

MICROBIOTA VULVOVAGINALE E TESTOSTERONE: QUALI RELAZIONI

Elisa Maseroli¹, Linda Vignozzi^{1,2}

¹ Andrologia, Endocrinologia Femminile e Incongruenza di Genere, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

² Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche "Mario Serio", Università degli Studi di Firenze

Il termine "microbiota vulvovaginale" si riferisce alla variegata comunità di microrganismi (batteri, funghi, ecc.) che risiedono nel sistema riproduttivo femminile, in particolare a livello della vagina e della vulva. La composizione del microbiota vulvovaginale e l'equilibrio nella rappresentazione dei microrganismi che lo compongono svolgono un ruolo cruciale nel mantenimento della salute femminile e nella prevenzione delle infezioni (Santacroce et al, 2023). Il microbiota vulvovaginale è infatti normalmente dominato da un numero limitato di specie di Lattobacilli, variamente rappresentate nell'arco della vita riproduttiva. Quando i livelli di Lattobacilli diminuiscono, i batteri anaerobi tendono a prendere il sopravvento, e possono determinare l'instaurarsi di una vaginosi batterica.

Fisiologicamente, l'habitat vulvovaginale è influenzato dall'etnia del soggetto, nonché da fattori personali e sociali, tra cui abitudini alimentari, uso di probiotici, pratiche igieniche e sessuali o uso di lubrificanti (Barrientos-Durán et al, 2020). Un modulatore fondamentale del microbiota vaginale è rappresentato dallo status ormonale, e soprattutto dai livelli degli steroidi sessuali. Con la **transizione puberale**, l'incremento degli estrogeni e del progesterone favorisce la colonizzazione dell'ambiente da parte dei lattobacilli, tra cui *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii* e *L. iners*, che caratterizzano poi tutta la vita fertile della donna. In particolare, gli estrogeni innescano la transizione da uno stato pre-puberale, contraddistinto da bassi livelli di glicogeno, elevata diversità microbica, pH vaginale elevato ed epitelio vaginale sottile, a quello tipico dell'età fertile, con depositi di glicogeno nelle cellule epiteliali e glicogeno libero disponibile per i *Lactobacillus spp.*, e ispessimento dell'epitelio vaginale (Amabebe e Anumba, 2018). La produzione di acido lattico da parte dei Lattobacilli provoca una diminuzione del pH, rendendo così il microambiente vaginale inadatto alla crescita di altri microbi anaerobi.

Uno studio di Eschenbach e collaboratori (Eschenbach et al, 2000) ha dimostrato che il microbioma vaginale si modifica anche con le fluttuazioni ormonali che si verificano comunemente durante il **ciclo mestruale**. In particolare, in donne sane, la presenza dei microrganismi del genere *Lactobacillus* si è mantenuta durante tutto il ciclo, ma con una tendenza all'incremento dalla fase del sanguinamento a quello follicolare e luteinica; parallelamente, si è verificata una diminuzione lineare nella presenza di tutte le altre specie (non *Lactobacillus*), presenti nel 72% dei casi nei giorni 1-5 del ciclo e solo nel 40% dei casi nei giorni 19-24 (Eschenbach et al, 2000). Si è verificata anche una diminuzione lineare, statisticamente significativa, della specie *Prevotella*, che è passata dal 56% nei giorni 1-5 al 28% nei giorni 19-24, e un incremento della

specie *Bacteroides fragilis* (Eschenbach et al, 2000). Questi dati sono indicativi di una minore stabilità della flora batterica vaginale nella fase del sanguinamento. Studi successivi hanno confermato che la **stabilità del microbiota** è associata al picco di estradiolo all'ovulazione e all'aumento del progesterone nella fase mid-luteinica. D'altra parte, nelle donne in **menopausa**, la diminuzione degli estrogeni si associa a una marcata riduzione della disponibilità di glicogeno libero nella mucosa, che comporta una ridotta predominanza da parte dei Lattobacilli e la frequente colonizzazione da parte di altre specie (Amabebe e Anumba, 2018).

Oltre agli estrogeni e al progesterone, anche gli androgeni fluttuano ampiamente nelle varie fasi del ciclo mestruale, e vanno incontro a un progressivo calo a partire dalla terza decade di vita, e in particolare nell'ultimo decennio di vita riproduttiva. Il principale ormone androgeno, il **testosterone**, è uno steroide sessuale diretto precursore dell'estradiolo, ed è tradizionalmente associato alla salute maschile, sebbene sia presente in quantità significative anche nella donna. In quest'ultima, il testosterone è prodotto dalle ovaie e dalle ghiandole surrenali, e svolge un ruolo chiave in numerosi processi fisiologici, tra cui la funzione sessuale, la densità ossea, la massa muscolare e la regolazione dell'umore (Cipriani et al, 2022). Tuttavia, i dati presenti in letteratura sull'interazione fra testosterone e microbiota vulvovaginale sono estremamente scarsi.

