

LA VAGINA COME ORGANO ENDOCRINO

Linda Vignozzi

Professore Associato di Endocrinologia

Responsabile della SOD "Andrologia, Endocrinologia femminile e Incongruenza di genere", A.O.U. Careggi, Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche "Mario Serio", Università degli Studi di Firenze

INTRODUZIONE

La vagina è un organo dalla complessa embriogenesi. La sua formazione si verifica dalla nona settimana di gestazione e deriva dalla fusione di due differenti strutture embrionali: i dotti paramesonefrici e il seno urogenitale. Da queste due strutture infatti derivano rispettivamente l'utero e i due/terzi superiori della vagina e il terzo inferiore di quest'ultima (Khmara et al, 2019) Già durante l'embriogenesi la vagina è capace di rispondere alla stimolazione da parte degli ormoni sessuali, tra cui vi sono gli androgeni. Studi recenti hanno infatti dimostrato che il recettore androgenico è già espresso a livello delle strutture derivanti dal seno urogenitale a partire dalle prime settimane di gestazione, soprattutto dalla dodicesima settimana in poi (Cunha et al, 2017).

ANDROGENI: AZIONI SUI GENITALI FEMMINILI

Gli androgeni, e in particolare il testosterone, sono da sempre riconosciuti come gli ormoni chiave della sessualità maschile. Il testosterone ha un ruolo fondamentale nella regolazione della funzione erettile, agendo a tre livelli: sui nuclei del sistema nervoso centrale, sui motoneuroni spinali, e a livello dei tessuti genitali. Soffermandoci proprio su questo ultimo punto, gli androgeni sono infatti capaci di agire sulla struttura e sulla funzione del pene modulando l'innervazione delle cellule muscolari lisce, la funzione endoteliale dei vasi e le proprietà fibro-elastiche dei corpi cavernosi (Isidori et al, 2014). Ma nuove ed eccitanti sono le più recenti evidenze presenti in letteratura che sottolineano il ruolo fondamentale del testosterone anche nei tessuti periferici della donna. Vi sono molte analogie fra la struttura e la funzione dei corpi cavernosi penieni e quelli del clitoride, e in ambito di medicina di genere è recente l'interesse verso lo studio della regolazione ormonale di questi ultimi. A tale riguardo, in un recente studio preclinico del nostro gruppo di ricerca, **abbiamo dimostrato come gli estrogeni e il testosterone siano necessari rispettivamente nella regolazione dei meccanismi di contrazione e rilassamento a livello clitorideo**, agendo su meccanismi di trasduzione del segnale analoghi a quelli presenti nel maschio (Comeglio et al, 2016). Traslando questi concetti alla clinica è chiaro che tali evidenze possano supportare un eventuale ruolo di questi due ormoni come presidi terapeutici nel trattamento dei disordini dell'eccitazione sessuale relativi a disfunzione o insufficienza ormonale. In merito a quest'ultima osservazione, sono recentissimi i dati provenienti dal nostro ambulatorio, nell'ambito del quale da qualche anno utilizziamo l'ecocolordoppler clitorideo come strumento diagnostico nelle pazienti con disordini dell'eccitazione sessuale e con altre

disfunzioni sessuali (*Female Sexual Dysfunction*, FSD), analogamente a quanto viene effettuato nell'uomo nel corso dell'iter diagnostico per la disfunzione erettile (Maseroli et al, 2016).

TERAPIE ORMONALI TOPICHE GENITALI: VALUTAZIONE CLITORIDEA STRUMENTALE

Nello specifico abbiamo analizzato gli effetti delle terapie con testosterone transdermico, estrogeni intravaginali, terapia combinata (testosterone + estrogeni) e terapia a base di idratanti o lubrificanti non ormonali sui parametri ecografici clitoridei di 71 donne con FSD. Da questa analisi è emerso che **la terapia con il testosterone, in mono-somministrazione o combinata con gli estrogeni locali, sembra modulare positivamente i flussi vascolari clitoridei**; infatti, dopo 6 mesi di trattamento, abbiamo osservato un aumento della velocità di picco sistolico dell'arteria clitoridea statisticamente significativo rispetto alle terapie locali non ormonali o con i soli estrogeni (dati non pubblicati). Che quindi il testosterone sia un ormone chiave anche nei tessuti genitali femminili?

