

INTESTINO, MICROBIOTA E CERVELLO VISCERALE: LA PRIMA REGIA DEL DOLORE

Vincenzo Stanghellini

Professore Ordinario di Medicina Interna, Direttore UO Medicina Interna
Dipartimento di Malattie dell'Apparato Digerente, IRCCS, Policlinico S. Orsola, Bologna

Sei-sette metri di lunghezza per 200-300 m² di estensione di superficie mucosa: di gran lunga la più grande interfaccia fra il nostro corpo e l'ambiente esterno, costituita da uno strato di cellule cilindriche monostratificate (!!!) tanto fragile, ma tanto sofisticato da selezionare i nutrienti che devono essere assorbiti da altre componenti dalle quali il corpo si deve difendere.

Subito sotto questa fragile e sofisticatissima barriera si trovano:

- 1) il più grande **sistema immunitario** del nostro corpo;
- 2) il più grande **sistema endocrino** del nostro corpo;
- 3) il **secondo cervello**: un vero e proprio cervello capace di organizzare e determinare funzioni vitali e addirittura di provare emozioni (sistema nervoso enterico o ENS o *little brain*), secondo in questo solo all'encefalo (sistema nervoso centrale o CNS o *big brain*), ma primo da un punto di vista filogenetico (il *little brain* può vivere e prosperare senza il *big brain*, ma non viceversa) (Furness and Stebbing, 2018).

Stiamo naturalmente parlando del nostro **intestino**. Questi dati sarebbero sufficienti per comprendere perché buona parte dei fattori di salute e malattia psicofisica, e certamente di infiammazione e di stimoli dolorosi, trovano la loro origine a livello intestinale. Se ciò non bastasse è necessario ricordare anche che il corpo umano è fatto solo al 5% di **cellule eucariotiche** e per il restante 95% da **procarioni** e che, nella maggior parte dei casi, questi ultimi "albergano" nel nostro intestino.

La ricerca in questi settori è letteralmente esplosa negli ultimi anni e prove inconfutabili confermano **la centralità dell'intestino e dei suoi contenuti** (dieta e microbiota) nel determinismo dei principali meccanismi di patologia in generale e di infiammazione in particolare.

Il dolore viscerale

Il *little brain* o ENS, da *Enteric Nervous System*, è organizzato nel plesso sottomucoso di Meissner e in quello muscolare di Auerbach, ed è in larga parte autonomo rispetto al *big brain*, col quale è peraltro connesso attraverso i sistemi nervosi autonomi simpatico e parasimpatico che permettono un **fitto scambio di informazioni**. Quale dei due cervelli prevalga è difficile sapere, dal momento che:

- entrambi sono indispensabili per la sopravvivenza;
- i messaggi che dalla periferia vanno al cervello sono 8-9 volte più numerosi di quelli che compiono il percorso contrario.

Nonostante la maggior parte delle informazioni provenienti dalla periferia (i visceri in questo caso) non giunga fortunatamente mai alla percezione corticale, esse influenzano profondamente in funzionamento delle aree subcorticali del *big brain*.

Sintomi viscerali compaiono in seguito a due meccanismi a volte coincidenti:

- 1) **abnorme stimolazione** indotta da condizioni patologiche a carico dei chemio- o mecano-ettori posti sui nervi sensitivi del *little brain* e da questi trasmessi tramite le fibre afferenti al *big brain*; in questo caso si parla di **ipersensibilità**, che può essere trattata modificando gli stimoli "irritanti" (dieta/microbiota) e i mediatori dell'infiammazione da questi generati;
- 2) **abnorme sensibilità** dei recettori stessi, che rispondono eccessivamente a stimoli fisiologici; in questo caso si parla di **allodinia**, che può essere modulata con farmaci che agiscono direttamente su nervi periferici e/o centrali.

In entrambi i casi è coinvolta un'eccessiva permeabilità di mucosa (*leaky gut*) (Barbara e Stanghellini, 2009). A livello delle corna posteriori del midollo spinale, afferenze viscerali e somatiche convergono sulle stesse vie ascendenti potenziandosi vicendevolmente.

