

ADOLESCENTI, JUNK FOOD, DISBIOSI E POLICISTOSI OVARICA: QUALI LEGAMI

Alessandra Graziottin ¹, Marianna Donini ²

¹ 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

² Medico in Formazione Specialistica, Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia, Università di Verona

Introduzione

La sindrome da policistosi ovarica (PCOS) è la causa più frequente di infertilità femminile di tipo endocrino, ma le sue conseguenze a lungo termine coinvolgono l'intera salute della donna e si estendono ben oltre l'età fertile. È una sindrome caratterizzata da aumentata biosintesi di androgeni ovarici, anovulatorietà, infertilità e alterazioni nel metabolismo dei carboidrati. Sebbene le cause rimangano poco conosciute, sono stati identificati moltissimi fattori che contribuiscono allo squilibrio ormonale e metabolico che porta all'insorgenza della sindrome (Mukherjee et al, 2023).

L'ipotesi dei due colpi ("two hits") individua due grandi fattori: **genetici** (*first hit*) ed **epigenetici** (*second hit*), legati *in primis* agli stili di vita (Wang et al, 2022).

Le donne affette da PCOS hanno aumentata insulino-resistenza e iperandrogenismo. Aumenta pertanto la prevalenza di intolleranza glucidica, diabete mellito di tipo 2 e sindrome metabolica, con maggior rischio di sovrappeso e obesità. Il rischio di sviluppare un diabete mellito di tipo 2 è quattro volte superiore a quello della popolazione generale, in modo indipendente dall'obesità. Le alterazioni metaboliche sono più frequenti nelle pazienti giovani (Krentowska et al, 2021).

L'adolescenza costituisce un periodo di **massima vulnerabilità** alla comparsa della PCOS. Fattori predisponenti, precipitanti e di mantenimento possono aggregarsi, potenziando la penetranza e l'espressività dei geni che predispongono a questa sindrome. Anovulatorietà e irregolarità mestruali, iperandrogenismo con tutti i segni obiettivi correlati (acne, seborrea, ipertricosi, irtsutismo, alopecia), insulino-resistenza, sovrappeso/obesità, sindrome metabolica fino al diabete possono manifestarsi più precocemente, con maggiore aggressività clinica e gravità, quando fattori epigenetici, legati *in primis* a stili di vita e fattori ambientali, potenziano il ruolo dei fattori genetici predisponenti.

Per questo è essenziale aiutare le giovani donne a rischio di PCOS, o nelle prime fasi della sindrome, ad assumere stili di vita auto-protettivi e integratori che aiutino ad alleggerire il carico della patologia e delle sue complicanze.

Prevalenza

La PCOS è diagnosticata nell'8-13% delle donne, in base alla popolazione studiata e ai criteri diagnostici utilizzati. La prevalenza è maggiore nelle

adolescenti: se affette da PCOS, risultano avere valori maggiori di AMH, minori di FSH e maggiori di LH, rispetto ai controlli sani (Merino et al, 2017; Hart et al, 2010)

Criteri diagnostici

I criteri utilizzati per la diagnosi sono diventati nel tempo più accurati, consentendo di definire con maggiore precisione clinica i diversi gruppi di pazienti in base ai loro fenotipi (**Box 1**) (Sachdeva et al, 2019).

I documenti di consenso più rilevanti per la comprensione della PCOS, della sua fisiopatologia e dei criteri diagnostici più accurati includono:

- 1992 *National Institutes of Health* (NIH): oligo-anovularità cronica + iperandrogenismo biochimico o clinico + esclusione di altre patologie (tumori androgeno-secernenti, iperplasia surrenale congenita non classica) (Rosenfield et al, 2016);
- 2003 *Rotterdam Consensus*: due criteri fra oligo-anovularità cronica, iperandrogenismo biochimico o clinico, ovaio a morfologia policistica (12 o più follicoli tra 2 e 9 mm, oppure volume ovarico di almeno 10 cm³) (Rao e Bhide, 2020);
- 2008 *Androgen Excess and PCOS Society* (AES): iperandrogenismo biochimico o clinico + disfunzione ovarica (oligo-anovularità e/o morfologia ovarica policistica all'ecografia) + esclusione di altri eccessi androgenici o disordini ovulatori (Azziz et al, 2008);
- 2015 PedC (*Worldwide Pediatric Consensus*): riscontro di volume ovarico ecografico > 12 cm³ in almeno un ovaio. Utilizzabile soltanto nelle pazienti adolescenti (Merino et al, 2017).

I criteri di Rotterdam sono i criteri diagnostici meglio associati ai livelli di AMH.

Box 1. Fenotipi di PCOS

- Fenotipo A (PCOS classica): iperandrogenismo + disfunzione ovulatoria + ovaie policistiche. Maggiore rischio metabolico, maggiore accumulo di grasso bianco viscerale, maggiore insulino-resistenza.
- Fenotipo B (PCOS senza ovaie policistiche): iperandrogenismo + disfunzione ovulatoria.
- Fenotipo C (PCOS ovulatoria): iperandrogenismo + ovaie policistiche.
- Fenotipo D (PCOS non iperandrogenica): disfunzione ovulatoria + ovaie policistiche.

(Sachdeva et al, 2019)

Trasmissione transgenerazionale

Le figlie di madre affetta da PCOS hanno rischio ben 5 volte maggiore di sviluppare una PCOS (Mimouni et al, 2021). Hanno inoltre una maggiore distanza anogenitale e un aumentato rischio metabolico e androgenico: i livelli di testosterone materno sono predittivi della distanza anogenitale, ma al momento rimane sconosciuto il meccanismo con cui l'iperandrogenismo materno influenza lo sviluppo fetale (Barrett et al, 2018).

