

## DISBIOSI E GRAVIDANZA

**Nicoletta Di Simone<sup>1,2</sup>, Greta Barbaro<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Via Rita Levi Montalcini 4, Pieve Emanuele, 20072 Milano, Italia

<sup>2</sup> IRCCS Humanitas Research Hospital, Via Manzoni 56, 20089 Rozzano, Italia

<sup>3</sup> Dipartimento di Scienze della Salute della Donna, del Bambino e di Sanità Pubblica, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (I.R.C.C.S.), L.go A. Gemelli 8, 00168 Roma, Italia

La gravidanza rappresenta una condizione in cui l'organismo materno va incontro a numerosi adattamenti che interessano pressoché tutti i sistemi. Ma gli adattamenti senz'altro più straordinari che consentono alla gravidanza di instaurarsi e svilupparsi correttamente sono quelli che si verificano a livello di sistema immunitario e che iniziano sin dalla fase secretiva di ogni ciclo mestruale. È stato infatti osservato che in questa fase, parallelamente a una modificazione del tessuto endometriale, si modifica la popolazione di cellule del sistema immunitario nello stroma endometriale, con un aumento delle concentrazioni dei linfociti Natural Killer e dei T Helper 2, e una contestuale diminuzione dei linfociti T Helper 1 (Yang et al, 2019). È quindi evidente come gli stimoli ormonali non siano solo responsabili di una maturazione endometriale propedeutica a una corretta decidualizzazione, ma garantiscano anche la presenza di un *milieu* endometriale popolato da cellule immunitarie funzionali a favorire un corretto impianto e una corretta placentazione. Le cellule dendritiche endometriali, per esempio, secernono fattori in grado di rimuovere lo strato di mucina che tappezza la cavità uterina, rendendo possibile l'esposizione sul versante endoluminale delle cellule endometriali di molecole di adesione riconosciute dalla blastocisti (Mor et al, 2017).

Tutte le modifiche del sistema immunitario in gravidanza sono ovviamente orchestrate dai cambiamenti ormonali che caratterizzano questa fase della vita femminile: gli elevati livelli sistemici di progesterone fanno sì che il sistema immunitario acquisisca caratteristiche di parziale quiescenza, tali da impedire il rigetto del prodotto del concepimento; di questo cambiamento globale ne è testimonianza lampante il comportamento di alcune patologie autoimmuni, come l'artrite reumatoide e l'artrite psoriasica, che migliorano nettamente durante la gravidanza (Förger e Villiger, 2020). Così come si verifica un miglioramento in tutte le condizioni caratterizzate da un'eccessiva infiammazione sistemica, allo stesso modo in gravidanza aumenta la suscettibilità alle infezioni e aumenta il rischio di manifestazioni sistemiche severe secondarie a patologie infettive, come l'epatite secondaria a infezione da Herpes Simplex virus (Sapenfield et al, 2013).

È noto però come il nostro sistema immunitario non si relazioni solamente con organismi patogeni, ma soprattutto con il diffuso insieme di organismi simbiotici (batteri, virus e miceti) che va sotto il nome di microbiota. Esiste, infatti, una reciproca influenza tra microbiota e sistema immunitario, in quanto il sistema immunitario si sviluppa e si plasma sulla base della quantità e della qualità

degli stimoli esogeni che incontra ed è in grado a sua volta di regolare l'equilibrio fra le diverse popolazioni batteriche.

È quindi evidente come negli anni la comunità scientifica si stia focalizzando sempre di più sulle modificazioni del microbiota in gravidanza che si intrecciano con i cambiamenti del sistema immunitario e i cambiamenti ormonali gravidici. Dato il ruolo cruciale del sistema immunitario nel corretto sviluppo della gravidanza, e considerata la reciproca influenza fra questo e il microbiota, è spontaneo chiedersi se la disbiosi di un determinato distretto corporeo possa influenzare l'esito della gravidanza e la salute del nascituro (Di Simone et al, 2022).

