



Microbiota intestinale e salute:

nuove frontiere nella
prevenzione e nella terapia

Microbiota intestinale e salute
riproduttiva femminile:
il ruolo dei probiotici e
dell'alimentazione

Francesca Ruggiero

Biologa Nutrizionista

Specialista in Scienza dell'Alimentazione

Master in biologia della nutrizione nella riproduzione umana

Esperta in alimentazione nelle problematiche intestinali, ginecologiche e di fertilità

Studio Salusmed, Trento

Studio medico, Brescia

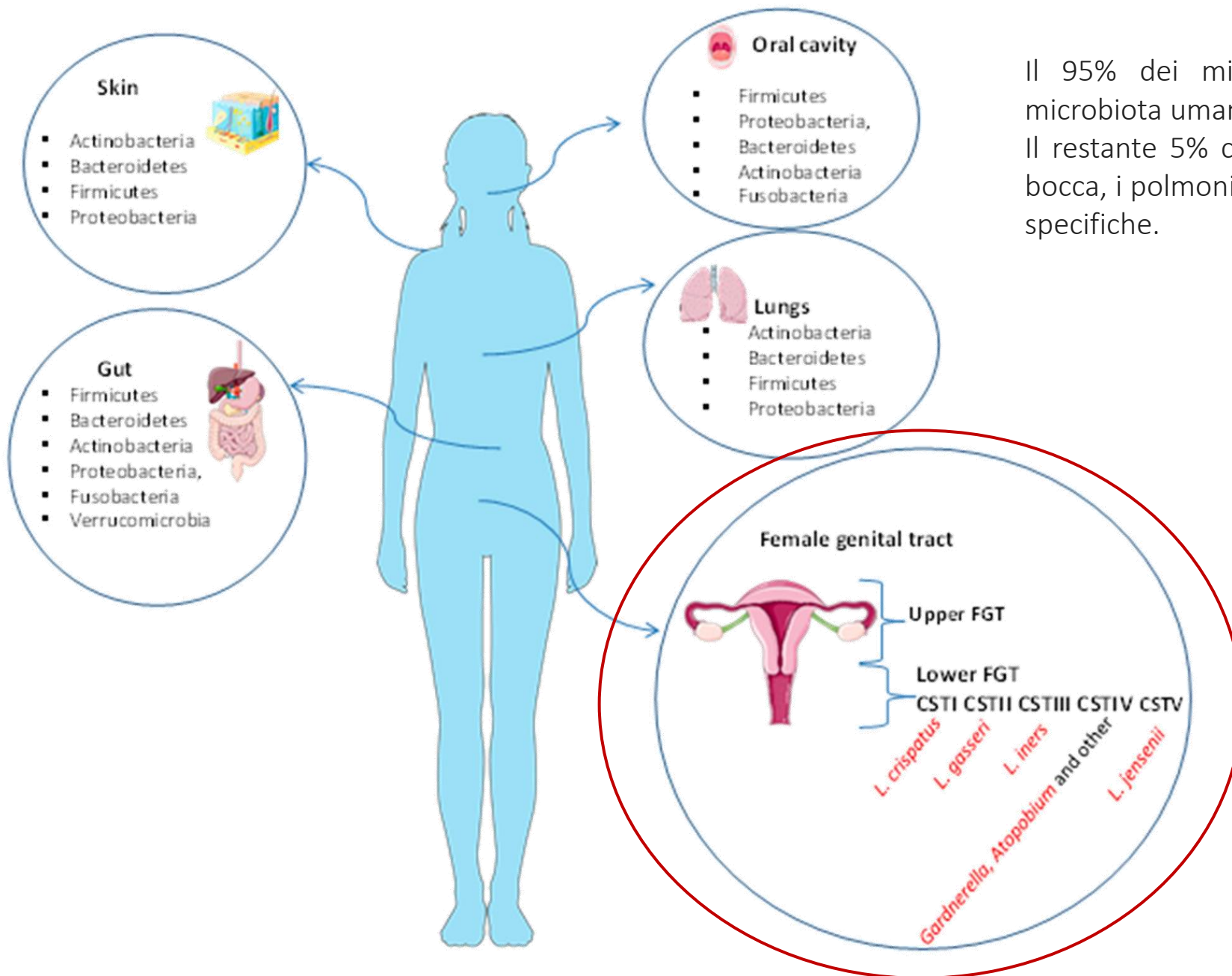
SALUTE RIPRODUTTIVA



QUALITA' OVOCITARIA

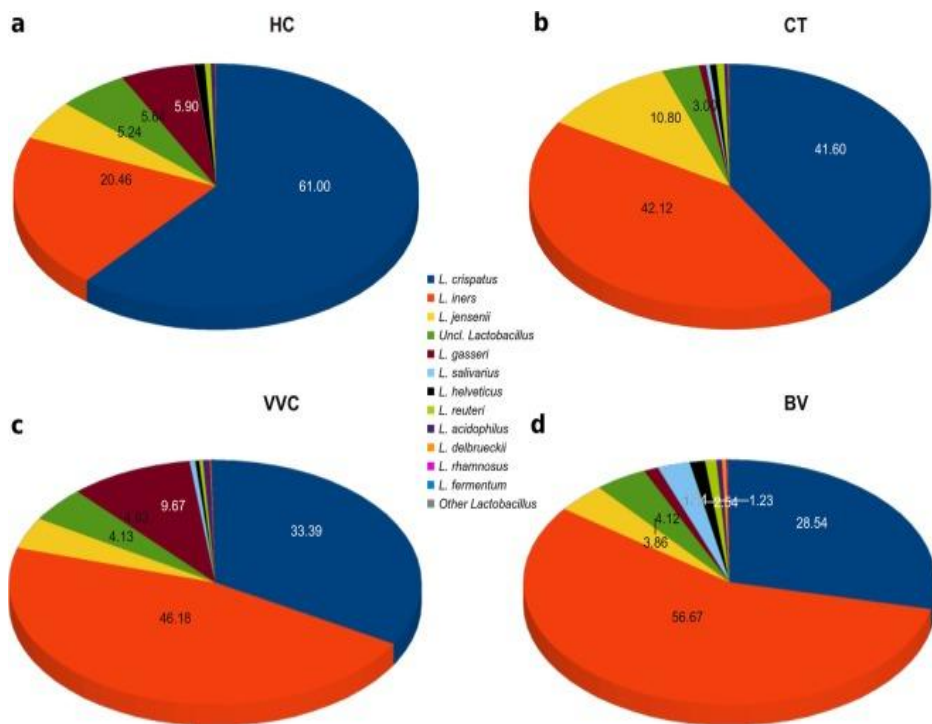
QUALITA' SPERMATICA





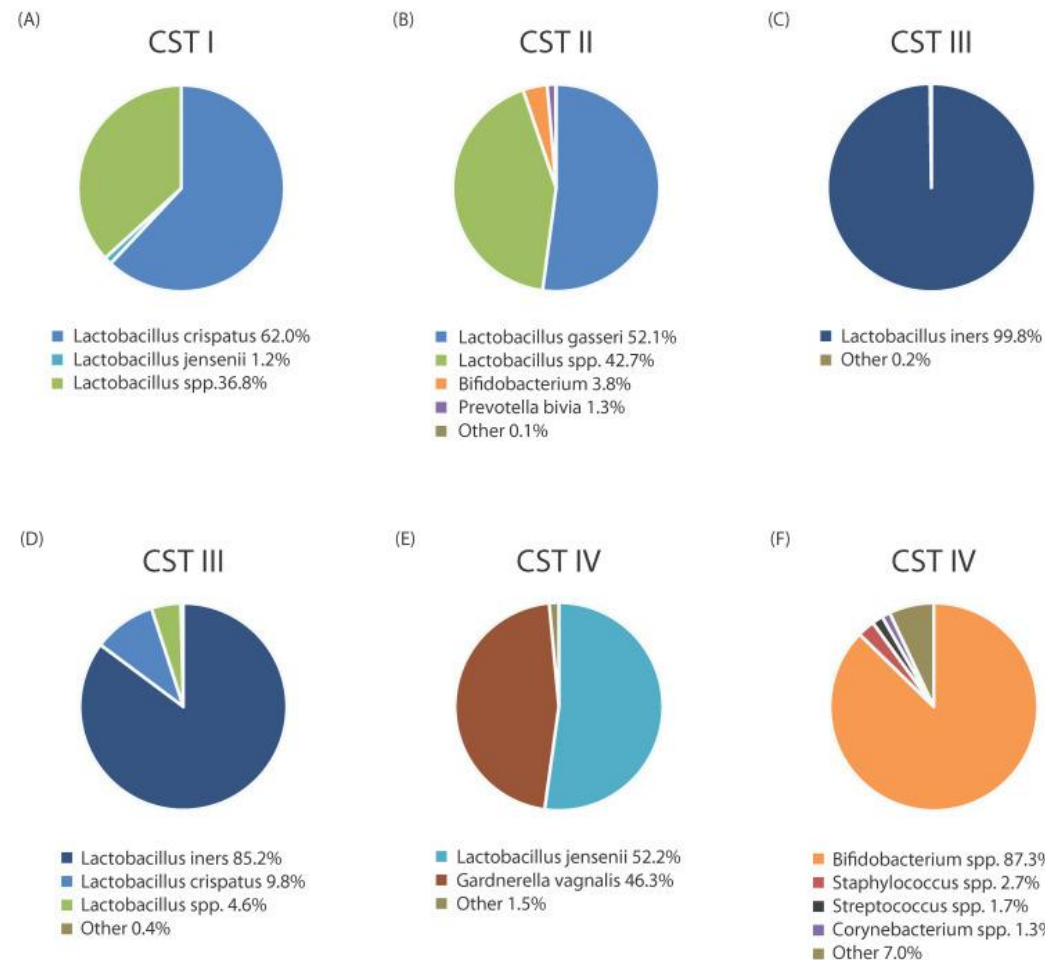
Il 95% dei microrganismi che costituiscono l'intero microbiota umano risiede nel tratto gastrointestinale. Il restante 5% coesiste in vari organi e tessuti come la bocca, i polmoni, la pelle e la vagina dove svolge funzioni specifiche.