A metà della gestazione il **feto femmina** ha circa 6-7 milioni di follicoli ovarici, mentre alla nascita rimangono circa 2-3 milioni di follicoli primordiali. L'ormone LH stimola le cellule tecali a produrre androgeni, mentre l'ormone FSH media la conversione degli androgeni in estradiolo. Se l'FSH non è sufficiente, non si ottiene un quantitativo di estradiolo bastante a selezionare un follicolo dominante, e questo porta ad anovularietà cronica (Palma et al, 2012). L'ormone antimulleriano AMH, secreto dalle cellule della granulosa, è essenziale nel regolare questo equilibrio perché inibisce la transizione da follicoli primordiali a follicoli primari. Le strutture che esprimono enzimi steroidogenici sono la zona reticolare, le cellule della teca e la corteccia surrenalica (Almeida et al, 2018).

Interessante: i **figli maschi** di donne con PCOS sembrano avere un rischio significativamente aumentato di obesità, alterazioni dismetaboliche (in particolare dislipidemia, diabete di tipo 2 e complicanze cardiovascolari) e alopecia androgenetica, con dati sperimentali sugli animali che supportano questa declinazione, anche maschile, della PCOS (Risal et al, 2023).

Microbioma e PCOS

Il microbiota intestinale umano è un organo vitale essenziale al mantenimento della salute. Sebbene sia localizzato nel sistema gastro-intestinale, la sua importanza si estende ben oltre la regolazione del tubo digerente: la flora intestinale supporta la nutrizione dell'ospite, è implicata in vari meccanismi regolatori, partecipa alla costruzione dei lipidi e al metabolismo energetico; è inoltre modulatore chiave del sistema immunitario. È stato osservato un cross-talk essenziale fra la via di segnalazione che riduce i recettori dell'insulina e la trasduzione di un segnale che attiva un'infiammazione cronica di basso grado, potenzialmente molto distruttiva se persistente.

L'endotossiemia, una risposta infiammatoria persistente, gli acidi grassi a catena corta e il metabolismo degli acidi biliari sono stati collegati allo sviluppo di insulino-resistenza. Le donne con PCOS hanno un maggiore rischio di sviluppare insulino-resistenza a causa di vari meccanismi; pertanto, è cruciale studiare i profili di funzionalità batterica associati all'insorgenza e alla progressione della PCOS.

Numerosi studi hanno mostrato la relazione fra PCOS e cambiamenti nel microbioma intestinale (Zhao et al, 2020). Questi cambiamenti possono risultare in **un'alterata produzione di acidi grassi a catena corta**, che mette a rischio l'integrità della barriera intestinale, l'immunità e il metabolismo. Nel genere *Bacteroides*, le donne con PCOS hanno aumentata prevalenza di *Escherichia* e *Shigella*, e la composizione del restante microbiota è comparabile a quella delle donne obese del gruppo di controllo. Nelle donne con PCOS è stato dimostrato anche un aumento delle specie di *Prevotella*, e questo può essere causa di infiammazione nell'ospite in quanto vengono meno alcuni metaboliti antinfiammatori. Le pazienti presentano inoltre livelli inferiori di specie che incrementano l'immunità e l'assorbimento dei nutrienti, come lattobacilli e bifidobatteri.

Il microbiota intestinale sembra dunque mediare sia l'insulino-resistenza, sia un basso livello di infiammazione cronica sistematica. Questi influenzano il cam-

biamento negli ormoni sessuali e l'asse sistema nervoso centrale-intestino nelle donne con PCOS (Saad et al, 2016). La flora intestinale può influenzare anche l'espressione dei geni dell'ospite, contribuendo alla patogenesi della PCOS.

Junk food, disbiosi e rischio di PCOS

La qualità dell'alimentazione, con eccesso di zucchero e di grassi saturi fin dalla gravidanza della madre e poi dalla prima infanzia, il sovrappeso/obesità, la sedentarietà, peggiorati dall'uso di alcol già dall'adolescenza, possono costituire **fattori non solo di accelerazione nella comparsa della sindrome, ma anche di potenziamento della sua gravità e delle comorbilità associate** (Chudzicka-Strugala et al, 2022; Mujherjee et al, 2023).

In un'alimentazione sana e bilanciata l'introduzione di grassi, prevalentemente insaturi, dovrebbe essere compresa tra il 20% e il 35% delle calorie totali. Un'alimentazione con eccesso di **grassi saturi** (*high fat diet, HFD*), fra il 30 e il 75% delle calorie totali, di cui è più ricco il cosiddetto cibo spazzatura (*junk food*), può anticipare la PCOS e aggravarla drammaticamente, peggiorando sia la disbiosi intestinale, sia l'infiammazione e i dismetabolismi associati (Han et al, 2023).

Secondo uno studio recentissimo l'attività fisica, praticata con costanza e regolarità, può ridurre sia l'insulino-resistenza sia l'indice HOMA-IR (*homeostatic model assessment for insulin resistance*), più ancora della dieta, e potenziarne i benefici. Le autrici e gli autori hanno notato in particolare che l'attività fisica si associa a un più basso HOMA-IR e a una maggiore probabilità di valori normali in pazienti con PCOS (Jurczewska et al, 2023). Per inciso, un HOMA-IR < 1 indica una normale sensibilità all'insulina; un HOMA-IR > 1,9 indica insulino-resistenza precoce; un HOMA-IR > 2,9 indica insulino-resistenza significativa.

Già una **riduzione del 5% del peso corporeo**, con attività fisica e dieta, è sufficiente a migliorare sia il profilo endocrino e metabolico-plasmatico, sia a indurre ovulazione spontanea. Gli interventi volti a migliorare lo stile di vita costituiscono pertanto la prima linea di intervento per la PCOS.

Un approccio integrato multimodale dovrebbe considerare con attenzione anche lo **stato psico-emotivo** e la **qualità del sonno**, spesso molto disturbato in queste pazienti (Cowan et al, 2023). A sua volta, una scarsa qualità e quantità di sonno aumenta la difficoltà a controllare l'appetito e a svolgere attività fisica, diventando un problema maggiore nell'aderenza alle raccomandazioni sullo stile di vita.

