

ENDOMETRIOSI E DISBIOSI

Silvia Baggio¹, Marcello Ceccaroni²

¹ *Dirigente Medico, Dipartimento per la tutela della salute e della qualità di vita della donna
U.O.C di Ostetricia e Ginecologia, International School of Surgical Anatomy
IRCCS Ospedale "Sacro Cuore - Don Calabria", Negrar di Valpolicella (Verona)*

² *Presidente ISSA - International School of Surgical Anatomy
Direttore, Dipartimento per la tutela della salute e della qualità di vita della donna
U.O.C di Ostetricia e Ginecologia, IRCCS Ospedale "Sacro Cuore - Don Calabria", Negrar di Valpolicella (Verona)*

Introduzione

L'endometriosi è una patologia infiammatoria cronica che colpisce una donna su 10, circa 3 milioni di donne in Italia.

È caratterizzata dalla presenza di cellule simil-endometriali e stroma al di fuori della cavità uterina, in sedi ectopiche (peritoneo, ovaie, tube, intestino, vescica...). Tali cellule seguono le fluttuazioni cicliche ormonali e sanguinano durante le mestruazioni, causando infiammazione cronica e aderenze con frequente sovvertimento dell'anatomia pelvica.

Il sintomo principale di questa malattia è il dolore, prevalentemente durante la mestruazione (dismenorrea), che spesso è caratterizzata da cicli abbondanti (Cuccarollo e Graziottin, 2022), durante i rapporti sessuali (dispareunia) (Maseroli e Graziottin, 2022), l'evacuazione (dischezia), la minzione (disuria), e anche al di fuori del periodo mestruale (dolore pelvico non mestruale).

Questa malattia può anche essere totalmente asintomatica, anche in casi molto gravi con compromissione d'organo. La severità della malattia non correla infatti con l'intensità dei sintomi. Anche la modalità di progressione è molto differente tra le pazienti, in quanto esistono forme particolarmente aggressive in cui la malattia avanza velocemente, portando a quadri clinici severi già nei primi anni dopo il menarca, e forme meno aggressive che, anche senza terapia, si mantengono lievi fino alla menopausa.

Il trattamento medico di prima linea dell'endometriosi è la terapia ormonale, possibilmente continuativa, che mira a ridurre le fluttuazioni ormonali del ciclo mestruale, indurre uno stato di amenorrea e inattivare i focolai ectopici di malattia. Nel controllo della sintomatologia legata all'endometriosi ricoprono un ruolo importante anche dieta, stili di vita e trattamento delle comorbidità, anche se spesso questi aspetti vengono completamente ignorati (Baggio e Graziottin, 2022). Il trattamento chirurgico dell'endometriosi deve essere riservato a casi selezionati e realizzato in Centri di Riferimento, per garantire un corretto approccio alla malattia, sia diagnostico che terapeutico, scegliendo "quando operare" e "come operare". L'utilizzo di tecniche chirurgiche mirate, come il "Negrar Method", consente infatti di garantire il più basso tasso di complicanze funzionali post-chirurgiche, garantendo allo stesso tempo l'eradicazione della patologia e quindi riducendo l'incidenza di chirurgie ripetute nel tempo (Ceccaroni et al, 2012).

Patogenesi dell'endometriosi

L'endometriosi ha una patogenesi multifattoriale e non ancora completamente

chiarita. La teoria più accreditata vede la mestruazione retrograda come principale responsabile del passaggio di cellule endometriali dalla cavità uterina alla cavità addominale, attraverso le tube. Nelle donne con endometriosi queste cellule, anziché essere riconosciute ed eliminate dal sistema immunitario, trovano modo di attecchire e proliferare, sostenute da un clima iperestrogenico, tipico di questa patologia.

In queste pazienti è stata infatti riscontrata una disfunzione del sistema immunitario che comporta, oltre che una ridotta clearance e apoptosi delle cellule endometriali trasportate con la mestruazione retrograda, anche una maggiore predisposizione al loro impianto e proliferazione. Tale fenomeno è legato ad un'iperattivazione dell'**inflammosoma** NALP-3 (Di Nicuolo et al, 2021) e all'attività di macrofagi e cellule T, che rilasciano a loro volta citochine infiammatorie (TNF α e IL-8), sostanze vasoattive e fattori di crescita (VEGF), con conseguenti neoangiogenesi e produzione di radicali liberi e molecole d'adesione.