MICROBIOTA VAGINALE (microbiota primario)



79 pazienti sono state incluse nello studio:

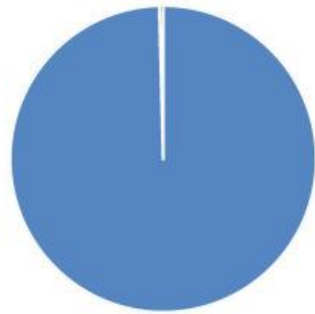
- 21 erano considerate sane **(a)** (HC)
- 20 avevano un'infezione genitale da *Chlamydia trachomatis* **(b)** (CT)
- 18 soffrivano di candidosi vulvo-vaginale **(c)** (VVC) dovuta a *C. albicans*
- 20 hanno ricevuto una diagnosi di vaginosi batterica **(d)** (BV)



The Role of the Vaginal and Endometrial Microbiomes in Infertility and Their Impact on Pregnancy Outcomes in Light of Recent Literature. A Review. *Int. J. Molecular Sciences* 2024

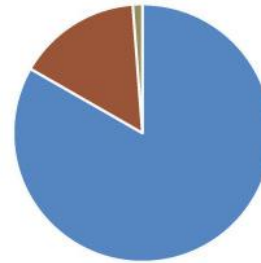
Il microbioma endometriale (microbiota secondario)

(A) EUBIOTIC
microbiome profile



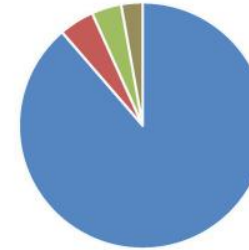
■ Lactobacillus 99.6%
■ Other 0.4%

(B) DYSBIOTIC
microbiome profile



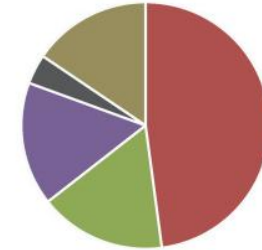
■ Lactobacillus 83.3%
■ Gardnerella 15.5%
■ Other 1.2%

(C) DYSBIOTIC
microbiome profile



■ Lactobacillus 88.7%
■ Staphylococcus 4.6%
■ Streptococcus 3.9%
■ Other 2.8%

(D) DYSBIOTIC
microbiome profile



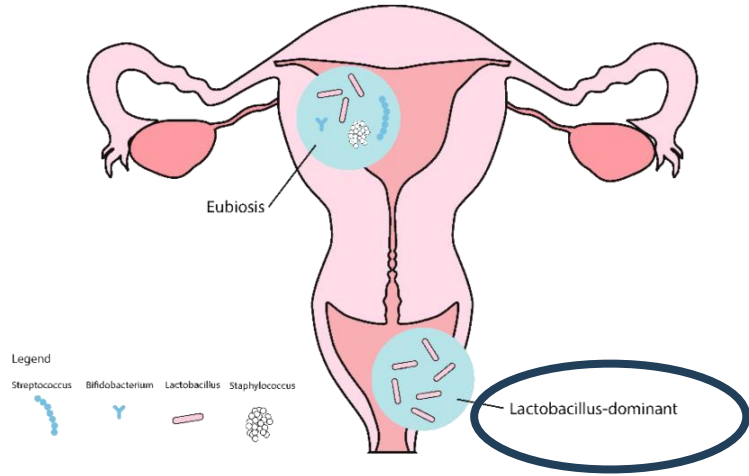
■ Lactobacillus 0.0%
■ Hyphomicrobium 47.9%
■ Beijerinckia 16.5%
■ Phenylobacterium 16.2%
■ Propionibacterium 3.9%
■ Other 15.5%

A) Il microbiota endometriale dominato da *Lactobacillus* (LD) è vantaggioso per l'impianto dell'embrione

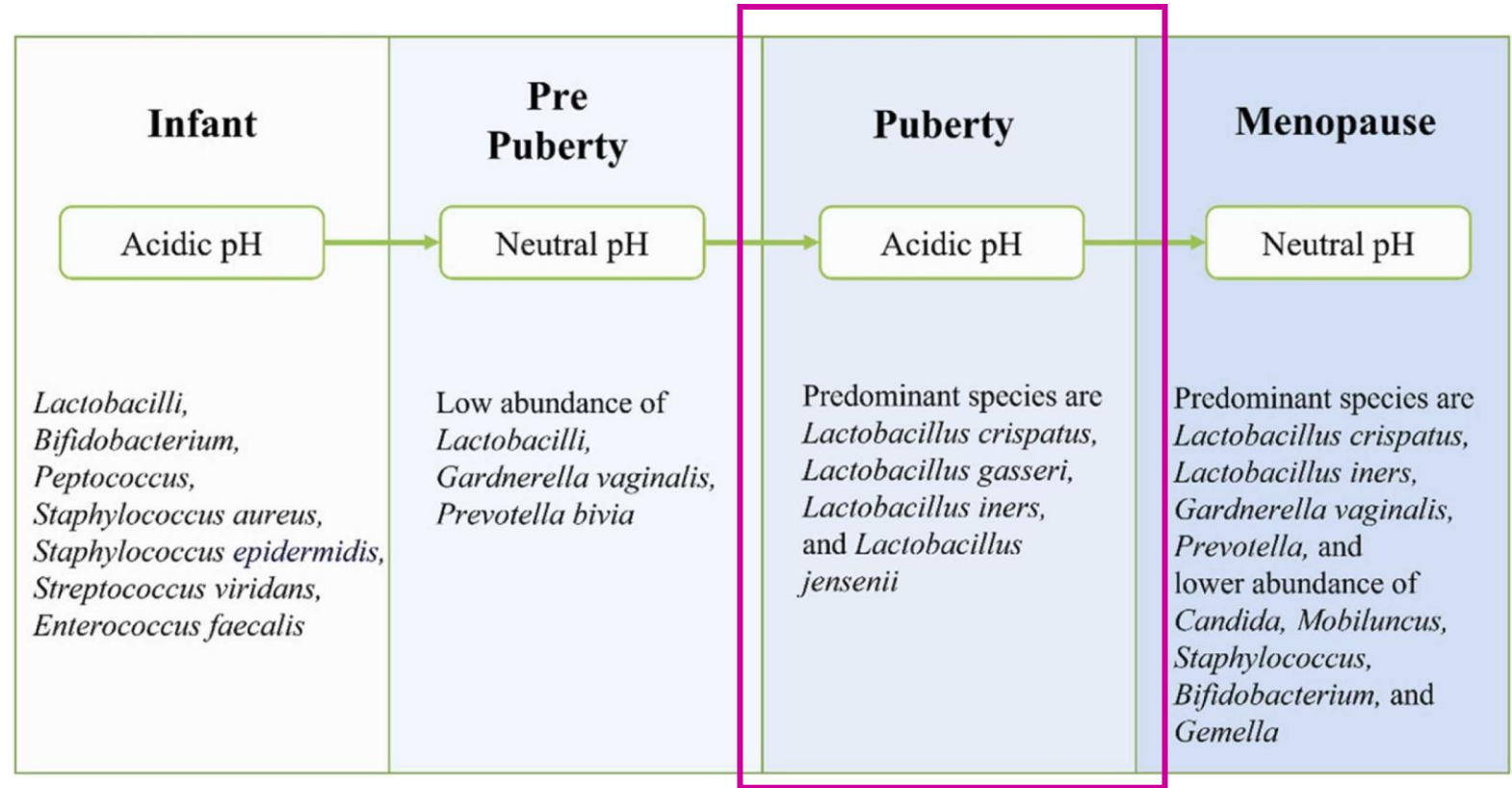
B,C,D) Il microbiota endometriale NON dominato da *Lactobacillus* (NLD) è associato a significative riduzioni di impianto, gravidanza e nati vivi nelle donne infertili sottoposte a trattamento di riproduzione assistita

