

DISBIOSI INTESTINALE E BIOFILM PATOGENI NELLE CISTITI

Daniele Grassi

Urologo - Urologia Funzionale, Urologia Femminile, Agopuntura
Hesperia Hospital, Modena

La microbiologia classica delle infezioni urinarie indica chiaramente lo stretto legame esistente fra intestino e vescica: l'85-90% delle cistiti batteriche è causato da batteri di provenienza intestinale. Tra questi la maggioranza assoluta è rappresentata dalle *enterobacteriacee* Gram negative, *Escherichia coli* in primis, seguita da *Klebsiella* e *Proteus*. Una quota minore è rappresentata dai cocci Gram positivi, come *Enterococcus faecalis*.

Più recentemente, gli studi sull'RNA ribosomiale (gene 16S rRNA) hanno messo in luce l'esistenza nell'apparato urinario, anche nel soggetto asintomatico, di comunità microbiche, definite complessivamente "urobioma". Questa evidenza ha scardinato la precedente dottrina che voleva che le urine fossero sterili e che la presenza di batteri fosse necessariamente associata a infezioni clinicamente sintomatiche (Neugent et al, 2020).

Innovazioni nelle tecniche colturali in bassa carica, ma soprattutto nelle tecniche non-colturali di sequenziazione del DNA (NGS: next-generation sequencing test), consentono oggi ai ricercatori di delineare le caratteristiche delle comunità batteriche residenti dell'urobioma.

La teoria che si sta delineando è che le infezioni clinicamente manifeste potrebbero trovare origine, almeno inizialmente, in uno squilibrio nelle comunità batteriche residenti dell'urobioma.

Tutto questo ci fa approdare all'era "post-antibiotica", ove sono oggetto di studio tecniche di interferenza batterica mediante uso di probiotici urinari con effetto protettivo (*Lactobacillus crispatus*), di peptidi antimicrobici, di batteriocine e di batteriofagi (Kenneally et al, 2022).

Nella pratica clinica attuale, si possono verificare tre differenti condizioni:

- 1) batteriuria asintomatica: pazienti asintomatici con urinocolture positive;
- 2) infezione delle vie urinarie: pazienti sintomatici con urinocolture positive;
- 3) batteriuria in bassa carica: pazienti sintomatici con urinocolture negative, ma con segni di flogosi nelle urine, quali l'aumento dell'attività dell'esterasi leucocitaria, e la presenza nel sedimento urinario di leucociti e batteri.

Per interpretare questi tre diversi quadri clinici è necessario analizzare i fattori predisponenti e scatenanti della batteriuria e delle infezioni urinarie.

Intestino: disbiosi, funzione barriera e trasmigrazione batterica

Una delle disfunzioni dell'intestino che può predisporre alle cistiti batteriche è rappresentata dalla stipsi da rallentato transito e dal conseguente incremento della carica batterica intestinale.

La principale via di diffusione dei batteri dall'intestino alla vescica è costituita dalla via "interna", che consiste nella trasmigrazione diretta di batteri a causa dell'alterata funzione della barriera intestinale. Da un punto vista clinico, questo

può accompagnarsi alla stipsi oppure anche al suo contrario, e cioè a un alvo scomposto, con alternanza di stipsi ed emissione di feci poco formate, come avviene nella sindrome dell'intestino irritabile. La trasmigrazione interna avviene attraverso le vie linfatiche e venose distrettuali. La cosiddetta via "esterna", basata sull'ipotesi della risalita di batteri dalla vagina lungo l'uretra fino alla vescica, appare decisamente minoritaria.

Dunque, il primo requisito necessario perché si realizzi una condizione di batteriuria del basso tratto urinario, sintomatica o asintomatica, è rappresentato da un aumentato transito di *enterobacteriaceae* attraverso un'alterata barriera intestinale (violazione della barriera intestinale).

Il secondo passaggio necessario affinché queste quote batteriche raggiungano il basso tratto urinario è rappresentato da condizioni di stasi e congestione linfatica e venosa, a loro volta correlate sia alla funzione intestinale in quanto tale, sia a fattori infiammatori pelvici distrettuali extra-intestinali, come l'endometriosi. Il pattern catameniale, che consiste nel peggioramento premestruale seguito da un miglioramento all'avvio del flusso mestruale, indica chiaramente la coesistenza di un fattore a controllo ormonale. Questo riscontro, se correlato ad altri aspetti del quadro clinico, può porre il sospetto clinico di endometriosi. In Medicina Cinese, tale pattern indica una stasi di Qi (energia) a livello pelvico e, se accompagnato da algodismenorrea, soprattutto se con presenza di coaguli nel sangue mestruale, a una stasi di Xue (sangue).

Infine, il terzo fattore necessario affinché queste popolazioni batteriche possano "colonizzare" la vescica è rappresentato da un'insufficienza dei meccanismi di difesa di quest'organo.