L'evasione dall'immunosorveglianza e l'iperproduzione di citochine sono responsabili dell'impianto e della proliferazione degli impianti ectopici e dell'instaurarsi di un clima infiammatorio cronico che si autoalimenta, in quanto le citochine stesse reclutano altri macrofagi e mastociti, e inducono così l'instaurarsi di un circolo vizioso (Jiang et al, 2021).

Alla base di questa disfunzione del sistema immunitario vi sono cause genetiche, epigenetiche ed altre non ancora individuate, che potrebbero spiegare perché, nonostante tutte le donne siano soggette a mestruazione retrograda, solo alcune sviluppano la malattia e in forme diverse l'una dall'altra (Deiana et al, 2009).

Negli anni sono state individuate diverse varianti genetiche legate all'endometriosi, prevalentemente correlate ai processi di sintesi di prostaglandine o corticosteroidi, alla regolazione delle cellule T, all'attività recettoriale estrogenica e progestinica e ai processi di riparazione del DNA.

Anche alterazioni epigenetiche, quindi dell'espressione genica, attraverso pattern di metilazione, modificazione degli istoni o tramite RNA non codificanti, possono iperattivare o inibire l'espressione di alcuni geni (ad esempio, i geni legati ai recettori Beta del progesterone) e concorrere alla patogenesi dell'endometriosi (Guo 2009).

Considerando le evidenze recenti a supporto di un ruolo chiave delle disbiosi nelle disfunzioni immunitarie coinvolte in molte malattie, è lecito ipotizzare che il microbiota possa avere anch'esso un peso importante nella patogenesi dell'endometriosi (Uzuner et al, 2023).

Microbiota, estrogeni e sistema immunitario

Il microbiota è definito come la comunità di microrganismi che vivono all'interno dell'organismo umano: include batteri, funghi, eucarioti e virus.

Il basso tratto intestinale è l'organo con la maggiore densità di queste forme viventi, che negli anni si sono evolute, imparando a metabolizzare una grande varietà di alimenti e migliorando così l'efficienza digestiva umana.

Milioni di anni di co-evoluzione con l'ospite hanno rafforzato la sua relazione con lo stesso, andando a influire su molti aspetti di essa, al di là della funzione metabolica.

Uno stato di equilibrio tra i batteri buoni e i batteri dannosi (**eubiosi**) è quindi fondamentale per garantire il buon funzionamento di tutto l'organismo. La rottura di questo equilibrio (**disbiosi**) è all'origine di molti stati patologici, non solo a carico del sistema digerente (intestino irritabile, stipsi o diarrea, infiammazioni intestinali), ma anche di quello urinario (cistiti, vaginiti, prostatiti), metabolico (insulino-resistenza, ipercolesterolemia, obesità) e auto-immunitario.

Per quanto riguarda l'immunità, l'intestino svolge infatti un ruolo chiave, in quanto possiede un vero e proprio tessuto linfoide, ricco di cellule linfoidi e mieloidi, che fungono da barriera per molti patogeni che giungono tramite le vie digerenti, impedendo loro di penetrare nella circolazione sistemica.

Il microbiota è essenziale per la creazione di questo tessuto linfoide e svolge nel contempo funzioni specifiche:

- **ripara l'epitelio intestinale** da eventuali danni attraverso un *signalling* MyD88-dipendente;
- **mantiene l'omeostasi tra cellule T pro-infiammatorie** (cellule Th1 che producono Interferon- γ , Th17 che producono IL-17a, IL-17f e IL-22) e **cellule T antinfiammatorie** (Foxp3+ regulatory T cells).

Per esempio il PSA del *Bacterioides Fragilis* promuove la secrezione dell'interleuchina 10 (IL-10) che contrasta l'attività della cellula T-helper 17 e ha pertanto un'azione antinfiammatoria (Hooper et al, 2012).

All'interno del microbiota si trova una popolazione speciale di batteri, l'**estroboloma**, in grado di influenzare in modo specifico i livelli circolanti di estrogeni, modulandone il ricircolo enteroepatico e l'escrezione. Si tratta di trilioni di microrganismi che si comportano da vera e propria ghiandola endocrina, producendo diversi enzimi, fra cui la **beta-glucuronidasi**, che deconiuga gli estrogeni e li trasforma nella loro forma attiva, capace di legarsi ai recettori estrogenici e influenzare così i processi estrogeno-dipendenti.

Quando l'attività dell'estroboloma è alterata, solitamente a causa di una disbiosi intestinale, vi è un eccesso di produzione di beta-glucuronidasi, con conseguente incremento degli estrogeni circolanti che, tramite il circolo ematico, raggiungono l'endometrio e la cavità peritoneale stimolando i recettori estrogenici in essi presenti.

