

MICROBIOTA: FATTORE EZIOPATOGENETICO E OBIETTIVO TERAPEUTICO PER PCOS?

Il microbiota consiste in oltre 100 trilioni di micro-organismi viventi nel nostro organismo sin dalla nascita, la cui composizione è influenzata da molteplici fattori, quali età, stile di vita, predisposizione genetica e uso di antibiotici.

Il **microbiota intestinale umano** è caratterizzato da 5 famiglie di batteri: *Firmicutes* e *Bacteroidetes phylum*, che costituiscono circa il 90% della popolazione, *Proteobacteria* e *Actinobacteria phylum*, che rappresentano il restante 10%, e in minor parte *Verrucomicrobia* (1). Svolge importanti e molteplici **funzioni** protettive per l'organismo:

- **metaboliche**, attraverso la sintesi di vitamine e acidi grassi a catena corta (come il propionato, coinvolto nella gluconeogenesi, e l'acetato e il butirato coinvolti nel metabolismo del colesterolo e nella lipogenesi), la biotrasformazione degli acidi biliari, la fermentazione e idrolisi di cibi non digeribili, la sintesi di ammonio e la detossificazione;
- **anti-microbiche**, attraverso la produzione di sostanze come lipopolisaccaridi (LPS) e peptido-glicani;
- **immuno-modulanti**, con azione diretta sullo sviluppo di diverse linee di linfociti T e indiretta sulla produzione e il rilascio di citochine, chemochine e fagociti, attraverso la sintesi di acidi grassi a catena corta;
- **strutturali**, rinforzando la barriera intestinale attraverso la produzione di muco e la regolazione delle *tight junctions*.

Negli ultimi anni moltissimi studi hanno evidenziato un **possibile ruolo eziopatogenetico** del microbiota intestinale in **diversi disturbi infiammatori e metabolici**, come allergie, asma, obesità, insulino-resistenza e diabete, e anche in malattie ben più complesse, come cancro, sclerosi multipla, malattia di Parkinson e malattie cardio-vascolari.

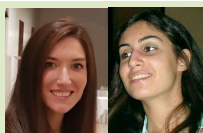
Una recente revisione ha valutato il ruolo delle alterazioni del microbiota intestinale anche nella **sindrome dell'ovaio policistico (PCOS)** (2). Questa è la più frequente malattia endocrino-ginecologica, che interessa fino al 20% delle donne in età fertile. È caratterizzata da un ampio spettro di manifestazioni cliniche e si associa, in particolare, ad aumentato rischio di infertilità, insulino-resistenza e obesità.

Per quanto siano stati evidenziati diversi fattori genetici, neuroendocrini, metabolici e ambientali responsabili della sindrome, la sua **eziopatogenesi** rimane ancora non del tutto chiarita. Come per molte altre malattie, anche nella PCOS il riscontro di alterazioni del microbiota intestinale (disbiosi) non indica se queste inducano la patologia o non ne siano piuttosto una conseguenza. Tuttavia, hanno evidenziato nuovi possibili campi di studio sia eziopatogenetico sia terapeutico.

Studi recenti, sia su modelli animali di PCOS sia su pazienti affette, hanno evidenziato diverse alterazioni della composizione del microbiota intestinale che potrebbero spiegare alcune caratteristiche della sindrome. È stato riscontrato, per esempio, che donne con PCOS presentano un grado di disbiosi simile ai soggetti obesi e che tale alterazione è maggiore nelle PCOS obese rispetto alle normopeso (3). Tra le alterazioni, per esempio, è stato riscontrato un aumento di alcune famiglie di batteri Gram negativi, responsabili della produzione di LPS, associati a quadri di infiammazione, insulino-resistenza e obesità (4). Tuttavia, anche l'insulino-resistenza, gli ormoni sessuali e l'obesità possono influire sulla diversità e composizione del microbiota intestinale nelle donne con PCOS, rinforzando il tipico circolo vizioso alla base dell'eziopatogenesi della sindrome.