La sindrome dell'intestino irritabile

L'esempio clinicamente più rilevante di dolore addominale in assenza di cause organiche è rappresentato dalla **sindrome dell'intestino irritabile** (IBS), la cui prevalenza è di circa il 5-10% della popolazione generale, con una chiara preponderanza del sesso femminile (Hungin et al, 2003). La diagnosi di IBS dovrebbe essere semplice, basandosi su chiari sintomi e segni e sull'esclusione di patologie organiche in base a semplici test diagnostici. Purtroppo nella pratica clinica non è così, dal momento che la sintomatologia può mimare numerose altre condizioni patologiche caratterizzate da dolore addominale e pelvico, e le pazienti con IBS vengono operate più spesso (e quindi in maniera inappropriata) di colecistectomia, appendicectomia o addirittura isterectomia (Longstreth e Yao, 2004).

La **fisiopatologia della IBS** dipende dall'interazione fra il microbiota e alcuni alimenti la cui assunzione può indurre più facilmente i sintomi, da un lato, e una barriera mucosa che dovrebbe difendere il sistema immunitario più importante dell'organismo dal contatto con questi elementi potenzialmente aggressivi dall'altro. Quando il sistema immunitario viene stimolato, determina l'irritazione di due tipi di terminazioni nervose, quelle del sistema nervoso intrinseco e quelle che inviano o ricevono informazioni dal SNC, generando la percezione dei sintomi. L'**infiammazione** presente nelle pareti intestinali dei pazienti affetti da IBS, che in passato veniva definita "aspecifica", in realtà è molto simile a quella propria della rettocolite ulcerosa in fase quiescente; i sintomi della IBS sono correlati in misura lineare con il numero di mastociti parietali a stretto contatto con le terminazioni nervose rilevate alla microscopia elettronica. I **fattori** che determinano l'attivazione dei mastociti e la produzione di triptasi, istamina, serotonina, prostaglandine, leucotrieni e citochine, che inducono la contrazione della muscolatura liscia e sono responsabili della sintomatologia della IBS (dolore e disturbi della motilità, come stipsi o diarrea), sono rappresentati da allergeni alimentari, batteri, parassiti, alterazioni della microflora e della permeabilità intestinale, oltre che da stress e ansia e da brusche variazioni dei livelli circolanti di estrogeni, per i quali i mastociti esprimono recettori specifici (Barbara et al, 2011).

Manifestazioni extra-intestinali di infiammazione intestinale

L'IBS, e anche altre sindromi digestive funzionali quali la dispepsia, coesistono con sindromi extra-digestive più frequentemente di quanto potrebbe essere giustificato dal caso, suggerendo **meccanismi fisiopatologici comuni** (Whitehead et al, 2002; Kim e Chang, 2012; Petersen et al, 2020; Shiha e Aziz, 2021). Le cosiddette **sindromi funzionali somatiche** (SFS) sono caratterizzate da dolore cronico in assenza di cause organiche, sistemiche o metaboliche riconoscibili, e comprendono: dolore pelvico, cistite interstiziale, vulvodinia, cefalea tensionale, fibromialgia, dolore dell'articolazione temporo-mandibolare. Altre SFS non sono caratterizzate da dolore, ma sono altrettanto invalidanti, quali la sindrome della stanchezza cronica e i disturbi del sonno. Nel loro insieme le SFS sono causa di grave compromissione della qualità di vita e di ingenti costi sanitari e sociali. Il comune denominatore di queste sindromi è lo **stato infiammatorio**.

I meccanismi che sottendono il vario associarsi di sindromi digestive ed extra-digestive non è completamente chiarito. I principali meccanismi patogenetici sono l'attivazione del sistema immunitario e le influenze esercitate dal sistema nervoso centrale.