Vescica: meccanismi di difesa dalla colonizzazione batterica e clearance

Affinché si manifesti una cistite, la presenza di una quota batterica che raggiunga la vescica rappresenta una prima condizione necessaria, ma non sufficiente. E' infatti anche necessario che contemporaneamente i meccanismi naturali di difesa e clearance della vescica siano insufficienti a gestire la quota batterica in arrivo.

Per comprendere la genesi sia degli episodi isolati di cistite acuta sia, a maggior ragione, degli episodi ricorrenti e recidivanti di cistite (RUTI's: Recurrent Urinary Tract Infections), è necessario studiare i fattori di equilibrio e di squilibrio "host/aggressor".

I fattori di resistenza della vescica alle infezioni sono:

- integrità del *coating* vescicale;
- impermeabilità dell'urotelio;
- capacità di clearance spontanea vescicale.

I fattori di aggressività dei batteri sono rappresentati da:

- presenza di pili e fimbrie per l'adesione;
- capacità di formare colonie organizzate (biofilm);
- capacità di sviluppare antibiotico-resistenze.

La mucosa di rivestimento della vescica risulta essere impermeabile in virtù della sua struttura pseudostratificata in sette strati dell'epitelio vescicale (urotelio), della presenza di giunzioni strette (*tight junction*) fra le cellule a ombrello più superficiali, ed infine della presenza di un coating protettivo superficiale di GAG's

(GlicosioAmminoGlicani). L'integrità del *coating* è responsabile, inoltre, delle proprietà anti-adesive dell'urotelio. Le giunzioni strette fra le cellule uroteliali garantiscono una sorta di blindatura, che impedisce la percolazione di sostanze chimiche e/o batteri dal lume vescicale nei sottostanti spazi intercellulari. D'altro canto, i biofilm batterici sono strutturati in modo tale che alcune quote batteriche situate negli strati più profondi del biofilm stesso (*persisters cells*) vengano raggiunte con difficoltà da sufficienti concentrazioni di antibiotici. In presenza di biofilm batterici, la terapia antibiotica di breve durata (5-10 giorni), ancorché scelta su antibiogramma e quindi mirata, ottiene una riduzione della carica batterica complessiva, con conseguente iniziale miglioramento dei sintomi, ma non garantisce l'eradicazione delle quote più profonde del biofilm e non scongiura quindi il persistere di una sintomatologia, seppure attenuata.

In caso di alterazione dell'integrità del *coating* e del meccanismo delle *tight junction*, l'impermeabilità della parete vescicale può risultare compromessa (violazione della barriera vescicale). Questo apre la porta alla percolazione negli spazi intercellulari sia di sostanze chimiche comunemente presenti nelle urine, ma con azione potenzialmente irritante (ioni K), sia di colonie di batteri.

E' possibile che il destino di un singolo episodio di cistite si compia già nelle prime 24 ore dal suo esordio e sia determinato dall'interazione tra fattori di aggressività batterica e fattori di difesa della mucosa uroteliale. Qualora la barriera uroteliale venga violata, *Escherichia coli* è in grado, grazie alla presenza dei pili di tipo I, di attraversare lo strato uroteliale superficiale e formare colonie batteriche sia negli spazi intercellulari, sia all'interno delle cellule stesse (IBC's: Intracellular Bacterial Communities). Le IBC's possono avere natura temporanea durante l'infezione acuta, oppure persistere nel tempo. Tale cronicizzazione può comportarsi sia in forma latente (QIR: Quiescent Intracellular Reservoir), sia in forma attiva; quest'ultima, a sua volta, o come batteriuria sintomatica/paucisintomatica o come cistite cronica (Hannan et al, 2012).

Una volta che si siano verificati la violazione e l'attraversamento della barriera uroteliale è possibile che l'infiammazione che accompagna l'infezione, se non l'infezione stessa, raggiungano l'interstizio vescicale. La conseguente iperattivazione della componente mastocitaria presente nell'interstizio innesca la cascata di eventi che portano alla creazione del dolore neurogenico, tipico della cistite interstiziale, pur in assenza di infezioni urinarie clinicamente evidenti.

Nell'anamnesi pregressa di molte pazienti che ricevono la diagnosi di cistite interstiziale e che, in quel momento, hanno effettivamente urinocolture negative, c'è un passato di cistiti batteriche ricorrenti con urinocolture positive.