Fra gli integratori, gli **inositol**i hanno la più solida evidenza nel trattamento della PCOS, con particolari benefici sul fronte della insulino-resistenza, ancor più se associati a stili di vita appropriati e costanti (Cowan et al, 2023). Il beneficio metabolico con inositol non è tuttavia presente in tutti i tipi di PCOS: è confermato nei biotipi A, B e C, mentre l'effetto sul gruppo D, non iperandrogenico, resta trascurabile. Ciò conferma l'importanza di un'accurata valutazione delle diverse tipologie di pazienti per una migliore ottimizzazione del protocollo di cura (Unfer et al, 2023).

I rischi metabolici associati a PCOS sono riassunti nel **Box 2**.

Box 2. Rischi metabolici nelle pazienti con PCOS

- **Insulinoresistenza.** È correlata all'alterazione del recettore per l'insulina, all'eccesso di androgeni ed è peggiorata da mediatori pro-infiammatori. A sua volta è causa di aumentata sensibilità surrenalica all'ACTH (*adrenocorticotropic hormone*), disfunzione endoteliale arteriosa, aumento dei livelli di testosterone e progesterone, e diminuita produzione di SHGB (*sex hormone binding globulin*), il che aumenta a sua volta la biodisponibilità degli androgeni (Ding et al, 2021).
- **Obesità.** L'alto livello di androgeni promuove la deposizione di acidi grassi nel tessuto adiposo e induce ovaie e surreni a un'ulteriore produzione di androgeni; inoltre impedisce la deposizione di grasso bruno, bloccando l'inizio della termogenesi e diminuendo la respirazione mitocondriale (Lerner et al, 2020). Le pazienti con PCOS hanno un'aumentata prevalenza di sovrappeso e obesità (dal 50 all'80%) e sviluppano alterata tolleranza glucidica, diabete mellito di tipo 2 e sindrome metabolica. L'obesità a sua volta altera i livelli di aromatasi e causa iperestrogenismo, diminuendo i livelli di FSH e aumentando quelli di LH: ciò peggiora l'iperandrogenismo e concorre all'insorgenza di irregolarità mestruali e anovularietà (Yang et al, 2021). Il *junk food*, con l'incremento dell'introduzione di acidi grassi saturi ad alto contenuto calorico e di zuccheri semplici, e la riduzione di fibre vegetali, contribuisce all'obesità, alla disbiosi intestinale, e allo stato infiammatorio tipico della PCOS e dell'insulino-resistenza.
- **Infiammazione cronica.** PCOS e obesità favoriscono il rilascio di citochine proinfiammatorie quali TNF α , IL-6, IL-8, IL-18 e PCR da parte di ovociti, cellule follicolari e leucociti, oltre che del microbiota intestinale e della parete dell'intestino infiammata. L'infiammazione aggrava le condizioni concomitanti alla PCOS, come obesità, diabete e insulino-resistenza (Niu et al, 2017).
- **Steatosi epatica non alcolica.** Le pazienti con PCOS hanno un'aumentata incidenza di NAFLD (*non-alcoholic fatty liver disease*) e una maggiore gravità di questa quando si presenta. Il meccanismo metabolico di insorgenza di NAFLD nella PCOS non risulta ancora chiarito (Macut et al, 2017).
- **Malattie cardiovascolari.** La PCOS ne aumenta il rischio a causa dell'alterazione del metabolismo lipidico e glucidico, che porta a danno vascolare e ipertensione. Oltre a essere aumentato, il rischio cardiovascolare si presenta in più giovane età nelle pazienti con PCOS rispetto alla popolazione generale (Scicchitano et al, 2012). Il principale fattore predittivo di malattia cardiovascolare è risultato essere l'assetto lipidico, con aumento sierico di LDL, VLDL e trigliceridi, e diminuzione di HDL (Osibogun et al, 2020).

Disbiosi intestinale nella PCOS

Un'alimentazione ricca di grassi saturi e zuccheri semplici, e povera di fibre, è il primo fattore di disbiosi intestinale, che può essere accentuata da fattori genetici che aumentano la vulnerabilità a dismetabolismi complessi. In studi animali, inoltre, l'**iperandrogenismo ha mostrato di modificare il microbiota intestinale in modo dieta-indipendente** (Kelley et al, 2016). Il testosterone e altri fattori metabolici correlano positivamente con la presenza di *Streptococcus*, *Escherichia*, *Shigella* e *Bacteroides*, mentre la grelina è correlata negativamente con *Escherichia*, *Bacteroides*, *Shigella*, *Streptococcus* e *Akkermansia*. Quando si riduce l'*Akkermansia*, aumentano i batteri produttori di lipopolisaccaridi (LPS), fortemente pro-infiammatori (Liu R et al, 2017).

Questa disbiosi altera la permeabilità della barriera intestinale tramite la produzione di LPS e ROS, specie reattive dell'ossigeno (Chu et al, 2020; Thackray 2019). La disbiosi è peraltro più frequente in pazienti affette da PCOS e sovrappeso, mentre nelle pazienti PCOS normopeso il microbiota è comparabile con quello della popolazione generale per ricchezza e diversità (Mammadova et al, 2021).

Disbiosi vaginale nella PCOS

La disbiosi intestinale può aumentare la probabilità di disbiosi vaginale, data la stretta interdipendenza dei microbiota di organi differenti e il ruolo principale del microbiota intestinale nel governare le popolazioni degli altri microbiota, con meccanismi che solo ora cominciano a essere decifrati. Nelle pazienti con PCOS è stato trovato un aumento di *Chlamydia trachomatis*, *Prevotella*, *Mycoplasma*, *Gardnerella vaginalis*, e una diminuzione di *Lactobacillus species* (il che porta a un innalzamento del pH) (Tu et al, 2020). Sono state dimostrate associazioni fra una diminuzione di *Lactobacillus species* e travaglio pre-termine, infertilità, vaginosi, aborto e altri outcome sfavorevoli in gravidanza (Al-Memar et al, 2020).