Il ruolo dell'infiammazione

L'attivazione del più grande sistema immunitario del nostro corpo, a livello nella sottomucosa intestinale, determina un'imponente **cascata citochimica** che investe tutto l'organismo e che, se non tempestivamente trattato, coinvolgerà aree progressivamente più ampie del corpo. In effetti nei pazienti con IBS vi è un'aumentata permeabilità della mucosa intestinale, dimostrabile ex vivo in biopsie intestinali ottenute nel corso di una colonscopia; il soprannante del frammento bioptico di pazienti con IBS è in grado di determinare una maggiore disgregazione cellulare in colture di cellule intestinali, a dimostrazione che nella mucosa di questi pazienti vi sono sostanze irritanti. Inoltre, potrebbe esistere anche una **predisposizione genetica**, dal momento che i pazienti con IBS hanno una minore produzione di zonulina, una delle proteine che modulano la permeabilità delle *tight junction* (Barbara e Stanghellini, 2009). Fondamentale anche il ruolo del **microbiota**: in particolare, quello buono serve a difenderci da quello cattivo, oltre a instaurare un rapporto con il nostro sistema immunitario.

L'interesse suscitato dal possibile ruolo dell'attivazione immunitaria o infiammazione intestinale nella patogenesi dell'IBS è scaturito dall'osservazione che:

- 1) fino ad un terzo dei pazienti affetti da gastroenterite infettiva sviluppa sintomi digestivi persistenti;
- 2) alcuni sottogruppi di pazienti presentano un aumentato numero di cellule immunitarie a livello della mucosa intestinale;
- 3) dati sperimentali hanno dimostrato che i mediatori dell'infiammazione o dell'immunità possono alterare sia l'attività motoria intestinale che la sensibilità viscerale.

Un'altra importante osservazione riguarda l'aumentata prevalenza di sintomi di IBS in pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali in fase di remissione o con colite microscopica. Tali osservazioni suggeriscono che l'infiammazione, anche se di basso grado e limitata alla mucosa, potrebbe

essere **la base fisiopatologica** della sintomatologia riferita dai pazienti con IBS (Barbara e Stanghellini, 2009).

Negli ultimi anni l'attenzione è stata rivolta **al ruolo dei mastociti e dei loro mediatori**, che sembrano poter essere coinvolti nella disfunzione sensoriale-motoria presente nell'IBS. Un maggior numero di mastociti è stato riscontrato nella mucosa colica e ileale di alcuni sottogruppi di pazienti con IBS. Nell'intestino umano i mastociti si trovano in stretta correlazione anatomica con l'innervazione presente a livello della mucosa (Barbara e Stanghellini, 2009). È stato recentemente dimostrato che i mastociti presenti a livello della mucosa colica, una volta attivati, sono in grado di rilasciare una vasta gamma di mediatori, incluse l'istamina, la serotonina e le proteasi, che possono determinare, in modelli animali, un aumento dell'eccitabilità sia dei neuroni enterici intrinseci sia dei neuroni afferenti estrinseci, con conseguenti anomalie delle funzioni motorie gastrointestinali e ipersensibilità viscerale (Barbara e Stanghellini, 2009).

Infine, il numero di mastociti attivati in prossimità delle fibre nervose presenti a livello della mucosa colica correla sia con la severità sia con la frequenza del dolore addominale nei pazienti con IBS, a ulteriore riprova di un ruolo di tali cellule nella genesi della sintomatologia lamentata dai pazienti con IBS (Barbara e Stanghellini, 2009).

Il ruolo dei mastociti nella fisiopatologia dell'IBS è anche supportato da **alcuni trial clinici** che hanno in parte dimostrato l'efficacia dei farmaci stabilizzatori dei mastociti in alcuni sottogruppi di pazienti con IBS. **La correlazione fra attivazione immunitaria e caratteristiche dell'alvo risulta controversa**: alcuni studi riportano un grado di infiltrazione mastocitaria paragonabile nei sottotipi di IBS, altri documentano un'attivazione infiammatoria minore nei pazienti con IBS-C (Guilarte et al, 2007).

Il ruolo di stress e fattori psicologici

La frequenza di SFS è particolarmente elevata fra coloro con **alti livelli di ansia e depressione**. Per tale motivo la molteplicità dei sintomi potrebbe essere attribuibile ad una "ipervigilanza" del sistema nervoso centrale che potrebbe condizionare una "ipersensibilità" viscerale e somatica. Tuttavia, **un rapporto di causalità non è stato stabilito** e non è possibile escludere che i disturbi viscerali e somatici siano a loro volta causa di ansia, incertezza e depressione, soprattutto nei casi in cui i medici non siano in grado di formulare una diagnosi certa e impostare una terapia efficace.