I livelli circolanti di estrogeni, oltre che dall'estroboloma, dipendono anche dal **metaboloma**, ovvero da tutti i metaboliti prevalentemente prodotti dai batteri intestinali.

Tra questi metaboliti ne esistono alcuni neuroattivi che, tramite l'asse diretto fra intestino e sistema nervoso centrale (**gut-brain axis**), si legano ai **recettori del GnRH** e stimolano la produzione di gonadotropine (FSH e LH), con conseguente **secrezione di estrogeni a livello ovarico**.

Appare quindi evidente come l'eubiosi intestinale sia importante per garantire l'omeostasi immunitaria ed ormonale e allo stesso tempo come la disbiosi si associ a stati infiammatori, autoimmunità ed iperestrogenismo (Jiang et al, 2021).

Discussione: il ruolo del microbiota nell'endometriosi

Negli ultimi anni la ricerca in merito al coinvolgimento del microbiota nella patogenesi dell'endometriosi è aumentata esponenzialmente. Questo perché il

microbiota ha dimostrato avere un ruolo sia immunitario che nel metabolismo degli estrogeni e l'endometriosi è una patologia estrogeno-dipendente in cui coesiste una disregolazione del sistema immunitario.

Un clima iperestrogenico, provocato da un'alterata attività dell'estroboloma, favorisce la crescita degli impianti in quanto le cellule endometriali ectopiche presentano elevate concentrazioni di recettori estrogenici ER α ed ER β .

Tali recettori, soprattutto ER β , sono in grado di attivare un signalling inibente il meccanismo apoptotico TNF α mediato e di stimolare l'attività di infiammatori e la secrezione di interleuchine (IL-1 β , IL-8), che a loro volta inducono l'adesione, la neoangiogenesi e la proliferazione cellulare (Han et al, 2015).

Il rapporto fra endometriosi e microbiota è **bidirezionale**: la disbiosi favorisce l'endometriosi, l'endometriosi favorisce la disbiosi. Nelle donne con endometriosi vi è infatti spesso un rapporto alterato tra Firmicutes e Bacteroides, i principali componenti del microbiota intestinale. Se in situazione di eubiosi tale rapporto è 1:1, in queste pazienti vi è una predominanza di Firmicutes. Tale condizione impari è stata associata a iperattivazione infiammatoria con secrezione di citochine, adesine e fattori di crescita vascolari e conseguente creazione di terreno fertile per la proliferazione degli impianti (Yuan et al, 2018).

E' importante ricordare che, quando si parla di microbiota nella donna, non si includono solo intestino e vagina. L'utero per anni è stato considerato un organo sterile, mentre in realtà è anch'esso popolato da una vasta gamma di batteri. Il microbiota endometriale è differente da quello vaginale nella stessa donna e si può distinguere il **Lattobacillo dominante** o **non-Lattobacillo dominante**. Anche se i lattobacilli endometriali non causano alterazioni del pH, sono fondamentali per l'eubiosi. Carenza di lattobacilli si associa a disbiosi, infertilità, aumentate vaginosi batteriche e quindi endometriti, malattie infiammatorie pelviche (PID) e vulvodinia (Moreno et al, 2016).

La disbiosi endometriale potrebbe anche essere responsabile di un'aumentata e asincrona contrattilità uterina, con conseguente migrazione anomala delle cellule staminali endometriali attraverso la giunzione miometrio-endometriale o attraverso le tube in addome, concorrendo rispettivamente all'impianto delle stesse a livello miometriale (causando adenomiosi) e a livello peritoneale pelvico (causando endometriosi) (Hufnagel et al, 2015).

Nella **Bacterial contamination theory**, Khan e collaboratori mettono al centro della patogenesi dell'endometriosi proprio la **disbiosi endometriale** e i **batteri endometriali** (soprattutto l'Escherichia Coli) che, mediante la mestruazione retrograda, raggiungono il peritoneo provocando un'iper-risposta immunitaria, mediante attivazione da parte dei lipopolisaccaridi (LPS) batterici dei recettori TLR4 delle cellule endometriali, che possono così aderire e proliferare. Queste stesse cellule, portate attraverso il sangue mestruale, nel contesto di un sistema immunitario disregolato, inducono liberazione di radicali liberi e attivano macrofagi e cellule natural-killer, con conseguente secrezione di citochine e interleuchine che facilitano a loro volta adesione, infiammazione e neoangiogenesi (Khan et al, 2018).