Le vaginosi batteriche possono essere difficili da trattare perché le pazienti hanno un pH vaginale aumentato e sono più prone a infezioni da *Prevotella*. Uno studio ha riscontrato un'alta prevalenza di *Mycoplasma*, tanto da rendere ipotizzabile il suo utilizzo come biomarker nello screening della PCOS (Hong et al, 2020). C'è una stretta correlazione tra livelli di FSH, estrogeni e flora vaginale: all'aumentare dell'FSH aumentano i *Lactobacillus*, mentre al diminuire dell'FSH aumentano i batteri anaerobi e anaerobi facoltativi.

Ipotesi DOGMA (Dysbiosis Of Gut Microbiota)

Si tratta di un'ipotesi eziologica presentata nel 2012 da Tremellen e collaboratori (Tremellen et al, 2012). Si articola in tre fasi:

1. una **dieta errata** (per esempio a base di *junk food* e a basso contenuto di fibre) provoca uno squilibrio della flora batterica (disbiosi), con sovrappeso o obesità. La **disbiosi** danneggia gli enterociti, le cellule intestinali epiteliali, lede le giunzioni strette (*tight junctions*) che consentono agli enterociti di comportarsi da frontiera dinamica selettiva, aumenta l'infiammazione di parete e la **permeabilità della mucosa** fino alla cosiddetta sindrome dell'intestino che perde (*leaky gut syndrome*);

2. l'attivazione del sistema immunitario blocca la funzione dei recettori insulinici a causa della presenza di lipopolisaccaridi nell'intestino, **provocando e peggiorando l'insulino-resistenza**;
3. l'insulino-resistenza induce **l'aumento del testosterone** prodotto A) dalle cellule di Leydig contenute nell'ilo ovarico e B) dagli adipociti in caso di sovrappeso/obesità, interferendo con la crescita follicolare.

Disbiosi, leaky gut syndrome e insulino-resistenza

Le modificazioni del microbiota nelle donne con PCOS non sono ancora state ben comprese del tutto. I risultati degli studi non sono a oggi univoci.

Alcuni studi hanno dimostrato nelle pazienti con PCOS livelli sierici aumentati di dimetilamina, indicativi di un'intensa attività microbica intestinale (Sun et al, 2012). È stato confermato che, aumentando la permeabilità intestinale, il microbiota intestinale è coinvolto nell'insulino-resistenza e nelle alterazioni mestruali nelle pazienti con PCOS.

L'alterazione del microbiota non causa soltanto insulino-resistenza, ma interferisce anche con i livelli di **peptide YY (PYY)** e di **grelina**, incrementando il rischio di aumento del BMI (Lin et al, 2015). La ridotta biosintesi di acidi grassi a catena corta (molecole come acetato, butirrato e propionato) porta a una ridotta produzione di ormoni intestinali come grelina, PYY e **glucagon-like peptide 1 (GLP1)**, che influenzano il rilascio di gonadotropine: questo potrebbe alterare l'equilibrio dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio secondo un meccanismo in via di definizione (Cardoso et al, 2015).

Le modificazioni del microbiota presenti nella PCOS e nelle disbiosi associate:

- aggravano la disfunzione ovarica;
- alterano le funzioni metaboliche;
- esacerbano l'infiammazione a carico della parete intestinale, compromettendone la capacità di assolvere con efficacia alla funzione di frontiera dinamica e selettiva;
- peggiorano la stessa disbiosa, con ripercussioni a livello metabolico, immunitario ed epatico (**Tavella 1**).

Microbiota intestinale e ormoni sessuali

L'iperandrogenismo modifica la struttura del microbiota, alterando la permeabilità intestinale e stimolando il processo dell'insulino-resistenza. In più, la secrezione di androgeni può aumentare la lisi del tessuto adiposo viscerale con un aumento di acidi grassi, aggravando i livelli di insulino-resistenza e favorendo l'insorgenza e lo sviluppo della PCOS (Li et al, 2019).

Meccanismo di permeabilizzazione intestinale

I cambiamenti nel microbiota intestinale possono portare a una diminuita efficienza della barriera intestinale, con un aumento della sua permeabilità. In questa condizione, i batteri Gram-negativi possono rilasciare lipopolisaccaridi (LPS) di parete, causando endotossiemia. Quando gli LPS si legano ai recettori, vengono rilasciate citochine pro-infiammatorie e si attiva la via del fattore nucleare kappa B (NF- κ B) (Liu T et al, 2017): questa attività infiammatoria risulta in elevati livelli di TNF α e IL-6 sia a livello sierico che nel liquido follicola-

Tabella 1

Microrganismo	Modificazione in PCOS	Cambiamenti	Bibliografia
<i>Escherichia e Shigella</i>	Aumenta	Alterata produzione di acidi grassi a catena corta → alterata barriera intestinale, riduzione delle difese immunitarie, danno metabolico	Liu R et al, 2017
Lattobacilli e Bifidobatteri	Diminuiscono	Promuovono l'assorbimento dei nutrienti e supportano l'immunità	Zhao et al, 2020
<i>Bacteroides vulgatus</i>	Aumenta	Ridotti livelli di acido glicodeossicolico e taurooursodeossicolico → aumento di IL-22 → alterazioni nel metabolismo della bile, infertilità e danno ovarico da flogosi	Qi et al, 2019
<i>Prevotella</i>	Dubbio: in alcuni studi aumenta, in altri diminuisce	Perdita di metaboliti antinfiammatori, effetto proinfiammatorio dannoso per l'ospite	Ley 2016 Zeng et al, 2019

re (Cardoso et al, 2015). L'infiammazione ovarica causa insulino-resistenza che aumenta i livelli di LH, ma le ovaie rispondono poco alla stimolazione a causa dell'infiammazione, e conseguentemente si alzano i livelli di testosterone e androgeni. L'alta concentrazione di androgeni promuove l'insulino-resistenza, che favorisce un'obesità centrale con accumulo adiposo a livello viscerale (Dumesic et al, 2016).