Nei pazienti con IBS fattori psicologici quali *stress* e abusi, e disordini psichiatrici quali depressione e ansia, sono molto frequenti nei pazienti con sindromi funzionali digestive e somatiche, con una prevalenza compresa fra il 40 e il 60%. Gli abusi sessuali, fisici e psicologici sono riportati, in studi condotti su popolazioni prevalentemente femminili, più frequentemente nei pazienti con IBS rispetto alle popolazioni di controllo (Corney e Stanton, 1990). Le donne con IBS riferiscono un maggior livello di *stress* psicologico rispetto agli uomini (Corney e Stanton, 1990) e presentano un diverso atteggiamento nei confronti della malattia: il gonfiore addominale, a causa anche delle sue implicazioni estetiche, viene vissuto dalle donne non solo come un fastidio ma anche come una fonte di *stress* psicologico (Walker et al, 2001); il malfunzionamento dell'intestino

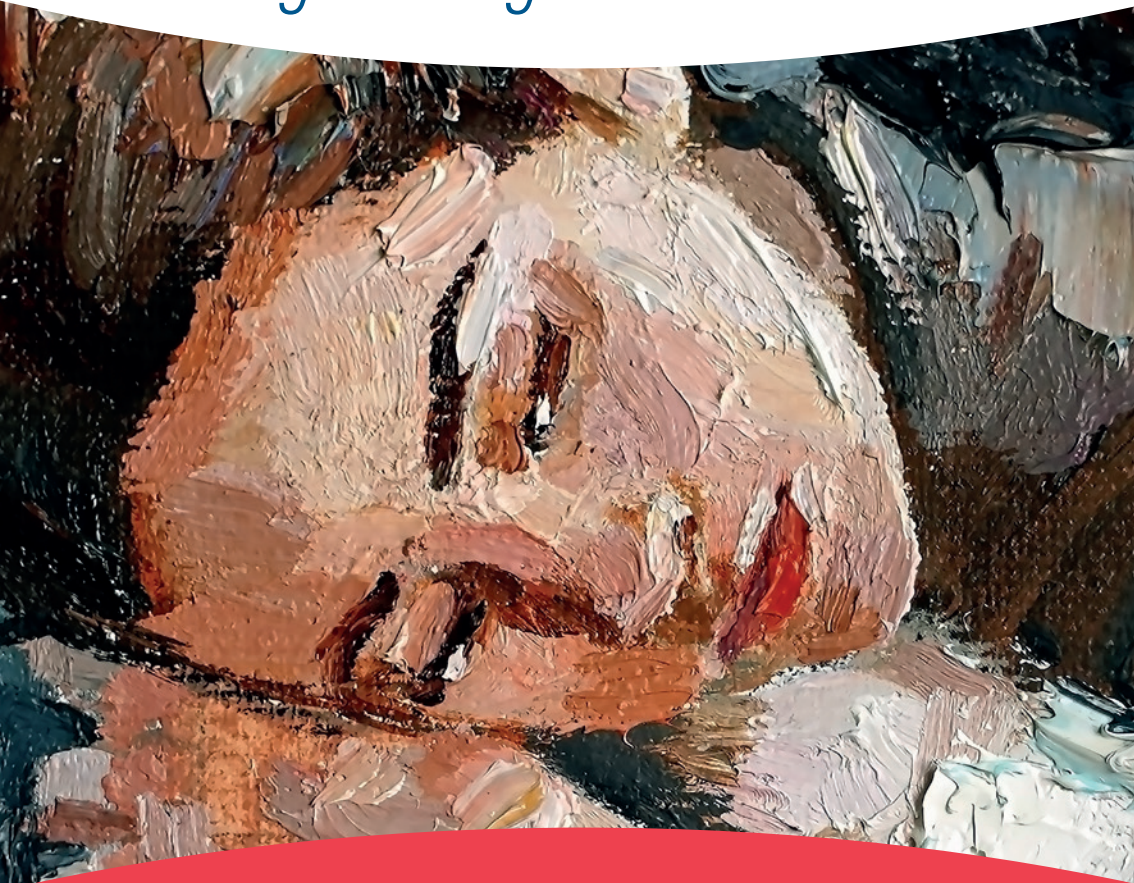
è fonte di maggior imbarazzo e vergogna nelle donne rispetto agli uomini (Bepko e Krestan, 1990). L'IBS determina un importante deterioramento della vita nei pazienti rispetto ad altre malattie croniche e questo sarebbe particolarmente evidente nelle donne, anche se tali dati non sono stati confermati normalizzando i dati della popolazione di riferimento rispetto al sesso (Simren et al, 2001).