TERAPIE ORMONALI GENITALI: DATI CLINICI DI EFFICACIA

La letteratura ci fornisce altri spunti al riguardo. In un recente trial clinico randomizzato, Fernandes e collaboratori hanno valutato gli effetti di 12 settimane di trattamento con diverse terapie topiche intravaginali sui sei domini del *Female Sexual Function Index* (FSFI) in 80 donne in età menopausale. Nello specifico questi autori hanno confrontato gli effetti di estrogeni, testosterone, acido propilacrilico e gel lubrificanti sui differenti domini sessuali, evidenziando un miglioramento dei punteggi di tutte le scale dell'FSFI con i primi tre trattamenti rispetto ai gel lubrificanti. Nell'ambito del gruppo trattato col testosterone, fortemente significativo era il miglioramento in termini di eccitazione, orgasmo e soddisfazione dopo le 12 settimane di terapia (Fernandes et al, 2014).

TERAPIE ONCOLOGICHE E MODIFICAZIONI SESSUALI

Tra i fattori che, alterando l'assetto ormonale, possono contribuire a determinare sintomi sessuali, oltre alla menopausa bisogna considerare anche le terapie oncologiche. Negli ultimi anni infatti si è assistito a un aumento dell'incidenza dei tumori ormono-dipendenti, in primis del tumore mammario, e, fortunatamente, anche della sopravvivenza. Momento terapeutico fondamentale di buona parte della gestione di questi tumori è l'ormonoterapia che, in un *setting* di medicina della sessualità, va considerata come ulteriore fattore impattante sulla regolazione ormonale centrale e periferica della risposta sessuale. La salute sessuale delle pazienti oncologiche è un topic molto discusso in ambito di medicina di genere, e anche qui la letteratura fornisce alcuni recenti studi degni di nota. In uno studio pilota interventistico del 2014, gli autori hanno evidenziato dei miglioramenti in tutti i domini e nel punteggio totale dell'FSFI in **donne con carcinoma mammario in terapia con inibitori dell'aromatasi**, trattate per 4 settimane con **300 mcg al giorno di gel di testosterone intravaginale** (Dahir e Travers-Gustafson, 2014). Dai risultati di questo studio, tenendo conto dell'i-

nibizione dell'aromatasi data dal farmaco antiormonale assunto, si può dedurre **un effetto benefico diretto del testosterone sulla salute sessuale di queste donne**. Ulteriori studi saranno necessari per confermare questi interessanti risultati in un campione più ampio di pazienti e dare più precise indicazioni per quanto riguarda la sicurezza dei preparati.

Un precedente studio di fase I/II su una casistica simile di pazienti ha invece valutato l'effetto del testosterone topico, questa volta alle dosi di 150 e 300 mcg al giorno per 28 giorni, sui livelli di estrogeni e testosterone, sui segni (pH e citologia vaginale) e sui sintomi di atrofia vulvo-vaginale (Witherby et al, 2011). Anche in questo studio gli autori hanno evidenziato dei **benefici della terapia con androgeni sull'atrofia vaginale**, senza che vi siano state delle preoccupanti oscillazioni dei livelli ormonali nel corso delle settimane di trattamento.

Che sia l'inizio di una nuova era di trattamento? Ad oggi sono necessari studi con casistiche più ampie per verificare l'efficacia e la sicurezza di questi trattamenti in ambito oncologico, anche se gli studi citati mostrano risultati promettenti in tal senso.

PRASTERONE: RUOLO NEL TRATTAMENTO DELL'ATROFIA VULVOVAGINALE

La deprivazione ormonale caratteristica del periodo della menopausa è considerata la principale responsabile di un quadro sintomatologico variegato e spesso importante, che coinvolge una percentuale molto alta di donne. In tale contesto si inserisce la possibilità di trattamento locale con il Prasterone, equivalente sintetico del Deidroepiandrosterone (DHEA), approvato dalla *US Food and Drug Administration* (FDA) per il trattamento della dispareunia da atrofia vulvovaginale (AVV) da moderata a severa in menopausa. Come riportato da una review recentemente pubblicata, il trattamento con Prasterone tende a ridurre il dolore associato alla dispareunia stessa, incrementando i valori di pH vaginale. L'effetto del trattamento si esplica con un aumento delle cellule basali e parabasali, mentre dal punto di vista sistemico i livelli ormonali restano quelli tipici dello stato menopausale (Portman et al, 2018). Infatti il Deidroepiandrosterone (DHEA), precursore degli steroidi sessuali secreto dal surrene, sembra avere un ruolo positivo sia locale che sistemico, ma tende a decrescere in circolo con l'età, così come accade per estrogeni e testosterone.