I metaboliti che contribuiscono allo sviluppo della PCOS

La genesi della PCOS è multifattoriale. I metaboliti che concorrono al suo insorgere e alla sua progressione includono:

- **acidi biliari:** sono derivati dal colesterolo e sono metabolizzati dai batteri intestinali, che regolano anche il recettore della vitamina D e il recettore farnesoide X (FXR). Tramite la metabolizzazione degli acidi biliari i batteri intestinali vanno a interferire con il metabolismo lipidico e glucidico. Alcuni acidi biliari legano i recettori accoppiati a proteine G TGR5 e FXR, stimolando la secrezione di GLP-1: questo potrebbe avere in futuro valore terapeutico (Pathak et al, 2018);
- **acidi grassi a catena corta (*short-chain fatty acid, SCFA*):** acidi carbossilici lineari come acetato, butirato e propionato. Sono derivati dal cibo grazie alle interazioni fra i batteri intestinali e la fibra alimentare (carente se l'alimentazione è squilibrata e quando si abusa di junk food). Nelle pazienti con PCOS ci sono bassi livelli di *Akkermansia*, *Blautia* e *Roseburia*, batteri che biosintetizzano acidi grassi a catena corta: di conseguenza ci sono livelli ridotti di SCFA. Gli SCFA agiscono a livello delle cellule beta del pancreas e regolano il rilascio di ormoni come grelina, PYY e GLP1 (*glucagon-like*

peptide 1), ovvero ormoni che regolano la sensibilità all’insulina e la sazietà (Murugesan et al, 2018);

- **ceramidi:** sono aumentate sia nelle pazienti con disbiosi intestinale che nelle pazienti con PCOS e obesità. Alcuni microrganismi, come i *Bacteroidetes*, aumentano la produzione di ceramidi e sfingolipina: c’è correlazione fra questa disbiosi e un alterato metabolismo glucidico (Kayser et al, 2019);
- **trimetilamina-N-ossido (TMAO):** derivati dal metabolismo di carnitina e colina vengono metabolizzate dai batteri intestinali. Livelli aumentati di TMAO sono correlati a malattie cardiovascolari, insulino-resistenza e diabete mellito di tipo 2. Nelle pazienti con PCOS sono stati trovati valori di TMAO e dei suoi metaboliti più elevati che nella popolazione sana: questo potrebbe essere alla base dell’aumentato rischio cardiovascolare, dato il suo impatto pro-aterosclerotico e metabolico (Annunziata et al, 2021).

Conclusioni

L’adolescenza rappresenta un periodo di particolare vulnerabilità per lo sviluppo e la progressione della PCOS, perché fattori epigenetici, correlati allo stile di vita, possono aumentare la penetranza e l’espressività dei geni che predispongono alla PCOS stessa.

Scelte alimentari con cibo spazzatura (*junk food*), ad alto contenuto di acidi grassi e zuccheri semplici, e povero di fibre, possono contribuire all’aumento di peso, peggiorando sovrappeso e obesità; aumentare la disbiosi intestinale e l’infiammazione della parete intestinale, con peggioramento dell’infiammazione loco-regionale e sistemica; peggiorare l’insulino-resistenza e l’iperandrogenemia.

La modificazione costante e consistente degli stili di vita, con grande attenzione all’attività fisica, a migliori scelte alimentari, alla qualità e alla quantità di sonno, e al miglioramento dello stato emotivo, anche attraverso un qualificato aiuto psicologico, possono ottimizzare il quadro clinico, migliorando non solo la fertilità ma anche il progetto di longevità e benessere in luminosa salute.

Bibliografia

- Al-Memar M, Bobdiwala S, Fourie H, Mannino R, Lee YS, Smith A, Marchesi JR, Timmerman D, Bourne T, Bennett PR, MacIntyre DA. The association between vaginal bacterial composition and miscarriage: a nested case-control study. BJOG. 2020 Jan;127(2):264-274. doi: 10.1111/1471-0528.15972. Epub 2019 Oct 31. PMID: 31573753; PMCID: PMC697265.
- Almeida FRCL, Costermans NGJ, Soede NM, Bunschoten A, Keijer J, Kemp B, Teerds KJ. Presence of anti-Müllerian hormone (AMH) during follicular development in the porcine ovary. PLoS One. 2018 Jul 31;13(7):e0197894. doi: 10.1371/journal.pone.0197894. PMID: 30063719; PMCID: PMC6067700.
- Annunziata G, Ciampaglia R, Capò X, Guerra F, Sureda A, Tenore GC, Novellino E. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular risk. Could trimethylamine N-oxide (TMAO) be a major player? A potential upgrade forward in the DOGMA theory. Biomed Pharmacother. 2021 Nov;143:112171. doi: 10.1016/j.bioph.2021.112171. Epub 2021 Sep 15. PMID: 34536755.
- Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchell SF; Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess and PCOS Society. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. Fertil Steril. 2009 Feb;91(2):456-88. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.06.035. Epub 2008 Oct 23.
- Barrett ES, Hoeger KM, Sathyaranayana S, Abbott DH, Redmon JB, Nguyen RHN, Swan SH. Anogenital distance in newborn daughters of women with polycystic ovary syndrome indicates fetal testosterone exposure. J Dev Orig

