

MICROBIOTA VULVO-VAGINALE E CONTRACCEZIONE ORMONALE

Angela Cuccarollo¹, Alessandra Graziottin²

¹ Medico in Formazione Specialistica, Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia, Università di Verona; Dirigente Medico, U.O.C. Ginecologia e Ostetricia, Ospedale Alto Vicentino, Santorso

² Professore ac, Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia, Università di Verona
Docente, Corso di "Endocrinologia ginecologica, menopausa e sessualità femminile", Scuola di Specializzazione in Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Università Federico II di Napoli
Direttore, Centro di Ginecologia, H. San Raffaele Resnati, Milano
Presidente, Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus

Introduzione

Il microbiota vulvo-vaginale è costituito da una complessa comunità di microrganismi (*in primis* batteri, ma anche miceti e virus) che risiedono nel basso tratto genitale femminile, in simbiosi con l'ospite in un equilibrio dinamico (**Box 1**). Il microbiota vulvo-vaginale è cruciale per il mantenimento della salute genitale, sessuale e riproduttiva, nonché della salute generale della donna (asse intestino-cervello-vagina) (Takada et al, 2023; Graziottin 2023).

Box 1. Microbiota vulvo-vaginale: un ecosistema dinamico

Il microbiota vulvo-vaginale è un ecosistema la cui complessità e il cui equilibrio dinamico si strutturano in relazione a quattro principali meccanismi (Graziottin 2023):

1. Interdipendenza con il microbiota intestinale

Il microbiota intestinale è il leader dell'eubiosi sistemica. Quando il microbiota intestinale è alterato da fattori endogeni e/o esogeni, si ha tras migrazione di germi patogeni (*E. Coli* in primis) e/o molecole complesse attraverso la parete intestinale (*leaky gut syndrome*). Ne può derivare disbiosi vulvo-vaginale progressiva, sino a una franca vaginosi batterica o a una vaginite aerobica da *E. Coli*. Pertanto il ginecologo-ostetrico dovrebbe sempre prestare attenzione a eventuali sintomi intestinali, specialmente in pazienti che presentino sintomi vulvo-vaginali e/o infettivi pelvici.

2. Capacità del microbiota vaginale di strutturarsi in comunità: i biofilm

I vari microrganismi che compongono il microbiota intessono relazioni reciproche, sino a formare **biofilm** costituiti da una o, più spesso, multiple comunità batteriche e/o micotiche avvolte da una struttura polimerica secreta dagli stessi microrganismi. I **biofilm esocellulari** possono essere sia fisiologici che patologici, mentre i **biofilm endocellulari** sono tendenzialmente patologici.

3. Disbiosi permittente

La vaginosi batterica, in cui emerge un ceppo in grado di positivizzare l'esame colturale del tampone vaginale, è la manifestazione ultima di una sottostante alterazione del microbiota vaginale ("disbiosi permittente"). Per valutare questo aspetto è ottimale l'analisi dell'intero microbioma vaginale al fine di coglierne sia la complessità sia le alterazioni disbiotiche permittenti, che permettono cioè l'emergere di uno o più ceppi patogeni. Trattare con la terapia antibiotica il singolo patogeno isolato al tampone vaginale, **senza valutare un'adeguata terapia prebiotica e probiotica**, può cronicizzare e complicare il quadro clinico portando a **recidive** subentranti, nonché a fenomeni di **antibiotico-resistenza**.

4. Ruolo degli ormoni sessuali nella modulazione del microbiota vaginale

Gli estrogeni modulano il microbiota vaginale, favorendo in particolare la componente lattobacillare grazie all'accumulo di glicogeno nelle cellule epiteliali (*cf. infra*). Anche il progesterone e gli androgeni (testosterone e DHEA, anche nella sua forma sintetica denominata prasterone) giocano verosimilmente un ruolo in tale modulazione. Per tale motivo è corretto interrogarsi sul ruolo che la contraccezione ormonale e la terapia ormonale sostitutiva (TOS) giocano nella regolazione del microbiota vaginale, in funzione di principi attivi, dosaggi, vie di somministrazione e regime terapeutico.

Microbiota vaginale

Il microbiota vaginale assume caratteristiche differenti nelle tre principali fasi della vita femminile: infanzia (dalla nascita fino alla pubertà), età fertile e post-menopausa.

In epoca **pre-puberale** (e **post-menopausale**, in assenza di una TOS adeguata), il microbiota vaginale è dominato da **batteri anaerobi** (Ravel et al, 2011; Verstraelen et al, 2022). In post-menopausa, l'utilizzo della TOS permette di ristabilire un microbiota vaginale a predominanza lattobacillare (Dothard et al, 2023; Graziottin 2023). Da uno studio canadese è emerso che le donne in post-menopausa che assumevano TOS (nello specifico estrogeno coniugato equino + progesterone) avevano un'incidenza di vaginosi batteriche significativamente inferiore rispetto alle donne che non la assumevano (5.6% vs 31%) (Heinemann e Reid, 2005).

La flora vaginale normale durante l'**età fertile** è generalmente dominata da **lattobacilli** (batteri gram-positivi, anerobi facoltativi o microaerofili), specialmente nelle donne di discendenza caucasica (Saraf et al, 2021; Verstraelen et al, 2022). Sono stati definiti cinque *Community State Type* (CST) per la microflora vaginale (Ravel et al, 2011; Takada et al, 2023). Quattro di essi sono a dominanza lattobacillare, rispettivamente:

- *L. crispatus* (CST I);
- *L. gasseri* (CST II);
- *L. iners* (CST III);
- *L. jensenii* (CST V).

Il CST IV prevede invece una dominanza da parte di batteri anaerobi, quali *Gardnerella vaginalis* e *Prevotella bivia* (ossia microrganismi associati a vaginosi batterica), e una ridotta presenza di lattobacilli. Il gruppo IV è rappresentato solamente per il 10.3% nelle donne bianche e per il 19.8% nelle donne asiatiche, mentre arriva al 38.1% nelle donne ispaniche e addirittura al 40.4% nelle donne afroamericane (Ravel et al, 2011).

La **dominanza lattobacillare** è dunque tipica della razza caucasica. Le donne afroamericane e ispaniche, invece, pur in assenza di sintomi di vaginosi batterica, hanno una maggior probabilità di essere colonizzate da batteri anaerobi (Ravel et al, 2011; Verstraelen et al, 2022).