### Microbiota endometriale e insuccesso ostetrico

Per decenni la cavità endometriale è stata considerata un ambiente sterile e impenetrabile, ma questa convinzione è stata smentita a partire dalla fine degli anni Cinquanta, quando per la prima volta sono state ottenute colture positive da materiale endometriale. È però solo a partire dall'inizio degli anni Duemila che, grazie alle tecniche di sequenziamento del materiale genetico batterico, è stato possibile definire con estrema precisione le caratteristiche del microbiota che popola la cavità uterina (Baker et al, 2018).

Il microbiota endometriale risulta popolato prevalentemente da lattobacilli (a differenza del microbiota tubarico e del microbiota del peritoneo del Douglas in cui scarseggiano), che sono tuttavia presenti in concentrazioni minori rispetto al microbiota vaginale ed endocervicale (Chen et al, 2017).

Oltre a non essere un ambiente sterile, quello endometriale non è nemmeno un ambiente statico. Infatti, anche la popolazione microbica endometriale non solo risente delle variazioni ormonali e delle modificazioni tissutali cicliche, ma è anche influenzato da condizioni patologiche quali la presenza di miomi sottomucosi, polipi e iperplasie endometriali atipiche e non (Medina-Bastidas et al, 2022).

Per quanto non universalmente condivise nel campo della medicina della riproduzione, si fanno strada in letteratura sempre più ipotesi su come l'eubiosi del microbiota endometriale possa contribuire in modo decisivo alla recettività endometriale. Studi su modelli animali hanno infatti dimostrato come il *Bacteroides fragilis*, attraverso la produzione del polisaccaride A, sia in grado di promuovere la differenziazione dei linfociti T regolatori Foxp3+ e come i lattobacilli *L. delbrueckii* e *L. rhamnosus* stimolino le cellule dendritiche a produrre citochine antinfiammatorie quali l'interleuchina 1 e l'interleuchina 2 (Inversetti et al, 2023).

Condizioni di alterazione del microbiota endometriale potrebbero avere ripercussioni sull'integrità della barriera endometriale la quale, se danneggiata, può consentire il passaggio di peptidi batterici che richiamano plasmacellule e neutrofili e attivano i linfociti, con conseguente instaurarsi di uno stato infiammatorio a livello dello stroma endometriale (Zhu et al, 2022; D'Ippolito et al, 2018). All'origine di condizioni come l'endometrite cronica, patologia chiamata in causa come fattore potenzialmente responsabile di quadri di sterilità e abortività (Pirtea et al, 2021), potrebbe quindi esserci una disbiosi del microbiota endometriale (Buzzaccarini et al, 2020). Nelle pazienti con abortività ricorrente

abbiamo infatti dimostrato come esistano una disfunzione del sistema immunitario locale (Ticconi et al, 2019) e un' aumentata attivazione dell' inflammosoma (D'Ippolito et al, 2016). Inoltre, su una popolazione di pazienti con abortività ricorrente idiopatica, abbiamo evidenziato uno squilibrio nella popolazione lattobacillare (Masucci et al, 2023). Saranno senz'altro necessari ulteriori studi per definire con esattezza il ruolo causale della disbiosi endometriale nelle condizioni di infertilità e poliabortività, e i possibili interventi per aumentare le percentuali di successo ostetrico.

### Microbiota vaginale e gravidanza

Studiato con maggiore attenzione, e senz'altro più conosciuto rispetto a quello endometriale, il microbiota vaginale è stato oggetto di numerosi studi negli anni, in particolare per le possibili correlazioni fra disbiosi vaginale e parto prematuro e per l'influenza del microbiota vaginale sullo sviluppo del nascituro. Il microbiota vaginale, in condizioni normali, è popolato quasi esclusivamente da lattobacilli. A seconda della prevalenza di un determinato lattobacillo (*Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus iners*, *Lactobacillus jensenii*), o in base alla sostituzione della popolazione lattobacillare con una popolazione batterica mista, è possibile classificare l'ambiente vaginale in quattro gruppi denominati *community state types* (Kroon et al, 2018).