Microbiota eubiotico vaginale ed endometriale

Ma il microbiota vaginale cambia nelle fasi ormonali



The microbial revolution: Unveiling the benefits of vaginal probiotics and prebiotics.
 Roshani Pagar, Sanjeevani Deshkar, Jayashri Mahore, Vinita Patole, Hemant Deshpande Nageswari Gandham, Shahzad Mirza, Manisha Junnarkar, Neelu Nawani. Microbiological Research 2024

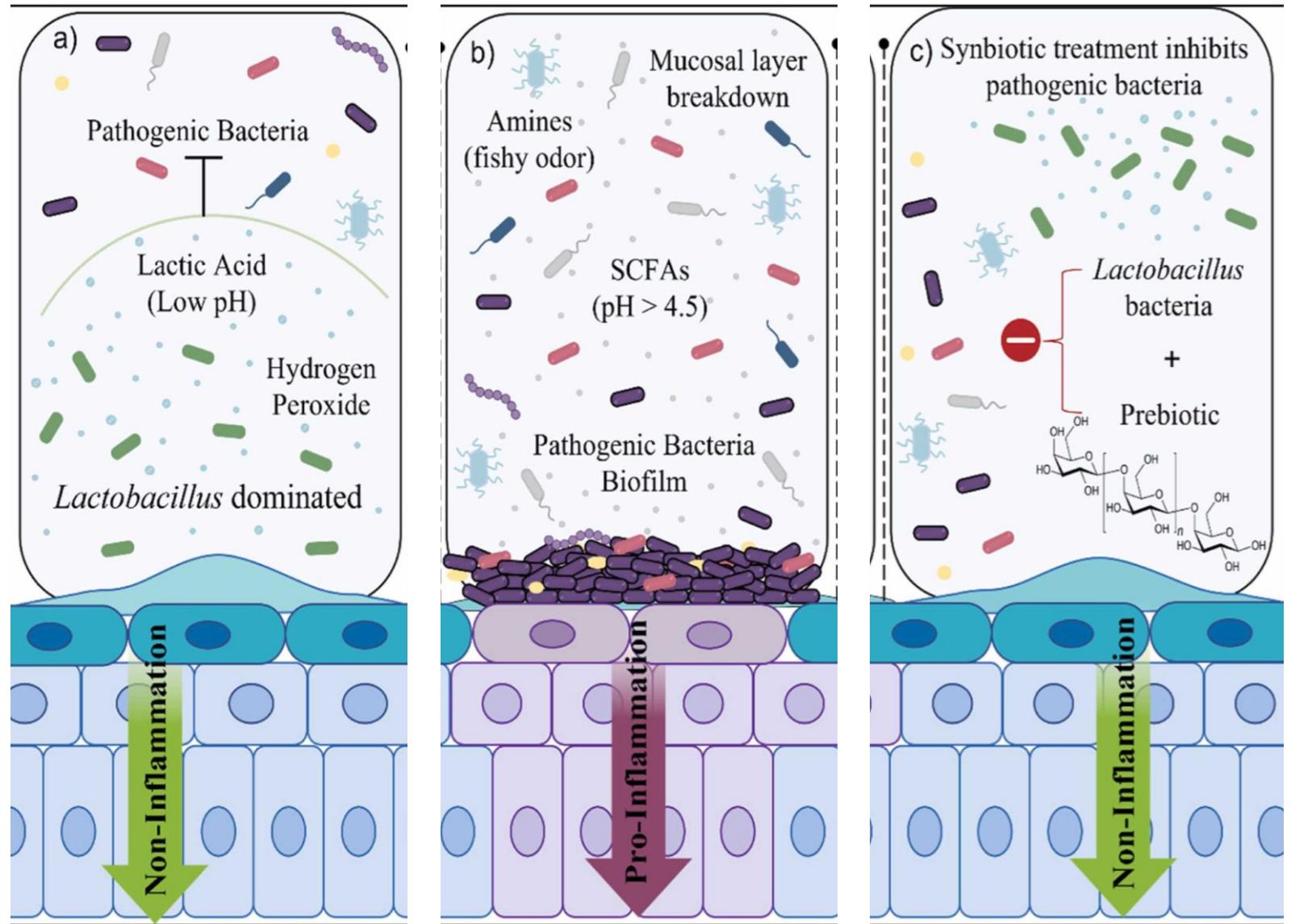


The microbial revolution: Unveiling the benefits of vaginal probiotics and prebiotics. Microbiological Research 286 (2024)

A) L'ambiente del microbioma vaginale è dominato da *Lactobacillus*. Le specie di *Lactobacillus* producono acido lattico, batteriocine e perossido di idrogeno (H_2O_2), tutti elementi che hanno dimostrato di difendere dalle infezioni batteriche.

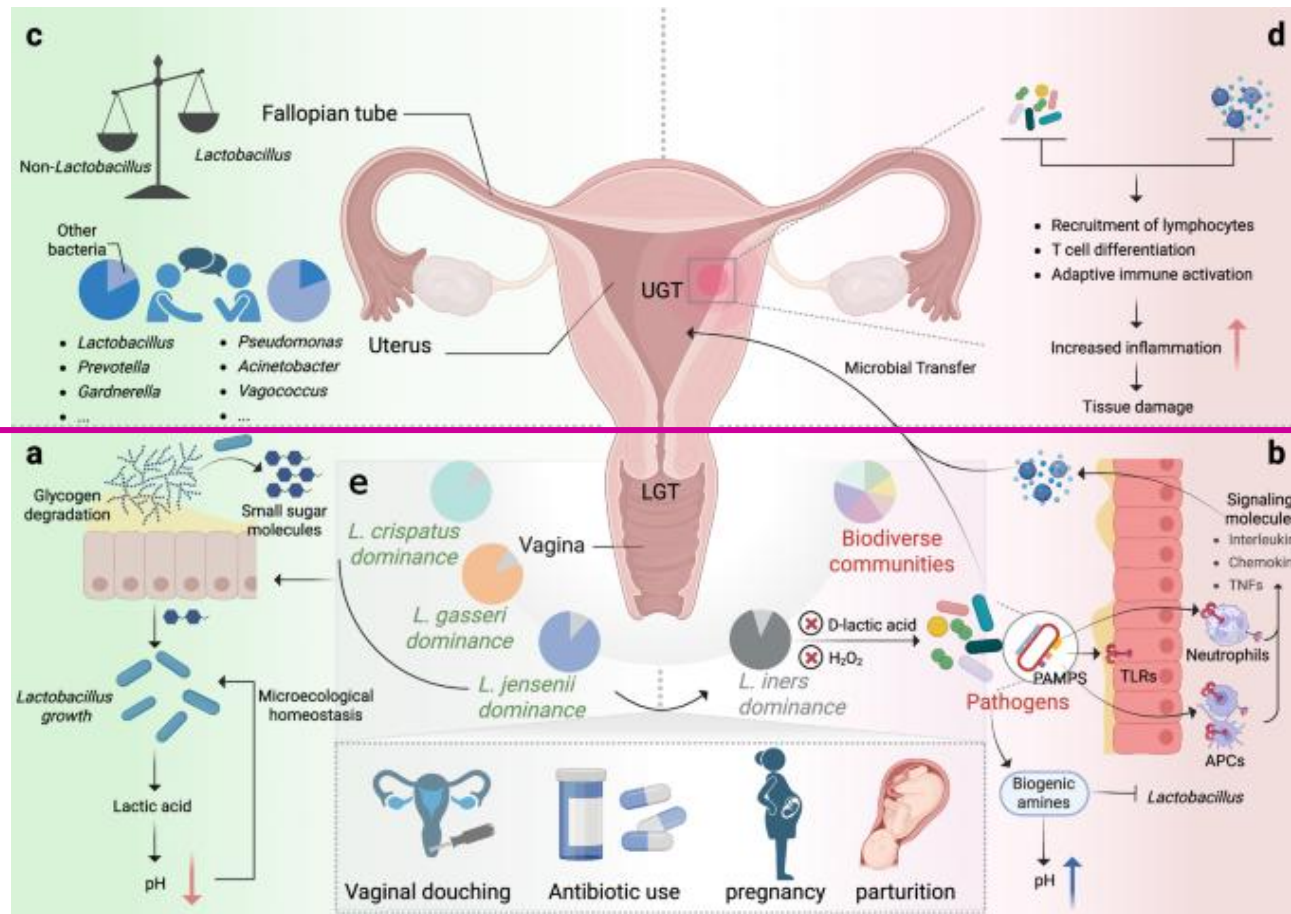
B) Il microambiente del microbiota infetto. I batteri patogeni causano irritazione vaginale e sviluppano un biofilm sulle cellule epiteliali vaginali. I batteri patogeni producono acidi grassi a catena corta (SCFA), che aumentano il pH vaginale. Inoltre, il catabolismo degli aminoacidi e delle proteine della mucosa forma ammine, uno strato di mucosa compromesso nel tratto vaginale e infiammazione.