Sono stati ipotizzati **tre possibili meccanismi** che potrebbero spiegare il ruolo del microbiota intestinale nella patogenesi della PCOS:

1. disbiosi, causata da una condizione di obesità o da diete ricche di grassi e povere di fibre, che provoca un'**attivazione del sistema immunitario**. Tale quadro di infiammazione cronica è stato riscontrato nella PCOS indipendentemente dal BMI e associato al tipico quadro di iperinsulinismo secondario a insulino-resistenza, presente nel 70% delle donne con PCOS. Tuttavia, per quanto la dieta possa essere un fattore di rischio di PCOS, mancano ancora evidenze sufficienti a supporto di un suo importante ruolo eziopatogenetico nella sindrome;



2. la disbiosi del microbiota intestinale, attraverso il rilascio di peptidi intestinali, stimola la **secrezione di peptidi cerebrali**, che influenzano diversi aspetti. Alcuni mediatori di quest'asse intestino-cervello, come serotonina, ghrelina e peptide YY, giocano un ruolo importante nella regolazione dell'appetito, dell'omeostasi energetica e del rilascio di LH. Tali mediatori sono risultati ridotti nelle donne con PCOS rispetto a controlli sani e inversamente correlati ad alcuni parametri della PCOS, quali la circonferenza vita e i livelli di testosterone (3). Tuttavia, anche per questa teoria sono necessari ulteriori studi;
3. l'**iperandrogenismo** alla base della PCOS potrebbe modificare la composizione del microbiota intestinale, che a sua volta modificherebbe gli steroidi sessuali, creando un circolo vizioso.

Con queste crescenti evidenze di un possibile ruolo eziopatogenetico del microbiota intestinale nella PCOS, è stato proposto l'utilizzo di probiotici, prebiotici e simbiotici come **nuova opzione terapeutica** per tale patologia:

- i **probiotici** sono definiti come micro-organismi vivi, solitamente presenti in alcuni cibi, come yogurt, kefir, prodotti di soia, che se somministrati in quantità adeguata, apportano un beneficio alla salute dell'ospite. Alcuni studi hanno evidenziato come la supplementazione con alcuni probiotici per 8-12 settimane sia in grado di migliorare il profilo metabolico e in parte quello ormonale di donne con PCOS (5,6);
- i **prebiotici**, invece, sono oligosaccaridi non digeribili, anch'essi presenti in alcuni alimenti come asparagi, aglio, cipolle, banane, che influenzano positivamente l'attività del microbiota intestinale. Alcuni studi hanno evidenziato come la loro supplementazione migliori alcuni parametri metabolici delle pazienti PCOS, tuttavia non è ancora noto se vada ad influenzare anche la composizione del microbiota intestinale;
- i **simbiotici**, infine, sono cibi o prodotti che contengono sia probiotici sia prebiotici. Anche per questi prodotti sono stati evidenziati effetti favorevoli sul profilo metabolico dopo la somministrazione per 8-12 settimane in donne con PCOS.

Conclusioni

L'eziopatogenesi della PCOS è ancora molto dibattuta e gli studi crescenti sulle alterazioni della composizione e attività del microbiota intestinale riscontrate nella PCOS ne suggeriscono un possibile ruolo primario o secondario nelle alterazioni metaboliche ed ormonali caratteristiche della sindrome.

Anche la terapia della PCOS rimane non univoca e universale, principalmente per l'eterogeneità della sindrome stessa, che richiede un trattamento personalizzato ritagliato sulla base delle caratteristiche e delle richieste della singola paziente. Le modifiche dello stile di vita attraverso la dieta e l'aumento dell'esercizio fisico sono alla base di qualunque approccio terapeutico, soprattutto in presenza di quadri di insulino-resistenza o sovrappeso. L'uso di supplementi probiotici, prebiotici e simbiotici sembra apportare effetti benefici soprattutto sul profilo metabolico delle pazienti con PCOS, tuttavia con meccanismi non ancora ben chiariti. Pertanto, il loro utilizzo potrebbe essere affiancato agli altri interventi terapeutici, i cui effetti e risultati sono ben più solidi e confermati. Ci chiediamo comunque se tali agenti non debbano essere prescritti solo sulla base di un'effettiva indicazione clinica, supportata da ulteriori studi, o anche biochimica, attraverso un'analisi basale che confermi uno stato di disbiosi nelle nostre pazienti con PCOS.

Bibliografia

1. Pascale A, Marchesi N, Marelli C, et al. Microbiota and metabolic diseases. *Endocrine* [2018, 61: 357-71](#).
2. Yurtdaş G, Akdevelioğlu Y. A new approach to polycystic ovary syndrome: the gut microbiota. *J Am Coll Nutr* [2020, 39: 371-82](#).
3. Liu R, Zhang C, Shi Y, et al. Dysbiosis of gut microbiota associated with clinical parameters in polycystic ovary syndrome. *Front Microbiol* [2017, 8: 324](#).
4. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* [2007, 56: 1761-72](#).
5. Heshmati J, Farsi F, Yosae S, et al. The effects of probiotics or synbiotics in women with polycystic ovarian syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Probiotics Antimicrob Proteins* [2019, 11: 1236-47](#).
6. 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, 21: 1-7](#).