Solo nella metà dei casi di quella che si configura come una sindrome ostetrica complessa e variegata, che genericamente chiamiamo parto prematuro, è possibile identificare una specie batterica responsabile (Keelan 2018). Negli altri casi, il processo viene definito come una condizione di "infiammazione sterile", dove il parto che avviene in epoca prematura è solo il risultato di una serie di complessi meccanismi a cascata. Questi meccanismi vedono coinvolta *in primis* l'immunità innata con l'attivazione dell'inflammosoma a livello locale, responsabile della produzione di citochine proinfiammatorie, che richiamano a loro volta cellule del sistema immunitario innato e adattativo dal circolo sanguigno; lo stato infiammatorio che ne consegue determina una aumentata produzione locale di prostaglandine e un'attivazione delle metalloproteasi, con inesorabile dilatazione cervicale, rottura delle membrane e attività contrattile uterina (Olson et al, 2015).

La grande sfida per chi si occupa di questa problematica ostetrica è identificare e possibilmente trattare il *primum movens* di questi eventi. Un possibile ruolo del microbiota vaginale è stato ipotizzato considerando la differente prevalenza del parto prematuro nelle diverse etnie: è stato osservato come nelle donne afroamericane l'incidenza del parto prematuro sia più alta. In queste donne è stato anche osservato che la popolazione vaginale è dominata dal *L. iners* rispetto al *L. crispatus*, che invece è più frequente nelle donne di etnia caucasica. Questo lattobacillo ha una minore capacità di prevenire la colonizzazione dei patogeni a livello vaginale e può essere responsabile dell'attivazione dell'EMMPRIN (extracellular matrix metalloproteinase inducer), una proteina attivatrice della MMP-9 (metalloproteasi 9), in grado di degradare il collagene. Lo studio di Fettweis e collaboratori dimostra infatti come le pazienti con un microbiota vaginale caratterizzato da una prevalenza di *L. crispatus* siano a minor rischio di parto prematuro (Fettweis et al, 2019). Anche il nostro gruppo ha

dimostrato un possibile ruolo dei lattobacilli nelle donne con parto prematuro. Mettendo a confronto due gruppi, l'uno costituito da donne con parto prematuro spontaneo, l'altro da donne con parto prematuro iatrogeno, abbiamo osservato come nella popolazione di donne con parto prematuro spontaneo vi fosse una diminuzione della popolazione lattobacillare (Tirone et al, 2022). Il microbiota vaginale in gravidanza e la sua composizione non sono tuttavia di solo interesse ginecologico: anche sul fronte pediatrico sta crescendo l'interesse per le modalità di colonizzazione dell'intestino fetale e del neonato, per esempio attraverso la modalità del parto, la relazione fra la determinazione del microbiota del nascituro e lo sviluppo del suo sistema immunitario, e i possibili legami tra disbiosi fetale/neonatale e sviluppo di patologie in età pediatrica e adulta (Kapourchali e Cresci, 2020).