La flora vulvo-vaginale (come per altro il microbiota di tutti gli altri siti colonizzati) presenta dunque **una discreta variabilità da donna a donna**, con cluster in funzione dell'etnia, Paese di provenienza e tipo di alimentazione. Inoltre la composizione del microbiota vulvo-vaginale varia nella medesima donna in funzione della fase del ciclo mestruale, dello stato di gravidanza, dell'attività sessuale, dell'età (*cf. supra*), e dell'uso e tipo di contraccettivi (Ravel et al, 2011; Saraf et al, 2021; Verstraelen et al, 2022).

Le variazioni del microbiota vaginale in corso di contraccezione ormonale dipendono in buona parte dai livelli e dal tipo degli **ormoni sessuali**, ed in particolare degli estrogeni, contenuti nei contraccettivi.

Gli **estrogeni** inducono l'accumulo di glicogeno nelle cellule vaginali. L'abbondanza di glicogeno influenza positivamente la colonizzazione da parte di lattobacilli (Ayre 1951; Spear et al, 2014). Quando i livelli di estrogeni sono elevati, come accade nella fase follicolare del ciclo mestruale e in gravidanza, la flora vulvo-vaginale di una donna sana caucasica risulta essere particolarmente ricca in lattobacilli. Similmente, l'utilizzo di contraccettivi contenenti estrogeni (*cf. infra*) in età fertile e un'adeguata TOS in post-menopausa (*cf. supra*) possono indurre una predominanza lattobacillare del microbiota vulvo-vaginale.

I lattobacilli, in un quadro di eubiosi, proteggono l'ospite da microbi potenzialmente patogeni di provenienza intestinale, che possono portare a infezioni del tratto genito-urinario (**vaginite aerobica**) (**Box 2**), o da germi che danno luogo a malattie sessualmente trasmissibili (Verstraelen et al, 2022). La riduzione dei lattobacilli e l'aumento di specie anaerobie (solitamente facoltative) è il meccanismo fisiopatologico alla base della **vaginosi batterica** (**Box 2**). La disbiosi permittente (**Box 1**) permette inoltre la sovracrescita di *Candida* spp, portando a **candidosi vaginale** (**Box 2**).

Sia la vaginite aerobica che la vaginosi batterica predispongono l'ospite a un'ampia varietà di complicazioni, fra cui l'aumentato rischio di contrarre infezioni sessualmente trasmesse (HIV, HPV, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, etc) (Donders et al, 2017; Saraf et al, 2021; Verstraelen et al, 2022).

Nelle donne in gravidanza, le disbiosi vaginali aumentano il rischio di basso

Box 2. Vaginosi batterica, vaginite aerobica, vaginosi mista, candidosi vaginale

I quadri clinici principali di infezioni del basso tratto genitale femminile, sottesi da una disbiosi permittente, includono (Graziottin 2023):

1. **vaginosi batterica (VB)**: la diminuzione dei lattobacilli lascia spazio a un aumento di **batteri anaerobi** facoltativi, fra cui *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella*, *Atopobium* e altri. Il pH vaginale diviene meno acido, favorendo l'ulteriore proliferazione di batteri patogeni. Sebbene possa talvolta essere asintomatica, nella maggior parte delle donne causa secrezioni vaginali maleodoranti (tipo pesce avariato), solitamente acquose biancastre o grigiastre, prurito o bruciore (Donders et al, 2017);
2. **vaginite aerobica (VA)**: è caratterizzata dall'abbondante presenza di **batteri patogeni aerobi**, non presenti in quantità significative nell'ambiente vaginale normale. Il pH vaginale aumenta; i sintomi principali sono prurito e bruciore. Anche in questo caso ci sono perdite maleodoranti, che però solitamente sono dense e di colore giallastro o verdastro (Donders et al, 2017). Inoltre, si distingue clinicamente dalla vaginosi batterica in quanto la mucosa vaginale appare solitamente arrossata ed edematosa, e può talvolta presentare erosioni o ulcerazioni (Donders et al, 2017). Fra i batteri aerobi coinvolti nella VA spiccano *Escherichia Coli* (aerobio facoltativo), *Staphylococcus* (aerobio obbligato) e *Streptococcus* (aerobio facoltativo);
3. **vaginosi mista (VM)**: la presenza simultanea di batteri anaerobi e aerobi porta a questa variante della vaginosi batterica;
4. **candidosi vaginale**: infezione micotica causata da *Candida* spp. Si tratta di un organismo normalmente presente nel microbiota vaginale, la cui proliferazione nel microbiota normale viene contenuta dall'equilibrio dinamico con i lattobacilli (*cross-talk*). In corso di disbiosi permittente si ha una sovracrescita micotica con comparsa di prurito, bruciore e secrezioni vaginali (tipo ricotta). L'uso prolungato di antibiotici, un'alimentazione ricca di zuccheri, il diabete, l'immunosoppressione, la gravidanza e il ciclo mestruale possono essere fattori precipitanti di candidosi vaginale. *C. albicans* è la specie più frequentemente coinvolta, ma altri tipi, come *C. glabrata* e *C. krusei*, possono essere la causa del quadro clinico.

peso alla nascita, parto pretermine, corionamniosite e infezione fetale (Donders et al, 2017; Saraf et al, 2021; Verstraelen et al, 2022).

La protezione rispetto alla colonizzazione da parte di microrganismi patogeni avviene con tre meccanismi principali (Saraf et al, 2021):

- produzione di **acido lattico**, con acidificazione del pH vaginale (3.5-4.5), che protegge l'ospite da infezioni sia virali sia batteriche;

- sintesi di **batteriocine**, proteine ad azione battericida;
- produzione da parte di alcune specie di lattobacilli di **perossido di idrogeno**, con azione antimicrobica.

Contracezione e microbiota vaginale

In considerazione dell'effetto degli ormoni sessuali, specialmente gli estrogeni, sulla flora microbica vulvo-vaginale (**Box 1**), l'utilizzo di contraccettivi ormonali può modulare l'equilibrio di tale comunità di microrganismi.

I metodi contraccettivi si distinguono in non-ormonali e ormonali (Graziottin et al, 2022a). I **contraccettivi non-ormonali** comprendono (Claure et al, 2020):

- metodi naturali (Ogino-Knaus, temperatura basale, Billings, *coitus interruptus*);
- contraccettivi di barriera (profilattico, diaframma);
- metodi chimici (spermicidi);
- dispositivo intrauterino al rame (Cu-IUD);
- sterilizzazione femminile (legatura tubarica o salpingectomia) e maschile (vasectomia).

