale ed entra in circolo come oligopeptide. Dipeptidi e tripeptidi contenenti idrossiprolina possono interagire con specifici recettori di membrana del fibroblasta, stimolandolo a produrre **nuova matrice extracellulare** (Kleinnijenhuis et al, 2020).

L'assunzione di collagene idrolizzato a scopo di integrazione è corroborata da solide evidenze cliniche. Numerose sono infatti le pubblicazioni di studi clinici che dimostrano evidenti miglioramenti delle condizioni di texture, elasticità e idratazione della pelle, con una riduzione della profondità media delle rughe (Bolke et al, 2019; de Miranda et al, 2021; Evans et al, 2021).

## Conclusioni

Studi preliminari suggeriscono come la modulazione del microbiota intestinale, attraverso prebiotici e probiotici, possa agire favorevolmente, in modo diretto e indiretto, sulla salute dei connettivi, con un poderoso effetto globale anti-age. L'utilizzo mirato di integratori essenziali per il metabolismo dei connettivi, e di acido ialuronico di diverso peso molecolare, può ottimizzare la salute di questi tessuti come prerequisito necessario per un solido progetto di longevità in salute. Una sfida che ci riguarda tutti.

## Bibliografia

- Affinito P, Palomba S, Sorrentino C, Di Carlo C, Bifulco G, Arizeno MP, Nappi C. Effects of postmenopausal hypoestrogenism on skin collagen. *Maturitas*. 1999 Dec 15;33(3):239-47. doi: 10.1016/s0378-5122(99)00077-8.
- Asboe-Hansen G. Hormone control of connective tissue. *Br J Dermatol*. 1969;81:Suppl 2:2-8. doi: 10.1111/j.1365-2133.1969.tb12838.x. PMID: 4307527.
- Barel A, Calomme M, Timchenko A, De Paepe K, Demeester N, Rogiers V, Clarys P, Vanden Berghe D. Effect of oral intake of choline-stabilized orthosilicic acid on skin, nails and hair in women with photodamaged skin. *Arch Dermatol Res*. 2005 Oct;297(4):147-53. doi: 10.1007/s00403-005-0584-6. Epub 2005 Oct 26. Erratum in: *Arch Dermatol Res*. 2006 Apr;297(10):481. Dosage error in article text. Erratum in: *Arch Dermatol Res*. 2006 Feb;297(8):381. Paepe, K De [corrected to De Paepe, K].
- Bolke L, Schlippe G, Gerß J, Voss W. A Collagen Supplement Improves Skin Hydration, Elasticity, Roughness, and Density: Results of a Randomized, Placebo-Controlled, Blind Study. *Nutrients*. 2019 Oct 17;11(10):2494. doi: 10.3390/nu11102494.
- Bolognia JL, Braverman IM, Rousseau ME, Sarrel PM. Skin changes in menopause. *Maturitas*. 1989 Dec;11(4):295-304. doi: 10.1016/0378-5122(89)90026-1.
- Boyajian JL, Ghebretios M, Schaly S, Islam P, Prakash S. Microbiome and Human Aging: Probiotic and Prebiotic Potentials in Longevity, Skin Health and Cellular Senescence. *Nutrients*. 2021 Dec 18;13(12):4550. doi: 10.3390/nu13124550.
- Brincat M, Moniz CJ, Studd JW, Darby A, Magos A, Emburey G, Versi E. Long-term effects of the menopause and sex hormones on skin thickness. *Br J Obstet Gynaecol*. 1985 Mar;92(3):256-9. doi: 10.1111/j.1471-0528.1985.tb01091.x.
- Calleja-Agius J, Brincat MP. Effects of hormone replacement therapy on connective tissue: why is this important? *Best Pract Res Clin Endocrinol*. 2019 Jun;140(1):1-10. doi: 10.1016/j.been.2019.04.001.

