

PERCORSI SIMPeSV per un AMBULATORIO DEGLI STILI DI VITA

L'intestino va in menopausa? La complessa interazione tra estrogeni e microbiota

Serenella Fasulo

1-7 OTTOBRE 2018

Complesso Chia (S. Margherita di Pula – Cagliari)

SIMP
eSV

Società Italiana di Medicina
di Prevenzione e degli Stili di Vita

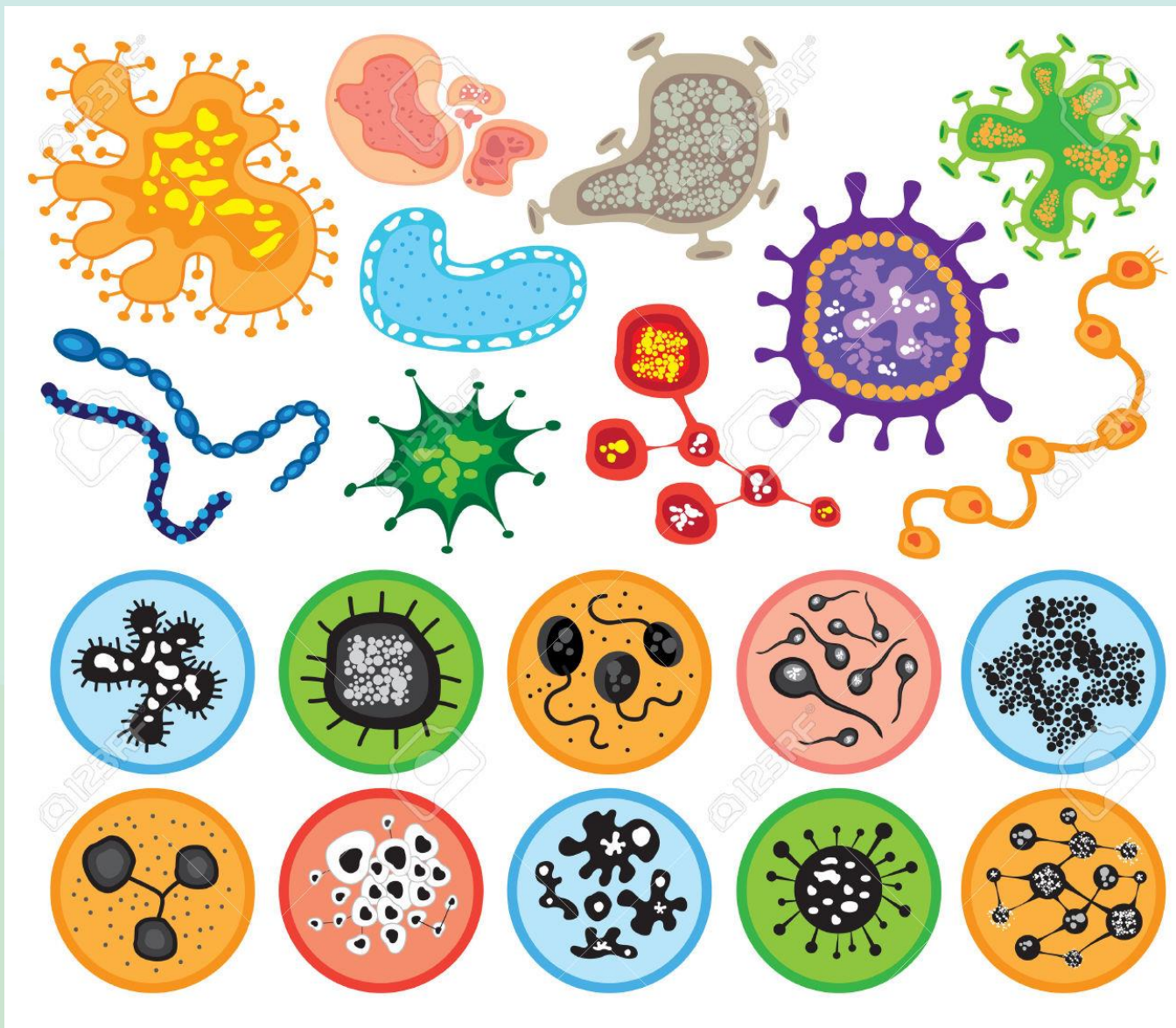


food be thy medicine
I medicine

*Siamo quello che mangiamo
(Feuerbach)*

*Fa che il cibo sia la tua medicina e la tua
medicina il cibo
(Ippocrate)*



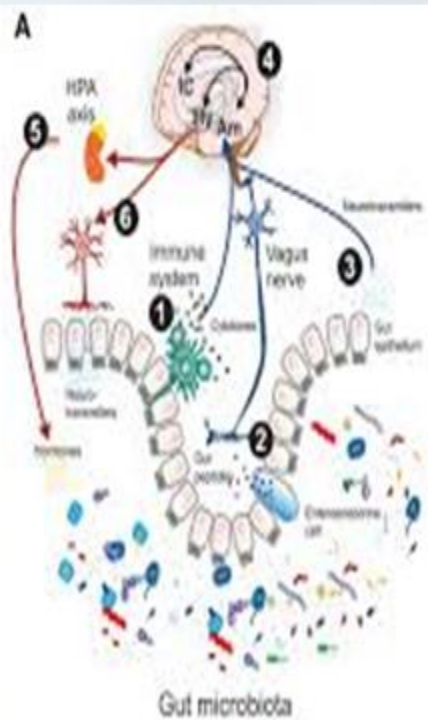
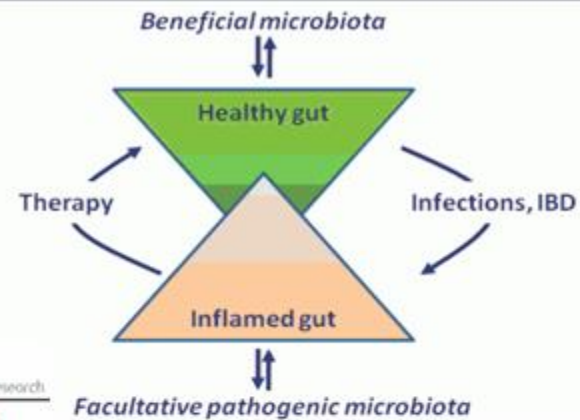
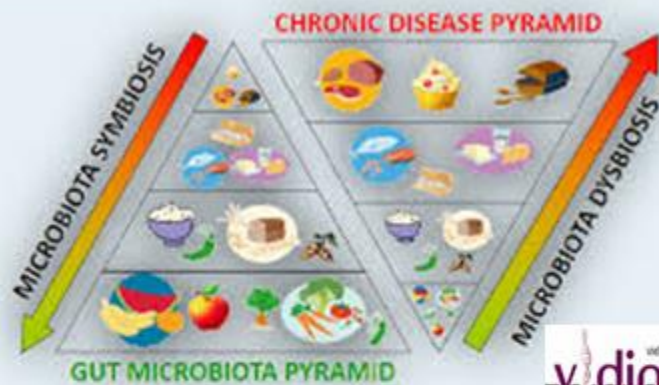


MICROBIOTA E MICROBIOMA

Oltre 1000 diverse specie batteriche! 1,5-2 kg circa

- **Microbiota** = insieme dei microorganismi (batteri, virus e miceti)
- **Microbioma** = insieme dei geni (propri di questi microorganismi)
- Circa 1/3 del microbiota è comune a tutti gli individui, mentre i 2/3 sono specifici per ciascuno: **carta di identità**
- **Oltre 3 milioni di geni (150 volte quelli umani)**