C) I simbiotici sono utilizzati per trattare le infezioni batteriche. I ceppi probiotici di *Lactobacillus*, con la combinazione di prebiotici, determinano il ripristino di un microbioma vaginale sano



Microbial regulators of physiological and reproductive health in women of reproductive age: their local, proximal and distal regulatory roles. Review. Qiuhan Cheng et al. Nature 2025

< biomassa microbica del tratto genitale superiore (UGT) rispetto a quello dell'LGT
 < diversità microbica rispetto a quello dell'LGT
 > percentuale di batteri non Lactobacillus .



Le alterazioni del microambiente dell'UGT sono influenzate dalla migrazione ascendente di microbi patogeni dall'LGT, che possono anche trasportare citochine. Questi microbi e molecole dannose innescano risposte infiammatorie nell'UGT reclutando linfociti, influenzando la differenziazione delle cellule T e attivando l'immunità adattativa, portando a danni tissutali e compromettendo la salute generale dell'apparato riproduttivo

Lactobacillus è distribuito principalmente nel tratto genitale inferiore (LGT). E' responsabile della scomposizione del glicogeno per la crescita e del mantenimento dell'ambiente acido della vagina, che a sua volta contribuisce a stabilizzare la microecologia

Lactobacillus iners, che non è in grado di produrre acido D-lattico e perossido di idrogeno (H_2O_2), ha la capacità di guidare il microbiota vaginale da CST III a un CST IV ad alta diversità. Il microbiota ad alta diversità crea un ambiente favorevole per la propria sopravvivenza producendo ammine biogene e induce stati patologici avversi nel tratto riproduttivo in situ abbassando il pH vaginale e attivando le risposte immunitarie

Fattori ambientali dell'ospite come mestruazioni, rapporti vaginali non protetti, uso incontrollato di antibiotici, lavande vaginali, gravidanza e parto determinano lo spostamento delle tre comunità di microbiota sano dominate da *Lactobacillus* verso comunità dominate da *L. iners* o disbiotiche.

ASSE HPG (Ipotalamo-Ipofisi-Gonadi)

Regola la riproduzione:

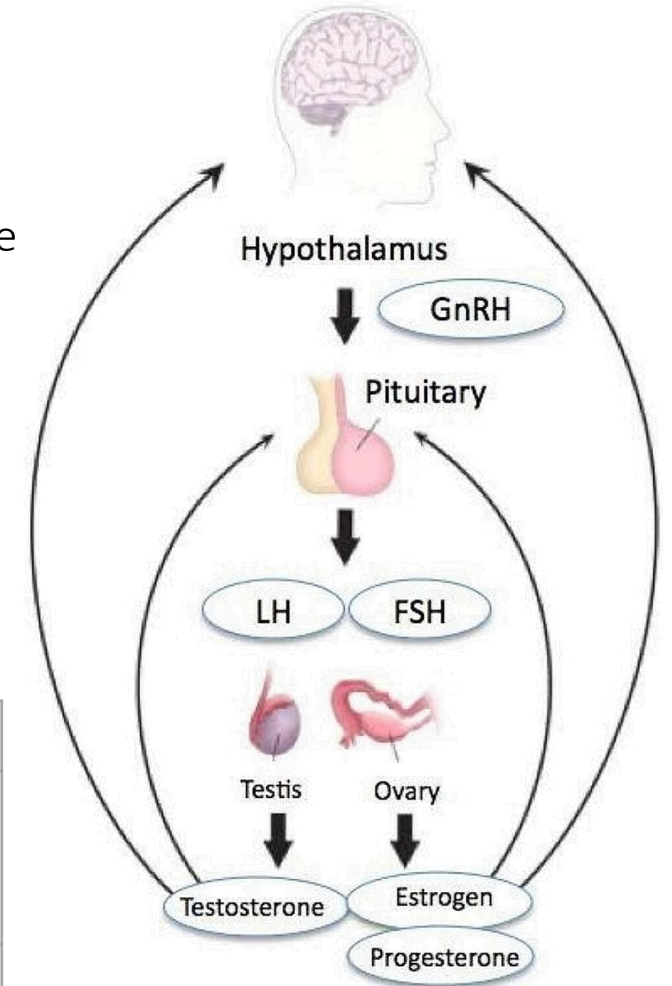
- ✚ Ipotalamo → GnRH
- ✚ Ipofisi → LH/FSH
- ✚ Gonadi → testosterone / estrogeni / progesterone



estrogeni/progesterone
modulano GnRH +
gonadotropine

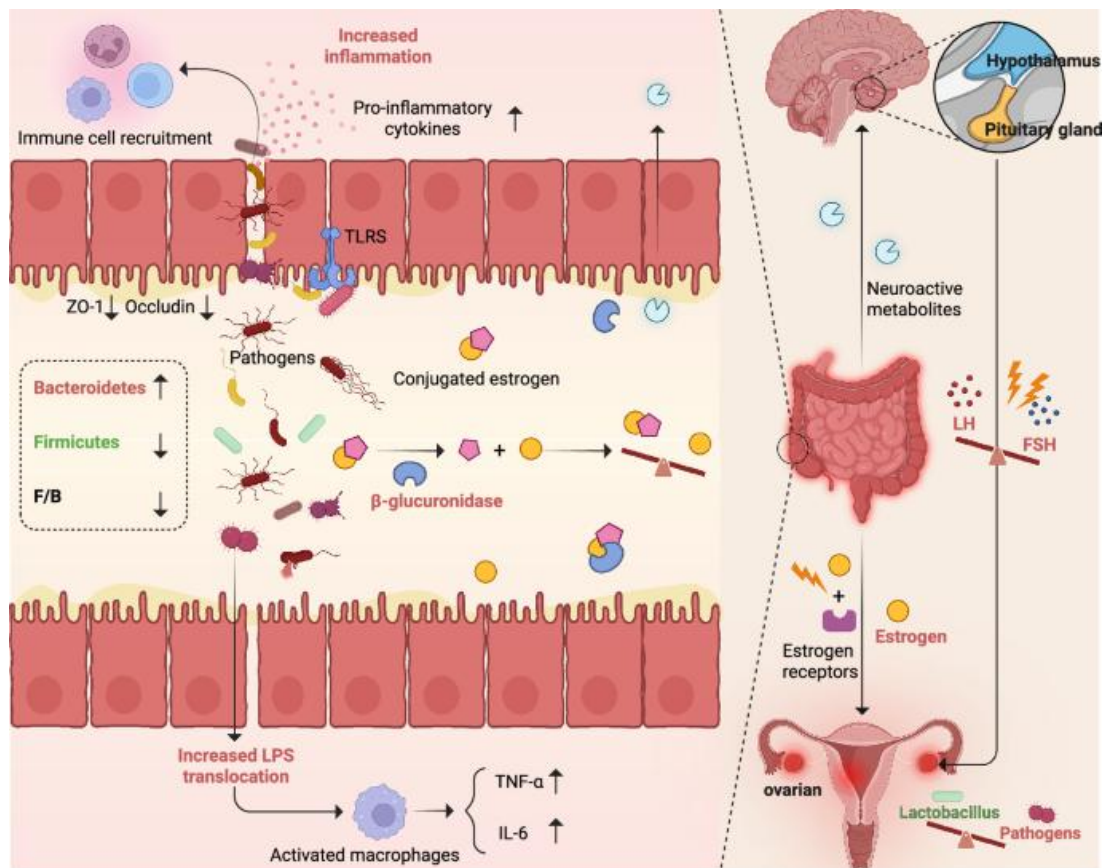
La secrezione pulsatile dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH), dai neuroni del nucleo arcuato dell'ipotalamo, stimola la secrezione delle gonadotropine [ormone luteinizzante (LH) e ormone follicolo-stimolante (FSH)] dall'ipofisi anteriore

	FSH	LH
DONNE	<i>agisce sulle ovaie per stimolare lo sviluppo dei follicoli e la produzione di estrogeni</i>	<i>innesca l'ovulazione e promuove la sintesi del progesterone</i>
UOMINI	<i>agisce sui testicoli per promuovere la produzione di spermatozoi (spermatogenesi)</i>	<i>stimola le cellule di Leydig nei testicoli a produrre testosterone. Il testosterone, il principale ormone sessuale maschile, svolge un ruolo cruciale nella funzione riproduttiva maschile.</i>



Le ovaie, a loro volta, producono estrogeni e progesterone, che regolano il ciclo mestruale e supportano i processi riproduttivi.