Oltre ai Firmicutes e all'E. Coli, anche il *Fusobacterium* pare essere correlato all'endometriosi. Un recente studio ha infatti dimostrato come esso sia predo-

minante in più del 50% delle donne con endometriosi, contro il 7% dei controlli, e come esso sia in grado di attivare il signalling TNF β -mediato che trasforma i fibroblasti quiescenti in cellule capaci di migrare, aderire e proliferare. L'inoculazione di *Fusobacterium* indurrebbe la proliferazione degli impianti endometriosi (Muraoka et al, 2023), mentre la terapia con metronidazolo ne stimolerebbe la regressione (Chadchan et al, 2019).

Dalla pubblicazione di tali lavori i media si sono scatenati diffondendo notizie sensazionalistiche in base alle quali l'endometriosi si curerebbe con antibiotici e non con ormoni, e mettendo al centro della patogenesi di questa malattia i batteri. In realtà gli studi finora pubblicati dimostrano solo che la disbiosi potrebbe avere un ruolo chiave nell'endometriosi, e d'altra parte l'elevata incidenza di malattia infiammatoria pelvica in queste pazienti aveva suggerito da tempo una correlazione tra questa patologia e le infezioni batteriche.

L'utilizzo prolungato di antibiotici non può essere la soluzione a lungo termine di una patologia cronica come l'endometriosi, ma una maggiore attenzione alla flora vaginale, endometriale e intestinale potrebbe essere un tassello in più, fondamentale, da aggiungere alla strategia di cura.

Conclusioni

La patogenesi dell'endometriosi è complessa e multifattoriale, e questo spiega la grande varietà di manifestazioni cliniche e i diversi gradi di aggressività.

A parte fattori genetici ed epigenetici, il microbiota endometriale e intestinale sembrerebbe avere un ruolo chiave nell'instaurarsi e nell'accrescimento delle lesioni endometriose, promuovendo la migrazione delle cellule staminali endometriali in pelvi e il loro attecchimento tramite attivazione di recettori di adesione direttamente da parte di alcune componenti batteriche (LPS). Il clima iperestrogenico e la disregolazione del sistema immunitario, facilitati dalla disbiosi, inducono evasione dell'immunosorveglianza, neoangiogenesi e infiammazione cronica, con conseguente crescita e proliferazione degli impianti ectopici.

Per tali ragioni, il trattamento medico dell'endometriosi, oltre che contemplare la terapia ormonale, possibilmente assunta in regime continuativo, dovrebbe considerare anche la cura e il mantenimento di un'eubiosi vaginale, endometriale ed intestinale, agendo in primis su dieta, stili di vita e comorbidità. L'utilizzo di terapie antibiotiche a largo spettro è ancora in fase di studio e da riservare a casi selezionati.

Bibliografia

- Baggio S, Graziottin A. Terapia medica per endometriosi, prima e dopo chirurgia: la sfida di proteggere salute e sessualità. In: Colao A, Graziottin A, Uccella S. (a cura di), Dolore, infiammazione e comorbidità in ginecologia e ostetricia, Atti e approfondimenti di farmacologia del corso ECM organizzato dalla Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus, Milano, 23 novembre 2022, p. 57-67.
- Ceccaroni M, Clarizia R, Bruni F, D'Urso E, Gagliardi ML, Roviglione G, Minelli L, Ruffo G. Nerve-sparing laparoscopic eradication of deep endometriosis with segmental rectal and parametrial resection: the Negrar method. A single-center, prospective, clinical trial. *Surg Endosc.* 2012 Jul;26(7):2029-45. doi: 10.1007/s00464-012-2153-3. Epub 2012 Jan 26. PMID: 22278102.
- Chadchan SB, Cheng M, Parnell LA, Yin Y, Schriefer A, Mysorekar IU, Kommagani R. Antibiotic therapy with metronidazole reduces endometriosis disease progression in mice: a potential role for gut microbiota. *Hum Reprod.* 2019 Jun 4;34(6):1106-1116. doi: 10.1093/humrep/dez041. PMID: 31037294; PMCID: PMC6554192
- Cuccarollo A, Graziottin A. Dismenorrea severa e cicli mestruali abbondanti: sono predittivi di endometriosi e