I metodi contraccettivi non-ormonali non sembrano modificare in misura significativa il microbiota vulvo-vaginale, con l'eccezione del dispositivo intrauterino al rame (*cf. infra*). Per quanto riguarda gli spermicidi, sebbene i dati in merito siano attualmente limitati, va considerato che possono alterare il fragile equilibrio del microbiota vulvo-vaginale portando a irritazione vaginale, vaginosi batteriche e sintomi di infezioni del tratto urinario (Chappell et al, 2022).

I **contraccettivi ormonali** comprendono (Graziottin et al. 2022a):

- **metodi reversibili a breve durata d'azione** (*Short Acting Reversible Contraceptives*, SARC), che richiedono assunzione giornaliera, settimanale o mensile:
 - pillola combinata estrogeno-progestinica (*Combined Oral Contraceptive*, COC);
 - pillola con solo progestinico (*Progesterone Only Pill*, POP) (detta anche "minipillola");
 - anello vaginale estrogeno-progestinico;
 - cerotto transdermico con estrogeno-progestinico;
- **metodi reversibili a lunga durata d'azione** (*Long Acting Reversible Contraceptives*, LARC), che durano dai 3 ai 6 anni:
 - dispositivi intrauterini medicati con progestinico levonorgestrel (LNG-IUD), di durata triennale, quinquennale o sessennale;
 - impianto sottocutaneo contenente etonogestrel (ETN), di durata triennale;
 - iniezioni di medrossiprogesterone acetato (DMPA) o noretisterone enantato (NET-EN), *off-label* in Italia.

Vari studi hanno dimostrato un **ridotto tasso di vaginosi batteriche** in donne che utilizzano **contraccettivi combinati estrogeno-progestinici**, specialmente per os (COC) (Rifkin et al, 2009; Bradshaw et al, 2013a; Bradshaw et al, 2013b; Voldstrcil et al, 2013; Fosch et al, 2018; Fosch et al, 2022), mentre i dati relativi ai **contraccettivi a base di solo progestinico** sono maggiormente controversi (Voldstrcil et al, 2013; Brooks et al, 2017).

Da una metanalisi del 2013, l'uso di **contraccettivi ormonali** risultava associato con una significativa riduzione del rischio di vaginosi batterica ($p < 0.001$) nonché di ricorrenza di vaginosi batterica ($p < 0.001$) (Voldstrcil et al, 2013). Stratificando per tipo di contraccezione ormonale, sia la **contraccezione ormonale combinata** sia la **contraccezione con solo progestinico** risultavano associate a una riduzione del rischio di vaginosi batterica ($p < 0.001$ per entrambi i tipi di contraccettivi) (Voldstrcil et al, 2013).

Si possono ipotizzare svariati meccanismi biologici sottesi all'osservazione che i contraccettivi ormonali riducano l'incidenza e la ricorrenza di vaginosi batteriche (Voldstrcil et al, 2013; Tuddenham et al, 2022):

- l'aumento estrogeno-dipendente dei livelli di glicogeno nelle cellule dell'epitelio vaginale, che, metabolizzato ad acido lattico dalle cellule epiteliali e dai lattobacilli, acidifica l'ambiente vaginale con inibizione della proliferazione di batteri patogeni (O'Hanlon 2011). Inoltre l'acido lattico favorisce un'adeguata risposta citochinica, che potrebbe ulteriormente ridurre il rischio di vaginosi batterica (Mossop et al, 2011). Tale ipotesi, che risulta plausibile per quanto riguarda l'uso di contraccettivi combinati, non lo è tuttavia per quanto riguarda i contraccettivi con solo progestinico, che viceversa inducono uno stato di ipo-estrogenismo;
- sia gli estrogeni che il progesterone hanno effetti immunomodulatori, ed entrambi risultano avere un effetto antinfiammatorio laddove mantengano livelli costanti, come avviene durante l'utilizzo di contraccezione ormonale, ancor più se con ridotto (2-4 giorni anziché 7) o nullo, ossia senza intervallo libero da ormoni (*hormone free interval*, HFI) (Graziottin et al, 2022a; Graziottin et al, 2022b);
- i contraccettivi con solo progesterone, e i contraccettivi combinati con ridotto o nullo HFI, riducono la quantità e la frequenza delle mestruazioni e conseguentemente il volume e la presenza di emoglobina nel tratto genitale. Il ferro è un microelemento essenziale per la crescita batterica. All'inizio delle mestruazioni è stata dimostrata una riduzione della concentrazione di *L. jensenii* e *L. crispatus*, e viceversa un aumento della concentrazione di *G. vaginalis* (Srinivasan et al, 2010), in grado sia di utilizzare composti contenenti ferro, fra cui l'emoglobina, sia di produrre siderofori per acquisire ferro dall'ambiente (Jarosik et al, 1998). Inoltre una quantità esigua di sangue impatta meno sul pH vaginale, che tende invece ad essere tamponato verso valori di pH 7 in caso di ciclo abbondante, dato che il pH del sangue è 7.39.

Da uno studio retrospettivo condotto nel 2017 su 682 donne è emerso che la **contraccezione orale combinata** (COC) (aOR 0.29; 95% CI 0.13-0.64) e il **DMPA** (aOR 0.34; 95% CI 0.13-0.89) riducevano il rischio di vaginosi batteriche rispetto alle donne che non utilizzavano la contraccezione ormonale (Brooks et al, 2017). Inoltre le donne che utilizzavano la COC avevano una maggior probabilità (aOR 1.94; 95% CI 1.25-3.02) di essere colonizzate da specie lattobacillari secernenti perossido di idrogeno (H_2O_2), come *L. crispatus*, con un ulteriore effetto protettivo nei confronti della proliferazione di microrganismi patogeni, rispetto al DMPA (Brooks et al, 2017).

Quanto emerso da questo studio circa l'effetto protettivo della COC e del DMPA rispetto alle vaginosi batteriche è consistente con la letteratura pre-

cedente (Riggs et al, 2007; Pettifor et al, 2009; Rifkin et al, 2009; Bradshaw et al, 2013a; Bradshaw et al, 2013b; Voldstrcil et al, 2013). Tuttavia l'uso del DMPA è risultato associato con aumentati livelli di alcune specie microbiche associate a vaginosi batterica, fra cui *A. vaginae* e *P. bivia*, rispetto a pazienti che usano la COC ma non rispetto a pazienti che utilizzano il condom (Brooks et al, 2017). Era stato ipotizzato che la colonizzazione da parte di tali patogeni potesse aumentare il rischio di contrarre il virus HIV delle pazienti in terapia con DMPA (Brooks et al, 2017). Tuttavia i dati più recenti dell'ECHO Trial supportano la sicurezza di utilizzo del DMPA in pazienti ad alto rischio di acquisizione di malattie sessualmente trasmesse, incluso il virus HIV (Dabee et al, 2023).