La **serotonina**, contenuta per il 5% a livello del sistema nervoso centrale e per il 95% nel tratto gastrointestinale (90% nelle cellule enterocromaffini e 10% nei neuroni enterici), gioca un ruolo chiave nella regolazione dell'attività motoria gastrointestinale, nella sensibilità viscerale e nella secrezione intestinale. I recettori serotoninergici sono strategicamente localizzati sia nel *little brain* che sulle fibre nervose afferenti che veicolano le informazioni sensoriali dal canale alimentare al sistema nervoso centrale, e i livelli tissutali di serotonina misurati su biopsie coliche correla con l'intensità del dolore addominale (Gershon e Tack, 2007).

Bibliografia

- Barbara G, Cremon C, Carini G, et al. The immune system in irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil* 2011;17:349-59
- Barbara G, Stanghellini V. Biomarkers in IBS: when will they replace symptoms for diagnosis and management? *Gut*. 2009;58:1571-5
- Bepko C, Krestan J. *Too good for her own good*, Harper and Row, New York (1990)
- Corney R, Stanton R. Physical symptom severity, psychological and social dysfunction in a series of outpatients with irritable bowel syndrome. *J Psychosom Res* 1990;34:483-91
- Furness JB, Stebbing MJ. The first brain: species comparisons and evolutionary implications for the enteric and central nervous systems. *Neurogastroenterol Motil*. 2018 Feb;30(2). doi: 10.1111/nmo.13234
- Gershon MD, Tack J. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology* 2007;132:397-414
- Guilarte M, Santos J, de Torres I, et al. Diarrhea-predominant IBS patients show mast cell activation and hyperplasia in the jejunum. *Gut* 2007;56:203-9
- Hungin A, Whorwell P, Tack J, Mearin F. The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40,000 subjects. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:643-50
- Kim SE, Chang L. Overlap between functional GI disorders and other functional syndromes: what are the underlying mechanisms? *Neurogastroenterol Motil* 2012;24:895-91
- Longstreth G, Yao J. Irritable bowel syndrome and surgery: a multivariable analysis. *Gastroenterology*. 2004;126:1665-73
- Petersen MW, Schroder A, Jorgensen T, et al. Prevalence of functional somatic syndromes and bodily distress syndrome in the Danish population: the DanFunD study. *Scand J Publ Health* 2020;48:567-76
- Shiha MG, Aziz I. Physical and psychological comorbidities associated with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2021; 54 Suppl 1:S12-S23
- Simrén M, Abrahamsson H, Svedlund J, Björnsson ES. Quality of life in patients with irritable bowel syndrome seen in referral centers versus primary care the impact of gender and predominant bowel pattern. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:545-52
- Walker LS, Garber J, Smith CA, Van Slyke DA, Claar RL. The relation of daily stressors to somatic and emotional symptoms in children with and without recurrent abdominal pain. *J Consult Clin Psychol* 2001;69(1):85-91
- Whitehead WE, Palsson O, Jones KR. Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: what are the causes and implications? *Gastroenterology* 2002;122:1140-5

DOLORE, INFIAMMAZIONE E COMORBILITÀ *in ginecologia e ostetricia*



MILANO 23 Novembre 2022

**ATTI E APPROFONDIMENTI
DI FARMACOLOGIA**

A cura di Annamaria Colao, Alessandra Graziottin, Stefano Uccella

PROGRAMMA

08:00-08:30	Registrazione dei partecipanti
08:30-09:00	Presentazione del Corso Annamaria Colao (Napoli), Alessandra Graziottin (Milano), Stefano Uccella (Verona)