Uno studio prospettico, doppio cieco, placebo-controllato di fase III ha preso in esame 216 donne in menopausa con VVA da moderata a severa, randomizzando la somministrazione di DHEA intravaginale (iv) su dosaggi differenti (0.0%, 0.25% - 3.25 mg, 0.5% - 6.5 mg, 1.0% - 13 mg) per un periodo di 12 settimane. È stato registrato un miglioramento di tutti i segni e i sintomi propri della AVV senza nessuna modificazione dei livelli circolanti di estradiolo e testosterone. Inoltre sono stati segnalati benefici a carico di tutti i domini relativi alla disfunzione sessuale riferita dalla paziente, incluso il desiderio, l'arousal e l'orgasmo (Labrie et al, 2008).

Un successivo studio di *follow-up* eseguito su 114 donne in post menopausa trattate con dosaggi differenti di DHEA iv ha riportato miglioramento dell'indice di maturazione vaginale e dello score del dolore in corso di attività sessuale, a fronte di normali livelli di DHEA circolante (range post-menopausa),

evidenziando dunque un fondamentale effetto benefico privo di assorbimento sistemico (Labrie et al, 2011).

Nel 2015 è stato pubblicato uno studio di fase III *open-label* su 521 donne in postmenopausa trattate giornalmente con DHEA 0.5% iv. In queste pazienti, a distanza di 52 settimane di terapia, è segnalato un miglioramento delle percentuali di cellule parabasali e di cellule superficiali, del pH vaginale e della clinica dei sintomi da VVA come dispareunia, secchezza vaginale e irritazione/bruciore locali (Labrie et al, 2015).

A tale proposito, una review del 2017 che ha confrontato i dati ottenuti in termine di trattamento della dispareunia da moderata severa utilizzando la somministrazione giornaliera di DHEA iv 6.5 mg (0.5%) per 12 settimane con quelli ottenuti dalla terapia con 0.3 mg di Estrogeni Equini Coniugati CEE e 10 µg di Estradiolo (E2), riporta come il Prasterone abbia effetti nettamente positivi sulla sintomatologia e sulla anatomopatologia della AVV, in assenza di un'esposizione sistemica, in accordo con quanto affermato dai principi dell'intracrinologia (Archer et al, 2017). La vera potenzialità di tale molecola è dunque rappresentata dall'importante effetto locale non associato ad assorbimento sistemico e rappresenta al momento un'opportunità terapeutica sicura e innovativa nel trattamento dei sintomi da AVV (Simon et al, 2018).

RUOLO DEGLI ANDROGENI DOPO OVARECTOMIA IN MODELLI ANIMALI

Dati molto interessanti sugli effetti benefici degli androgeni sui tessuti genitali femminili ci vengono da modelli animali e riguardano diversi aspetti fra cui la regolazione del flusso sanguigno, i meccanismi di rilascio/contrattilità e la modulazione dei processi di natura infiammatoria. Traish e collaboratori, in un modello di ratto Sprague-Dawley intatto o ovariectomizzato e trattato con veicolo o con diverse dosi di testosterone, hanno valutato il flusso sanguigno vaginale in risposta alla stimolazione del nervo pelvico mediante flussometria laser Doppler (Traish et al, 2007). Il flusso sanguigno vaginale è risultato significativamente ridotto nei ratti ovariectomizzati e normalizzato negli animali trattati con testosterone. **L'ovariectomia ha aumentato l'espressione dei recettori degli estrogeni e ridotto l'espressione dei recettori degli androgeni nella vagina, mentre la terapia con testosterone ha aumentato l'espressione di entrambi i recettori.** L'infusione di testosterone, anche a concentrazioni sovra-fisiologiche, non ha modificato i livelli plasmatici di estradiolo rispetto ai ratti ovariectomizzati trattati con solo veicolo, e l'epitelio vaginale dei ratti infusi con testosterone è rimasto atrofico, indicando che il testosterone non è significativamente aromatizzato a estrogeni nella vagina (Traish et al, 2007). Gli autori hanno concluso che **il testosterone regola l'espressione dei recettori degli androgeni e degli estrogeni nella vagina** e migliora la perfusione vaginale con un meccanismo androgeno-dipendente, svolgendo un ruolo importante nel modulare la fisiologia vaginale e contribuendo al miglioramento della risposta eccitatoria genitale.