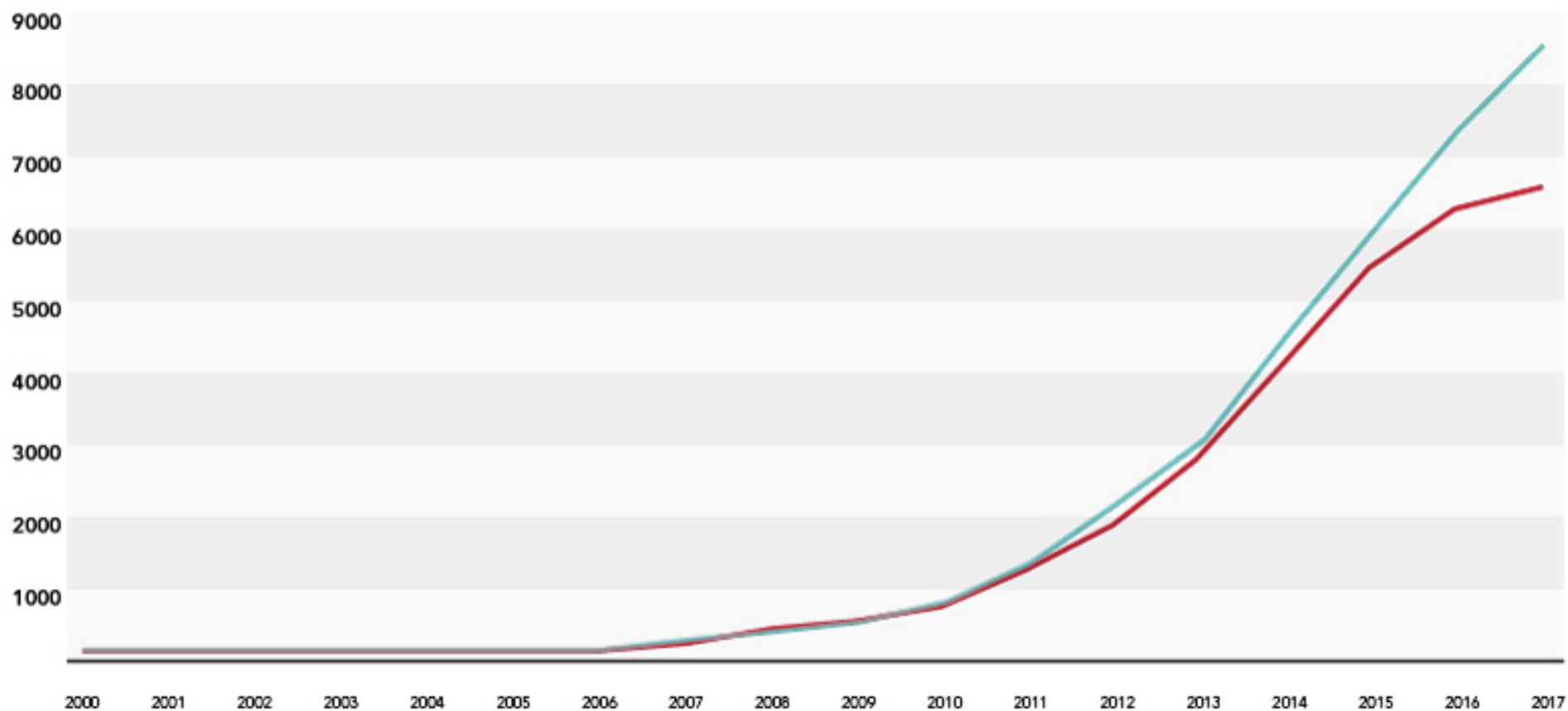




Microbiota



Numero di ricerche presenti in PubMed dal 2000 a oggi con chiavi di ricerca "microbiota" e "microbiome"