Effetti distali e possibili meccanismi del microbiota intestinale alterato sulla fertilità femminile



L'asse HPO è coinvolto nella regolazione dei livelli circolanti di estrogeni.

E' avviato dalla secrezione dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (**GnRH**) dall'ipotalamo che agisce sull'ipofisi



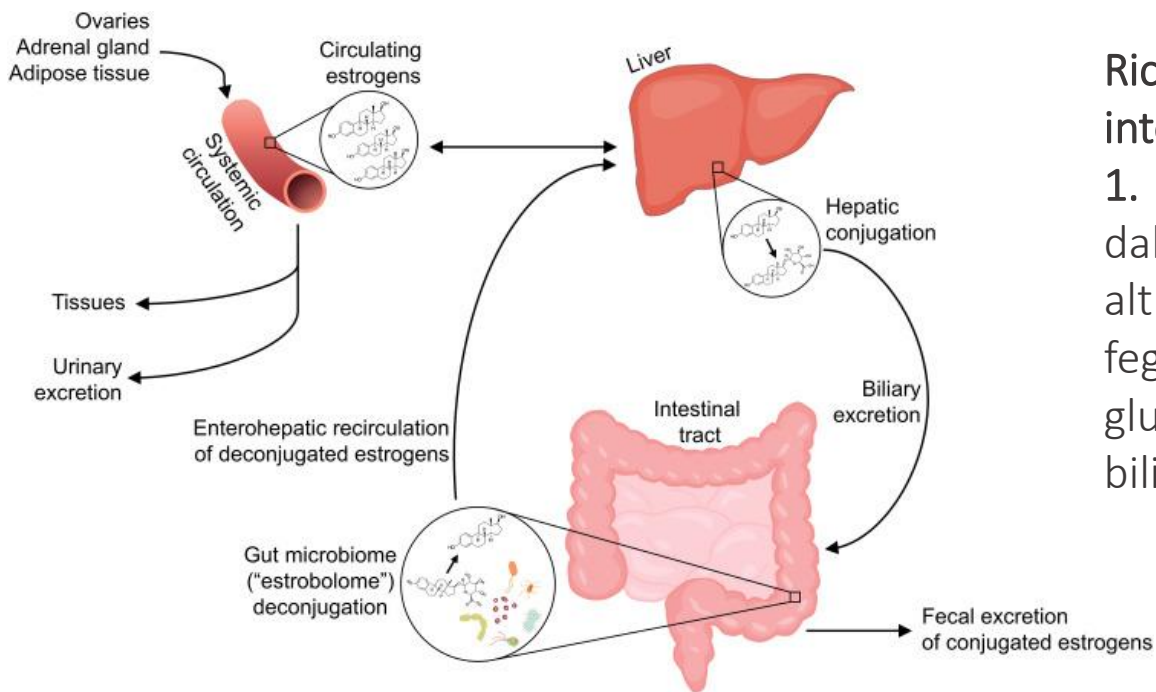
L'ipofisi anteriore: rilascia due gonadotropine chiave, l'ormone follicolo-stimolante (**FSH**) e l'ormone luteinizzante (**LH**)



Ovaie: per regolare le fluttuazioni cicliche di estrogeni e progesterone

La disregolazione di questo asse porta a disfunzione ovarica e secrezione anomala di estrogeni, che può compromettere direttamente la fertilità alterando lo spessore e la qualità dell'endometrio.

Tali squilibri all'interno dell'**estroboloma intestinale** interferiscono con la normale regolazione a feedback negativo dell'asse HPO, spiegando in parte i modelli di secrezione anomali di FSH, LH o il rapporto FSH/LH osservati nei disturbi correlati allo squilibrio degli estrogeni

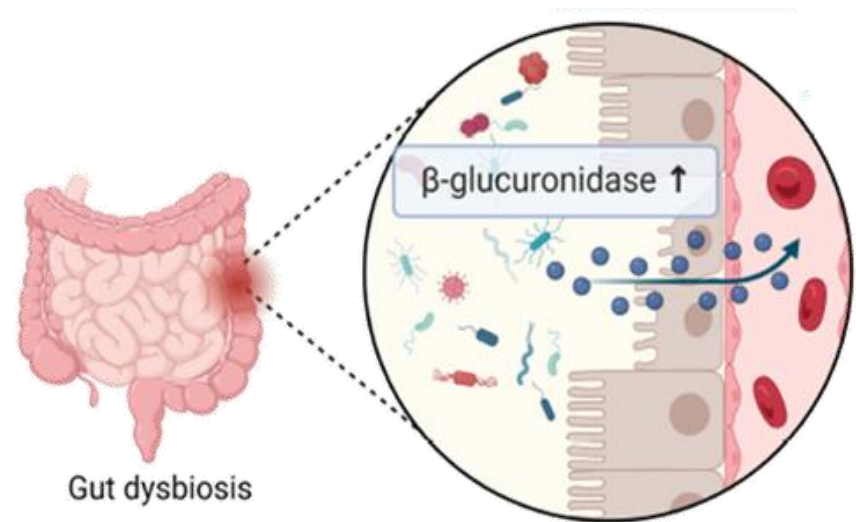


Ricircolo enteroepatico degli estrogeni da parte del microbiota intestinale.

1. Gli estrogeni presenti nella circolazione sistemica, prodotti dalle ovaie, dalle ghiandole surrenali e dal tessuto adiposo o da altri tessuti, subiscono un metabolismo di primo passaggio nel fegato e possono anche essere coniugati con gruppi glucuronidici o solfati nel fegato, facilitandone l'escrezione biliare.

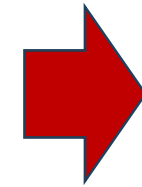
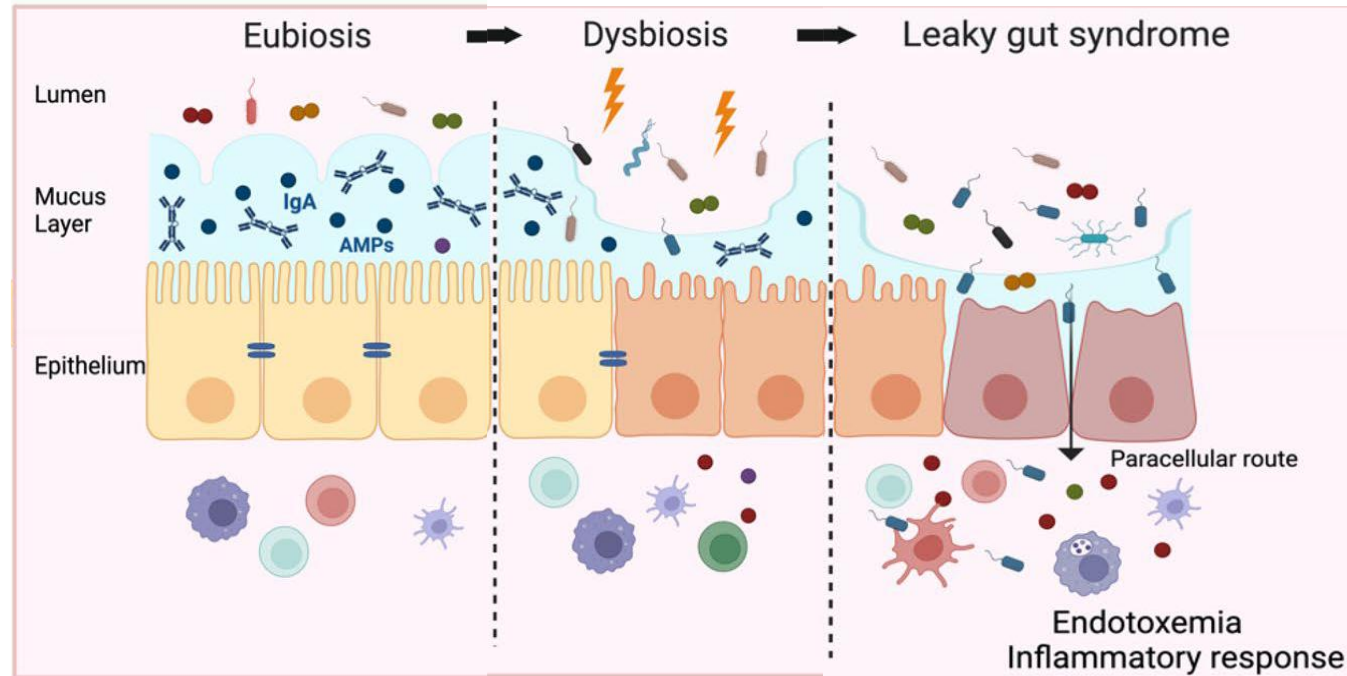
2. Nel tratto intestinale, gli estrogeni coniugati vengono:

- a) escreti con le feci
- b) deconiugati dal microbiota intestinale con enzimi β -glucuronidasi o solfatasi, denominati "**estroboloma**": questo consente agli estrogeni di entrare nella circolazione enteroepatica e quindi di rientrare nella circolazione sistemica e raggiungere altri tessuti.