I dati sopra riportati relativi al clitoride, che dimostravano il ruolo del testosterone nel regolare il rilascio delle cellule muscolari lisce vascolari attraverso la via ossido nitrico-GMP ciclico (Comeglio et al, 2016), ci hanno condotto a

effettuare esperimenti simili sulle cellule muscolari lisce della vagina nello stesso modello animale. I risultati preliminari confermano che nel ratto ovariectomizzato la somministrazione di testosterone ripristina non solo l'espressione dei geni che codificano per gli enzimi implicati nei meccanismi di rilascio di queste cellule, ma anche in quelli contrattili (dati non pubblicati).

ANDROGENI: RUOLO ANTI-INFIAMMATORIO

Il nostro laboratorio sta inoltre effettuando delle ricerche riguardo a un possibile **ruolo anti-infiammatorio degli androgeni**, già dimostrato in altri distretti come nelle cellule prostatiche di pazienti maschi affetti da iperplasia prostatica benigna. È noto infatti che l'infiammazione gioca un ruolo preponderante nella patogenesi e nel mantenimento di numerose condizioni che colpiscono l'apparato urogenitale femminile, causando dolore cronico e un drammatico impatto negativo sulla qualità della vita, tra cui il disturbo del dolore genito-pelvico e della penetrazione (*Genito-Pelvic Pain/Penetration Disorder* GPPD), l'AWV, la Sindrome Genito-urinaria della Menopausa (GSM) e i sintomi del basso tratto urinario (LUTS). Inoltre, la vagina è fortemente esposta alle infezioni batteriche, che possono determinare l'instaurarsi di un processo infiammatorio che tende a cronicizzare e ad auto-mantenersi anche dopo la risoluzione della componente infettiva.

Per analizzare il ruolo delle cellule muscolari lisce vaginali nei processi infiammatori e quindi la loro potenzialità come target di terapie anti-infiammatorie, abbiamo utilizzato un modello animale di ratto, isolando il tessuto vaginale e in seguito le cellule muscolari lisce (dati non pubblicati). Prima di tutto, abbiamo valutato quali recettori ed enzimi della steroidogenesi siano più espressi in questi tessuti. L'analisi dell'espressione dell'RNA messaggero (mRNA) ha mostrato che **il recettore degli androgeni è espresso sia nel tessuto di vagina distale che prossimale**, senza differenze significative tra di loro, **e a livelli significativamente superiori rispetto al tessuto clitorideo e uterino**. L'analisi dell'espressione genica a livello cellulare ha invece rivelato un'espressione maggiore del recettore nelle cellule derivate dalla vagina distale rispetto a quella prossimale. Per quanto riguarda l'espressione dei principali geni coinvolti nel macchinario della steroidogenesi, nel tessuto vaginale distale di ratto gli enzimi coinvolti nelle prime reazioni della steroidogenesi (CYP11A1, CYP17A1) sono risultati espressi a livelli molto bassi rispetto al tessuto ovarico. L'enzima 3 β -idrossisteroide-deidrogenasi tipo 2 (3 β -HSD2), che è coinvolto nella biosintesi dei precursori degli steroidi, e la 17 β -idrossisteroide-deidrogenasi tipo 3 (HSD17 β 3), che catalizza la conversione di androstenedione e deidroepiandrosterone (DHEA) in testosterone e androstenediolo, hanno mostrato nella vagina un'espressione simile all'ovaio. Quello che è stato più interessante notare è che l'aromatasi (CYP19A1), l'enzima chiave nella sintesi degli estrogeni, non era praticamente rilevabile nella vagina distale del ratto. Al contrario, le due isoforme della 5 α -reduttasi (SRD5A1 e SRD5A2), implicate nella trasformazione del testosterone nel suo metabolita più attivo, diidrotestosterone (DHT), hanno mostrato un livello di espressione marcatamente più alto nella vagina distale rispetto all'ovaio. Questi dati suggeriscono che, contrariamente a quanto si è

pensato in questi anni, **le cellule muscolari vaginali esprimono il macchinario enzimatico necessario per produrre i metaboliti più attivi degli androgeni**, ma non degli estrogeni. Gli androgeni sembrano quindi importanti quanto e più degli estrogeni per mantenere un tessuto muscolare vaginale funzionale.