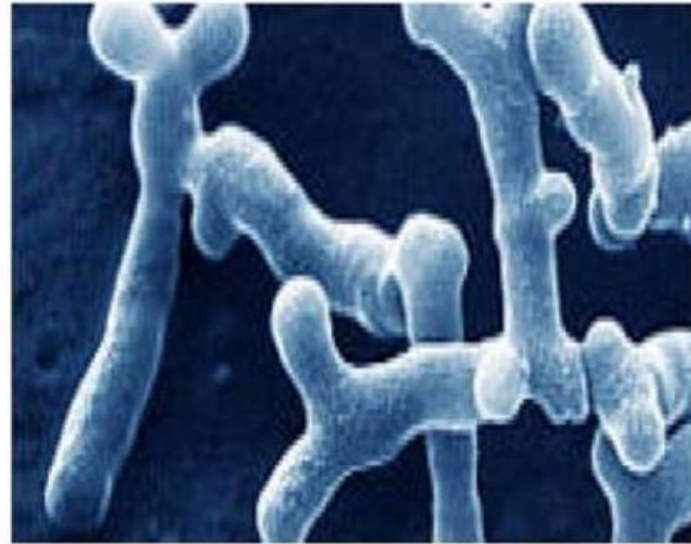


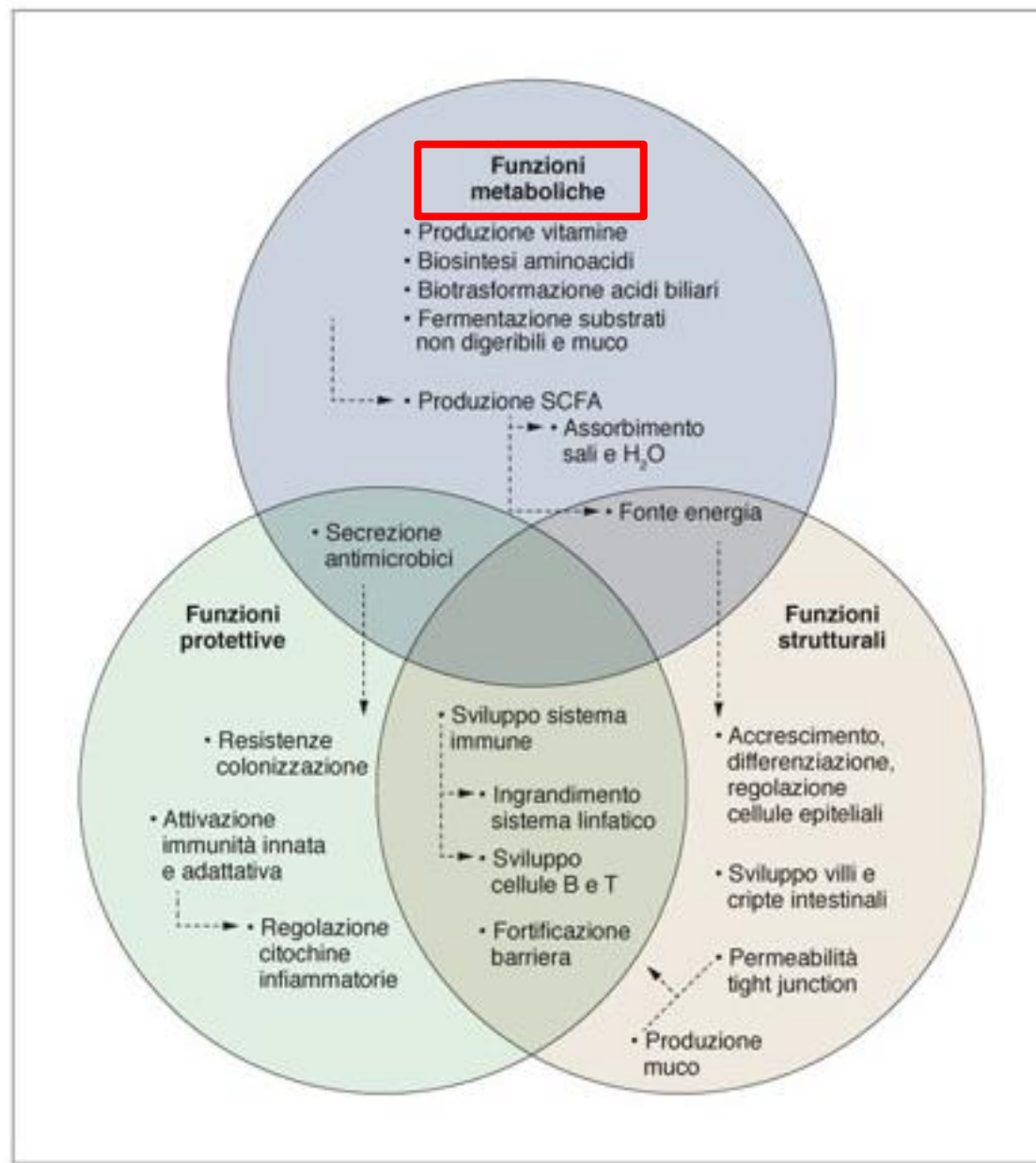
FUNZIONI DEL MICROBIOTA