## Bibliografia

- Baker JM, Chase DM, Herbst-Kralovetz MM. Uterine Microbiota: Residents, Tourists, or Invaders? *Front Immunol.* 2018 Mar 2;9:208. doi: 10.3389/fimmu.2018.00208. PMID: 29552006; PMCID: PMC5840171.
- Buzzaccarini G, Vitagliano A, Andrisani A, Santarsiero CM, Cicinelli R, Nardelli C, Ambrosini G, Cicinelli E. Chronic endometritis and altered embryo implantation: a unified pathophysiological theory from a literature systematic review. *J Assist Reprod Genet.* 2020 Dec;37(12):2897-2911. doi: 10.1007/s10815-020-01955-8. Epub 2020 Oct 6. PMID: 33025403; PMCID: PMC7714873.
- Chen C, Song X, Wei W, Zhong H, Dai J, Lan Z, Li F, Yu X, Feng Q, Wang Z, Xie H, Chen X, Zeng C, Wen B, Zeng L, Du H, Tang H, Xu C, Xia Y, Xia H, Yang H, Wang J, Madsen L, Brix S, Kristiansen K, Xu X, Li J, Wu R, Jia H. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat Commun.* 2017 Oct 17;8(1):875. doi: 10.1038/s41467-017-00901-0. PMID: 29042534; PMCID: PMC5645390.
- D'Ippolito S, Di Nicuolo F, Pontecorvi A, Gratta M, Scambia G, Di Simone N. Endometrial microbes and microbiome: Recent insights on the inflammatory and immune "players" of the human endometrium. *Am J Reprod Immunol.* 2018 Dec;80(6):e13065. doi: 10.1111/aji.13065. Epub 2018 Oct 30. PMID: 30375712.
- D'Ippolito S, Tersigni C, Marana R, Di Nicuolo F, Gagliano R, Rossi ED, Castellani R, Scambia G, Di Simone N. Inflammosome in the human endometrium: further step in the evaluation of the "maternal side". *Fertil Steril.* 2016 Jan;105(1):111-8. e1-4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.027. Epub 2015 Oct 30. PMID: 26474737.
- Di Simone N, Barnea ER, Mueller M. Editorial: Immunological Role of the Maternal Microbiome in Pregnancy. *Front Immunol.* 2021 Jun 21;12:703009. doi: 10.3389/fimmu.2021.703009. Erratum in: *Front Immunol.* 2022 Dec 14;13:1109534. PMID: 34234790; PMCID: PMC8257030.
- Fettweis JM, Serrano MG, Brooks JP, Edwards DJ, Girerd PH, Parikh HI, Huang B, Arodz TJ, Edupuganti L, Glascock AL, Xu J, Jimenez NR, Vivadelli SC, Fong SS, Sheth NU, Jean S, Lee V, Bokhari YA, Lara AM, Mistry SD, Duckworth RA 3rd, Bradley SP, Koparde VN, Orenda XV, Milton SH, Rozycki SK, Matveyev AV, Wright ML, Huzurbazar SV, Jackson EM, Smirnova E, Korlach J, Tsai YC, Dickinson MR, Brooks JL, Drake JI, Chaffin DO, Sexton AL, Gravett MG, Rubens CE, Wijesooriya NR, Hendricks-Muñoz KD, Jefferson KK, Strauss JF 3rd, Buck GA. The vaginal microbiome and preterm birth. *Nat Med.* 2019 Jun;25(6):1012-1021. doi: 10.1038/s41591-019-0450-2. Epub 2019 May 29. PMID: 31142849; PMCID: PMC6750801.
- Förger F, Villiger PM. Immunological adaptations in pregnancy that modulate rheumatoid arthritis disease activity. *Nat Rev Rheumatol.* 2020 Feb;16(2):113-122. doi: 10.1038/s41584-019-0351-2. Epub 2020 Jan 13. Erratum in: *Nat Rev Rheumatol.* 2020 Mar;16(3):184. PMID: 31932747.
- Inversetti A, Zambella E, Guarano A, Dell'Avanzo M, Di Simone N. Endometrial Microbiota and Immune Tolerance in Pregnancy. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 3;24(3):2995. doi: 10.3390/ijms24032995. PMID: 36769318; PMCID: PMC9917440.
- Kapourchali FR, Cresci GAM. Early-Life Gut Microbiome-The Importance of Maternal and Infant Factors in Its Establishment. *Nutr Clin Pract.* 2020 Jun;35(3):386-405. doi: 10.1002/ncp.10490. Epub 2020 Apr 24. PMID: 32329544.
- Keelan JA. Intrauterine inflammatory activation, functional progesterone withdrawal, and the timing of term and preterm birth. *J Reprod Immunol.* 2018 Feb;125:89-99. doi: 10.1016/j.jri.2017.12.004. Epub 2017 Dec 22. PMID: 29329080.
- Kroon SJ, Ravel J, Huston WM. Cervicovaginal microbiota, women's health, and reproductive outcomes. *Fertil Steril.* 2018 Aug;110(3):327-336. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.06.036. PMID: 30098679.
- Masucci L, D'Ippolito S, De Maio F, Quaranta G, Mazzarella R, Bianco DM, Castellani R, Inversetti A, Sanguinetti M, Gasbarrini A, Scambia G, Di Simone N. Celiac Disease Predisposition and Genital Tract Microbiota in Women Affected by Recurrent Pregnancy Loss. *Nutrients.* 2023 Jan 1;15(1):221. doi: 10.3390/nu15010221. PMID: 36615877; PMCID: PMC9823693.