- Clin Obstet Gynaecol. 2009 Feb;23(1):121-7. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2008.10.003. Epub 2008 Dec 17. PMID: 19095501.
- Campisi J, Kapahi P, Lithgow GJ, Melov S, Newman JC, Verdin E. From discoveries in ageing research to therapeutics for healthy ageing. *Nature*. 2019 Jul;571(7764):183-192. doi: 10.1038/s41586-019-1365-2. Epub 2019 Jul 10.
  - Cicero AFG, Girolimetto N, Bentivenga C, Grandi E, Fogacci F, Borghi C. Short-Term Effect of a New Oral Sodium Hyaluronate Formulation on Knee Osteoarthritis: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Diseases*. 2020 Jul 8;8(3):26. doi: 10.3390/diseases8030026.
  - Daniel H. Molecular and integrative physiology of intestinal peptide transport. *Annu Rev Physiol*. 2004;66:361-84. doi: 10.1146/annurev.physiol.66.032102.144149.
  - de Miranda RB, Weimer P, Rossi RC. Effects of hydrolyzed collagen supplementation on skin aging: a systematic review and meta-analysis. *Int J Dermatol*. 2021 Dec;60(12):1449-1461. doi: 10.1111/ijd.15518. Epub 2021 Mar 20.
  - Evans M, Lewis ED, Zakaria N, Pelipagina T, Guthrie N. A randomized, triple-blind, placebo-controlled, parallel study to evaluate the efficacy of a freshwater marine collagen on skin wrinkles and elasticity. *J Cosmet Dermatol*. 2021 Mar;20(3):825-834. doi: 10.1111/jcd.13676. Epub 2020 Sep 15.
  - Gao T, Wang X, Li Y, Ren F. The Role of Probiotics in Skin Health and Related Gut-Skin Axis: A Review. *Nutrients*. 2023 Jul 13;15(14):3123. doi: 10.3390/nu15143123.
  - Garofalo C, Cristiani CM, Ilari S, Passacatini LC, Malafoglia V, Viglietto G, Maiuolo J, Oppedisano F, Palma E, Tomino C, Raffaeli W, Mollace V, Muscoli C. Fibromyalgia and Irritable Bowel Syndrome Interaction: A Possible Role for Gut Microbiota and Gut-Brain Axis. *BioMedicines*. 2023 Jun 13;11(6):1701. doi: 10.3390/biomedicines11061701.
  - Geusens P, Pavelka K, Rovensky J, Vanhoof J, Demeester N, Calomme M, Vanden Berghe D. A 12-week randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of choline-stabilized orthosilicic acid in patients with symptomatic knee osteoarthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017 Jan 5;18(1):2. doi: 10.1186/s12891-016-1370-7.
  - Ghosh K, Capell BC. The senescence-associated secretory phenotype: critical effector in skin cancer and aging. *J Invest Dermatol*. 2016 Nov;136(11):2133-2139. doi: 10.1016/j.jid.2016.06.621. Epub 2016 Aug 17.
  - Göllner I, Voss W, von Hehn U, Kammerer S. Ingestion of an Oral Hyaluronan Solution Improves Skin Hydration, Wrinkle Reduction, Elasticity, and Skin Roughness: Results of a Clinical Study. *J Evid Based Complementary Altern Med*. 2017 Oct;22(4):816-823. doi: 10.1177/2156587217743640. Epub 2017 Dec 4.
  - Gopi S, Balakrishnan P. Evaluation and clinical comparison studies on liposomal and non-liposomal ascorbic acid (Vitamin C) and their enhanced bioavailability. *J Liposome Res*. 2021 Dec;31(4):356-364. doi: 10.1080/08982104.2020.1820521.