Secondariamente, abbiamo esplorato le cellule isolate dal tessuto vaginale distale di ratto dal punto di vista della risposta infiammatoria. L'analisi del profilo antigenico di membrana ha rivelato l'espressione di un'ampia gamma di recettori Toll-simili (TLR), una famiglia di recettori che riconoscono antigeni tipici di patogeni e microbi, tipica delle cellule coinvolte nella risposta infiammatoria come le "cellule presentanti l'antigene" (APC). Ciò ha suggerito che le cellule muscolari vaginali, sebbene non "professionali", posseggano il potenziale per determinare e mantenere una risposta di tipo pro-infiammatorio. Al fine di indagare se l'attivazione del recettore androgenico potesse essere coinvolta in questo tipo di processi, le cellule sono state stimulate in vitro con DHT, in presenza o in assenza dell'anti-androgeno bicalutamide. Il trattamento con DHT ha significativamente inibito l'espressione dell'mRNA di importanti mediatori pro-infiammatori, tra cui interleuchina (IL)-6, CXCL-1 (chemochina ligando 1), MCP1 (proteina chemotattica dei monociti) e COX2 (ciclossigenasi 2); tali effetti indotti dal DHT sono stati significativamente attenuati dalla bicalutamide. Al fine di rafforzare questi risultati, abbiamo stimolato le cellule con lipopolisaccaride (LPS), componente della membrana dei batteri Gram negativi e agonista dei TLR; abbiamo potuto osservare che il pre-trattamento con DHT ha diminuito significativamente l'espressione di IL-6 e CXCL1 indotta dalla stimolazione con LPS, in modo dose-dipendente. D'altra parte, la stimolazione con LPS ha aumentato significativamente l'espressione dei mediatori pro-infiammatori IL-8, IL1 β , MCP1 e COX2, effetto significativamente neutralizzato dal co-trattamento con DHT, a sua volta contrastato dalla bicalutamide. È stata infine studiata tramite immunofluorescenza la traslocazione nucleare di NF-kB, uno dei principali mediatori dell'infiammazione. In cellule muscolari vaginali di ratto non trattate, NF-kB è rilevato unicamente nel citoplasma, laddove la stimolazione in vitro con LPS induce una traslocazione parziale ma significativa di NF-kB nel nucleo, che è risultata inibita, ma non normalizzata, dal trattamento con DHT; il co-trattamento con bicalutamide ha neutralizzato questo effetto.

Gli esperimenti riportati devono ancora essere ripetuti su cellule muscolari di vagina isolate da pazienti sottoposte a chirurgia per patologia benigna (ad esempio, prolasso uterino). Se confermati, i risultati offrirebbero spunti estremamente interessanti sull'applicazione degli androgeni topici come il prasterone in alcune patologie dell'apparato uro-genitale femminile.

CONCLUSIONI

I dati finora rilevati sostengono l'ipotesi che **le cellule muscolari vaginali posseggano l'apparato enzimatico necessario per produrre il diidrotestosterone (DHT) a partire dal DHEA**.

In ultima analisi, **la vagina rappresenta un nuovo organo endocrino e un nuovo target per terapie ormonali non solo a base di estrogeni**.