- Medina-Bastidas D, Camacho-Arroyo I, García-Gómez E. Current findings in endometrial microbiome: impact on uterine diseases. *Reproduction*. 2022 Mar 24;163(5):R81-R96. doi: 10.1530/REP-21-0120. PMID: 35195535.
- Mor G, Aldo P, Alvero AB. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nat Rev Immunol*. 2017 Aug;17(8):469-482. doi: 10.1038/nri.2017.64. Epub 2017 Jun 19. PMID: 28627518.
- Olson DM, Severson EM, Verstraeten BS, Ng JW, McCreary JK, Metz GA. Allostatic Load and Preterm Birth. *Int J Mol Sci*. 2015 Dec 15;16(12):29856-74. doi: 10.3390/ijms161226209. PMID: 26694355; PMCID: PMC4691152.
- Pirtea P, Cicinelli E, De Nola R, de Ziegler D, Ayoubi JM. Endometrial causes of recurrent pregnancy losses: endometriosis, adenomyosis, and chronic endometritis. *Fertil Steril*. 2021 Mar;115(3):546-560. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.12.010. Epub 2021 Feb 11. PMID: 33581856.
- Sappenfield E, Jamieson DJ, Kourtis AP. Pregnancy and susceptibility to infectious diseases. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2013;2013:752852. doi: 10.1155/2013/752852. Epub 2013 Jul 7. PMID: 23935259; PMCID: PMC3723080.
- Ticconi C, Pietropolli A, Di Simone N, Piccione E, Fazleabas A. Endometrial Immune Dysfunction in Recurrent Pregnancy Loss. *Int J Mol Sci*. 2019 Oct 26;20(21):5332. doi: 10.3390/ijms20215332. PMID: 31717776; PMCID: PMC6862690.
- Tirone C, Paladini A, De Maio F, Tersigni C, D'Ippolito S, Di Simone N, Monzo FR, Santarelli G, Bianco DM, Tana M, Lio A, Menzella N, Posteraro B, Sanguinetti M, Lanzone A, Scambia G, Vento G. The Relationship Between Maternal and Neonatal Microbiota in Spontaneous Preterm Birth: A Pilot Study. *Front Pediatr*. 2022 Jul 22;10:909962. doi: 10.3389/fped.2022.909962. PMID: 35935374; PMCID: PMC9353181.
- Yang X, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. Ovarian and endometrial immunity during the ovarian cycle. *J Reprod Immunol*. 2019 Jun;133:7-14. doi: 10.1016/j.jri.2019.04.001. Epub 2019 Apr 25. PMID: 31055226.
- Zhu N, Yang X, Liu Q, Chen Y, Wang X, Li H, Gao H. "Iron triangle" of regulating the uterine microecology: Endometrial microbiota, immunity and endometrium. *Front Immunol*. 2022 Aug 9;13:928475. doi: 10.3389/fimmu.2022.928475. PMID: 36016947; PMCID: PMC9396262.

# 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**



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