La maggior parte di questi dati ci viene dallo studio delle persone transgender che si sottopongono a **terapia ormonale di affermazione di genere** a base di testosterone per ottenere una mascolinizzazione, quindi caratterizzate da livelli sovralfisiologici di testosterone rispetto a quelli delle donne cisgender. In uno studio del 2019, il sequenziamento del gene 16S rRNA è stato utilizzato per identificare la proporzione delle diverse specie batteriche nei tamponi vaginali di 28 uomini trans in terapia con testosterone (Winston McPherson et al, 2019). Solo in 3 casi, di cui 2 effettuavano terapia locale con estradiolo, il microbiota è risultato dominato da *Lactobacillus*, mentre in tutti gli altri è emerso un insieme eterogeneo di taxa anaerobi, e quindi più simile al microbiota comunemente osservato nella post-menopausa rispetto a quello tipico della vaginosi batterica, cioè contenente *Anaerococcus*, *Corynebacterium*, *Finegoldia*, *Peptoniphilus*, *Streptococcus*, oltre a *Prevotella*, *Dialister*, *Gardnerella*, ma con scarsa abbondanza di *Atopobium*, *Sneathia*, *Megasphaera* (Winston McPherson et al, 2019). Nonostante condividesse alcune somiglianze con il microbiota della fase menopausale, quello osservato nei soggetti in terapia con testosterone aveva delle caratteristiche specifiche, mostrando una maggiore abbondanza di *Campylobacter*, *Fusobacterium*, *Parvimonas* e *Porphyromonas*. Nonostante il potere statistico limitato di questo studio, effettuato su una casistica relativamente piccola, la correlazione fra la terapia con estrogeni vaginali e la presenza di un microbiota dominato da *Lactobacillus* era statisticamente significativa (Winston McPherson et al, 2019).

Un altro modello clinico che ci fornisce dati interessanti sulla relazione tra microbiota vulvovaginale e androgeni, questa volta endogeni, è quello della **sindrome dell'ovaio policistico** (PCOS). Molte pazienti con PCOS presentano infatti uno stato di iperandrogenismo. Finora gli studi che hanno utilizzato

tecniche di sequenziamento basate sul gene dell'RNA ribosomiale 16S (16s rRNA) per confrontare donne con diagnosi di PCOS e controlli sani hanno portato a risultati contrastanti per quanto riguarda la diversità e la composizione del microbiota vaginale. Un recente studio condotto in Cina su oltre 1400 donne ha mostrato che quelle con diagnosi di PCOS presentavano una maggiore eterogeneità nelle specie rappresentate; inoltre, la proporzione di *Lactobacillus* era ridotta rispetto ai controlli, mentre era incrementata quella di *Gardnerella* e *Ureaplasma* (Jin et al, 2023). Gli autori hanno provato a identificare quali indicatori clinici fossero responsabili di queste differenze. Le pazienti PCOS del sottogruppo PA (disfunzione ovulatoria + iperandrogenismo + morfologia ovarica PCO) hanno mostrato un'eterogeneità leggermente inferiore rispetto alle pazienti del sottogruppo PD (disfunzione ovulatoria + morfologia ovarica PCO) (Jin et al, 2023). E' stato ipotizzato che i livelli sierici di testosterone, ormone luteinizzante e ormone anti-Mulleriano (AMH) possano contribuire a questa discrepanza: infatti, sono risultati correlati positivamente con la presenza di *U. parvum* e *A. baumannii*, e negativamente con *P. buccalis* (Jin et al, 2023). In un precedente lavoro su circa 90 pazienti con PCOS, era stata riscontrata un'associazione fra livelli di testosterone e alcune specie di Lattobacilli, diretta per *L. crispatus* e inversa per *L. iners*, a fronte di una generale riduzione di questo tipo di microrganismi nelle PCOS rispetto ai controlli (Hong et al, 2021). *L. crispatus* è considerato tra le specie più idonee per il mantenimento dell'omeostasi vaginale. Tali risultati devono ancora essere confermati in donne non affette da PCOS, tenendo anche conto del fatto che in questa condizione numerose altre alterazioni endocrine, fra cui l'iperinsulinismo, potrebbero influenzare il microambiente vaginale, nonché il microbiota intestinale.

