



ENDOMETRIOSE E SUA RELAÇÃO COM O ESTROBOLOMA

ANA CAROLINA DE ASSIS FARIA; ÍVINA LETÍCIA FURTADO LOPES DIAS

RESUMO

A endometriose é uma doença ginecológica comum nas mulheres em idade fértil que pode ser a causa de quadros de dores e infertilidade. É uma doença com característica inflamatória e multifatorial, que atualmente é tratada como um estado de inflamação crônica e tem papel fundamental do sistema imunológico disfuncional. Nesse momento há muitas pesquisas relacionando o papel da microbiota na patogênese da endometriose, visto que várias bactérias são capazes de metabolizar o estrogênio no intestino (estroboloma), o qual tem papel significativo em doenças estrogênio-dependentes. O que acontece é que algumas dessas bactérias fazem com que o estrogênio conjugado que chega no intestino seja quebrado e transformado em sua forma ativa, pela atividade da enzima beta-glucuronidase, o qual é reabsorvido pela corrente sanguínea, aumentando os níveis desse hormônio no sangue, gerando a predominância estrogênica. A disbiose por si só, já desregula o sistema imune que libera mais citocinas pró-inflamatórias, e em uma situação em que os níveis de estrogênio estão aumentados, a inflamação aumenta ainda mais, gerando maior estresse oxidativo e ativação de macrófagos, causando maior angiogênese e logo, maior deposição de tecido endometrial fora do útero. O objetivo desse trabalho é apresentar, por via de uma revisão bibliográfica, a relação do estroboloma com o desenvolvimento e/ou progressão de quadros de endometrioses nas mulheres acometidas pela doença, mostrando que futuramente uma das alternativas no tratamento das mesmas pode ser a modulação intestinal, visto que alguns estudos já apontam melhoras de sintomas com alguns nutrientes específicos, e ademais muitas mulheres que sofrem com endometriose também são diagnosticadas com síndrome do intestino irritável (SII). Por meio de buscas no PubMed, foram obtidos 489 trabalhos, onde 73 foram considerados elegíveis. E conclui-se que a microbiota possui grande conexão com a inflamação e desequilíbrio hormonal do organismo, levando ao surgimento não só de doenças intestinais, mas também de doenças de característica estrogênio-predominante como a endometriose, onde uma alimentação equilibrada e com algumas suplementações pode reduzir e até evitar o aparecimento dos sintomas.

Palavras-chave: Microbiota; inflamação; estrogênio; intestino; disbiose.

1 INTRODUÇÃO

A endometriose é uma doença inflamatória dependente do estrogênio, caracterizada pela presença de tecido endométrio fora do útero, e acredita-se que atinge de 10 a 15% das mulheres em idade fértil, sendo uma das causas de infertilidade (ZIZOLFI *et al.*, 2023). A teoria mais antiga em relação a patogênese da doença é a teoria de Sampson sobre a menstruação retrógrada, onde o sangue volta para as tubas uterinas e, devido a uma disfunção do sistema imune e à produção aumentada de citocinas inflamatórias, ocorre a proliferação do tecido

endometrial em outras localidades. Porém, essa teoria não abrange as mulheres que não possuem menstruação retrógrada (a teoria diz que 90% das mulheres possuem), ou seja, mostra que a endometriose é uma doença multifatorial com outras causas, como genética, imunidade e fatores ambientais, como disruptores endócrinos. Hoje considera-se também a participação da microbiota intestinal, visto que a grande parte de mulheres que sofrem de endometriose também são diagnosticadas com a síndrome do intestino irritável. (LEONARDI *et al.*, 2019; LASCHKE *et al.*, 2016).

Os principais sintomas clínicos que as mulheres podem apresentar são dismenorrea, dispareunia, dor pélvica crônica, menstruação irregular e abundante e/ou infertilidade. E o tecido pode se desenvolver em diversas localidades, como ossos, cérebro, pulmões, apesar de serem mais raros comparados com intestino e cavidade pélvica (MONNIN, FATTET e KOSCINSKI, 2023). Muitas mulheres podem ser assintomáticas, o que colabora para a demora do diagnóstico que pode levar de 3 a 11 anos para ser obtido (CIEBIERA *et al.*, 2021). O padrão ouro para o diagnóstico é a laparoscopia com biópsia do tecido para confirmação da doença, e a maior parte do tratamento gira em torno da supressão hormonal por meio de anticoncepcionais. O estrogênio é o principal regulador da microbiota, a qual é capaz de metabolizar o mesmo por meio da enzima beta-glucuronidase, o que se denomina de estroboloma (QI *et al.*, 2021).