  - Gorres KL, Raines RT. Prolyl 4-hydroxylase. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2010 Apr;45(2):106-24. doi: 10.3109/10409231003627991.
  - Grüner N, Orlepp AL, Mattner J. Pivotal Role of Intestinal Microbiota and Intraluminal Metabolites for the Maintenance of Gut-Bone Physiology. *Int J Mol Sci*. 2023 Mar 8;24(6):5161. doi: 10.3390/ijms24065161.
  - Hsu TF, Su ZR, Hsieh YH, Wang MF, Oe M, Matsuoka R, Masuda Y. Oral Hyaluronan Relieves Wrinkles and Improves Dry Skin: A 12-Week Double-Blinded, Placebo-Controlled Study. *Nutrients*. 2021 Jun 28;13(7):2220. doi: 10.3390/nu13072220.
  - Jugdaohsingh R, Watson AL, Pedro LD, Powell JJ. The decrease in silicon concentration of the connective tissues with age in rats is a marker of connective tissue turnover. *Bone*. 2015 Jun;75:40-8. doi: 10.1016/j.bone.2015.02.004. Epub 2015 Feb 14.
  - Kimura M, Maeshima T, Kubota T, Kurihara H, Masuda Y, Nomura Y. Absorption of Orally Administered Hyaluronan. *J Med Food*. 2016 Dec;19(12):1172-1179. doi: 10.1089/jmf.2016.3725.
  - Kleinnijenhuis AJ, van Holthoorn FL, Maathuis AJH, Vanhoecke B, Pravitt J, Wauquier F, Wittrant Y. Non-targeted and targeted analysis of collagen hydrolysates during the course of digestion and absorption. *Anal Bioanal Chem*. 2020 Feb;412(4):973-982. doi: 10.1007/s00216-019-02323-x. Epub 2019 Dec 24.
  - Lee K, Kim HJ, Kim SA, Park SD, Shim JJ, Lee JL. Exopolysaccharide from Lactobacillus plantarum HY7714 Protects against Skin Aging through Skin-Gut Axis Communication. *Molecules*. 2021 Mar 16;26(6):1651. doi: 10.3390/molecules26061651.
  - Lephart ED, Naftolin F. Estrogen Action and Gut Microbiome Metabolism in Dermal Health. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022 Jul;12(7):1535-1550. doi: 10.1007/s13555-022-00759-1. Epub 2022 Jun 25.
  - Liu C, Tseng YP, Chan LP, Liang CH. The potential of Streptococcus thermophiles (TCI633) in the anti-aging. *J Cosmet Dermatol*. 2022 Jun;21(6):2635-2647. doi: 10.1111/jcd.14445. Epub 2021 Sep 29.
  - Michelotti A, Cestone E, De Ponti I, Pisati M, Sparta E, Tursi F. Oral intake of a new full-spectrum hyaluronan improves skin profilometry and ageing: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Eur J Dermatol*. 2021 Dec 1;31(6):798-805. doi: 10.1684/ejd.2021.4176.
  - Miner-Williams WM, Stevens BR, Moughan PJ. Are intact peptides absorbed from the healthy gut in the adult human? *Nutr Rev*. 2014 Dec;27(2):308-29. doi: 10.1017/S0954422414000225.
  - Nakanishi L, Bombonatti B, Sabo Muller L, Tadeu Villa R, Robles Velasco MV, Bedin V, Fortes Braga Brederodes Villa AC. Oral supplementation of orthosilicic acid and its impact on hair quality. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2017;45(1):29-35.
  - Pageon H. Reaction of glycation and human skin: the effects on the skin and its components, reconstructed skin as a model. *Pathol Biol (Paris)*. 2010 Jun;58(3):226-31. doi: 10.1016/j.patbio.2009.09.009. Epub 2009 Nov 5.
  - Pang H, Chen S, Klyne DM, Harrich D, Ding W, Yang S, Han FY. Low back pain and osteoarthritis pain: a perspective of estrogen.