Bibliografia

- Archer DF, Labrie F, Montesino M, Martel C. Comparison of intravaginal 6.5mg (0.50%) prasterone, 0.3mg conjugated estrogens and 10µg estradiol on symptoms of vulvovaginal atrophy. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017 Nov;174:1-8. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.03.014. Epub 2017 Mar 18.
- Comeglio P, Cellai I, Filippi S, Corno C, Corcetto F, Morelli A, Maneschi E, Maseroli E, Mannucci E, Fambrini M, Maggi M, Vignozzi L. Differential Effects of Testosterone and Estradiol on Clitoral Function: An Experimental Study in Rats. *J Sex Med*. 2016 Dec; 13 (12): 1858-1871. doi: 10.1016/j.jsxm.2016.10.007
- Cunha GR, Kurita T, Cao M, Shen J, Robboy S, Baskin L. Molecular mechanisms of development of the human fetal female reproductive tract. *Differentiation*. 2017 Sep-Oct; 97: 54-72. doi: 10.1016/j.diff.2017.07.003
- Dahir M, Travers-Gustafson D. Breast cancer, aromatase inhibitor therapy, and sexual functioning: a pilot study of the effects of vaginal testosterone therapy. *Sex Med*. 2014 Apr; 2 (1): 8-15. doi: 10.1002/sm2.22
- Fernandes T, Costa-Paiva LH, Pinto-Neto AM. Efficacy of vaginally applied estrogen, testosterone, or polyacrylic acid on sexual function in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *J Sex Med*. 2014 May; 11 (5): 1262-70. doi: 10.1111/jsm.12473
- Isidori AM, Buvat J, Corona G, Goldstein I, Jannini EA, Lenzi A, Porst H, Salonia A, Traish AM, Maggi M. A critical analysis of the role of testosterone in erectile function: from pathophysiology to treatment-a systematic review. *Eur Urol*. 2014 Jan; 65 (1): 99-112. doi: 10.1016/j.eururo.2013.08.048
- Khmara TV, Zamorskii II, Ryznychuk MO, Kryvchanska MI, Boichuk OM, Dmytrenko RR. Peculiarities of prenatal vagina morphogenesis. *Wiad Lek*. 2019; 72 (1): 72-78
- Labrie F, Cusan L, Gomez JL, Côté I, Bérubé R, Bélanger P, Martel C, Labrie C. Effect of intravaginal DHEA on serum DHEA and eleven of its metabolites in postmenopausal women. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2008 Sep; 111 (3-5): 178-94. doi: 10.1016/j.jsbmb.2008.06.003
- Labrie F, Archer DF, Bouchard C, Fortier M, Cusan L, Gomez JL, Girard G, Baron M, Ayotte N, Moreau M, Dubé R, Côté I, Labrie C, Lavoie L, Berger L, Gilbert L, Martel C, Balser J. Intravaginal dehydroepiandrosterone (prasterone), a highly efficient treatment of dyspareunia. *Climacteric*. 2011 Apr; 14 (2): 282-8. doi: 10.3109/13697137.2010.535226
- Labrie F, Derogatis L, Archer DF, Koltun W, Vachon A, Young D, Frenette L, Portman D, Montesino M, Côté I, Parent J, Lavoie L, Beauregard A, Martel C, Vaillancourt M, Balser J, Moynier É; Members of the VVA Prasterone Research Group. Effect of Intravaginal Prasterone on Sexual Dysfunction in Postmenopausal Women with Vulvovaginal Atrophy. *J Sex Med*. 2015 Dec; 12 (12): 2401-12. doi: 10.1111/jsm.13045
- Maseroli E, Fanni E, Cipriani S, Scavellio I, Pampaloni F, Battaglia C, Fambrini M, Mannucci E, Jannini EA, Maggi M, Vignozzi L. Cardiometabolic Risk and Female Sexuality: Focus on Clitoral Vascular Resistance. *J Sex Med*. 2016 Nov; 13 (11): 1651-1661. doi: 10.1016/j.jsxm.2016.09.009
- Portman DJ, Goldstein SR, Kagan R. Treatment of moderate to severe dyspareunia with intravaginal prasterone therapy: a review. *Climacteric*. 2019 Feb; 22 (1): 65-72. doi: 10.1080/13697137.2018.1535583
- Simon JA, Goldstein I, Kim NN, Davis SR, Kellogg-Spadt S, Lowenstein L, Pinkerton JV, Stuenkel CA, Traish AM, Archer DF, Bachmann G, Goldstein AT, Nappi RE, Vignozzi L. The role of androgens in the treatment of genitourinary syndrome of menopause (GSM): International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) expert consensus panel review. *Menopause*. 2018 Jul; 25 (7): 837-847. doi: 10.1097/GME.0000000000001138
- Traish AM, Kim SW, Stankovic M, Goldstein I, Kim NN. Testosterone increases blood flow and expression of androgen and estrogen receptors in the rat vagina. *J Sex Med*. 2007 May; 4 (3): 609-619. doi: 10.1111/j.1743-6109.2007.00491.x
- Witherby S, Johnson J, Demers L, Mount S, Littenberg B, Maclean CD, Wood M, Muss H. Topical testosterone for breast cancer patients with vaginal atrophy related to aromatase inhibitors: a phase I/II study. *Oncologist*. 2011; 16 (4): 424-31. doi: 10.1634/theoncologist.2010-0435