O presente estudo visa, por meio de uma revisão bibliográfica, demonstrar a relação da microbiota e o estroboloma com a patogênese da endometriose, assim como enfatizar a importância de determinados nutrientes em uma dieta para modulação do intestino e diminuição da inflamação e estresse oxidativo, visando uma melhora nos sintomas e prevenção de possíveis doenças que podem vir a se desenvolver no futuro.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Para a realização deste trabalho, foram realizadas buscas no mecanismo PubMed. As seguintes palavras-chave e termos foram utilizados: “microbiota and endometriosis”; “nutrition and endometriosis”; “estrobolome and probiotics”; “dysbiosis and estrogen”; “estrobolome”; “endometriosis and inflammation”. Os resultados somaram 489 trabalhos, cujos resumos, tipo de pesquisa e metodologia foram analisados. Dentre estes, 73 foram considerados elegíveis enquanto o restante foi descartado por não se relacionar ao tópico abordado neste artigo.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Endometriose: Fisiopatologia e Patogênese

A Endometriose é uma condição que ocorre predominantemente em mulheres em idade reprodutiva e pode ser definida como a presença de tecido endometrial fora da cavidade uterina, o que induz a um estado crônico de inflamação (SIMOENS *et al.*, 2007). As pacientes afetadas podem sofrer dor pélvica severa, dismenorrea, dispareunia, sangramento uterino irregular e infertilidade (ESKENAZI e WARNER, 1997).

Existem diversas teorias sobre a patogênese, como a de Sampson (1921), que sugere a ocorrência de fluxo menstrual retrógrado nas tubas uterinas. Essas células endometriais se deslocam e aderem ao peritônio. E entre as mais recentes, há a de Leyendecker *et al.* (2009), que acredita que movimentos musculares autônomos ocasionam microtraumas no endométrio, causando o desprendimento de células endometriais, que são carregadas para fora do ambiente uterino. Mecanismos de reparo aumentam ainda mais estes movimentos, levando a um ciclo-vicioso com a contínua liberação de células endometriais. Inclusive, Mathias *et al.* (1998), observaram maiores níveis de contrações irregulares nas tubas de mulheres afetadas pela condição.

Inflamação e Endometriose

Determinados aspectos do sistema imunológico mostraram-se alterados em pacientes com endometriose, como um número diferente de macrófagos ativados assim como diferentes subtipos de linfócitos e suas atividades, o que sugere o envolvimento da imunidade na condição. Por outro lado, também há a possibilidade de que essas mudanças sejam secundárias ao estabelecimento da endometriose (KRÁLÍČKOVÁ e VACLAV VETVICKA, 2015). Quando as funções imunes foram avaliadas em mulheres com a doença, a citotoxicidade mediada por células T específicas para células endometriais autólogas estava fortemente inibida (STEELE *et al.*, 1984), sugerindo uma possível base imunológica.

O aumento subsequente da inflamação envolve a vascularização local, células somáticas e imunes. Da mesma forma, o fato de drogas anti-inflamatórias ajudarem a melhorar vários sintomas envolvidos na endometriose também pode sugerir o envolvimento de atividade inflamatória (VIGNALI *et al.*, 2002). Ademais, acredita-se que o estresse oxidativo desempenhe um papel relevante na progressão da doença. No estudo de Zeller *et al.* (1987) demonstrou-se que a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) estava aumentada na endometriose. EROs podem estar envolvidas na ocorrência de infertilidade na endometriose e atuar na regulação da expressão de genes que codificam imunorreguladores, citocinas e moléculas de adesão celular implicadas na patogênese (VAN LANGENDONCKT *et al.*, 2002).