Uno studio osservazionale del 2022 ha confrontato la composizione del microbiota vaginale in donne in età riproduttiva durante periodi di uso della COC rispetto a periodi di non utilizzo, raccogliendo 3251 campioni da un totale di 95 partecipanti (Tuddenham et al, 2022). Ne è emerso che il microbiota presenta prevalenza lattobacillare e maggiore stabilità nel tempo durante l'assunzione della COC. Tali effetti si manifestano entro un mese dall'inizio dell'assunzione (Tuddenham et al, 2022). La maggior stabilità del microbiota vaginale in pazienti che assumono la COC, come pure in pazienti portatrici di LNG-IUD, rispetto a pazienti che non assumono contraccezione ormonale, è stata confermata anche da uno studio danese su 160 giovani donne sane (Krog et al, 2022).

Studi che hanno valutato **contraccettivi estrogeno-progestinici non orali** non hanno dato risultati altrettanto consistenti. Due studi hanno riportato che l'anello intravaginale estrogeno-progestinico aumentava le specie lattobacillari nel microbioma vaginale; tuttavia in uno dei due la differenza non è risultata statisticamente significativa (Crucitti et al, 2018; Balle et al, 2020).

Uno studio recente condotto da Murina e collaboratori su 20 pazienti ha evidenziato che l'utilizzo dell'anello intravaginale estrogeno-progestinico non modificava significativamente dopo 2 mesi di utilizzo la composizione del microbiota vaginale. Tuttavia, nel caso di una paziente con anamnesi positiva per vestibolodinia e vulvovaginiti ricorrenti, è stato riportato un aumento relativo nell'abbondanza di batteri anaerobi vaginali (Murina et al, 2023). L'ipotesi è che, sebbene sull'anello intravaginale si possa costituire un biofilm patogeno, la predominanza lattobacillare eviti l'evoluzione a quadro infettivo. Viceversa, nella paziente con vestibolodinia la disbiosi pregressa può essere slatentizzata dall'utilizzo dell'anello vaginale.

Implicazioni cliniche

Perché dunque accade frequentemente che le pazienti accedano al nostro ambulatorio rilevando che l'inizio della terapia contraccettiva ha causato la comparsa o l'esacerbazione di vaginosi batteriche o candidosi vaginali recidivanti? Probabilmente si tratta di pazienti che avevano già **uno stato di disbiosi vaginale permittente**, spesso associata a un quadro di ipertono del pavimento pelvico e/o di vestibolodinia. In questo sottogruppo di pazienti dobbiamo prestare particolare attenzione ai principi attivi utilizzati, al dosaggio ed alla via di somministrazione (**Box 3**).

Box 3. Una contraccezione su misura per le pazienti con infezioni genitali ricorrenti

La terapia contraccettiva ormonale estro-progestinica ha generalmente un effetto positivo sul microbiota vaginale, mentre la terapia con solo progestinico non ha dimostrato effetti univoci.

Punto chiave: nella scelta contraccettiva diventa importante anche l'anamnesi sulla vulnerabilità a vaginiti e vaginosi, specie da *Candida* spp, ma anche al dolore durante i rapporti sessuali (dispareunia), suggestivo di una possibile componente biomeccanica del dolore, da ipertono del pavimento pelvico.

Al momento della consulenza contraccettiva, il ginecologo dovrebbe indagare se:

- la paziente ha un'anamnesi positiva per storia di infezioni recidivanti del basso tratto genitale;
- il pavimento pelvico è ipertonico (nullipare o donne che hanno partorito solo mediante taglio cesareo; donne che praticano pilates con eccesso di esercizi per gli adduttori, gli addominali bassi e i muscoli del pavimento pelvico, o esercizi di Kegel);
- la paziente soffre di vestibolodinia o dispareunia introitale.

In questo sottogruppo di pazienti è opportuno:

- prediligere, in assenza di controindicazioni, la prescrizione di contraccezione ormonale estro-progestinica, per evitare l'ipoestrogenismo;
- evitare contraccettivi con dosaggio estrogenico basso (15 gamma di etinilestradiolo);
- evitare l'utilizzo dell'anello intravaginale.

Contracezione con IUD e microbiota vaginale

Una review del 2023 ha evidenziato che le utilizzatrici di **dispositivi intrauterini (IUD)** potrebbero avere **un'augmentata prevalenza di vaginosi batteriche** rispetto ai controlli (Daniel et al, 2023). Tuttavia gli studi *cross-sectional* presi in esame **non distinguevano fra LNG-IUD e Cu-IUD**.

L'associazione fra l'uso di **Cu-IUD** e aumentato rischio di vaginosi batterica è stata ipotizzata in diversi studi (Achilles et al, 2018; Peebles et al, 2021). Uno studio prospettico su 2585 donne ha mostrato una chiara associazione fra uso di Cu-IUD e vaginosi batterica, con un aumento del rischio del 28% rispetto a donne che non utilizzano contraccettivi o che utilizzano un differente metodo contraccettivo non-ormonale (Peebles et al, 2021). Tale rischio rimane elevato per tutta la durata di utilizzo del metodo contraccettivo, e ritorna al livello basale entro un anno dalla sospensione (Peebles et al, 2021). Ulteriori studi sono tuttavia necessari per far luce sui meccanismi fisiopatologici alla base dell'aumentato rischio di vaginosi batterica nelle utilizzatrici di Cu-IUD.

Per quanto riguarda l'associazione fra utilizzo di **LNG-IUD** e alterazioni del

microbiota vulvovaginale, gli studi sono contraddittori, riportando di volta in volta:

- assenza di modificazioni nella flora batterica fra le utilizzatrici (Jacobson et al, 2014);
- un possibile aumento dei batteri associati a vaginosi in pazienti portatrici di LNG-IUD rispetto a pazienti che utilizzano COC (Brooks et al, 2017);
- un aumento di breve durata del rischio di vaginosi batterica subito dopo l'inserimento del dispositivo medicato, con ritorno allo stato basale entro un anno (Donders et al, 2018).

Sono pertanto necessari ulteriori studi prospettici sulla correlazione fra LNG-IUD e composizione del microbiota vulvovaginale.

In regioni a elevata prevalenza di HIV-1, dove le vaginosi batteriche possono essere alla base del 15% delle nuove infezioni da HIV-1 (Masese et al, 2015), l'aumentato rischio di vaginosi batterica dovrebbe essere preso in particolare considerazione al momento della scelta del metodo contraccettivo.