- disfunzioni sessuali? In: Colao A, Graziottin A, Uccella S. (a cura di), Dolore, infiammazione e comorbidità in ginecologia e ostetricia, Atti e approfondimenti di farmacologia del corso ECM organizzato dalla Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus, Milano, 23 novembre 2022, p. 38-48.
- Deiana D, Gessa S, Anardu M, Daniilidis A, Nappi L, D'Alterio MN, Pontis A, Angioni S. Genetics of endometriosis: a comprehensive review. *Gynecol Endocrinol.* 2019 Jul;35(7):553-558. doi: 10.1080/09513590.2019.1588244. Epub 2019 Mar 25. PMID: 30909768.
 - Guo SW. Epigenetics of endometriosis. *Mol Hum Reprod.* 2009 Oct;15(10):587-607. doi: 10.1093/molehr/gap064. Epub 2009 Aug 3. PMID: 19651637.
 - Di Nicuolo F, Castellani R, De Cicco Nardone A, Barbaro G, Paciullo C, Pontecorvi A, Scambia G, Di Simone N. Alpha-lipoic acid plays a role in endometriosis: new evidence on inflammasome-mediated interleukin production, cellular adhesion and invasion. *Molecules.* 2021 Jan 8;26(2):288. doi: 10.3390/molecules26020288. PMID: 33430114; PMCID: PMC7826935
 - Han SJ, Jung SY, Wu SP, Hawkins SM, Park MJ, Kyo S, Qin J, Lydon JP, Tsai SY, Tsai MJ, DeMayo FJ, O'Malley BW. Estrogen Receptor β Modulates Apoptosis Complexes and the Inflammasome to Drive the Pathogenesis of Endometriosis. *Cell.* 2015 Nov 5;163(4):960-74. doi: 10.1016/j.cell.2015.10.034. PMID: 26544941; PMCID: PMC4640214.
 - Hufnagel D, Li F, Cosar E, Krikun G, Taylor HS. The Role of Stem Cells in the Etiology and Pathophysiology of Endometriosis. *Semin Reprod Med.* 2015 Sep;33(5):333-40. doi: 10.1055/s-0035-1564609. Epub 2015 Sep 16. PMID: 26375413; PMCID: PMC4986990.
 - Jiang I, Yong PJ, Allaire C, Bedaiwy MA. Intricate Connections between the Microbiota and Endometriosis. *Int J Mol Sci.* 2021 May 26;22(11):5644. doi: 10.3390/ijms22115644. PMID: 34073257; PMCID: PMC8198999.
 - Khan KN, Fujishita A, Hiraki K, Kitajima M, Nakashima M, Fushiki S, Kitawaki J. Bacterial contamination hypothesis: a new concept in endometriosis. *Reprod Med Biol.* 2018 Jan 18;17(2):125-133. doi: 10.1002/rmb2.12083. PMID: 29692669; PMCID: PMC5902457.
 - Maseroli E, Graziottin A. Endometriosi: dolore sessuale e disfunzioni sessuali femminili in comorbidità. In: Colao A, Graziottin A, Uccella S. (a cura di), Dolore, infiammazione e comorbidità in ginecologia e ostetricia, Atti e approfondimenti di farmacologia del corso ECM organizzato dalla Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus, Milano, 23 novembre 2022, p. 49-56.
 - Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, Valbuena D, Martinez-Blanch JF, Jimenez-Almazán J, Alonso R, Alamá P, Remohí J, Pellicer A, Ramon D, Simon C. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Dec;215(6):684-703. doi: 10.1016/j.ajog.2016.09.075. Epub 2016 Oct 4. PMID: 27717732.
 - Muraoka A, Suzuki M, Hamaguchi T, Watanabe S, Iijima K, Murofushi Y, Shinjo K, Osuka S, Hariyama Y, Ito M, Ohno K, Kiyono T, Kyo S, Iwase A, Kikkawa F, Kajiyama H, Kondo Y. Fusobacterium infection facilitates the development of endometriosis through the phenotypic transition of endometrial fibroblasts. *Sci Transl Med.* 2023 Jun 14;15(700):eadd1531. doi: 10.1126/scitranslmed.add1531. Epub 2023 Jun 14. PMID: 37315109.
 - Uzuner C, Mak J, El-Assaad F, Condous G. The bidirectional relationship between endometriosis and microbiome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Mar 7;14:1110824. doi: 10.3389/fendo.2023.1110824. PMID: 36960395; PMCID: PMC10028178.
 - Yuan M, Li D, Zhang Z, Sun H, An M, Wang G. Endometriosis induces gut microbiota alterations in mice. *Hum Reprod.* 2018 Apr 1;33(4):607-616. doi: 10.1093/humrep/dex372. PMID: 29462324.

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>