Sintomas Gastrointestinais

Sintomas gastrointestinais são frequentes em pacientes com endometriose (MAROUN *et al.*, 2009). Schink *et al.* (2018) observaram que chance de intolerâncias alimentares foi quatro vezes maior em pacientes com a condição quando comparadas ao grupo controle, além da presença frequente de intolerância à lactose e frutose, intolerância ao sorbitol, histamina e glúten.

A coexistência da Síndrome do Intestino Irritável (SII) e endometriose também foi discutida em outros estudos (VIGANO *et al.*, 2017). De acordo com Seaman *et al.* (2008), mulheres com endometriose demonstraram ter 3,5 mais chances de ter SII em comparação às saudáveis.

A prevalência aumentada de intolerâncias e SII sugerem intervenções dietéticas como uma abordagem promissora para o tratamento dos sintomas abdominais, incluindo dor pélvica e disfunções digestivas. No futuro, mais estudos controlados e randomizados são necessários para investigar o efeito de certos nutrientes na endometriose no que tange às desordens intestinais coexistentes e aos efeitos colaterais das terapias (SCHINK *et al.*, 2019).

Microbiota e Endometriose

Sabendo-se que quando há a predominância de *Lactobacillus*, temos uma associação positiva com a saúde da microbiota vaginal, e em desequilíbrio, leva a patologias como vaginoses bacterianas, responsáveis pelo aumento da resposta inflamatória no endométrio (ZIZOLFI *et al.*, 2023). A microbiota intestinal mantém a integridade da mucosa e epitélio do intestino, assim como o equilíbrio do sistema imune, evitando um quadro de inflamação crônica referente à translocação bacteriana, a qual é reduzida. Considerando o estado inflamatório da endometriose, é justo considerar o envolvimento da microbiota. Sabe-se que ela ainda influencia o metabolismo do estrogênio e vice-versa, mais um ponto a ser levado em consideração ao relacionar os dois, pois a endometriose é uma doença de predominância estrogênica. Há uma interação bidirecional entre a microbiota e a endometriose (LEONARDI *et al.*, 2019).

Estudos demonstram que as bactérias predominantes em mulheres com endometriose

são *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia* e *E. coli*. Entretanto, *Firmicutes* também se mostrou reduzida em alguns casos, porém não confirmado estatisticamente. *Gardnerella*, muito comum em vaginoses, ainda tem envolvimento um pouco contraditório, o que causa dano da mucosa epitelial e contribui com o aumento do risco de desenvolvimento de endometriose e infertilidade, além de câncer de ovário, útero e mama (LEONARDI *et al.*, 2019; JIANG *et al.*, 2021; ZIZOLF *et al.*, 2023).

Segundo Zizolf *et al.* (2023), quando existe uma disbiose, há um aumento de lipopolissacarídeos (LPS) que ativa a cascata de toll-like receptor 4 (TRL4), causando uma disfunção no sistema imune devido ao aumento da liberação de citocinas pró-inflamatórias, levando a uma inflamação crônica, ambiente propício para o aparecimento da endometriose e sua progressão (JIANG *et al.*, 2021). A progressão da doença também é capaz de alterar a microbiota intestinal, sendo mais observadas bactérias gram-negativas e uma razão entre *Firmicutes/Bacteroidetes* maior.

Estroboloma e Endometriose

O estroboloma é um conjunto de bactérias que são capazes de metabolizar estrogênio, modulando a quantidade de estrogênio livre circulante no corpo (ZIZOLFI *et al.*, 2023; SOBSTYL *et al.*, 2022). De acordo com Leonardi *et al.* (2019), o estroboloma consiste nos genes microbianos capazes de metabolizar o estrogênio no intestino. A secreção de beta-glucuronidase e beta-glucosidases por algumas bactérias intestinais estimula a desconjugação do hormônio, aumentando seus níveis livres para reabsorção, elevando sua circulação sanguínea e aumentando os riscos de desenvolvimento de doenças de predominância estrogênica, como a endometriose (QI *et al.*, 2021). Imagina-se que a microbiota de mulheres com endometriose produz maior quantidade da enzima beta-glucuronidase, levando ao aumento de estrogênio ativo no intestino, que será transportado para outros locais pela corrente sanguínea, como o endométrio (JIANG *et al.*, 2021).