Uno studio condotto su 130 adolescenti (15-19 anni) sud-africane HIV-negative prevedeva di randomizzare le partecipanti a noretisterone enantato iniettabile (NET-EN), contraccettivi orali combinati (COC) o anello vaginale con etonogestrel/etinilestradiolo (*combined contraceptive vaginal ring, CCVR*) per 16 settimane, e poi a un altro metodo contraccettivo per altre 16 settimane (*crossover*) (Balle et al, 2020). Sono stati raccolti campioni cervico-vaginali alla *baseline*, al *crossover* e al termine dello studio per caratterizzare il microbiota e i livelli di citochine. I risultati di questo studio suggeriscono che l'uso di COC può indurre un ecosistema vaginale ottimale per la protezione rispetto all'infezione da HIV, con aumento della componente lattobacillare e riduzione delle *taxa* pro-infiammatorie. Al contrario, specie associate a un maggior rischio di contrarre l'HIV erano prevalenti in corso di utilizzo di NET-EN (come *Prevotella*, *Sneathia* e *Parvimonas*) o CCVR (come *Prevotella*, *Mycoplasma* e *Parvimonas*).

Tuttavia i dati più recenti dell'ECHO Trial e di un suo studio ancillare (Singata-Madliki et al, 2021; Dabee et al, 2023) rassicurano circa l'utilizzo di DMPA, Cu-IUD e LNG-IUD in pazienti ad alto rischio di HIV, non rilevando una differenza statisticamente significativa nel rischio, fra le utilizzatrici di tali contraccettivi, di contrarre HIV. Per quanto riguarda i contraccettivi progestinici, l'ipotesi è che l'oligo-amenorrea indotta e l'associata riduzione di coito intermestruale mitighi il potenziale aumento di rischio di acquisizione di HIV in tali pazienti, ma sono necessarie ulteriori evidenze in merito.

Conclusioni

I contraccettivi ormonali combinati estro-progestinici sembrano avere un ruolo di mantenimento dell'eubiosi vaginale, con conseguenze in termini di salute genitale, sessuale e riproduttiva, nonché generale. Maggiormente controversi sono invece i dati circa la contraccezione con solo progestinico.

Un'accurata anamnesi sulla salute vaginale, intestinale e sessuale può contribuire a ottimizzare e personalizzare la scelta del contraccettivo, anche dal punto di vista dell'eubiosi vaginale, per ciascuna donna e in ciascuna fase della vita.

Bibliografia

- Achilles SL, Austin MN, Meyn LA, Mhlanga F, Chirenje ZM, Hillier SL. Impact of contraceptive initiation on vaginal microbiota. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Jun;218(6):622.e1-622.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2018.02.017. Epub 2018 Mar 2. Erratum in: *Am J Obstet Gynecol*. 2021 Oct;225(4):434. PMID: 29505773; PMCID: PMC5990849.
- Ayre WB. The glycogen-estrogen relationship in the vaginal tract. *J Clin Endocrinol Metab*. 1951 Jan;11(1):103-10. doi: 10.1210/jcem-11-1-103. PMID: 14814193.
- Balle C, Konstantinus IN, Jaumdally SZ, Havyarimana E, Lennard K, Esra R, Barnabas LG, Happel AU, Moodie Z, Gill K, Pidwell T, Karaöz U, Brodie E, Maseko V, Gamielidien H, Bosinger SE, Myer L, Bekker LG, Passmore JS, Jaspán HB. Hormonal contraception alters vaginal microbiota and cytokines in South African adolescents in a randomized trial. *Nat Commun*. 2020 Nov 4;11(1):5578. doi: 10.1038/s41467-020-19382-9. PMID: 33149114; PMCID: PMC7643181.
- Bradshaw CS, Vodstrcil LA, Hocking JS, Law M, Pirota M, Garland SM, De Guingand D, Morton AN, Fairley CK. Recurrence of bacterial vaginosis is significantly associated with posttreatment sexual activities and hormonal contraceptive use. *Clin Infect Dis*. 2013 Mar;56(6):777-86. doi: 10.1093/cid/cis1030. Epub 2012 Dec 12. PMID: 23243173. [a]
- Bradshaw CS, Walker J, Fairley CK, Chen MY, Tabrizi SN, Donovan B, Kaldor JM, McNamee K, Urban E, Walker S, Currie M, Birden H, Bowden F, Garland S, Pirota M, Gurrin L, Hocking JS. Prevalent and incident bacterial vaginosis are associated with sexual and contraceptive behaviours in young Australian women. *PLoS One*. 2013;8(3):e57688. doi: 10.1371/journal.pone.0057688. Epub 2013 Mar 5. PMID: 23472099; PMCID: PMC3589386. [b]
- Brooks JP, Edwards DJ, Bliethe DL, Fettweis JM, Serrano MG, Sheth NU, Strauss JF 3rd, Buck GA, Jefferson KK. Effects of combined oral contraceptives, depot medroxyprogesterone acetate and the levonorgestrel-releasing intrauterine system on the vaginal microbiome. *Contraception*. 2017 Apr;95(4):405-413. doi: 10.1016/j.contraception.2016.11.006. Epub 2016 Nov 29. PMID: 27913230; PMCID: PMC5376524.
- Chappell BT, Griffin BL, Howard B. Mechanisms of action of currently available woman-controlled, vaginally administered, non-hormonal contraceptive products. *Ther Adv Reprod Health*. 2022 Jul 7;16:26334941221107120. doi: 10.1177/26334941221107120. PMID: 35832437; PMCID: PMC9272165.
- Claire I, Anderson D, Klapperich CM, Kuohung W, Wong JY. Biomaterials and Contraception: Promises and Pitfalls. *Ann Biomed Eng*. 2020 Jul;48(7):2113-2131. doi: 10.1007/s10439-019-02402-1. Epub 2019 Nov 7. PMID: 31701311; PMCID: PMC7202983.
- Crucitti T, Hardy L, van de Wijgert J, Agaba S, Buyze J, Kestelyn E, Delvaux T, Mwambarangwe L, De Baetselier I, Jaspers V; Ring Plus study group. Contraceptive rings promote vaginal lactobacilli in a high bacterial vaginosis prevalence population: A randomised, open-label longitudinal study in Rwandan women. *PLoS One*. 2018 Jul 23;13(7):e0201003. doi: 10.1371/journal.pone.0201003. PMID: 30036385; PMCID: PMC6056036.
- Dabee S, Balle C, Onono M, Innes S, Nair G, Palanee-Phillips T, Burgener AD, Bosinger SE, Passmore JS, Heffron R, Jaspán H, Happel AU. Update on the Impact of Depot Medroxyprogesterone Acetate on Vaginal Mucosal Endpoints and Relevance to Sexually Transmitted Infections. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2023 Aug;20(4):251-260. doi: 10.1007/s11904-023-00662-0. Epub 2023 Jun 21. PMID: 37341916; PMCID: PMC10403392.
- Daniel AL, Auerbach S, Nazarenko D, Agbemenu K, Lorenz R. An Integrative Review of the Relationship Between Intrauterine Devices and Bacterial Vaginosis. *Nurs Womens Health*. 2023 Apr;27(2):141-151. doi: 10.1016/j.nwh.2023.01.007. Epub 2023 Feb 18. PMID: 36803608.
- Donders GGG, Bellen G, Grinceviciene S, Ruban K, Vieira-Baptista P. Aerobic vaginitis: no longer a stranger. *Res Microbiol*. 2017 Nov-Dec;168(9-10):845-858. doi: 10.1016/j.resmic.2017.04.004. Epub 2017 May 11. PMID: 28502874.
- Donders GGG, Bellen G, Ruban K, Van Bulck B. Short- and long-term influence of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena®) on vaginal microbiota and Candida. *J Med Microbiol*. 2018 Mar;67(3):308-313. doi: 10.1099/jmm.0.000657. Epub 2018 Jan 29. PMID: 29458551.
- Dothard MI, Allard SM, Gilbert JA. The effects of hormone replacement therapy on the microbiomes of postmenopausal women. *Climacteric*. 2023 Jun;26(3):182-192. doi: 10.1080/13697137.2023.2173568. Epub 2023 Apr 13. PMID: 37051868.
- Fosch SE, Ficoesco CA, Marchesi A, Cocucci S, Nader-Macias MEF, Perazzi BE. Contraception: Influence on Vaginal Microbiota and Identification of Vaginal Lactobacilli Using MALDI-TOF MS and 16S rDNA Sequencing. *Open Microbiol J*. 2018 Jun 29;12:218-229. doi: 10.2174/1874285801812010218. PMID: 30069261; PMCID: PMC6047200.
- Fosch SE, Trossero ML, Grosso OA, Reyes AP, Cocucci SE, Payalef SN, Perazzi BE. Vaginal States: Detection of Conversion Processes in Women Using Contraception and Characterization of Vaginal Lactobacillus Species. *Infect Disord Drug Targets*. 2022;22(4):e260122200531. doi: 10.2174/1871526522666220126154731. PMID: 35081896.
- Graziottin A. Microbiota vaginale e disbiosi permittenti. In: Graziottin A. (a cura di), Microbiota, infiammazione e dolore nella donna. Atti e approfondimenti di farmacologia del corso ECM organizzato dalla Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus, Milano, 13 settembre 2023.
- Graziottin A, Cucarollo A, Franchi MP, Uccella S. Patologie mestruali e contraccezione: principi di personalizzazione