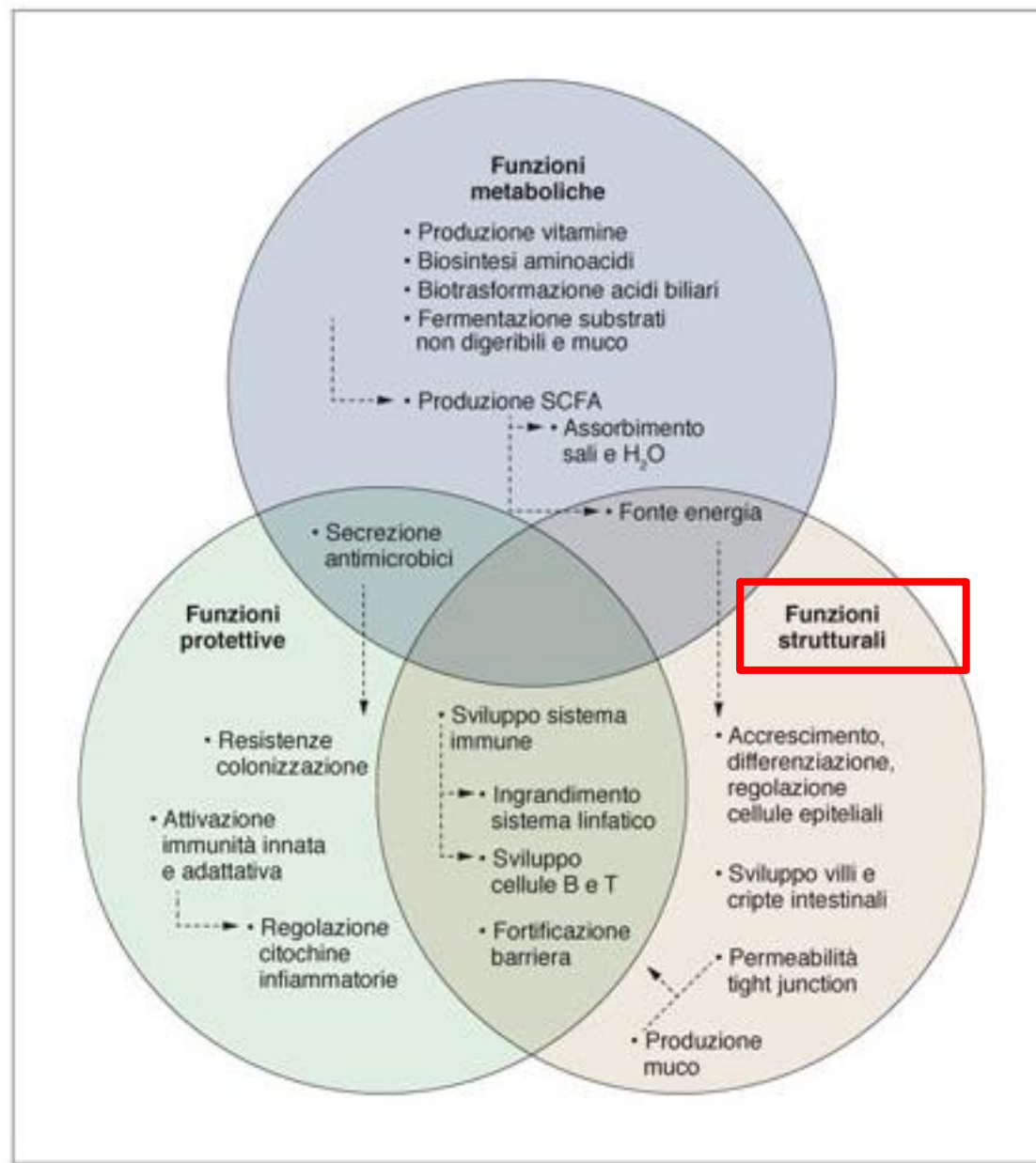
❖ METABOLICA

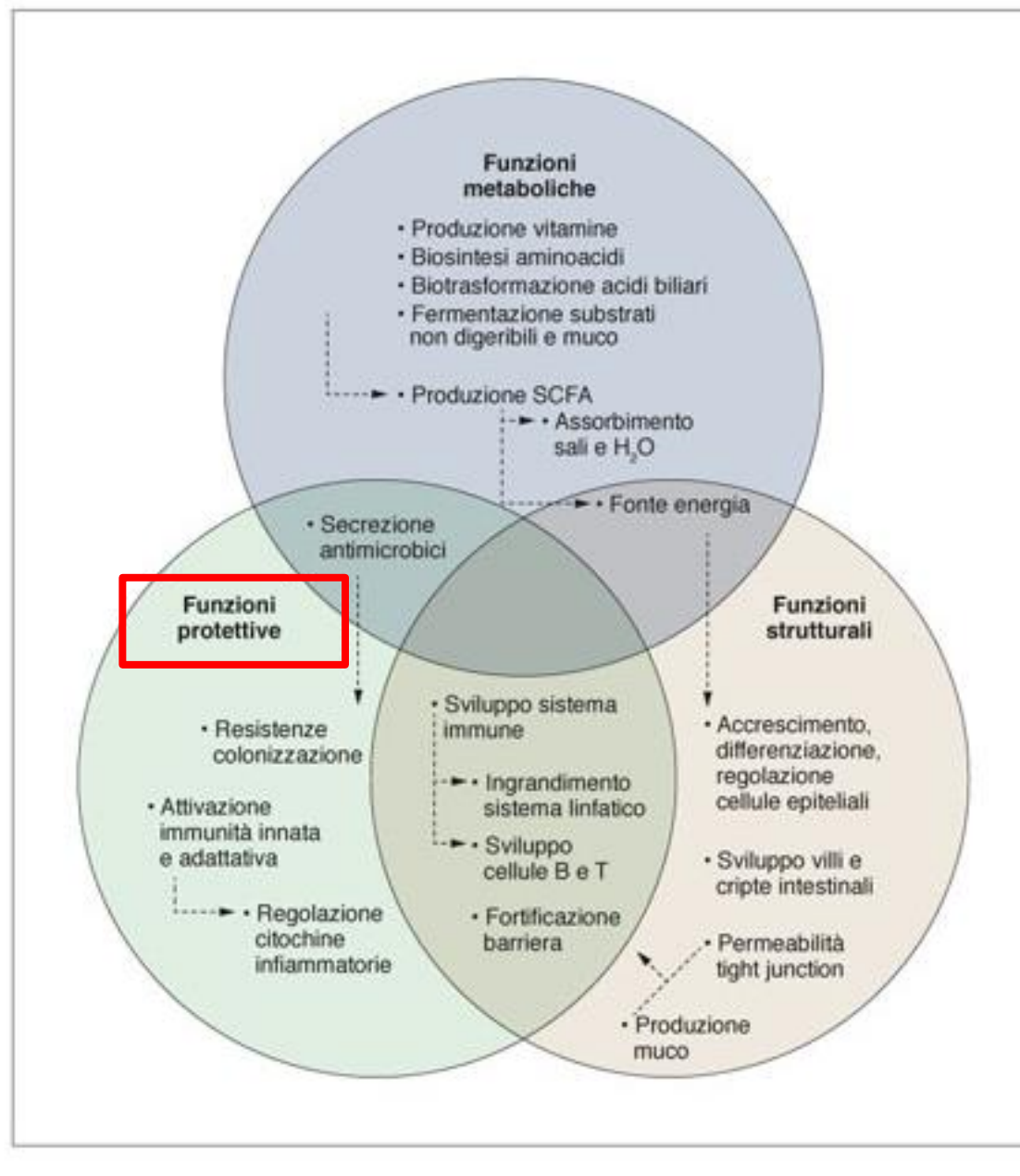
❖ TROFICA

❖ PROTETTIVA









Barriera con funzione alterata

Funzione dicotomica non più discriminante:

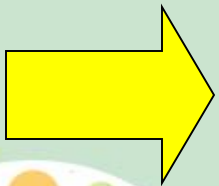
- *Alterato assorbimento e/o mancata esclusione di patogeni*
- *Anarchia della risposta immune*

ALLERGIA ALIMENTARE

CELIACHIA

MAL.INFIAM.CRONICHE

STEATOEPATITE



EUBIOSI-DISBIOSI

Uno stato di equilibrio tra i batteri buoni e i batteri dannosi (**eubiosi**) è quindi fondamentale per garantire il buon funzionamento di tutto l'organismo.

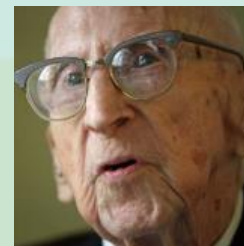
La rottura di questo equilibrio (**disbiosi**) è all'origine di molti stati patologici, non solo a carico del sistema digerente, come intestino irritabile, stipsi o diarrea, infiammazioni intestinali, ma anche malattie legate alla sfera immunologica, allergie, patologie autoimmuni, sovrainfezioni batteriche che possono essere la fonte di infezioni recidivanti ricorrenti dell'apparato urinario (cistiti, vaginiti, prostatiti), patologie metaboliche (insulino-resistenza, ipercolesterolemia, obesità), insufficienza renale cronica (Koeth 2013) e persino disturbi comportamentali e dell'umore (irritabilità, depressione, autismo) (Toh 2015; Hsiao 2013).



**DIET
& LIFESTYLE**



AGE



**HUMAN GUT
ENTEROTYPE**



ORIGIN



MICROBIOTA ED ATTIVITA' FISICA

Il **microbiota degli sportivi** professionisti sarebbe diverso da quello dei soggetti sedentari non solo per composizione, ma anche a **livello metabolico e funzionale**. In particolare, sembra essere in grado di produrre un maggior quantitativo di acidi grassi a catena corta, associati ad una migliore performance muscolare e, in generale, ad un miglior stato di salute

<http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313627>



CUTE COME ECOSISTEMA

Le varie regioni cutanee hanno differenti popolazioni microbiche residenti che riflettono diverse nicchie biologiche.

Le conte coloniche di **Batteri Aerobi** prelevati da aree umide come le ascelle o le pieghe interdigitali dei piedi possono raggiungere 10^7 batteri per cm^2 , mentre le aree asciutte come l'avambraccio o il tronco possono ospitare 10^2 o meno batteri per cm^2

Batteri Anaerobi sono presenti sulla cute con conte coloniche di oltre 10^7 batteri per cm^2

(Leyden J.J. J- Invest Dermatol 1987;88:65s)

DIVERSI FATTORI ESTERNI POSSONO ALTERARE L'ECOSISTEMA CUTANEO

Fattori Ambientali includono temperatura, umidità, salinità, esposizione alla luce

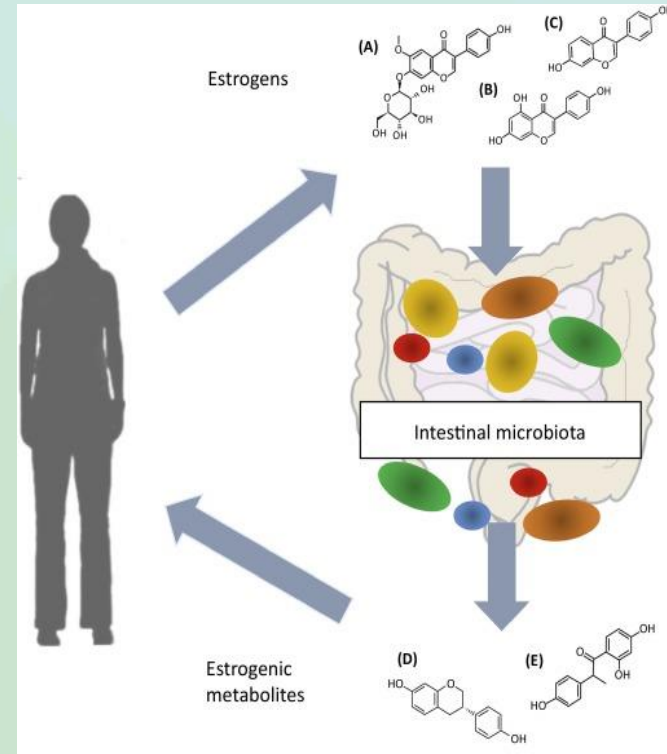
Fattori Individuali includono età, sesso, stato immune, condizioni igieniche, uso di farmaci (antibiotici, steroidi), uso di saponi e cosmetici, permanenza in ambiente ospedaliero, presenza di traumi o ustioni.