Diversas reações metabólicas ocorrem no lúmen intestinal, incluindo a desconjugação do estrogênio pela atividade da enzima beta-glucuronidase. O estrogênio livre pode ser reabsorvido para corrente sanguínea, aumentando seus níveis e levando a condições de predominância estrogênica (SALLIS *et al.*, 2022).

Uma microbiota saudável contribui para a predominância de *Lactobacillus* no ambiente vaginal, mantendo um pH adequado e promovendo a homeostase na atividade da enzima beta-glucuronidase e no metabolismo de estrogênio. Além disso, o estrogênio também modula a espessura do tecido epitelial, aumentando a produção de glicogênio e a secreção de muco, promovendo a abundância de *Lactobacillus*. Porém, em casos de disbiose, ocorre inflamação local/sistêmica e aumento da atividade da beta-glucuronidase, resultando em elevação dos níveis de estrogênio no sangue e alteração da composição da microbiota vaginal.

Estratégias Dietéticas

A literatura tem sugerido relações entre fatores dietéticos e os processos fisiológicos associados à condição, como a contratilidade dos músculos lisos, níveis de estrogênio, inflamação, metabolismo da prostaglandina e ciclicidade menstrual. Esses são alguns dos pontos que podem contribuir para o avanço da endometriose e são influenciados pela dieta (STACEY *et al.*, 2010).

Sendo assim, acredita-se que uma dieta rica em nutrientes anti-inflamatórios e antioxidantes possa também amenizar sintomas e retardar a progressão da enfermidade. Mier-Cabrera *et al.* (2009), demonstraram uma redução dos marcadores periféricos de estresse oxidativo em mulheres com endometriose após a suplementação de vitaminas e minerais

antioxidantes.

No viés atual, são necessários mais estudos para comprovar a influência da alimentação no surgimento e progressão da endometriose. No entanto, alguns achados sugerem que nutrientes e estratégias específicas podem auxiliar tanto no tratamento como diminuição dos riscos de desenvolver a condição.

Estudos mostram que vitamina C e E (AMINI *et al.*, 2021; SCHINK *et al.*, 2019; DARLING *et al.*, 2013), ácidos graxos poli-insaturados como ômega-3 e ômega-6 (BAHAT *et al.*, 2021; CALDER, 2003; GAZVANI *et al.*, 2001), vitamina D (SASSI *et al.*, 2018), vitaminas do complexo B como a piridoxina (B6), B12, folato (B9) (SCHINK *et al.*, 2019; DARLING *et al.*, 2013; PROCTOR e MURPHY, 2001; MAZUR-BIALY *et al.*, 2015), além de probióticos como mencionado anteriormente, e minerais como zinco e magnésio (BAHAT *et al.*, 2021; HELBIG *et al.*, 2021) e fibras (HELBIG *et al.*, 2021) podem atuar no contexto inflamatório e oxidativo da endometriose de forma a prevenir e tratar os sintomas devido às suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e imunomoduladoras.

4 CONCLUSÃO

Após o estudo sobre o tema abordado, verifica-se a conexão entre a inflamação e a endometriose e o quanto uma microbiota saudável pode ajudar a reduzir e até prevenir sintomas relacionados a essa doença, assim como a outras que se relacionam não só com a inflamação, mas também com o estrogênio em excesso no organismo. Uma microbiota saudável é capaz de reduzir a inflamação por meio de uma função de barreira intestinal íntegra e pelo equilíbrio na produção de ácidos graxos de cadeia curta, modulação de neurotransmissores e balanço hormonal. O desequilíbrio dessa microbiota gera um estado de disbiose com aumento de LPS e maior ativação do sistema imune, piorando o quadro de inflamação. Sabendo disso, tem-se que diversos nutrientes são essenciais para uma modulação intestinal, a fim de cultivar bactérias benéficas em quantidades ideais no corpo, agindo de forma sistêmica com todos os processos que ocorrem e influenciam. É importante o acompanhamento da paciente para observar a melhora dos sintomas e verificar a necessidade de suplementação de algum nutriente e/ou probióticos, para que os resultados sejam otimizados.