09:00-11:00 **Lecture introduttive - Lo scenario del dolore nella donna. Stato dell'arte**

Moderatori: Nicoletta Di Simone (Milano), Stefano Uccella (Verona)

09:00-09:25 **Genomica e dolore: che cosa ci può rivelare lo studio del DNA?**
Sabrina Rita Giglio (Cagliari)

09:25-09:50 **Ginecologia endocrino-metabolica: i trigger negletti di infiammazione e dolore nella donna**
Annamaria Colao (Napoli)

09:50-10:15 **Che cosa c'è dentro il dolore pelvico? Dalla fisiopatologia al razionale di cura**
Alessandra Graziottin (Milano)

10:15-10:40 **Intestino, microbiota e cervello viscerale: la prima regia del dolore**
Vincenzo Stanghellini (Bologna)

10:40-11:00 Discussione

11:00-11:15 Coffee Break

11:15-13:40 **Sessione - Endometriosi e dolore: la sfida della diagnosi precoce e le strategie di cura**

- PRIMA PARTE: Endometriosi e dolore in comorbilità: impatto sulla sessualità. Consensus di Strasburgo 2022

Moderatori: Marcello Ceccaroni (Verona), Annamaria Colao (Napoli)

11:15-11:30 **Endometriosi, dolore e sessualità: come superare le persistenti omissioni diagnostiche?**
Alessandra Graziottin (Milano)

11:30-11:45 **Dismenorrea e cicli mestruali abbondanti: sono predittivi di endometriosi e disfunzioni sessuali?**
Angela Cuccarollo (Verona)

11:45-12:00 **Endometriosi: dolore sessuale e disfunzioni sessuali femminili in comorbilità**
Elisa Maseroli (Firenze)

12:00-12:15 **Terapia medica per endometriosi, prima e dopo chirurgia: la sfida di proteggere salute e sessualità**
Silvia Baggio (Verona)

- SECONDA PARTE: Endometriosi e dolore: strategie di cura

Moderatori: Sabrina Rita Giglio (Cagliari), Vincenzo Stanghellini (Bologna)

12:15-12:30 **Contracezione ormonale e controllo del dolore pelvico nell'adolescente**
Metella Dei (Firenze)

12:30-12:45 **Progestinici e controllo del dolore: come personalizzare la scelta**
Annamaria Paoletti (Cagliari)

12:45-13:00 **LARC ed endometriosi: ragioni della scelta**
Giovanni Grandi (Modena)

13:00-13:25 **Lettura - Il dolore pelvico da endometriosi: quando come e perché interviene il ginecologo chirurgo**
Marcello Ceccaroni (Verona)

13:25-13:40 Discussione

13:40-14:30	Lunch
14:30-15:30	Sessione - Dolore pelvico e comorbidità Moderatori: Alessandra Graziottin (Milano), Annamaria Paoletti (Cagliari)
14:30-14:55	Letture - Il dolore vulvare: visione e strategie terapeutiche Filippo Murina (Milano)
14:55-15:00	Discussione
15:00-15:25	Letture - Il dolore genitale oncologico: quando, come e perché interviene il ginecologo oncologo Stefano Uccella (Verona)
15:25-15:30	Discussione
15:30-17:30	Sessione - Il dolore genitale e sessuale dopo il parto Moderatori: Roberta Anniverno (Milano), Claudio Crescini (Bergamo)
15:30-15:45	Prevenzione del dolore in Ostetricia: focus sulla gravidanza Nicoletta Di Simone (Milano)
15:45-16:00	Prevenzione dei traumi perineali e del dolore correlato nel post parto Claudio Crescini (Bergamo)
16:00-16:15	Diagnosi e cura del dolore sessuale dopo il parto Alessandra Graziottin (Milano)
16:15-16:30	Testimonianza - L'allattamento materno: le vulnerabilità da proteggere Cecilia C.
16:30-16:45	Depressione e dolore dopo il parto Roberta Anniverno (Milano)
16:45-17:00	Valorizzare l'allattamento in un puerperio senza dolore Fabiana Giordano (Napoli)
17:00-17:15	Il ruolo dell'ossigenoterapia antidolore in puerperio Dania Gambini (Milano)
17:15-17:30	Discussione
17:30-18:40	Sessione - Il dolore in postmenopausa tardiva Moderatori: Alessandra Graziottin (Milano), Paola Salzano (Napoli)
17:30-17:55	Il dolore osteomuscolare dopo la menopausa: diagnosi e strategie terapeutiche Andrea Giusti (Genova)
17:55-18:10	Sindrome genito-urinaria della menopausa: dalla fisiopatologia al ruolo degli androgeni Dania Gambini (Milano)
18:10-18:25	Sindrome genito-urinaria della menopausa: quando usare l'ospemifene Novella Russo (Roma)
18:25-18:40	Discussione
18:40-19:00	Conclusioni e compilazione questionario ECM