In menopausa la terapia sistemica a base di testosterone transdermico rappresenta una strategia sicura ed efficace nelle donne affette da disfunzione sessuale, in particolare da disturbo da desiderio sessuale ipoattivo (Parish et al, 2021). Numerose evidenze precliniche e cliniche supportano il ruolo positivo del testosterone nel migliorare la funzionalità delle strutture vulvovaginali, in particolare la vascolarizzazione (Cipriani et al, 2021). La terapia locale con testosterone o con il suo precursore, il prasterone, è efficace nel ridurre la disparesunia e nel migliorare parametri oggettivi legati all'atrofia vulvovaginale, come il pH e l'indice di maturazione (Bell et al, 2018; Labrie et al, 2016). Il testosterone sembra essere implicato anche nella modulazione della risposta immunitaria sia acuta che cronica dell'ambiente vaginale alle infezioni, e nell'ostacolare la cronicizzazione dell'infiammazione, un meccanismo che contribuisce ai sintomi tipici della sindrome genito-urinaria della menopausa (Maseroli et al, 2020). Tuttavia mancano a oggi evidenze specifiche sui cambiamenti del microbiota vulvovaginale in risposta alla terapia con testosterone in menopausa o in altri stati caratterizzati da **deficit androgenico**, come la contracccezione ormonale. E' attualmente in corso uno studio placebo-controllato, promosso dalla American Urological Association, che si prefigge di studiare l'effetto del trattamento con una crema vaginale a base di testosterone sulla prevenzione dell'infezioni urinarie ricorrenti e sulla composizione della flora vaginale in donne in menopausa (American Urological Association, in corso).

Da notare che uno studio condotto su donne affette da vulvovaginite da candida ricorrente non ha dimostrato differenze nei livelli di testosterone, deidroepiandrosterone solfato e SHBG (*sex hormone binding globulin*) tra pazienti e controlli; le prime presentavano invece un ridotto incremento mattutino del cortisolo salivare, suggerendo uno stato di stress cronico (Ehrström et al, 2005).

In conclusione, le nostre conoscenze sul rapporto tra microbiota vulvovaginale e testosterone sono a oggi assai limitate. Vista l'importanza degli androgeni nel modulare la salute generale, sessuale, riproduttiva e genitourinaria della donna, sono urgentemente necessari studi dedicati.

Bibliografia

- Amabebe E, Anumba DOC. The Vaginal Microenvironment: The Physiologic Role of Lactobacilli. *Front Med (Lausanne)*. 2018 Jun 13;5:181.
- American Urological Association. Prevention of Recurrent UTI Using Vaginal Testosterone Versus Placebo Placebo (PIVoT). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04807894*
- Barrientos-Durán A, Fuentes-López A, de Salazar A, et al. Reviewing the Composition of Vaginal Microbiota: Inclusion of Nutrition and Probiotic Factors in the Maintenance of Eubiosis. *Nutrients*. 2020 Feb 6;12(2):419.
- Bell RJ, Rizvi F, Islam RM, et al. A systematic review of intravaginal testosterone for the treatment of vulvovaginal atrophy. *Menopause*. 2018 Jun;25(6):704-709.
- Cipriani S, Maseroli E, Di Stasi V, et al. Effects of testosterone treatment on clitoral haemodynamics in women with sexual dysfunction. *J Endocrinol Invest*. 2021 Dec;44(12):2765-2776.
- Cipriani S, Maseroli E, Vignozzi L. The role of androgens in sexual health and well-being after menopause: Unmet needs and opportunities. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research* 2022;27:100405.
- Ehrström SM, Kornfeld D, Thuresson J, et al. Signs of chronic stress in women with recurrent candida vulvovaginitis. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Oct;193(4):1376-81.
- Eschenbach DA, Thwin SS, Patton DL, et al. Influence of the normal menstrual cycle on vaginal tissue, discharge, and microflora. *Clin Infect Dis*. 2000 Jun;30(6):901-7.
- Hong X, Qin P, Yin J, et al. Clinical Manifestations of Polycystic Ovary Syndrome and Associations With the Vaginal Microbiome: A Cross-Sectional Based Exploratory Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Apr 23;12:662725.
- Jin C, Qin L, Liu Z, Li X, Gao X, Cao Y, et al. Comparative analysis of the vaginal microbiome of healthy and polycystic ovary syndrome women: a large cross-sectional study. *Reprod Biomed Online*. 2023 Jun;46(6):1005-1016.
- Labrie F, Archer DF, Koltun W, et al; VVA Prasterone Research Group. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. *Menopause*. 2016 Mar;23(3):243-56.
- Maseroli E, Cellai I, Filippi S, et al. Anti-inflammatory effects of androgens in the human vagina. *J Mol Endocrinol*. 2020 Oct;65(3):109-124.
- Parish SJ, Simon JA, Davis SR, et al. International Society for the Study of Women's Sexual Health Clinical Practice Guideline for the Use of Systemic Testosterone for Hypoactive Sexual Desire Disorder in Women. *J Sex Med*. 2021 May;18(5):849-867.
- Santacroce L, Palmirotta R, Bottalico L, et al. Crosstalk between the Resident Microbiota and the Immune Cells Regulates Female Genital Tract Health. *Life (Basel)*. 2023 Jul 9;13(7):1531.
- Winston McPherson G, Long T, Salipante SJ, et al. The Vaginal Microbiome of Transgender Men. *Clin Chem*. 2019 Jan;65(1):199-207

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>