Un'ipotesi che si può formulare al riguardo è che in queste pazienti, che hanno avuto una serie di episodi di cistite batterica la cui recidività era già legata al fatto di avere un'insufficiente funzione difensiva del *coating*, si sia con il tempo realizzato anche un progressivo allentamento delle giunzioni strette, con conseguente creazione di colonie batteriche profonde e quindi non rilevabili nelle urinocolture. A riprova di questa ipotesi c'è il fatto che per molte pazienti con cistite interstiziale c'è una data precisa dopo la quale i loro sintomi non le hanno più abbandonate: "never well since." Queste pazienti ricordano cioè un episodio di cistite particolarmente violento, spesso a carattere emorragico, dopo il quale non sono mai più state completamente bene.

Alla luce delle nostre attuali conoscenze sui biofilm batterici e sulle colonie batteriche intracellulari (IBC's: *Intracellular Bacterial Communities*) possiamo ipotizzare che tale episodio abbia costituito il momento di rottura dei meccanismi di difesa, la violazione della barriera uroteliale vescicale e l'attivazione dell'interstizio in senso infiammatorio cronico.

Dunque, il rapporto "host/aggressor" è basato sull'interazione fra le capacità difensive vescicali da un lato (integrità del *coating*, della barriera uroteliale, delle giunzioni strette) e i fattori di aggressività batterica dall'altro (proprietà adesive e capacità di formare colonie superficiali e profonde). Dall'esito di questo confronto dipende se si avrà la guarigione attraverso *clearance* vescicale, oppure se vi saranno recidive di cistiti batteriche, oppure la creazione di un'inflammazione cronica come nella cistite interstiziale.

Uretra e pavimento pelvico

Per la comprensione dei fattori predisponenti e scatenanti delle cistiti ricorrenti, e in particolare le cistiti dopo rapporti sessuali (cistiti post-coitali), oltre a intestino e vescica, è necessario analizzare anche il ruolo dell'uretra e del complesso della muscolatura del pavimento pelvico.

La mucosa uretrale ha la stessa derivazione embriologica della mucosa del vestibolo vaginale, dal seno urogenitale. Tale considerazione rappresenta l'obbligo, già in premessa, di considerare il possibile impatto su queste due mucose della componente ormonale.

Dopo la menopausa, vi possono essere la comparsa e/o il peggioramento di sintomi urinari e vescicali, di cistiti ricorrenti (post-coitali o non), come viene descritto nella sindrome genitourinaria della menopausa (GSM: GenitoUrinary Syndrome of the Menopause).

Non risultano altrettanto ben conosciute le interazioni fra la contraccezione estroprogestinica a basso dosaggio di estrogeni, da un lato, e la comparsa o il peggioramento dei sintomi genitourinari e/o la comparsa o l'intensificarsi delle cistiti ricorrenti post-coitali, dall'altro.

Il pattern post-coitale, inteso come comparsa di cistiti dopo i rapporti, o comparsa/peggioramento dei sintomi urinari e vescicali dopo i rapporti, è noto da tempo (cistite da luna di miele – *honey moon cystitis*). La comprensione di tale fenomeno si presta ad alcune considerazioni. La trasmissione esogena di batteri in grado di causare cistite nella donna rappresenta un'assoluta minoranza, e si limita ai casi in cui siano implicati batteri Gram positivi come *Enterococcus faecalis*, che può effettivamente essere presente e persistere nel liquido seminale. In tutti gli altri casi di cistite nella donna da *enterobacteriaceae* Gram negative, il meccanismo dell'infezione esogena a trasmissione sessuale risulta assai poco probabile. Prova ne sia la persistenza di cistiti post-coitali nella donna anche in coppie che utilizzano il profilattico. In presenza di un pattern post-coitale, il rapporto sessuale appare più essere un fattore scatenante di infezioni endogene. Una delle interpretazioni più diffuse di questo fenomeno chiama in gioco i muscoli del pavimento pelvico: in caso di ipertono di questi muscoli, la penetrazione costituirebbe un evento traumatico per la mucosa dell'uretra e del trigono vescicale, con conseguente infiammazione e successiva sovrapposizione batterica.

Questa evenienza è senz'altro vera, ma è altrettanto vero che molte donne, al momento della visita, non risultano avere un significativo ipertono dei muscoli del pavimento pelvico, pur soffrendo di pattern post-coitale.

Resta il fatto che, perché questo stimolo meccanico, amplificato o meno dalla presenza di ipertono muscolare pelvico, possa innescare una cistite acuta post-coitale, è comunque necessario che in quella paziente vi sia un'iperreattività delle mucose genitourinarie.

Questo fattore di eccessiva reattività tissutale, che passa poi attraverso i concetti precedentemente espressi di possibili presenze batteriche in bassa carica a livello intracellulare, cioè di colonie batteriche persistenti, e la conseguente attivazione dell'interstizio, riporta, in ultima analisi, al fattore critico discriminante: cioè lo stato di funzione o disfunzione della barriera uroteliale uretrale e vescicale.

Considerazioni conclusive

Le infezioni urinarie ricorrenti sono correlate al microbiota intestinale e alla violazione della barriera intestinale.