REFERÊNCIAS

- AMINI, L.; CHEKINI, R.; NATEGHI, M. R.; HAGHANI, H.; JAMIALAHMADI, T.; SATHYAPALAN, T. e SAHEBKAR, A. (2021). The Effect of Combined Vitamin C and Vitamin E Supplementation on Oxidative Stress Markers in Women with Endometriosis: A Randomized, Triple- Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. **Pain research & management**, 2021, 5529741. DOI: 10.1155/2021/5529741.
- ATA, B.; YILDIZ, S.; TURKGELDI, E. *et al.* The endobiota study: comparison of vaginal, cervical and gut microbiota between women with stage 3/4 endometriosis and healthy controls. **Scientific reports**, 2019, 9, 1, p. 1-9. DOI: 10.1038/s41598-019-39700-6.
- CALDER, PC. Polyunsaturated fatty acids and inflammation: from molecular biology to the clinic. **Lipids**, 2003, 3, 38, p. 343–352.
- CIBIERA, M.; ESFANDYARI, S.; SIBLINI, H.; PRINCE, L.; ELKAFAS, H.; WOJTYLY, C.; A-HENDY, A. e ALI, M. Nutrition in gynecological diseases: current perspectives. **Nutrients**, 13., 2021.

DARLING, A. M.; CHAVARRO, J. E.; MALSPEIS, S.; HARRIS, H. R. e MISSMER, S. A. A prospective cohort study of Vitamins B, C, E, and multivitamin intake and endometriosis. **Journal of endometriosis**, 2013, 5, 1, p. 17–26. DOI: 10.5301/je.5000151.

DAS, U. N. Nutrients, essential fatty acids and prostaglandins interact to augment immune responses and prevent genetic damage and cancer. **Nutrition**, Los Angeles, Estados Unidos, 1989, 5, 2, p. 106–110.

ESKENAZI, B. e WARNER, M. L. Epidemiology of endometriosis. **Obstetrics and gynecology clinics of North America**, 1997, 24, 2, p. 235–258. DOI: 10.1016/s0889-8545(05)70302-8

GAZVANI, M.R.; SMITH, L.; HAGGARTY, P. *et al.* High omega-3: omega-6 fatty acid ratios in culture medium reduce endometrial-cell survival in combined endometrial gland and stromal cell cultures from women with and without endometriosis. **Fertil Steril**, 2001, 76, p. 717–722.

HELBIG, M.; VESPER, A. S.; BEYER, I. e FEHM, T.. Does Nutrition Affect Endometriosis? **Geburtshilfe und Frauenheilkunde**, Alemanha, 2021, 81, 2, p. 191–199. DOI: 10.1055/a-1207-0557.

JIANG, I.; YONG, P. J; ALLAIRE, C. e BEDAIWY, M. A. Intricate connections between the microbiota and endometriosis. **International Journal of Molecular Sciences**, 2021. DOI: 10.3390/ijms22115644.

KRÁLÍČKOVÁ, M. e VETVICKA, V. Immunological aspects of endometriosis: a review. **Annals of translational medicine**, 2015, 3, 11, p. 153. DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.06.08.

LASCHKE, M. W. e MENDER, M. D. The gut microbiota: a puppet master in the pathogenesis of endometriosis?. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, Alemanha, Julho, 2016.

LEONARDI, M.; HICKS, C.; EL-ASSAAD, F.; EL-OMAR, E. e CONDOUS, G. Endometriosis and the microbiome: a systematic review. **BJOG**, 2019. DOI: 10.1111/1471-0528.15916.

LEYENDECKER, G.; WILDT, L. e MALL, G.. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair. **Arch Gynecol Obstet**, 2009, 280, p. 529–538.

MAROUN, P.; COOPER, MJ.; REID, G.D. e KEIRSE, MJ.. Relevance of gastrointestinal symptoms in endometriosis. **J Obstet Gynaecol**, Nova Zelândia, 2009, 49, p. 411-414.

MATHIAS, J.R.; FRANKLIN, R.; QUAIST, D.C. *et al.* Relation of endometriosis and neuromuscular disease of the gastrointestinal tract: new insights. **Fertil Steril**, 1998, 70, 1, p. 81-88.

MAZUR-BIALY, A.I.; POCHEC, E. e PLYTYCZ, B.. Immunomodulatory effect of riboflavin deficiency and enrichment – reversible pathological response versus silencing of inflammatory activation. **J Physiol Pharmacol**, 2015, 66, p. 793-802.