- della scelta terapeutica. *L'Endocrinologo* (2022) 23:503–512. doi: 10.1007/s40619-022-01155-9. [a]
- Graziottin A, Cuccarollo A, Uccella S, Franchi MP. Estrogeni e infiammazione. *L'Endocrinologo* (2022) 23:281-289. doi: 10.1007/s40619-022-01073-w [b]
 - Heinemann C, Reid G. Vaginal microbial diversity among postmenopausal women with and without hormone replacement therapy. *Can J Microbiol.* 2005 Sep;51(9):777-81. doi: 10.1139/w05-070. PMID: 16391657.
 - Jacobson JC, Turok DK, Dermish AI, Nygaard IE, Settles ML. Vaginal microbiome changes with levonorgestrel intrauterine system placement. *Contraception.* 2014 Aug;90(2):130-5. doi: 10.1016/j.contraception.2014.04.006. Epub 2014 Apr 21. PMID: 24835828.
 - Jarosik GP, Land CB, Duhon P, Chandler R Jr, Mercer T. Acquisition of iron by *Gardnerella vaginalis*. *Infect Immun.* 1998 Oct;66(10):5041-7. doi: 10.1128/IAI.66.10.5041-5047.1998. PMID: 9746616; PMCID: PMC108627.
 - Krog MC, Hugerth LW, Fransson E, Bashir Z, Nyboe Andersen A, Edfeldt G, Engstrand L, Schuppe-Koistinen I, Nielsen HS. The healthy female microbiome across body sites: effect of hormonal contraceptives and the menstrual cycle. *Hum Reprod.* 2022 Jun 30;37(7):1525-1543. doi: 10.1093/humrep/deac094. PMID: 35553675; PMCID: PMC9247429.
 - Masese L, Baeten JM, Richardson BA, Bukusi E, John-Stewart G, Graham SM, Shafi J, Kiarie J, Overbaugh J, McClelland RS. Changes in the contribution of genital tract infections to HIV acquisition among Kenyan high-risk women from 1993 to 2012. *AIDS.* 2015 Jun 1;29(9):1077-85. doi: 10.1097/QAD.0000000000000646. PMID: 26125141; PMCID: PMC4576156.
 - Mossop H, Linhares IM, Bongiovanni AM, Ledger WJ, Witkin SS. Influence of lactic acid on endogenous and viral RNA-induced immune mediator production by vaginal epithelial cells. *Obstet Gynecol.* 2011 Oct;118(4):840-6. doi: 10.1097/AOG.0b013e31822da9e9. PMID: 21934447.
 - Murina F, Graziottin A, Di Francesco S, Recalcati D. The impact of combined contraceptive vaginal ring on vaginal environment: an observational, longitudinal study. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2023 Aug;28(4):234-237. doi: 10.1080/13625187.2023.2228440. Epub 2023 Jul 7. PMID: 37417287.
 - O'Hanlon DE, Moench TR, Cone RA. In vaginal fluid, bacteria associated with bacterial vaginosis can be suppressed with lactic acid but not hydrogen peroxide. *BMC Infect Dis.* 2011 Jul 19;11:200. doi: 10.1186/1471-2334-11-200. PMID: 21771337; PMCID: PMC3161885.
 - Peebles K, Kiweewa FM, Palanee-Phillips T, Chappell C, Singh D, Bunge KE, Naidoo L, Makanani B, Jeenarain N, Reynolds D, Hillier SL, Brown ER, Baeten JM, Balkus JE; MTN-020/ASPIRE study team. Elevated Risk of Bacterial Vaginosis Among Users of the Copper Intrauterine Device: A Prospective Longitudinal Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2021 Aug 2;73(3):513-520. doi: 10.1093/cid/ciaa703. PMID: 32505132; PMCID: PMC8326546.
 - Pettifor A, Delany S, Kleinschmidt I, Miller WC, Atashili J, Rees H. Use of injectable progestin contraception and risk of STI among South African women. *Contraception.* 2009 Dec;80(6):555-60. doi: 10.1016/j.contraception.2009.06.007. Epub 2009 Jul 16. PMID: 19913149; PMCID: PMC2902790.
 - Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, McCulle SL, Karlebach S, Gorle R, Russell J, Tackett CO, Brotman RM, Davis CC, Ault K, Peralta L, Forney LJ. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 Mar 15;108 Suppl 1(Suppl 1):4680-7. doi: 10.1073/pnas.1002611107. Epub 2010 Jun 3. PMID: 20534435; PMCID: PMC3063603.
 - Rifkin SB, Smith MR, Brotman RM, Gindi RM, Erbeling EJ. Hormonal contraception and risk of bacterial vaginosis diagnosis in an observational study of women attending STD clinics in Baltimore, MD. *Contraception.* 2009 Jul;80(1):63-7. doi: 10.1016/j.contraception.2009.01.008. Epub 2009 Mar 4. PMID: 19501217.
 - Riggs M, Klebanoff M, Nansel T, Zhang J, Schwabke J, Andrews W. Longitudinal association between hormonal contraceptives and bacterial vaginosis in women of reproductive age. *Sex Transm Dis.* 2007 Dec;34(12):954-9. PMID: 18077845.
 - Saraf VS, Sheikh SA, Ahmad A, Gillevet PM, Bokhari H, Javed S. Vaginal microbiome: normalcy vs dysbiosis. *Arch Microbiol.* 2021 Sep;203(7):3793-3802. doi: 10.1007/s00203-021-02414-3. Epub 2021 Jun 13. PMID: 34120200.
 - Singata-Madliki M, Lawrie TA, Balakrishna Y, d'Hellencourt FC, Hofmeyr GJ. Behavioral effects of different contraceptive methods and HIV acquisition: an ancillary study of the ECHO randomized trial. *Reprod Health.* 2021 Sep 29;18(1):192. doi: 10.1186/s12978-021-01232-6. PMID: 34587971; PMCID: PMC8480042.
 - Spear GT, French AL, Gilbert D, Zariffar MR, Mironsef P, Sullivan TH, Spear WW, Landay A, Micci S, Lee BH, Hamaker BR. Human α -amylase present in lower-genital-tract mucosal fluid processes glycogen to support vaginal colonization by *Lactobacillus*. *J Infect Dis.* 2014 Oct 1;210(7):1019-28. doi: 10.1093/infdis/jiu231. Epub 2014 Apr 15. PMID: 24737800; PMCID: PMC4168305.
 - Srinivasan S, Liu C, Mitchell CM, Fiedler TL, Thomas KK, Agnew KJ, Marrazzo JM, Fredricks DN. Temporal variability of human vaginal bacteria and relationship with bacterial vaginosis. *PLoS One.* 2010 Apr 15;5(4):e10197. doi: 10.1371/journal.pone.0010197. PMID: 20419168; PMCID: PMC2855365.
 - Takada K, Melnikov VG, Kobayashi R, Komine-Aizawa S, Tsuji NM, Hayakawa S. Female reproductive tract-organ axes. *Front Immunol.* 2023 Jan 31;14:1110001. doi: 10.3389/fimmu.2023.1110001. PMID: 36798125; PMCID:

PMC9927230.

- Tuddenham S, Gajer P, Burke AE, Murphy C, Klein SL, Stennett CA, Wilgus B, Ravel J, Ghanem KG, Brotman RM. Lactobacillus-dominance and rapid stabilization of vaginal microbiota in combined oral contraceptive pill users examined through a longitudinal cohort study with frequent vaginal sampling over two years. *EBioMedicine*. 2023 Jan;87:104407. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104407. Epub 2022 Dec 16. PMID: 36529102; PMCID: PMC9792759.
- Verstraelen H, Vieira-Baptista P, De Seta F, Ventolini G, Lonnee-Hoffmann R, Lev-Sagie A. The Vaginal Microbiome: I. Research Development, Lexicon, Defining "Normal" and the Dynamics Throughout Women's Lives. *J Low Genit Tract Dis*. 2022 Jan 1;26(1):73-78. doi: 10.1097/LGT.0000000000000643. PMID: 34928256; PMCID: PMC8719517.
- Vodstrcil LA, Hocking JS, Law M, Walker S, Tabrizi SN, Fairley CK, Bradshaw CS. Hormonal contraception is associated with a reduced risk of bacterial vaginosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013 Sep 4;8(9):e73055. doi: 10.1371/journal.pone.0073055. PMID: 24023807; PMCID: PMC3762860.

MICROBIOTA, INFIAMMAZIONE E DOLORE NELLA DONNA



**“L'essenziale
è invisibile agli occhi”**

*(Antoine de Saint-Exupéry,
Il piccolo Principe)*

MILANO 13 settembre 2023

**ATTI E APPROFONDIMENTI
DI FARMACOLOGIA**

A cura di Annamaria Colao, Alessandra Graziottin, Vincenzo Stanghellini

P R O G R A M M A

08:45-09:00 Presentazione del corso e benvenuto ai partecipanti
Annamaria Colao, Alessandra Graziottin, Vincenzo Stanghellini

09:00-11:05 Microbiota intestinale e salute della donna: lo scenario chiave in dieci letture - Parte prima

Introducono: Alessandra Graziottin, Vincenzo Stanghellini, Linda Vignozzi

09:00-09:25 **Microbiota intestinale: dalla ricerca alla rivoluzione nella pratica clinica**
Vincenzo Stanghellini (Bologna)

09:25-09:50 **Microbiota intestinale e contraccezione ormonale**
Giovanni Grandi (Modena)

09:50-10:15 **Microbiota intestinale e sindrome metabolica**
Annamaria Colao (Napoli)

10:15-10:40 **Microbiota intestinale e disendocrinie**
Linda Vignozzi, Elisa Maseroli (Firenze)

10:40-11:05 **Microbiota intestinale, bioritmi e dolore**
Alessandra Graziottin (Milano)

11:05-11:30 **Coffee-break**

11:30-13:00 Tavola rotonda: Microbiota e metabolismo ormonale

Moderatori: Giovanni Grandi, Anna Maria Paoletti

11:30-11:45 **Adolescenti, junk food, disbiosi e policistici ovarica: quali legami**
Alessandra Graziottin (Milano)