Una disbiosi intestinale:

- favorisce disturbi endocrini
- esacerba le risposte infiammatorie e le anomalie metaboliche



Mancanza di selezione batterica

L'aumento della permeabilità intestinale indotto dalla disbiosi facilita la traslocazione microbica e l'ingresso di metaboliti microbici nella circolazione sistemica, innescando così cascate infiammatorie sia locali che sistemiche.

Ad esempio, l'LPS attiva i macrofagi e induce la produzione di citochine pro-infiammatorie come TNF- α e IL-6. Questi mediatori infiammatori non solo disturbano l'omeostasi metabolica, ma influenzano anche la funzione riproduttiva.

La disbiosi intestinale può determinare:

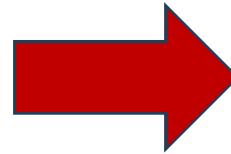
↓ SCFA

↑ LPS circolante

↑ permeabilità intestinale

↑ stato infiammatorio sistemico

↑ insulino-resistenza



Conseguenze sull'asse HPO:

1. Alterazione frequenza GnRH

2. Alterazione secrezione LH/FSH

3. Aumento androgeni

4. Ridotta qualità ovulatoria

5. Alterata maturazione follicolare

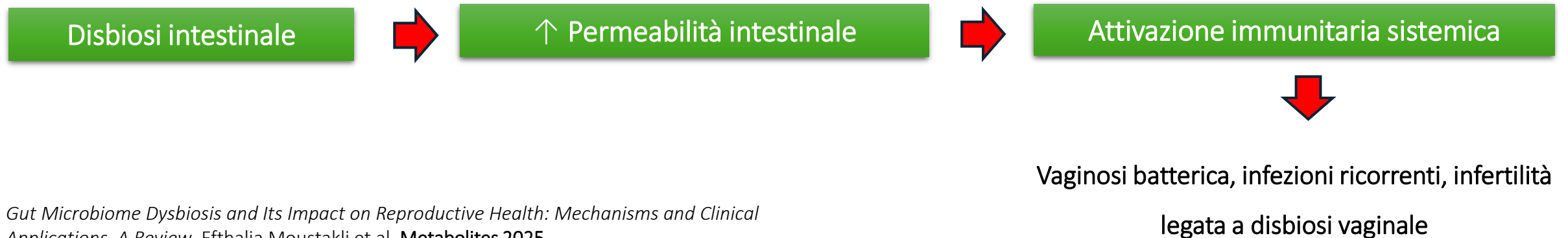
Il $TNF-\alpha$ compromette la segnalazione dell'insulina attivando le vie JNK1 e $NF-\kappa B$, contribuendo all'insulino-resistenza, un segno distintivo della PCOS.

Asse intestino-ovaio-utero: Il microbioma intestinale modula diversi assi biologici rilevanti per la fertilità femminile

Sistema coinvolto	Ruolo del microbiota
Endocrino	Regola estrogeni, androgeni e progesterone
Immunitario	Regola tolleranza immunitaria verso l'embrione
Intestinale	Integra la funzione di barriera e riduce l'infiammazione sistemica
Vaginale	Il microbiota intestinale condiziona il microbiota vaginale attraverso la via orofecale

Il **microbiota intestinale** è considerato una **fonte primaria** per la colonizzazione del tratto vaginale, soprattutto attraverso:

- **migrazione microbica diretta** (dall'area perianale alla vagina)
- la **via orofecale**, in particolare per ceppi commensali o patogeni
- la **modulazione sistemica immuno-neuro-endocrina** che influenza anche l'ambiente vaginale



Disbiosi intestinale e dieta possano influenzare:

- Segnalazione ormonale (GnRH, LH/FSH, estrogeni)
- Funzione ovarica
- Fertilità femminile

Ruolo della dieta (non solo integratori)

→ non solo *vitamine/supplementi*, ma

pattern alimentare:

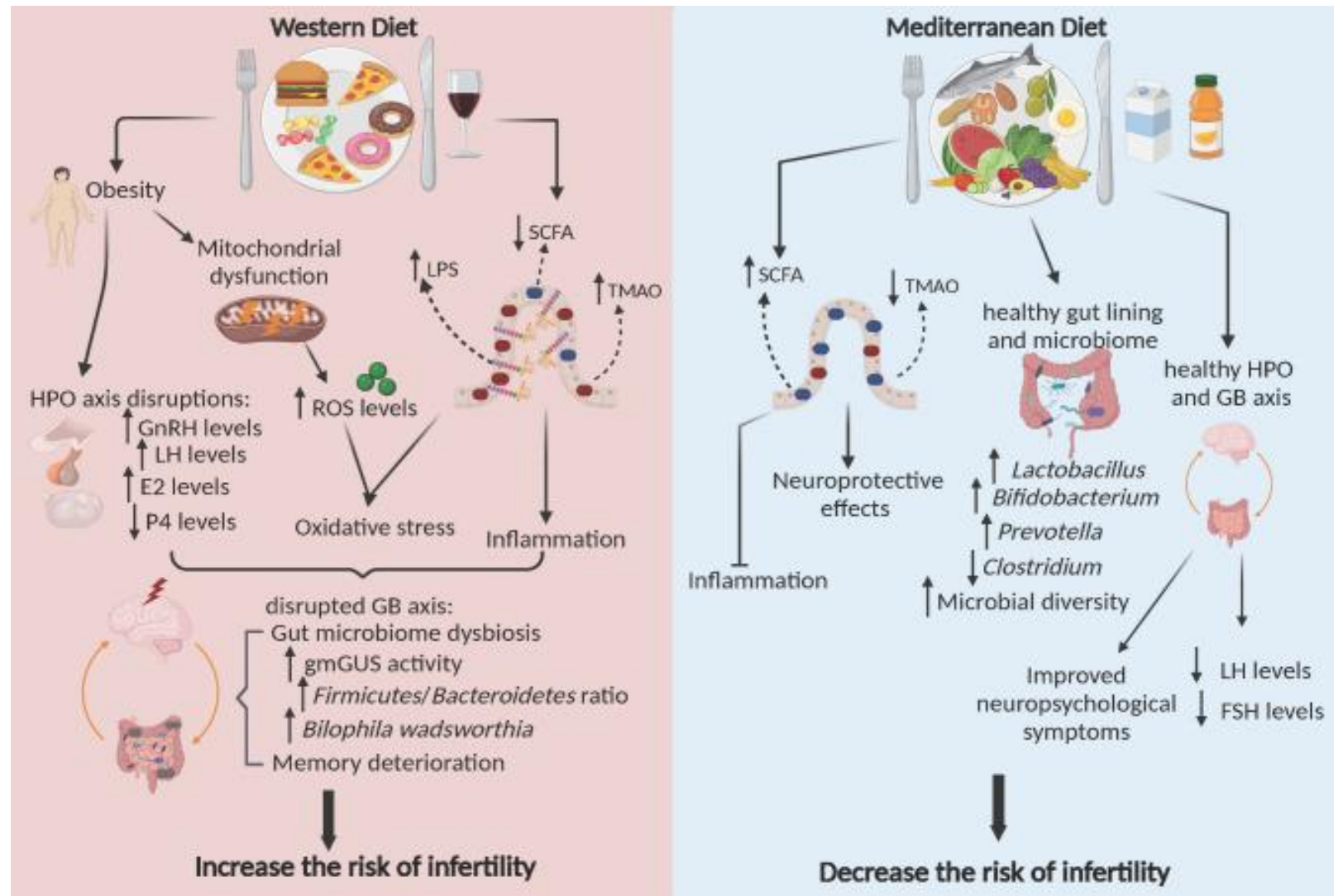
↑ fibre (legumi, verdure, cereali integrali)