**Fondazione
Alessandra Graziottin** onlus
PER LA CURA DEL DOLORE NELLA DONNA

www.fondazionegraziottin.org

LA DONNA DAI 40 ANNI IN POI

*Progetti di salute
e strategie
terapeutiche*

MILANO

24 Maggio 2019

ATTI E APPROFONDIMENTI DI FARMACOLOGIA

a cura di Alessandra Graziottin

PROGRAMMA

08.45 • 09.00 *Introduzione del corso*

Giovanni Biggio (Cagliari), Alessandra Graziottin (Milano),
Rodolfo Siritto (Genova)

09.00 • 09.30 *Lettura inaugurale*

Il cervello della donna dopo i 40 anni: aspetti neurobiologici e neuroendocrini

Giovanni Biggio (Cagliari)

Introduce: Vincenzo Stanghellini (Bologna)

09.30 • 11.00 *Tavola Rotonda*

Progetti di salute dopo i 40 anni: vulnerabilità endocrine

Moderatori: Franca Fruzzetti (Pisa), Rodolfo Siritto (Genova)

09.30 • 09.50 **Mestruazione, infiammazione e comorbidità, dopo i 40 anni**

Alessandra Graziottin (Milano)

09.50 • 10.10 **La fertilità dai 40 anni in poi: vulnerabilità e opportunità**

Eleonora Porcu (Bologna)

10.10 • 10.30 **Sindrome metabolica: stili di vita e ormoni sessuali**

Stefano Luisi (Siena)

10.30 • 10.50 **I disturbi del sonno come sentinella di disregolazioni neurovegetative premenopausali**

Luigi Ferini Strambi (Milano)

10.50 • 11.00 **Discussione plenaria**

11.00 • 11.30 *Coffee break*

11.30 • 12.00 *Lettura magistrale*

Il cervello viscerale della donna dopo i 40 anni: microbiota, tra ormoni e probiotici

Vincenzo Stanghellini (Bologna)

Introduce: Giovanni Biggio (Cagliari)

12.00 • 13.30 *Tavola Rotonda*

Le patologie benigne dopo i 40 anni: come scegliere tra le opzioni terapeutiche

Moderatori: Filippo Murina (Milano), Stefano Uccella (Biella)

12.00 • 12.20 **La fibromatosi uterina: Il ruolo della terapia medica**

Alessandra Graziottin (Milano)

12.20 • 12.40 **Il ruolo della radiofrequenza**

Rodolfo Siritto (Genova)

12.40 • 13.00 **Il ruolo della miomectomia: quando, a chi, perché**

Mario Meroni (Milano)

13.00 • 13.20 **Endometriosi nella donna dopo i 40 anni: le peculiarità chirurgiche**

Marcello Ceccaroni (Verona)

13.20 • 13.30 **Discussione plenaria**

13.30 • 14.15 *Lunch*

14.15 • 14.45 *Lettura magistrale*

Salute cardiovascolare: fattori di rischio emergenti e tradizionali nella donna
Giovannella Baggio (Padova)
Introduce: Alessandra Graziottin (Milano)

14.45 • 16.35 *Tavola rotonda*

Menopausa precoce: vulnerabilità, sfide, opportunità terapeutiche
Moderatori: Mario Meroni (Milano), Eleonora Porcu (Bologna)

14.45 • 15.05 **La vagina come organo endocrino**

Linda Vignozzi (Firenze)

15.05 • 15.25 **Irregolarità mestruali: il ruolo della contraccezione**

Anna Paoletti (Cagliari)

15.25 • 15.45 **Disturbi emocoagulativi e rischio trombotico: diagnosi e terapia**

Lidia Rota (Milano)