- Health Dis. 2018 Jun;9(3):307-314. doi: 10.1017/S2040174417001118. Epub 2018 Jan 9. PMID: 29310733; PMCID: PMC5997496.
- Cardoso NS, Ribeiro VB, Dutra SGV, Ferriani RA, Gastaldi AC, Araújo JE, Souza HCD. Polycystic ovary syndrome associated with increased adiposity interferes with serum levels of TNF-alpha and IL-6 differently from leptin and adiponectin. Arch Endocrinol Metab. 2020 Feb;64(1):4-10. doi: 10.20945/2359-3997000000197. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32187268.
 - Chu W, Han Q, Xu J, Wang J, Sun Y, Li W, Chen ZJ, Du Y. Metagenomic analysis identified microbiome alterations and pathological association between intestinal microbiota and polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2020 Jun;113(6):1286-1298.e4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.01.027. PMID: 32482258.
 - Chudzicka-Strugala I, Gołębiewska I, Banaszewska B, Brudecki G, Zwózdzia B. The Role of Individually Selected Diets in Obese Women with PCOS – A Review. Nutrients. 2022 Oct 28;14(21):4555. doi: 10.3390/nu14214555. PMID: 36364814; PMCID: PMC9656326.
 - Cowan S, Lim S, Alycia C, Pirotta S, Thomson R, Gibson-Helm M, Blackmore R, Naderpoor N, Bennett C, Ee C, Rao V, Mousa A, Alesi S, Moran L. Lifestyle management in polycystic ovary syndrome – beyond diet and physical activity. BMC Endocr Disord. 2023 Jan 16;23(1):14. doi: 10.1186/s12902-022-01208-y. PMID: 36647089; PMCID: PMC9841505.
 - Ding H, Zhang J, Zhang F, Zhang S, Chen X, Liang W, Xie Q. Resistance to the Insulin and Elevated Level of Androgen: A Major Cause of Polycystic Ovary Syndrome. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Oct 20;12:741764. doi: 10.3389/fendo.2021.741764. PMID: 34745009; PMCID: PMC8564180.
 - Dumesic DA, Akopians AL, Madrigal VK, Ramirez E, Margolis DJ, Sarma MK, Thomas AM, Grogan TR, Haykal R, Schooler TA, Okeya BL, Abbott DH, Chazenbalk GD. Hyperandrogenism Accompanies Increased Intra-Abdominal Fat Storage in Normal Weight Polycystic Ovary Syndrome Women. J Clin Endocrinol Metab. 2016 Nov;101(11):4178-4188. doi: 10.1210/jc.2016-2586. Epub 2016 Aug 29. PMID: 27571186; PMCID: PMC5095243.
 - Han Y, Wu H, Sun S, Zhao R, Deng Y, Zeng S, Chen J. Effect of High Fat Diet on Disease Development of Polycystic Ovary Syndrome and Lifestyle Intervention Strategies. Nutrients. 2023 May 8;15(9):2230. doi: 10.3390/nu15092230. PMID: 37432488; PMCID: PMC10180647.
 - Hart R, Doherty DA, Norman RJ, Franks S, Dickinson JE, Hickey M, Sloboda DM. Serum antimüllerian hormone (AMH) levels are elevated in adolescent girls with polycystic ovaries and the polycystic ovarian syndrome (PCOS). Fertil Steril. 2010 Aug;94(3):1118-21. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.11.002. Epub 2010 Jan 8. PMID: 20060112.
 - Hong X, Qin P, Huang K, Ding X, Ma J, Xuan Y, Zhu X, Peng D, Wang B. Association between polycystic ovary syndrome and the vaginal microbiome: A case-control study. Clin Endocrinol (Oxf). 2020 Jul;93(1):52-60. doi: 10.1111/cen.14198. Epub 2020 May 7. PMID: 32311120.
 - Jurczewska J, Ostrowska J, Chełchowska M, Panczyk M, Rudnicka E, Kucharski M, Smolarszyk R, Szostak-Węgierek D. Physical Activity, Rather Than Diet, Is Linked to Lower Insulin Resistance in PCOS Women-A Case-Control Study. Nutrients. 2023 Apr 27;15(9):2111. doi: 10.3390/nu15092111. PMID: 37432289; PMCID: PMC10180891.
 - Kayser BD, Prifti E, Lhomme M, Belda E, Dao MC, Aron-Wisnewsky J; MICRO-Obes Consortium; Kontush A, Zucker JD, Rizkalla SW, Dugail I, Clément K. Elevated serum ceramides are linked with obesity-associated gut dysbiosis and impaired glucose metabolism. Metabolomics. 2019 Oct 11;15(11):140. doi: 10.1007/s11306-019-1596-0. PMID: 31605240; PMCID: PMC7165363.
 - Kelley ST, Skarla DV, Rivera AJ, Thackray VG. The Gut Microbiome Is Altered in a Letrozole-Induced Mouse Model of Polycystic Ovary Syndrome. PLoS One. 2016 Jan 5;11(1):e0146509. doi: 10.1371/journal.pone.0146509. PMID: 26731268; PMCID: PMC4701222.
 - Krentowska A, Łebkowska A, Jacewicz-Świecka M, Hryniewicka J, Leśniewska M, Adamska A, Kowalska I. Metabolic syndrome and the risk of cardiovascular complications in young patients with different phenotypes of polycystic ovary syndrome. Endocrine. 2021 May;72(2):400-410. doi: 10.1007/s12020-020-02596-8. Epub 2021 Jan 13. PMID: 33442790.
 - Lerner A, Kewada D, Ahmed A, Hardy K, Christian M, Franks S. Androgen Reduces Mitochondrial Respiration in Mouse Brown Adipocytes: A Model for Disordered Energy Balance in Polycystic Ovary Syndrome. Int J Mol Sci. 2020 Dec 29;22(1):243. doi: 10.3390/ijms22010243. PMID: 33383677; PMCID: PMC7796281.
 - Ley RE. Gut microbiota in 2015: Prevotella in the gut: choose carefully. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2016 Feb;13(2):69-70. doi: 10.1038/nrgastro.2016.4. PMID: 26828918.
 - Li Y, Chen C, Ma Y, Xiao J, Luo G, Li Y, Wu D. Multi-system reproductive metabolic disorder: significance for the pathogenesis and therapy of polycystic ovary syndrome (PCOS). Life Sci. 2019 Jul 1;228:167-175. doi: 10.1016/j.lfs.2019.04.046. Epub 2019 Apr 25. PMID: 31029778.
 - Lin T, Li S, Xu H, Zhou H, Feng R, Liu W, Sun Y, Ma J. Gastrointestinal hormone secretion in women with polycystic ovary syndrome: an observational study. Hum Reprod. 2015 Nov;30(11):2639-44. doi: 10.1093/humrep/dev231. Epub 2015 Sep 15. PMID: 26373789.
 - Liu R, Zhang C, Shi Y, Zhang F, Li L, Wang X, Ling Y, Fu H, Dong W, Shen J, Reeves A, Greenberg AS, Zhao L, Peng Y, Ding