↑ polifenoli (frutta a guscio, tè verde,

frutti rossi)

➤ equilibrio grassi ω -3/ ω -6

➤ riduzione zuccheri semplici



IL RUOLO DEI PROBIOTICI A LIVELLO VAGINALE

Sono stati selezionati 4 ceppi di lattobacilli

Caratteristiche positive

- Inibizione di agenti patogeni
- Riduzione del pH
- Crescita
- Grastroresistenti

4 ceppi di Lactobacillus selezionati per la salute urogenitale

Inibizione efficace dei microrganismi patogeni

Proprietà:

- Capacità riproduttiva
- Effetti di interazione
- Adempimento dei più alti criteri di sicurezza

- *L. crispatus*
- *L. gasseri*
- *L. jensenii*
- *L. rhamnosus*

Table 1. Antimicrobial activity of the finally selected *Lactobacillus* strains against vaginal pathogens.¹

Strain	<i>Candida krusei</i> (48 h)		<i>Candida albicans</i> (48 h)		<i>Candida glabrata</i> (48 h)		<i>Escherichia coli</i> (48 h)		<i>Gardnerella vaginalis</i> (72 h)	
	Cd 25	Cd 26	Cd 30	Cd 31	Cd 33	Cd 34	Ec 5	Ec 6	Ga 1	Ga 3
<i>L. crispatus</i> LBV 88	+	-	+/**	+	+	+	-	-/+	+++	+++
<i>L. rhamnosus</i> LBV 96	+++	+++	+++	+++	++	+	-/+	-/+	+++	+++
<i>L. jensenii</i> LBV 116	+/**	-/+	++	+/**	+	+	-	+	+++	+++
<i>L. gasseri</i> LBV 150N	+++	+++	+++	+/**	+	-	-	-/+	+++	+++

¹ +++ = pronounced inhibition of the pathogen (no colonies growing in-between the test lines); ++ = inhibition (only small single colonies visible in-between the test lines); + = weak inhibition (grown colonies are smaller compared to the growth control); - = no inhibition.



SEMINA E COLONIZZAZIONE

Ability of an orally administered lactobacilli preparation to improve the quality of the neovaginal microflora in male to female transsexual women

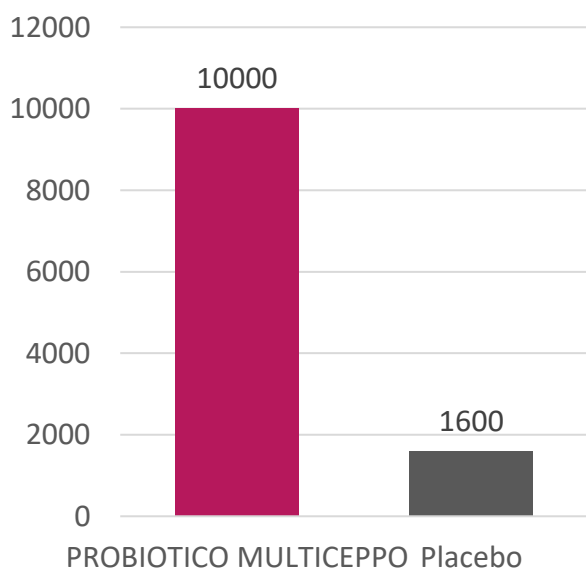
Ulrike Kaufmann^a, Konrad J. Domig^b, Christina I. Lippitsch^b, Manuel Kraler^b, Julian Marschalek^a, Wolfgang Kneifel^b, Herbert Kiss^{a,*}, Ljubomir Petricevic^a

^aDepartment of Obstetrics and Gynaecology, Medical University of Vienna, Waehringer Guertel 18-20, A-1090 Vienna, Austria

^bDepartment of Food Science and Technology, BOKU – University of Natural Resources and Life Sciences, Muthgasse 18, A-1190 Vienna, Austria

Valutare se la somministrazione orale di una combinazione di 4 ceppi di **Lactobacillus** potesse migliorare la microflora della neovagina in donne transgender (male-to-female) dopo chirurgia di riassegnazione sessuale.

Aumento di lattobacilli



***Lactobacillus crispatus* LBV88**

***Lactobacillus rhamnosus* LBV96**

***Lactobacillus gasseri* LBV150N**

***Lactobacillus jensenii* LBV116**

Un preparato a base di lattobacilli migliora la qualità della **microflora NEOvaginale**

- ✓ **aumento 6 volte superiore di lattobacilli**
- ✓ **Miglioramento significativo del *Nugent Scores***

La via intestinale (gastrointestinale) appare efficace per il **trasferimento orofecale** di batteri benefici.
Raccomandazione: possibilità di estendere la durata del trattamento per mantenere un'eubiosi stabile

VAGINOSI BATTERICA:

↓ LATTOBACILLI

↑ *Germi anaerobi (Gardnerella, Clostridialis, Prevotella)*

Disegno

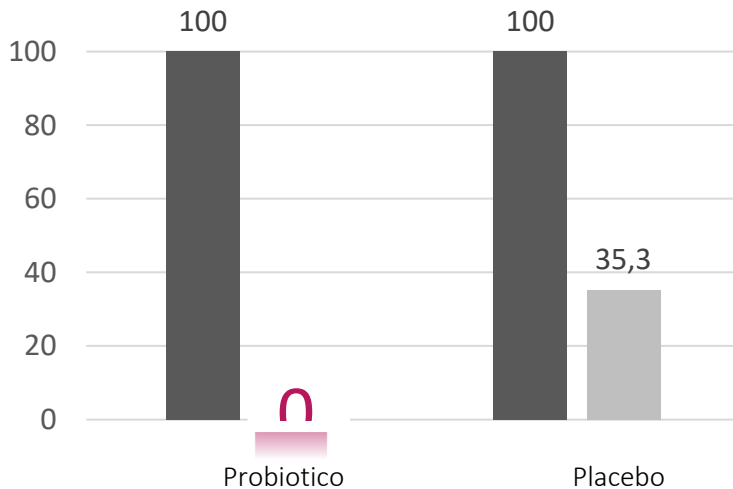
- Studio in doppio cieco randomizzato e controllato con placebo
- 36 donne con **bacterial vaginosis (verum= 18; placebo = 18)**
- antibiotico + probiotico vs antibiotico + placebo

Intervento per 4 settimane:

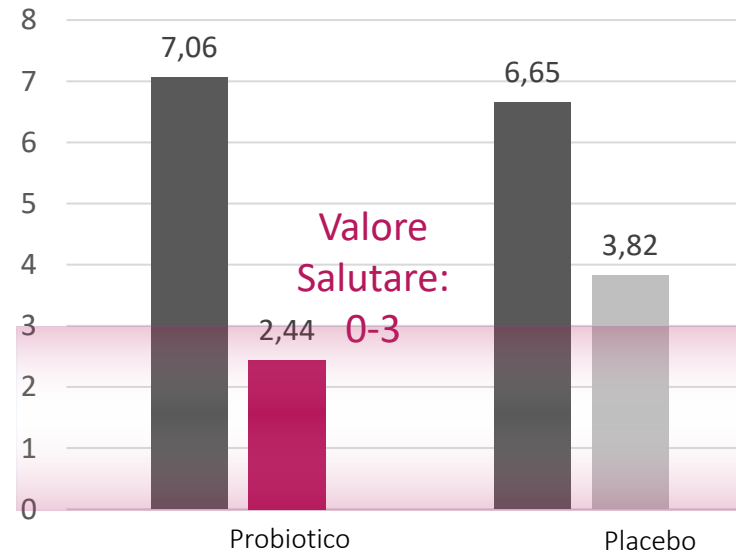
Probiotico per la flora batterica vaginale:

L. crispatus, L. gasseri, L. jensenii, L. rhamnosus

Sintomatologia

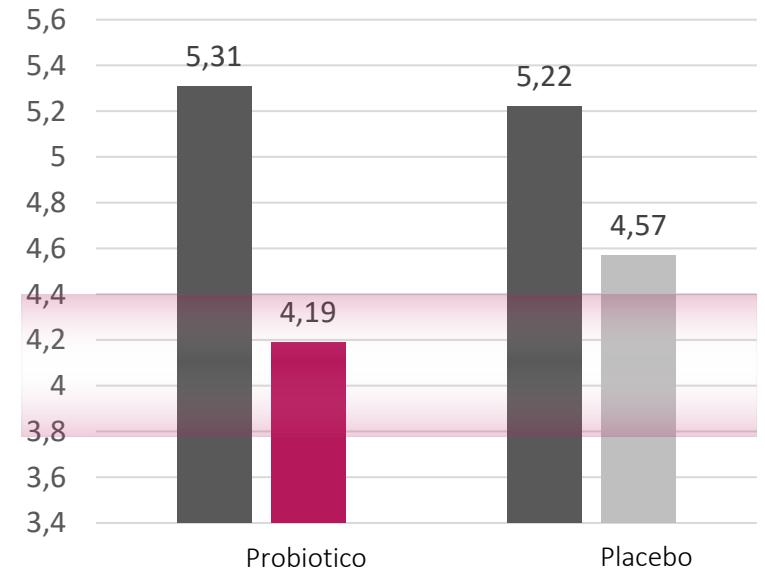


Nugent-score



pH

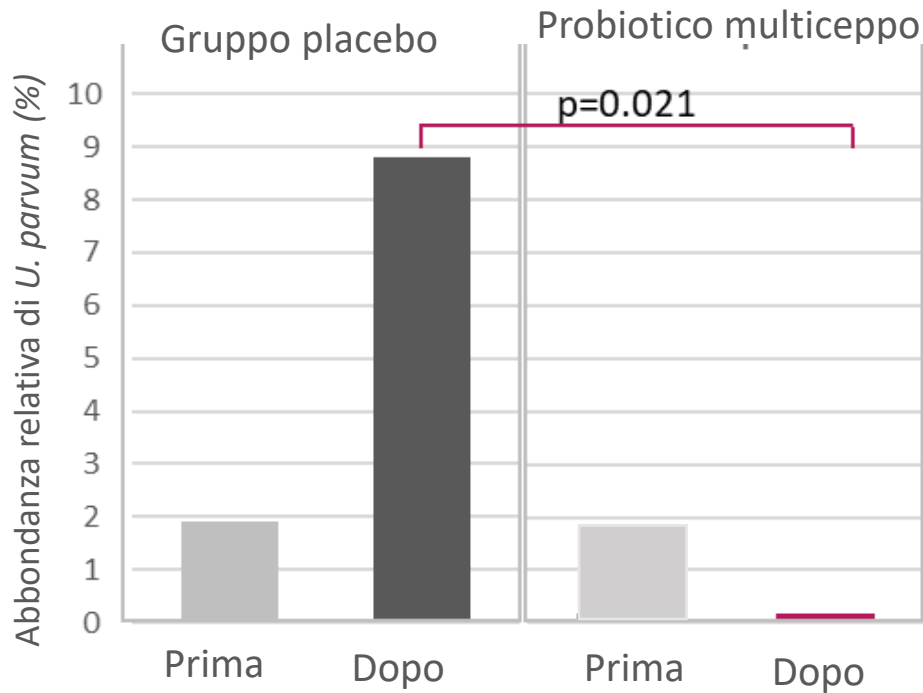
Valori normali pH:
3,8 - 4,4



La colonizzazione in vagina da parte di *Ureaplasma parvum* si associa a infertilità, patologie perinatali e rischi di aborti.

Disegno

- Studio prospettico e controllato con placebo
- 80 donne infertili



Dopo il trattamento, le donne che avevano assunto il probiotico multiceppo per 4 settimane mostravano una minore abbondanza relativa di *Ureaplasma parvum* ed un microbiota vaginale più stabile rispetto al gruppo di controllo

Nel gruppo placebo, l'abbondanza di questo germe è fortemente aumentata

Il microbioma del cavo orale (microbiota primario)

Review > *Microorganisms*. 2025 Mar 7;13(3):619. doi: 10.3390/microorganisms13030619.

A Potential Link Between Oral Microbiota and Female Reproductive Health

Justyna Marcickiewicz ¹, Małgorzata Jamka ¹, Jarosław Walkowiak ¹

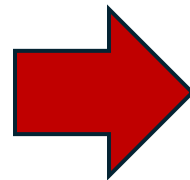
Il **microbiota orale** è uno dei principali ecosistemi microbici del corpo umano, con oltre **1000 specie** batteriche.

Le specie più comuni negli esseri umani sano: *Streptococcus*, *Prevotella*, *Rothia*, *Neisseria*, *Haemophilus*, *Fusobacterium*, *Corynebacterium*, *Actinomyces*, *Capnocytophaga*, *Granulicatella*, *Porphyromonas*.

I microrganismi pionieri che per primi colonizzano la cavità orale sono le specie di ***Streptococcus***

Il microbiota orale è **influenzato da:**

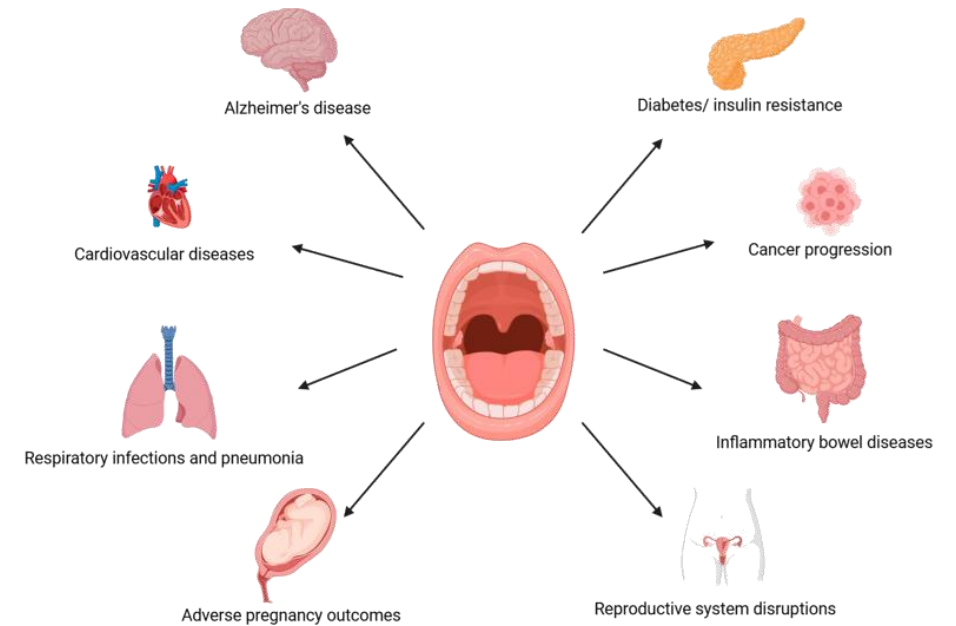
- igiene orale
- alimentazione
- stress
- ormoni sessuali (estrogeni e progesterone)
- stato infiammatorio sistemico



La crescita eccessiva di specie patogene e la perdita di biodiversità microbica interrompono l'omeostasi naturale, portando infine a una condizione nota come **disbiosi**.

Negli ultimi anni è emersa una crescente evidenza che collega la **disbiosi orale** a malattie sistemiche come:

- malattie cardiovascolari
- Diabete e IR
- obesità
- malattie autoimmuni
- **compromissione della fertilità femminile**



La disbiosi del microbiota orale potrebbe influenzare la salute riproduttiva femminile attraverso:

- ✓ **Infiammazione sistemica cronica,**
- ✓ **Produzione di metaboliti tossici o LPS (lipopolisaccaridi),**
- ✓ **Translocazione batterica** verso organi riproduttivi tramite sangue o linfa,
- ✓ **Alterazione della risposta immunitaria endometriale e/o dell'ambiente vaginale.**

Cambiamenti del microbiota orale durante la gravidanza



Prevotella spp., Porphyromonas gingivalis, Tannerella forsythia

- Questi batteri **utilizzano ormoni sessuali** come nutrienti, con conseguente proliferazione.
- Ciò può facilitare uno **stato infiammatorio locale** che può riverberarsi sul piano sistemico.

Numerosi studi hanno evidenziato che una cattiva salute orale è associata ai seguenti disturbi ostetrici:

Disturbo	Meccanismo sospettato
Parto pretermine	Infiammazione sistemica e rilascio di citochine pro-infiammatorie
Basso peso alla nascita	Ridotta vascolarizzazione placentare da stress infiammatorio cronico
Preeclampsia	Attivazione del sistema immunitario materno

La salute orale **non può più essere trascurata** nei percorsi di ricerca di gravidanza e PMA. Una disbiosi orale cronica può rappresentare un **fattore di rischio modificabile** per infertilità e complicanze ostetriche.

Simposio scientifico

ItPROM

Microbiota intestinale e salute:

nuove frontiere nella
prevenzione e nella terapia

Grazie

Francesca Ruggiero

Biologa Nutrizionista

Specialista in Scienza dell'Alimentazione

Master in biologia della nutrizione nella riproduzione umana

Esperta in alimentazione nelle problematiche intestinali, ginecologiche e di fertilità