- Bone Res. 2023 Aug 4;11(1):42. doi: 10.1038/s41413-023-00280-x. PMID: 37542028; PMCID: PMC10403578.
- Petersen Vitello Kalil CL, Campos V, Cignachi S, Favaro Izidoro J, Prieto Herman Reinehr C, Chaves C. Evaluation of cutaneous rejuvenation associated with the use of ortho-silicic acid stabilized by hydrolyzed marine collagen. *J Cosmet Dermatol*. 2018 Oct;17(5):814-820. doi: 10.1111/jocd.12430. Epub 2017 Sep 20.
  - Pinnell SR. Regulation of collagen biosynthesis by ascorbic acid: a review. *Yale J Biol Med*. 1985 Nov-Dec;58(6):553-9.
  - Price CT, Koval KJ, Langford JR. Silicon: a review of its potential role in the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:316783. doi: 10.1155/2013/316783. Epub 2013 May 15.
  - Reffitt DM, Ogston N, Jugdaohsingh R, Cheung HF, Evans BA, Thompson RP, Powell JJ, Hampson GN. Orthosilicic acid stimulates collagen type 1 synthesis and osteoblastic differentiation in human osteoblast-like cells in vitro. *Bone*. 2003 Feb;32(2):127-35. doi: 10.1016/s8756-3282(02)00950-x.
  - Ressler S, Bartkova J, Niederegger H, Bartek J, Scharffetter-Kochanek K, Jansen-Dürr P, Wlaschek M. p16INK4A is a robust in vivo biomarker of cellular aging in human skin. *Aging Cell*. 2006 Oct;5(5):379-89. doi: 10.1111/j.1474-9726.2006.00231.x. Epub 2006 Aug 15.
  - Rodella LF, Bonazza V, Labanca M, Lonati C, Rezzani R. A review of the effects of dietary silicon intake on bone homeostasis and regeneration. *J Nutr Health Aging*. 2014 Nov;18(9):820-6. doi: 10.1007/s12603-014-0555-8. PMID: 25389960.
  - Shuster S. Osteoporosis, a unitary hypothesis of collagen loss in skin and bone. *Med Hypotheses*. 2005;65(3):426-32. doi: 10.1016/j.mehy.2005.04.027.
  - Shuster S. Osteoporosis, like skin ageing, is caused by collagen loss which is reversible. *J R Soc Med*. 2020 Apr;113(4):158-160. doi: 10.1177/0141076820910315.
  - Shuster S, Black MM, McVitie E. The influence of age and sex on skin thickness, skin collagen and density. *Br J Dermatol*. 1975 Dec;93(6):639-43. doi: 10.1111/j.1365-2133.1975.tb05113.x.
  - Song Q, Liu J, Dong L, Wang X, Zhang X. Novel advances in inhibiting advanced glycation end product formation using natural compounds. *Biomed Pharmacother*. 2021 Aug;140:111750. doi: 10.1016/j.bioph.2021.111750. Epub 2021 May 26.
  - Spector TD, Calomme MR, Anderson SH, Clement G, Bevan L, Demeester N, Swaminathan R, Jugdaohsingh R, Berghe DA, Powell JJ. Choline-stabilized orthosilicic acid supplementation as an adjunct to calcium/vitamin D3 stimulates markers of bone formation in osteopenic females: a randomized, placebo-controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008 Jun 11;9:85. doi: 10.1186/1471-2474-9-85.
  - Sripanyakorn S, Jugdaohsingh R, Dissayabutr W, Anderson SH, Thompson RP, Powell JJ. The comparative absorption of silicon from different foods and food supplements. *Br J Nutr*. 2009 Sep;102(6):825-34. doi: 10.1017/S0007114509311757. Epub 2009 Apr 9.
  - Sulastri D, Arnadi A, Afriwardi A, Desmawati D, Amir A, Irawati N, Yanis A, Yusrawati Y. Risk factor of elevated matrix metalloproteinase-3 gene expression in synovial fluid in knee osteoarthritis women. *PLoS One*. 2023 Mar 31;18(3):e0283831. doi: 10.1371/journal.pone.0283831.
  - Tedesco E, Benetti F, Pezzani R. In vitro evaluation of different organic matrices used to modulate silicon bioavailability. *FASEB J*. 2020 Sep;34(9):12229-12238. doi: 10.1093/fj/202000060RR. Epub 2020 Jul 18.
  - Treiber N, Maity P, Singh K, Kohn M, Keist AF, Ferchiu F, et al. Accelerated aging phenotype in mice with conditional deficiency for mitochondrial superoxide dismutase in the connective tissue. *Aging Cell*. 2011 Apr;10(2):239-54. doi: 10.1111/j.1474-9726.2010.00658.x. Epub 2010 Dec 29.
  - Wlaschek M, Maity P, Makrantonaki E, Scharffetter-Kochanek K. Connective Tissue and Fibroblast Senescence in Skin Aging. *J Invest Dermatol*. 2021 Apr;141(4S):985-992. doi: 10.1016/j.jid.2020.11.010. Epub 2021 Feb 7. PMID: 33563466.
  - Xu X, Wang M, Wang Z, Chen Q, Chen X, Xu Y, Dai M, Wu B, Li Y. The bridge of the gut-joint axis: Gut microbial metabolites in rheumatoid arthritis. *Front Immunol*. 2022 Oct 6;13:1007610. doi: 10.3389/fimmu.2022.1007610
  - Zouboulis CC, Blume-Peytavi U, Kosmadaki M, Roé E, Vexiau-Robert D, Kerob D, Goldstein SR. Skin, hair and beyond: the impact of menopause. *Climacteric*. 2022 Oct;25(5):434-442. doi: 10.1080/13697137.2022.2050206. Epub 2022 Apr 4

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

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

# 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

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

## APPROFONDIMENTI DI FARMACOLOGIA

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