- X. Dysbiosis of Gut Microbiota Associated with Clinical Parameters in Polycystic Ovary Syndrome. *Front Microbiol.* 2017 Feb 28;8:324. doi: 10.3389/fmicb.2017.00324. PMID: 28293234; PMCID: PMC5328957.
- Liu T, Zhang L, Joo D, Sun SC. NF- κ B signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther.* 2017;2:17023. doi: 10.1038/sigtrans.2017.23. Epub 2017 Jul 14. PMID: 29158945; PMCID: PMC5661633.
 - Macut D, Božić-Antić I, Bjekić-Macut J, Tziomalos K. Management of endocrine disease: Polycystic ovary syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Endocrinol.* 2017 Sep;177(3):R145-R158. doi: 10.1530/EJE-16-1063. PMID: 28694246.
 - Mammadova G, Ozkul C, Yilmaz Isikan S, Acikgoz A, Yildiz BO. Characterization of gut microbiota in polycystic ovary syndrome: Findings from a lean population. *Eur J Clin Invest.* 2021 Apr;51(4):e13417. doi: 10.1111/eci.13417. Epub 2020 Oct 14. PMID: 32991745.
 - Merino PM, Villaruel C, Jesam C, López P, Codner E. New Diagnostic Criteria of Polycystic Ovarian Morphology for Adolescents: Impact on Prevalence and Hormonal Profile. *Horm Res Paediatr.* 2017;88(6):401-407. doi: 10.1159/000481532. Epub 2017 Oct 19. PMID: 29049986.
 - Mimouni NEH, Paiva I, Barbotin AL, Timzoura FE, Plassard D, Le Gras S, Ternier G, Pigny P, Catteau-Jonard S, Simon V, Prevot V, Boutillier AL, Giacobini P. Polycystic ovary syndrome is transmitted via a transgenerational epigenetic process. *Cell Metab.* 2021 Mar 2;33(3):513-530.e8. doi: 10.1016/j.cmet.2021.01.004. Epub 2021 Feb 3. PMID: 33539777; PMCID: PMC7928942.
 - Mukherjee AG, Wanjari UR, Kannampuzha S, Murali R, Namachivayam A, Ganesan R, Dey A, Babu A, Renu K, Vellingiri B, Ramanathan G, Priya Doss C G, Elsherbiny N, Elsherbini AM, Alsamman AM, Zayed H, Gopalakrishnan AV. The Implication of Mechanistic Approaches and the Role of the Microbiome in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Review. *Metabolites.* 2023 Jan 14;13(1):129. doi: 10.3390/metabo13010129. PMID: 36677054; PMCID: PMC9863528.
 - Murugesan S, Nirmalkar K, Hoyo-Vadillo C, García-Espitia M, Ramírez-Sánchez D, García-Mena J. Gut microbiome production of short-chain fatty acids and obesity in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018 Apr;37(4):621-625. doi: 10.1007/s10096-017-3143-0. Epub 2017 Dec 2. PMID: 29196878.
 - Niu Z, Ye Y, Xia L, Feng Y, Zhang A. Follicular fluid cytokine composition and oocyte quality of polycystic ovary syndrome patients with metabolic syndrome undergoing in vitro fertilization. *Cytokine.* 2017 Mar;91:180-186. doi: 10.1016/j.cyto.2016.12.020. Epub 2017 Jan 9. PMID: 28082237.
 - Osibogun O, Ogunmoroti O, Michos ED. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: Opportunities for cardiovascular disease prevention. *Trends Cardiovasc Med.* 2020 Oct;30(7):399-404. doi: 10.1016/j.tcm.2019.08.010. Epub 2019 Sep 4. PMID: 31519403.
 - Palma GA, Argañaraz ME, Barrera AD, Rodler D, Mutto Á, Sinowatz F. Biology and biotechnology of follicle development. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012:938138. doi: 10.1100/2012/938138. Epub 2012 May 22. PMID: 22666170; PMCID: PMC3366219.
 - Pathak P, Xie C, Nichols RG, Ferrell JM, Boehme S, Krausz KW, Patterson AD, Gonzalez FJ, Chiang JYL. Intestine farnesoid X receptor agonist and the gut microbiota activate G-protein bile acid receptor-1 signaling to improve metabolism. *Hepatology.* 2018 Oct;68(4):1574-1588. doi: 10.1002/hep.29857. Epub 2018 May 21. PMID: 29486523; PMCID: PMC6111007.
 - Qi X, Yun C, Sun L, Xia J, Wu Q, Wang Y, Wang L, Zhang Y, Liang X, Wang L, Gonzalez FJ, Patterson AD, Liu H, Mu L, Zhou Z, Zhao Y, Li R, Liu P, Zhong C, Pang Y, Jiang C, Qiao J. Gut microbiota-bile acid-interleukin-22 axis orchestrates polycystic ovary syndrome. *Nat Med.* 2019 Aug;25(8):1225-1233. doi: 10.1038/s41591-019-0509-0. Epub 2019 Jul 22. Erratum in: *Nat Med.* 2019 Sep;25(9):1459. PMID: 31332392; PMCID: PMC7376369.
 - Rao P, Bhide P. Controversies in the diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Ther Adv Reprod Health.* 2020 Jun 29;14:2633494120913032. doi: 10.1177/2633494120913032. PMID: 32656532; PMCID: PMC7328349.
 - Ridal S, Li C, Luo Q, Fornes R, Lu H, Eriksson G, Manti M, Ohlsson C, Lindgren E, Crisosto N, Maliqueo M, Echiburú B, Recabarren S, Petermann TS, Benrick A, Brusselaers N, Qiao J, Deng Q, Stener-Victorin E. Transgenerational transmission of reproductive and metabolic dysfunction in the male progeny of polycystic ovary syndrome. *Cell Rep Med.* 2023 May 16;4(5):101035. doi: 10.1016/j.xcrm.2023.101035. Epub 2023 May 5. PMID: 37148878; PMCID: PMC10213875.
 - Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocr Rev.* 2016 Oct;37(5):467-520. doi: 10.1210/er.2015-1104. Epub 2016 Jul 26. PMID: 27459230; PMCID: PMC5045492.
 - Saad MJ, Santos A, Prada PO. Linking Gut Microbiota and Inflammation to Obesity and Insulin Resistance. *Physiology (Bethesda).* 2016 Jul;31(4):283-93. doi: 10.1152/physiol.00041.2015. PMID: 27252163.
 - Sachdeva G, Gainerd S, Suri V, Sachdeva N, Chopra S. Comparison of the Different PCOS Phenotypes Based on Clinical Metabolic, and Hormonal Profile, and their Response to Clomiphene. *Indian J Endocrinol Metab.* 2019 May-Jun;23(3):326-331. doi: 10.4103/ijem.IJEM_30_19. PMID: 31641635; PMCID: PMC6683693.
 - Scicchitano P, Dentamaro I, Carbonara R, Bulzis G, Dachille A, Caputo P, Riccardi R, Locorotondo M, Mandurino C,