Esiste un microbiota urinario, correlato al microbiota intestinale, le cui alterazioni sono implicate nelle cistiti batteriche e nelle condizioni subcliniche di pazienti sintomatiche con urinocolture negative, ma con segni di presenza batterica in bassa carica.

Le infezioni urinarie ricorrenti sono correlate anche alla violazione della barriera uroteliale vescicale.

Le infezioni urinarie ricorrenti si verificano quando il rapporto "host/aggressor" è sfavorevole all'host.

Strategie di trattamento

Risulta del tutto evidente che la strategia complessiva di cura delle cistiti ricorrenti nella donna debba tenere in considerazione ciascuno dei singoli fattori predisponenti e scatenanti sopradescritti e che si tratti, dunque, di una terapia multimodale e interdisciplinare.

Un atteggiamento "minimalista" di terapia isolata dei singoli fattori, ivi compresa la sola terapia antibatterica, non è garanzia di successo.

Intestino: alimentazione sana, movimento fisico regolare, ripristino dell'integrità della barriera intestinale, riduzione della disbiosi e promozione dell'eubiosi, regolarizzazione del transito, riduzione della trasmigrazione diretta dei batteri dall'intestino alla vescica.

Pelvi: ricerca di eventuali condizioni infiammatorie pelviche quali l'endometriosi, trattamento delle stasi.

Vescica: contrasto all'adesività batterica (D-mannosio, cranberry), dissolvimento dei biofilm (NAC: N-Acetilcisteina), ripristino del *coating* vescicale protettivo (acido ialuronico), impiego di una terapia antibatterica con dosaggi e di durata sufficiente a garantire la *clearance* vescicale.

Il ciclo completo di maturazione ed esfoliazione delle cellule uroteliali è di 90 giorni. Pertanto, il trattamento delle cistiti ricorrenti in cui sia ipotizzabile la formazione di biofilm e colonie batteriche intracellulari deve essere protratto per almeno 90 giorni, per dare tempo al turn-over stesso di svolgere un'azione di

clearance delle colonie batteriche intracellulari attraverso l'esfoliazione cellulare (*clearance* citologica vescicale).

Batteri: durante questi tre mesi è necessario esercitare una costante pressione battericida e/o batteriostatica sulle colonie batteriche che risalgono progressivamente in superficie.

Per tale scopo possono essere utilizzati antibatterici di sintesi e/o attivi vegetali con comprovata azione antibatterica.

Nel caso si utilizzino antibatterici di sintesi risulta indispensabile avere sia inizialmente, sia in corso d'opera, il costante riscontro di esami urine completi con sedimento e urinocoltura. Questo aiuta inizialmente nella scelta della molecola da utilizzare, e consente poi di monitorare l'eventuale comparsa di antibiotico-resistenze, compreso il temibile fenomeno ESBL pos + (Extended Spectrum Beta Lactamase). Nella maggior parte delle situazioni, ma soprattutto in presenza di batteri ESBL pos +, è consigliabile adottare una terapia di basso dosaggio assai prolungata nel tempo (3 mesi). Soprattutto in queste situazioni risulta vincente l'associazione fra antibatterici di sintesi e attivi vegetali ad azione battericida e/o batteriostatica, come gli oli essenziali contenenti i "tre grandi fenoli antibatterici" (eugenolo, timolo, carvacrolo), oppure l'aldeide cinnamica (cinnamaldeide) (Lee et al, 2017).

Bibliografia

- Hannan TJ, Totsika M, Mansfield KJ, Moore KH, Schembri MA, Hultgren SJ. Host-pathogen checkpoints and population bottlenecks in persistent and intracellular uropathogenic *Escherichia coli* bladder infection. *FEMS Microbiol Rev.* 2012 May;36(3):616-48. doi: 10.1111/j.1574-6976.2012.00339.x.
- Kenneally C, Murphy CP, Sleator RD, Culligan EP. The urinary microbiome and biological therapeutics: Novel therapies for urinary tract infections. *Microbiol Res.* 2022 Jun;259:127010. doi: 10.1016/j.micres.2022.127010. Epub 2022 Mar 20.
- Lee JH, Kim YG, Lee J. Carvacrol-rich oregano oil and thymol-rich thyme red oil inhibit biofilm formation and the virulence of uropathogenic *Escherichia coli*. *J Appl Microbiol.* 2017 Dec;123(6):1420-1428. doi: 10.1111/jam.13602. Epub 2017 Nov 2.
- Neugent ML, Hulyalkar NV, Nguyen VH, Zimmern PE, De Nisco NJ. Advances in Understanding the Human Urinary Microbiome and Its Potential Role in Urinary Tract Infection. *mBio.* 2020 Apr 28;11(2):e00218-20. doi: 10.1128/mBio.00218-20.

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 policistosi 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> |