11:45-12:00 **Disbiosi ed endometriosi**
Silvia Baggio (Verona)

12:00-12:15 **Microbiota vulvovaginale e contraccezione ormonale**
Angela Cuccarollo (Verona)

12:15-12:30 **Microbiota vulvovaginale e testosterone: quali relazioni**
Elisa Maseroli (Firenze)

12:30-12:45 **Microbiota intestinale e terapie ormonali sostitutive**
Anna Maria Paoletti (Cagliari)

12:45-13:00 **Discussione**

13:00-13:45 **Lunch**

13:45-15:50 Microbiota intestinale e salute della donna: lo scenario chiave in dieci letture - Parte seconda

Introducono: Sabrina Giglio, Filippo Murina, Alberto Revelli

13:45-14:10 **Microbiota e genomica**
Sabrina Giglio (Cagliari)

14:10-14:35 **Microbiota intestinale, vaginale, endometriale: impatto sulla fertilità**
Alberto Revelli (Torino)

- 14:35-15:00 **Disbiosi e gravidanza**
Nicoletta Di Simone (Milano)
- 15:00-15:25 **Disbiosi: la sfida della candidiasi recidivante vaginale**
Filippo Murina (Milano)
- 15:25-15:50 **Probiotici pre- e post-operatori e outcome chirurgico**
Stefano Uccella (Verona)

15:50-16:50 Tavola Rotonda: Disbiosi uroginecologiche e infezioni recidivanti. Con flash sull'igiene intima

Moderatori: Nicoletta Di Simone, Filippo Murina

- 15:50-16:05 **Disbiosi intestinale e biofilm patogeni nelle cistiti**
Daniele Grassi (Modena)
- 16:05-16:20 **Herpes recidivante, HPV vulvovaginale e disbiosi: quale legame**
Francesco De Seta (Trieste)
- 16:20-16:35 **Microbiota vulvovaginale e perineale: ruolo dell'igiene intima**
Alice Guarano (Milano)
- 16:35-16:50 **Discussione**

16:50-19:05 Tavola Rotonda: Disbiosi, menopausa e impatto clinico

Moderatori: Alessandra Graziottin, Francesco De Seta, Stefano Uccella

Parte prima - Dopo un tumore al seno: come curare la sindrome genitourinaria della menopausa

- 16:50-17:05 **Microbiota vaginale e terapie biofisiche**
Filippo Murina (Milano)
- 17:05-17:20 **Atrofia, disbiosi vulvovaginale e ossigenoterapia**
Maggiorino Barbero (Torino)
- 17:20-17:35 **Disbiosi e atrofia vulvovaginale / GSM: ruolo dell'ospemifene**
Dario Recalcati (Milano)
- 17:35-17:50 **Disbiosi vulvovaginale e riabilitazione uroginecologica**
Fabiana Giordano (Napoli)

Parte seconda - Post menopausa: disbiosi e fragilità

- 17:50-18:05 **Disbiosi e fragilità: inquadramento generale**
Roberta Scairati (Napoli)
- 18:05-18:20 **Diagnostica integrata per sarcopenia e osteopenia**
Antonio Gianluca Castellaneta (Milano)
- 18:20-18:35 **I probiotici come alleati sistemici anti-fragilità**
Francesco De Seta (Trieste)
- 18:35-18:50 **Probiotici, integratori e strategie anti-age**
Alessandra Graziottin (Milano)

18:50-19:05 Discussione

-
- 19:05-19:15 **Conclusioni e compilazione questionario ECM**

Presentazione	<i>Pag. 06</i>
Ringraziamenti	<i>Pag. 09</i>
Microbiota intestinale: dalla ricerca alla rivoluzione nella pratica clinica	<i>Pag. 10</i>
Microbiota intestinale e disendocrinie	<i>Pag. 15</i>
Microbiota intestinale, bioritmi e dolore	<i>Pag. 19</i>
Adolescenti, junk food, disbiosi e policistici ovarica: quali legami	<i>Pag. 27</i>
Endometriosi e disbiosi	<i>Pag. 39</i>
Microbiota vulvo-vaginale e contraccezione ormonale	<i>Pag. 45</i>
Microbiota vulvovaginale e testosterone: quali relazioni	<i>Pag. 57</i>
Microbiota intestinale e terapie ormonali sostitutive	<i>Pag. 61</i>
Microbiota e genomica	<i>Pag. 65</i>
Microbiota intestinale, vaginale, endometriale: impatto sulla fertilità	<i>Pag. 69</i>
Disbiosi e gravidanza	<i>Pag. 74</i>
Disbiosi: la sfida della candidiasi recidivante vaginale	<i>Pag. 79</i>
Probiotici pre- e post-operatori e outcome chirurgico	<i>Pag. 82</i>
Disbiosi intestinale e biofilm patogeni nelle cistiti	<i>Pag. 86</i>
Herpes recidivante, HPV vulvovaginale e disbiosi: quale legame	<i>Pag. 92</i>
Microbiota vulvovaginale e perineale: ruolo dell'igiene intima	<i>Pag. 96</i>
Microbiota vaginale e terapie biofisiche	<i>Pag. 102</i>
Atrofia vaginale da carenza estrogenica: trattamento coniugato con ossigeno normobarico e acido ialuronico	<i>Pag. 105</i>

Disbiosi vulvovaginale e sindrome genitourinaria della menopausa: ruolo dell'ospemifene	<i>Pag. 109</i>
Disbiosi vaginale: ruolo della riabilitazione uroginecologica	<i>Pag. 112</i>
Disbiosi e fragilità nella donna	<i>Pag. 114</i>
I probiotici come alleati sistemici anti-fragilità	<i>Pag. 119</i>
Probiotici, integratori e strategie anti-age: focus sui connettivi	<i>Pag. 125</i>

APPROFONDIMENTI DI FARMACOLOGIA

Microbioma intestinale: evoluzione dei metodi di studio e indicazioni per il clinico	<i>Pag. 135</i>
Microbiota vaginale e disbiosi permissivi	<i>Pag. 143</i>
Regolazione del dolore attraverso il microbiota intestinale: potenziali meccanismi e strategie di intervento	<i>Pag. 151</i>
Disbiosi e PCOS: ruolo dell'alfa-lattoalbumina	<i>Pag. 161</i>
Dolore genitale e sessuale dopo il parto: il ruolo del timolo nell'igiene intima	<i>Pag. 174</i>