- Ciccone MM. Cardiovascular Risk in Women With PCOS. *Int J Endocrinol Metab*. 2012 Fall;10(4):611-8. doi: 10.5812/ijem.4020. Epub 2012 Sep 30. PMID: 23843832; PMCID: PMC3693634.
- Sun L, Hu W, Liu Q, Hao Q, Sun B, Zhang Q, Mao S, Qiao J, Yan X. Metabonomics reveals plasma metabolic changes and inflammatory marker in polycystic ovary syndrome patients. *J Proteome Res*. 2012 May 4;11(5):2937-46. doi: 10.1021/pr3000317. Epub 2012 Apr 13. PMID: 22428626.
 - Thackray VG. Sex, Microbes, and Polycystic Ovary Syndrome. *Trends Endocrinol Metab*. 2019 Jan;30(1):54-65. doi: 10.1016/j.tem.2018.11.001. Epub 2018 Nov 29. PMID: 30503354; PMCID: PMC6309599.
 - Tremellen K, Pearce K. Dysbiosis of Gut Microbiota (DOGMA) – a novel theory for the development of Polycystic Ovarian Syndrome. *Med Hypotheses*. 2012 Jul;79(1):104-12. doi: 10.1016/j.mehy.2012.04.016. Epub 2012 Apr 27. PMID: 22543078.
 - Tu Y, Zheng G, Ding G, Wu Y, Xi J, Ge Y, Gu H, Wang Y, Sheng J, Liu X, Jin L, Huang H. Comparative Analysis of Lower Genital Tract Microbiome Between PCOS and Healthy Women. *Front Physiol*. 2020 Sep 8;11:1108. doi: 10.3389/fphys.2020.01108. Erratum in: *Front Physiol*. 2021 Jan 18;11:635088. PMID: 33013474; PMCID: PMC7506141.
 - Unfer V, Russo M, Aragona C, Bilotta G, Montanino Oliva M, Bizzarri M. Treatment with Myo-Inositol Does Not Improve the Clinical Features in All PCOS Phenotypes. *Biomedicines*. 2023 Jun 19;11(6):1759. doi: 10.3390/biomedicines11061759. PMID: 37371854; PMCID: PMC10296526.
 - Wang Y, Leung P, Li R, Wu Y, Huang H. Editorial: Polycystic ovary syndrome (PCOS): Mechanism and management. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Oct 7;13:1030353. doi: 10.3389/fendo.2022.1030353. PMID: 36277701; PMCID: PMC9585504.
 - Yang PK, Chou CH, Huang CC, Wen WF, Chen HF, Shun CT, Ho HN, Chen MJ. Obesity alters ovarian folliculogenesis through disrupted angiogenesis from increased IL-10 production. *Mol Metab*. 2021 Jul;49:101189. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101189. Epub 2021 Feb 13. PMID: 33592337; PMCID: PMC7933796.
 - Zeng B, Lai Z, Sun L, Zhang Z, Yang J, Li Z, Lin J, Zhang Z. Structural and functional profiles of the gut microbial community in polycystic ovary syndrome with insulin resistance (IR-PCOS): a pilot study. *Res Microbiol*. 2019 Jan-Feb;170(1):43-52. doi: 10.1016/j.resmic.2018.09.002. Epub 2018 Oct 4. PMID: 30292647.
 - Zhao X, Jiang Y, Xi H, Chen L, Feng X. Exploration of the Relationship Between Gut Microbiota and Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): a Review. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2020 Feb;80(2):161-171. doi: 10.1055/a-1081-2036. Epub 2020 Feb 21. PMID: 32109968; PMCID: PMC7035130.

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

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 contraccuzione 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 contraccuzione 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'ospermifene 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 sistemicci 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

I N D I C E

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

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

APPROFONDIMENTI DI FARMACOLOGIA

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