Prefazione	<i>Pag. 06</i>
Ringraziamenti	<i>Pag. 09</i>
Genomica e dolore: che cosa ci può rivelare lo studio del DNA?	<i>Pag. 10</i>
Ginecologia endocrino-metabolica: i <i>trigger</i> negletti di infiammazione e dolore nella donna	<i>Pag. 14</i>
Che cosa c'è dentro il dolore pelvico cronico: dalla fisiopatologia al razionale di cura	<i>Pag. 18</i>
Intestino, microbiota e cervello viscerale: la prima regia del dolore	<i>Pag. 23</i>
Endometriosi, dolore e sessualità: come superare le persistenti omissioni diagnostiche?	<i>Pag. 28</i>
Dismenorrea severa e cicli mestruali abbondanti: sono predittivi di endometriosi e disfunzioni sessuali?	<i>Pag. 38</i>
Endometriosi: dolore sessuale e disfunzioni sessuali femminili in comorbilità	<i>Pag. 49</i>
Terapia medica per endometriosi, prima e dopo chirurgia: la sfida di proteggere salute e sessualità	<i>Pag. 57</i>
Contracezione ormonale e controllo del dolore pelvico nell'adolescente	<i>Pag. 68</i>
Progestinici orali e controllo del dolore: come personalizzare la scelta	<i>Pag. 69</i>
LARC ed endometriosi: ragioni della scelta	<i>Pag. 75</i>
Il dolore pelvico da endometriosi: quando, come e perché interviene il ginecologo chirurgo	<i>Pag. 80</i>
Il dolore genitale oncologico: quando, come e perché interviene il ginecologo oncologo	<i>Pag. 85</i>
Prevenzione del dolore in ostetricia: focus sulla gravidanza	<i>Pag. 89</i>
Prevenzione dei traumi perineali e del dolore correlato nel post parto	<i>Pag. 95</i>

Diagnosi e cura del dolore sessuale dopo il parto	<i>Pag. 100</i>
Depressione e dolore dopo il parto	<i>Pag. 110</i>
Valorizzare l'allattamento in un puerperio senza dolore	<i>Pag. 115</i>
Il ruolo dell'ossigenoterapia antidolore in puerperio	<i>Pag. 117</i>
Il dolore osteomuscolare: diagnosi e strategie terapeutiche	<i>Pag. 120</i>
Sindrome genito-urinaria della menopausa: dalla fisiopatologia al ruolo degli androgeni	<i>Pag. 126</i>
Sindrome genito-urinaria della menopausa: quando usare l'ospemifene	<i>Pag. 131</i>

APPROFONDIMENTI DI FARMACOLOGIA

Salute e igiene perineale, vulvare e vaginale: una visione dinamica e integrata	<i>Pag. 139</i>
Ospemifene: le evidenze sul fronte del dolore	<i>Pag. 148</i>
Estetrolo e drospirenone: sinergie e vantaggi nella contraccezione orale	<i>Pag. 155</i>
Fibromi uterini sintomatici: nuove opportunità terapeutiche	<i>Pag. 161</i>