(Roth RR.- Annu Rev Microbiol 1988;42:441-8)



ESTROBOLOMA

L'estroboloma è l'insieme di batteri in grado di modulare il ricircolo enteroepatico di estrogeni e influenzare così i livelli circolanti di questi ormoni e la loro escrezione. I batteri dell'estroboloma producono la beta-glucuronidasi, un enzima che deconiuga gli estrogeni e li trasforma nella loro forma attiva, capace di legarsi ai recettori degli estrogeni e influenzare così i processi estrogeno-dipendenti.



Pubmed :estrogen-gut microbiome axis :Physiological and clinical implications
Baker JM,Al-Nakkash I,Herbst-Kralovetz MM. Sept.2017



ESTROBOLOMA

Una recente review (M.KWA et al.,J.NatlCancer Intest.2016) spiega il ruolo centrale del microbiota intestinale nella regolazione dei livelli di estrogeni circolanti e la sua influenza in malattie come Endometriosi , S. Ovaio Policistico , Cancro al seno ed alla prostata. E non ultimi i disturbi della sfera cognitiva.

Se siamo in situazione di eubiosi , l'estroboloma produce la giusta quantità di beta glucuronidasi e l'omeostasi degli estrogeni è mantenuta.

Se invece esiste una disbiosi intestinale ,l'attività della beta-glucuronidasi può essere alterata con conseguente carenza o eccesso di estrogeni liberi .

Pubmed :estrogen-gut microbiome axis :Physiological and clinical implications

Baker JM,Al-Nakkash I,Herbst-Kralovetz MM. Sept.2017



ESTROBOLOMA

L'estrogeno regola i depositi di grasso e la differenziazione degli adipociti, il ciclo riproduttivo, il benessere cardiovascolare, il turnover delle ossa e la replicazione cellulare.

La disbiosi intestinale, quindi, altera l'estroboloma che a sua volta influenza negativamente l'omeostasi estrogenica, il metabolismo degli zuccheri e dei lipidi e apre la strada ad una serie di malattie croniche: obesità, patologie cardiovascolari, osteoporosi, disturbi del ciclo, vaginiti, policistosi ovarica, endometriosi, disturbi cognitivi ecc.



ESTROBOLOMA E PROBIOTICI

Numerose ricerche mostrano che un'adeguata integrazione di fermenti lattici è in grado di modulare l'estroboloma:

- la somministrazione di lattobacilli ha ridotto il testosterone e normalizzato il ciclo ormonale in un modello animale di PCOS;
- in un modello animale di menopausa, la somministrazione del *Lactobacillus reuteri* ha ridotto la perdita di tessuto osseo, dovuta a bassi livelli di estrogeni;
- in un modello animale di endometriosi, la somministrazione di *Lactobacillus gasseri* è stato in grado di sopprimere la crescita ectopica di tessuto endometriale;
- i lattobacilli hanno mostrato un'azione anticancerogena nei confronti di tessuti tumorali della mammella.



MICROBIOTA E CERVELLO



MICROBIOTA E CERVELLO

Il primo a parlare dell'esistenza di un "cervello nella pancia" è stato il neurobiologo **Michael D. Gershon** nel 1998 quando ha pubblicato il risultato di 30 anni di ricerche nel libro *"Il secondo cervello"*. In meno di un decennio si è affermata l'idea che l'intestino è un organo "intelligente" con capacità di associazione e coordinazione proprie e le ricerche condotte hanno caratterizzato, sia morfologicamente che funzionalmente, alcuni dei neuroni presenti nella parete intestinale.



MICROBIOTA E CERVELLO

Nello studio condotto da Fredrik Bäckhed e colleghi si è voluto verificare l'ipotesi che il microbiota intestinale possa modulare la funzionalità e l'anatomia del sistema nervoso enterico attraverso il rilascio di 5-HT e l'attivazione del recettore 5-HT₄.



MICROBIOTA E CERVELLO

I risultati di un nuovo studio dell'Università dell'Illinois suggeriscono un percorso di comunicazione tra alcuni batteri intestinali e metaboliti cerebrali, per mezzo del **cortisolo**.

I ricercatori hanno trovato rapporti predittivi tra il **microbiota fecale**, la **serotonina** e il **cortisolo**.

In particolare, il *Bacteroides* è stato associato con livelli di serotonina più elevati, mentre *Ruminococcus* con concentrazioni inferiori sia della serotonina che del cortisolo.

Le alterazioni della serotonina e del cortisolo sierico, nonché dei livelli fecali di *Bacteroides* e *Ruminococcus*, sono stati descritti negli individui ASD”.