MIER-CABRERA, J.; ABURTO-SOTO, T.; BURROLA-MENDEZ, S. *et al.* Women with endometriosis improved their peripheral antioxidant markers after the application of a high antioxidant diet. **Reprod Biol Endocrinol**, 2009, 7, p. 54. DOI: 10.1186/1477-7827-7-54.

MONNIN, N.; FATTER, A. J. e KOSCINSKI, I. Endometriosis: update of pathophysiology, (Epi) genetic and environmental involvement. **Biomedicines**, 11., 978., França, 2023, DOI:10.3390.

PROCTOR, M.L. e MURPHY, P.A. Herbal and dietary therapies for primary and secondary dysmenorrhoea. **Cochrane Database Syst Rev**, 2001.

QI, X.; YUN, C.; PANG, Y. e QUIAO, J. The impact of the gut microbiota on the reproductive and metabolic endocrine system. **Gut Microbes**. 13-1., China, 2021.

SALLIS, M. E.; FARLAND, L. V.; MAHNERT, N. D. e HERBST-KRALOVETZ, M. M. The role of gut and genital microbiota and the estrobolome in endometriosis, infertility and chronic pelvic pain. **Human Reproduction Update**, 28 – 1, pp. 92-131, 2022.

SASSI, F.; TAMONE, C. e D'AMELIO, P.. Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. **Nutrients**, 2018, 10, 11.

SCHINK, M.; KONTUREK, P. C.; HERBERT, S. L.; RENNER, S. P.; BURGHHAUS, S.; BLUM, S.; FASCHING, P. A.; NEURATH, M. F. e ZOPF, Y. Different nutrient intake and prevalence of gastrointestinal comorbidities in women with endometriosis. **Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society**, Polônia, 2019, 70, 2.

SCHINK, M.; KONTUREK, P.C., TIETZ, E. *et al.* Microbial patterns in patients with histamine intolerance. **J Physiol Pharmacol**, 2018, 69, p. 579-593.

SEAMAN, H.E.; BALLARD, K.D.; WRIGHT, JT. e DE VRIES, C.S.. Endometriosis and its coexistence with irritable bowel syndrome and pelvic inflammatory disease: findings from a national case-control study - part 2. **BJOG**, 2008, 115, p. 1392- 1396.

SIMOENS, S.; HUMMELSHOJ, L.; e D'HOOGHE, T. Endometriosis: cost estimates and methodological perspective. **Human reproduction update**, 2007, 13, 4, p. 395–404.

SOBSTYL, M.; BRECHT, P.; SOBSTYL, A.; MERTOWSKA, P. e GRYWALSKA, E. The role of microbiota in the immunopathogenesis of endometrial cancer. **International Journal of Molecular Sciences**, 23., 2022.

STEELE, R.W.; DMOWSKI, W.P. e MARMER, D.J. Immunologic aspects of human endometriosis. **Am J Reprod Immunol**, 1984, 6, p. 33-36.

VAN LANGENDONCKT, A.; CASANAS-ROUX, F. e DONNEZ, J. Oxidative stress and peritoneal endometriosis. **Fertility and sterility**, 2002, 77, 5, p. 861–870.

VIGANO, D.; ZARA, F. e USAI, P. Irritable bowel syndrome and endometriosis: new insights for old diseases. **Dig Liver Dis**, 2017, 50, p. 213-219.

VIGNALI, M.; INFANTINO, M.; MATRONE, R. *et al.* Endometriosis: novel etiopathogenetic concepts and clinical perspectives. **Fertil Steril**, 2002, 78, p. 665-78.

ZELLER, J.M.; HENIG, I.; RADWANSKA, E.; DMOWSKI, W.P. Enhancement of human monocyte and peritoneal macrophage chemiluminescence activities in women with endometriosis. **Am J Reprod Immunol Microbiol**, 1987, 13, p. 78-82.

ZIZOLF, B.; FORESTE, V.; GALLO, A.; MARTONE, S.; GIAMPAOLINO, P. e SARDO, A. Endometriosis and dysbiosis: State of art. **Frontiers in Endocrinology**, Itália, 2023. DOI: 10.3389/fendo.2023.1140774.