15.45 • 16.05 **Problematiche genitali e terapie topiche: che cosa fare e che cosa non fare**

Filippo Murina (Milano)

16.05 • 16.25 **Problematiche cosmetiche e terapie**

Fiorella Donati (Milano)

16.25 • 16.35 **Discussione plenaria**

16.35 • 17.35 *Tavola rotonda*

Competenza motoria dopo i 40 anni, tra vulnerabilità e opportunità
Moderatori: Fiorella Donati (Milano), Anna Maria Paoletti (Cagliari)

16.35 • 16.55 **Vitamina D: benefici scheletrici ed extrascheletrici nella donna**

Andrea Fabbri (Roma)

16.55 • 17.15 **Artrosi aggressiva: diagnosi e prospettive terapeutiche**

Alessandra Graziottin (Milano)

17.15 • 17.35 **Discussione plenaria**

17.35 • 18.35 *Tavola rotonda*

"Back on track": il Rinascimento delle terapie ormonali, tra stili di vita e integratori

Moderatori: Giovannella Baggio (Padova), Lidia Rota (Milano)

17.35 • 17.55 **Estroprogestinici verso ormoni bioidentici: quando, a chi e perché**

Franca Fruzzetti (Pisa)

17.55 • 18.15 **Ruolo degli ormoni maschili in terapia sostitutiva: quando, a chi e perché**

Alessandra Graziottin (Milano)

18.15 • 18.35 **Le alternative agli ormoni: SERMS, fitoterapia, acido ialuronico, acido alfalipoico, probiotici**

Dania Gambini (Milano)

18.35 • 19.00 *Discussione generale e conclusioni*

Alessandra Graziottin, Giovanni Biggio, Rodolfo Sirito

19.00 • 19.15 *Questionario ECM*

Introduzione	<i>Pag. 06</i>
Ringraziamenti	<i>Pag. 07</i>
Introduzione alla lettura inaugurale	<i>Pag. 08</i>
Il cervello della donna dopo i 40 anni: aspetti neurobiologici e neuroendocrini	<i>Pag. 12</i>
Mestruazione, infiammazione e comorbidità, dopo i 40 anni	<i>Pag. 15</i>
La fertilità dai 40 anni in poi: vulnerabilità e opportunità	<i>Pag. 34</i>
Sindrome metabolica, stile di vita e ormoni sessuali	<i>Pag. 40</i>
Introduzione alla lettura magistrale	<i>Pag. 46</i>
Il cervello viscerale della donna dopo i 40 anni: microbiota, tra ormoni e probiotici	<i>Pag. 47</i>
La fibromatosi uterina: il ruolo della terapia medica	<i>Pag. 54</i>
Miolisi in radiofrequenza: ablazione mirata dei miomi per via transvaginale, isteroscopica e laparoscopica in singolo o multi-accesso	<i>Pag. 59</i>
Il ruolo della miomectomia: quando? A chi? E perché?	<i>Pag. 61</i>
L'endometriosi nella donna dopo i 40 anni: le peculiarità chirurgiche	<i>Pag. 64</i>
Fattori di rischio emergenti e tradizionali per le malattie cardiovascolari: differenze di genere	<i>Pag. 68</i>
La vagina come organo endocrino	<i>Pag. 70</i>
Irregolarità mestruali: il ruolo della contraccezione dopo i 40 anni	<i>Pag. 77</i>
Disturbi emocoagulativi e rischio trombotico: diagnosi e terapia	<i>Pag. 82</i>

Problematiche genitali e terapie topiche: che cosa fare e che cosa non fare	<i>Pag. 86</i>
La donna dai quaranta anni in poi: problematiche cosmetiche e terapie	<i>Pag. 90</i>
Vitamina D: benefici scheletrici ed extrascheletrici nella donna	<i>Pag. 96</i>
Artrosi aggressiva: diagnosi e prospettive terapeutiche	<i>Pag. 100</i>
Estroprogestinici verso ormoni bioidentici: quando, a chi e perché	<i>Pag. 110</i>
Ruolo degli ormoni maschili in terapia sostitutiva: quando, a chi e perché	<i>Pag. 112</i>
Le alternative agli ormoni: SERMS, fitoterapia, acido ialuronico, acido alfa-lipoico, probiotici	<i>Pag. 122</i>