MENOPAUSA E MICROBIOMA VAGINALE

I batteri vaginali mantengono l'omeostasi vaginale (pH fisiologico tra 4-4,5) uno squilibrio o una disbiosi possono associarsi a difficoltà riproduttive e problemi ginecologici.

Il microbiota vaginale fondamentale per il benessere femminile, nelle donne in post-menopausa può intervenire sull'atrofia vulvovaginale e sulla secchezza vaginale, sulla salute della donna e sulla sua qualità di vita.



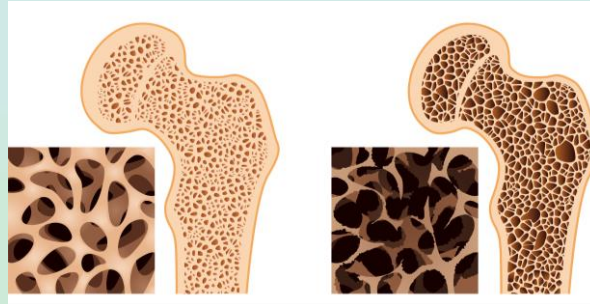
MICROBIOTA VAGINALE

Il microbiota vaginale è estremamente dinamico, cambia nell'arco della vita. I cinque principali fattori che possono modificare il microbiota vaginale:

- il livello di ormoni sessuali circolanti
- il sangue mestruale
- l'eiaculato maschile
- le infiammazioni intestinali
- e gli antibiotici.



MICROBIOTA E OSTEOPOROSI



Il microbiota intestinale è in grado di modulare l'omeostasi e quindi la salute dell'osso probabilmente agendo attraverso la regolazione del sistema immunitario e nel processo di formazione degli osteoclasti (unità funzionali dell'osso).

Tra tutti i batteri intestinali, *Lactobacillus reuteri* 6457 sembrerebbe essere quello maggiormente coinvolto in questo processo avendo presentato, tra le altre, anche buone proprietà antinfiammatorie.

Il supplemento di *Lactobacillus reuteri* 6457 ha inoltre dimostrato di ridurre la perdita ossea in seguito a ovariectomia e di aumentare la densità dell'osso trabecolare in topi femmina. Tuttavia questa attività è stata confermata solo da studi su animali.





La ricerca sperimentale e clinica sui diversi ecosistemi nei mammiferi, insieme alle indagini genetiche renderanno disponibili nuove possibilità terapeutiche con **caratteristiche specifiche** e meccanismi d'azione ben definiti e studiati per determinate patologie.



CONOSCENZE ODIERNE

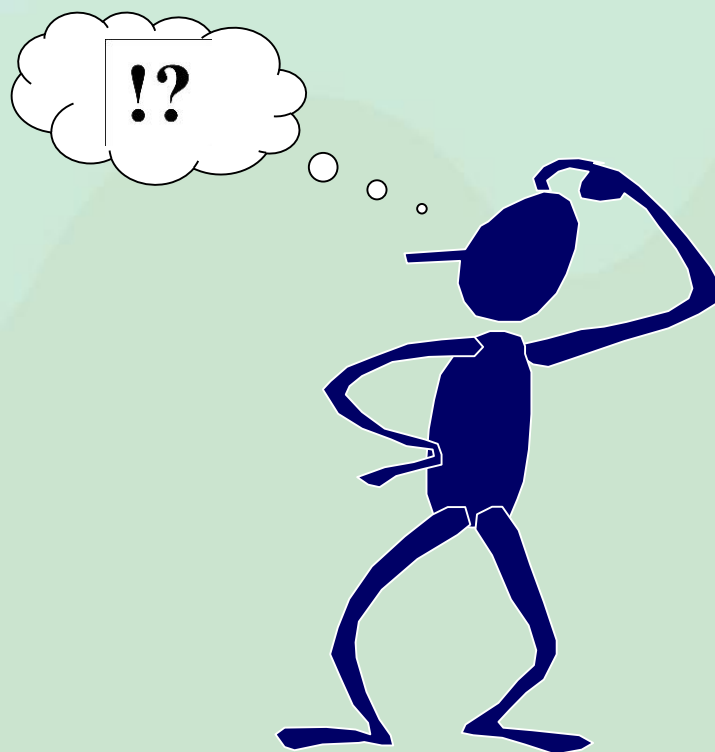
Oggi è possibile chiedere la **caratterizzazione metagenomica** del microbiota (almeno di quello fecale) che rappresenta la sua carta di identità. Questa viene effettuata da spin-off create per la caratterizzazione del microbiota attraverso tecniche di next generation sequencing. I referti ottenuti sono molto complessi e vanno interpretati da personale qualificato.

In questo contesto nasce la «**MICROBIOMA CLINIC**», ambulatorio clinico dedicato.



**Il microbiota gioca un ruolo
nell'organismo dell'uomo?**

E' un arma in più o in meno?



Grazie per l'attenzione



75° CONGRESSO NAZIONALE FIMMG-METIS 1/7 OTTOBRE 2018