

MES INTERNACIONAL del CUIDADO de la FERTILIDAD.

Junio 2024

Microbiota, esteroides sexuales y disfunción endócrino-ginecológica.

DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA GINECOLÓGICA FASEN.

DRA. SAVIA, MARIELA. (COORDINADORA).

DRA. ÁVILA, CLAUDIA.

DRA. BONETTO, LUCÍA.

DRA. PUSTILNIK, ESTEFANIA.

El cuerpo humano posee microorganismos residentes en varios tejidos: boca, piel, vagina, intestino y otros, sean bacterias, hongos, virus, etc; que evolucionan en una intrincada y mutuamente benéfica interrelación con el huésped. La totalidad de los microorganismos que habitan el tracto gastrointestinal (TGI) es conocida como **“microbiota intestinal” (MI)**, donde el 90% son las bacterias del género Bacterioides y Firmicutes. La diversidad microbiana es relevante. Se divide en *alfa* (dentro de la muestra) sobre riqueza y diversidad y *beta* (entre muestras) variabilidad. (1)

La pérdida de especies benéficas, puede conducir a **“disbiosis de la MI”** conduciendo a patologías. (1)

Numerosos factores del huésped y medioambiente (dieta, genes, hormonas) están asociados a variaciones en la MI. (3)

Los esteroides sexuales participan en la comunicación entre microorganismos y huésped, ejerciendo importantes roles fisiológicos en reproducción, diferenciación, proliferación celular, apoptosis, inflamación, metabolismo, homeostasis y función cerebral. (3)

La estabilidad de las hormonas sexuales posee un efecto significativo sobre el sistema reproductivo /endócrino femenino a lo largo de toda su vida (2), y aquí la MI presenta un rol jerárquico por interacción con estrógenos (E), andrógenos (A), insulina (I) y otros. (3) *Ésta MI afecta cada nivel del ciclo reproductivo femenino: maduración folicular y ovocitaria, fertilización y migración e implantación embrionaria, toda la gesta e incluso el parto.* (3)

Sí, la MI es regulada por niveles hormonales pero, la acción contraria también es válida. Los microorganismos a través de la **secreción de B-glucuronidasa (gm-GUS)**, enzima que convierte E conjugado en E no conjugado en el TGI, regulan la unión de éstos a su receptor, por ende su señalización y efectos fisiológicos. Un descenso en la actividad *gm-GUS* como resultado de una disbiosis o menor diversidad microbiana en TGI

conlleva menor de-conjugación de E, menores niveles de E circulantes y desarrollo de patologías asociadas a hipoestrogenemia como: obesidad, síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares. Por otro lado, un incremento en la actividad gm-GUS conlleva mayor de-conjugación y niveles de E circulantes con efectos y patologías como endometriosis, SOP o, incluso, cáncer. (1, 3)

Otro mecanismo para influenciar los niveles de esteroides sexuales es a través de la producción de **ácidos grasos de cadena corta (SCFAs)**, productos primarios de la fermentación de fibras dietarias no digeribles en intestino por bacterias anaerobias: *acetato (C2)*, *propinado (C3)* y *butirato (C4)*.

Los andrógenos son relevantes en el eje endocrino/metabólico de la mujer y los estados hiperandrogénicos tienen mayor riesgo de insulino-resistencia, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión, obesidad y enfermedad cardiovascular. Incluso existe evidencia de que podrían conducir a disbiosis y completar así el círculo. (3)

La obesidad y el sobrepeso son consecuencia de dietas ricas en grasa, bajo gasto energético y disbiosis; conduciendo a desórdenes en los procesos endocrino/reproductivos femeninos. Un dato interesante es que la MI puede modificar el metabolismo en el huésped siendo disparador en la patogénesis de la obesidad. El mecanismo preciso aún no se comprende completamente pero se postulan: **alteraciones en ácidos biliares intestinales** (mejoran obesidad e hiperglicemia, activan gasto energético en la grasa parda y músculo, aumentan liberación de GLP-1 por células L intestinales), **SCFAs** (estimulan células enteroendócrinas a secretar péptico YYY y GLP-1, estimulan el cambio metabólico desde lipogénesis a oxidación de grasas vía agonismo PPAR-gamma, butirato (C4) reduce el apetito y activa grasa parda). (3)

La disbiosis en pacientes obesos induce un aumento en lipopolisacáridos, IL-6, IL-1B y endotoxemia; los cuales poseen efectos pro-inflamatorios e incrementan la permeabilidad intestinal. Ésta inflamación reduce calidad ovocitaria, altera la disrupción meiótica / maduración citoplasmática y favorece patologías reproductivas. (3)

Comentamos que el término microbiota se podía aplicar a otros tejidos o sistemas más allá del TGI. La mejor caracterizada hasta la fecha es la perteneciente a la vagina, donde a diferencia de las del resto del organismo y en condiciones sanas, posee la menor diversidad microbiana y una predominancia del género *Lactobacillus* spp. Esto conlleva un pH ácido <4,5

debido a la producción de ácido láctico, lo que protege contra infecciones .

(6)

Se ha descrito también una microbiota en útero, trompas de falopio y hasta líquido folicular; desmitificando así el concepto de la esterilidad del tracto genital superior. (5)

El campo de la secuenciación y metagenómica está cambiando la forma de comprender el microbioma del tracto genital y su impacto en el éxito o fallo reproductivo. El hecho de que el ambiente afecte la gametogénesis y de que cambie con el entorno hormonal que conduce al momento de la transferencia e implantación de embriones sugiere que probablemente desempeña un papel muy relevante que apenas se comienza a comprender.

(5) La asociación entre infección clínica, inflamación y disfunción reproductiva están bien establecidas; pero los cambios sutiles del microbioma que alteran el entorno / ecosistema local no son clínicamente evidentes aunque quizás clínicamente relevantes; sin embargo el mecanismo molecular exacto se desconoce. (5)

1. Sangappa B Chadchan, et al. Female reproductive dysfunctions and the gut microbiota. Review. J Mol Endocrinology. 2022, 69:3.
2. Ye Liang, et al. Gut microbiome and reproductive endocrine diseases: a Mendelian randomization study. Frontiers in Endocrinology. 2023,14:1164186.
3. Xinyu Qi, et al. The impact of the gut microbiota on the reproductive and metabolic endocrine system. Git Microbes. 2021, Vol. 13, N°1.
4. Gemma Fabozzi, et al. Personalized Nutrition in the Management of Female Infertility: New Insights on Chronic Low-Grade Inflammation. Review. Nutrients. 2022, 14, 1918.
5. Jason M. Franasiak, et al. Reproductive tract microbiome in assisted reproductive technologies. Fer & Ster. 2015, Vol, 104, N°6.
6. Samuel J. Kronn, Ph.D., et al. Cervicovaginal microbiota, women's health, and reproductive outcomes. Fer & Ster. 2018, Vol. 110, N°3.