

LA FERTILITÀ DAI 40 ANNI IN POI: VULNERABILITÀ E OPPORTUNITÀ

Eleonora Porcu

Professore Associato in Ginecologia e Ostetricia, Università di Bologna

Direttore, Struttura Dipartimentale di Infertilità e PMA, Policlinico S. Orsola, Bologna

INTRODUZIONE

La fertilità femminile, definita come la capacità di procreare, è strettamente dipendente dall'età. L'unità di misura per valutarla è il **fertility rate**, cioè il **numero di nati vivi ogni 1000 donne**. Il picco della fertilità femminile si verifica nei primi vent'anni di vita, con un declino che inizia a metà della terza decade (Meczekalski 2016). Il calo fisiologico del tasso di fertilità è piuttosto brusco dopo i 35 anni, riducendosi esso del 20% tra i 25-29 e i 30-34 anni e addirittura del 40% tra i 30-34 e i 35-39 anni. Molti sono i fattori coinvolti nella riduzione della fertilità nella donna oltre i 35 anni, **alcuni dipendenti dall'ovocita e altri "ovocita indipendenti"** (come la fibromatosi uterina o problematiche di salute generale).

Il fattore che regola più di tutti il calo della fertilità legato all'età è ad ogni modo l'ovaio: in relazione all'avanzare dell'età femminile si verificano infatti una **riduzione dei follicoli primordiali**, una **diminuzione del potenziale di sviluppo dell'ovocita** e una **conseguente maggiore proporzione di ovociti di scarsa qualità** (Meczekalski 2016).

L'INVECCHIAMENTO OVARICO

La perdita dei follicoli primordiali è un processo incessante che inizia già nella vita fetale: già alla nascita il patrimonio ovocitario è ridotto a 1-2 milioni (dai circa 6 milioni di partenza), fino ad arrivare a 300.000-500.000 follicoli all'inizio della pubertà. Durante la vita riproduttiva, circa 300-400 follicoli raggiungeranno la maturità mentre tutti gli altri verranno persi per apoptosi, la cui velocità accelera negli ultimi 5-10 anni prima della menopausa (Liu 2011). Dopo i 45 anni, il pool follicolare raggiunge in molti casi la soglia minima di 1000, con la comparsa di cicli irregolari che sono il **primo segnale dell'invecchiamento dell'ovaio** (Te Velde 2002).

Oltre al numero di follicoli, l'avanzare dell'età porta anche a una **riduzione della qualità ovocitaria**, mediata da cambiamenti di fattori biologici fondamentali per l'omeostasi ovarica. Un esempio di ciò è l'**aumentato rischio di aneuploidie**, causato principalmente da errori meiotici legati a disfunzioni del fuso mitotico e dei mitocondri. A causa di questa riduzione della qualità ovocitaria, la capacità di ottenere una gravidanza si perde diversi anni prima della menopausa, nonostante il pool ovocitario dell'ovaio non sia "azzerato". Tra i 35 e i 45 anni, il declino della fertilità è spesso associato, infatti, a una ridotta probabilità mensile di concepimento e a un'aumentata percentuale di aborto.

Nella pratica clinica quotidiana dei centri di PMA sperimentiamo gli effetti dell'invecchiamento ovarico sull'*outcome* clinico nelle pazienti oltre i 35 anni, che sono ormai diventate parte preponderante della popolazione trattata. Se infatti in una

paziente al di sotto dei 35 anni possiamo avere un tasso di recupero ovocitario del 94%, con tassi di gravidanza fino al 47%, nelle pazienti di 40 anni queste percentuali si abbassano rispettivamente all'88% e al 30%, arrivando a raggiungere il 5% di tassi di gravidanza oltre i 44 anni (Broekmans 2009).

EZIOLOGIA DELL'INVECCHIAMENTO OVARICO

Esistono due teorie principali sull'eziologia dell'invecchiamento ovarico: secondo la prima sarebbe l'ovaio stesso a causare l'aumento dell'FSH per compensare la riduzione del pool follicolare; nella seconda teoria, invece, si ritiene che sia la disregolazione della produzione di GRH ipotalamico ad alterare la produzione di FSH, che a sua volta causerebbe una perdita accelerata di follicoli (Ramazan e Migraci, 2016).

Fattore chiave nella patogenesi dell'invecchiamento ovarico è lo stress ossidativo. Secondo l'ipotesi del danno mediato dagli AGE (*Advanced Glycation End Products*), durante lo sviluppo follicolare il graduale accumulo nel tempo di molecole fisiologiche di danno cellulare come ROS (*Reactive Oxygen Species*) e AGE sarebbe accompagnato dal calo del supporto vascolare stromale e da una minore vascolarizzazione perifollicolare, con riduzione di scorte di nutrienti e ossigeno e aumento del danno ossidativo, che comprometterebbe gli eventi della maturazione ovocitaria, determinando aneuploidie che portano a loro volta a un aumentato tasso di aborto, difetti genetici e funzionali dei mitocondri, aumentato potenziale apoptotico, anomala formazione del fuso meiotico, accumulo di RNA materno e accorciamento dei telomeri.

INSUFFICIENZA OVARICA PRECOCE

Circa l'**1% delle donne** può andare incontro a insufficienza ovarica precoce (*Premature Ovarian Insufficiency*, POI). L'insufficienza ovarica precoce è definita come **la perdita delle funzioni ormonali e riproduttive dell'ovaio prima dei 40 anni di età**, a causa di una riduzione prematura del pool ovocitario. Sintomi e segni della insufficienza ovarica sono **l'ipoestrogenismo ipergonadotropo e l'amenorrea**, che si manifestano anni prima dell'età della menopausa fisiologica.

L'eziologia della POI può essere molteplice: **sia da cause genetiche che acquisite**, tra le quali si annoverano le forme iatrogene. Le forme genetiche più comuni sono la **sindrome di Turner** e la **sindrome dell'X fragile**, seguite da **difetti recettoriali ed enzimatici** (galattosemia). La POI acquisita invece prevede nella maggior parte dei casi una **eziologia autoimmune**, talvolta associata alla APS 1 o 2 (*Autoimmune Polyglandular Syndrome*) o ad altri disturbi autoimmuni (tiroidite di Hashimoto, diabete mellito, morbo di Addison, celiachia). In alcune pazienti possono essere dosati anticorpi tessuto specifici anti-ovaio. È descritta anche una **ovarite da TBC o post-infettiva** (da morbillo o CMV) o secondaria a tossine ambientali.

La **forma iatrogena** (indotta da radioterapia, chemioterapia, ovariectomia bilaterale) riguarda invece il 3,5-4,5% dei casi.

Nelle pazienti con POI, nonostante la riduzione del pool follicolare, **persiste un 5-10% di probabilità di gravidanza spontanea**. Le sequele della POI com-

prendono anche disfunzioni sessuali, perdita di massa ossea, aumentato rischio cardiovascolare, sintomi vasomotori e un'importante riduzione del benessere psicofisico.

NUOVE ATTRICI DELL'INVECCHIAMENTO OVOCITARIO: LE SIRTUINE

Le sirtuine sono proteine "sensori energetici" che regolano la risposta adattativa dell'ovocita ai bassi livelli di energia. Esse modulano le funzioni, la biogenesi mitocondriale e la protezione contro lo stress ossidativo. L'aumento dell'attività di SIRT1 potrebbe migliorare la fertilità nella PCOS, nel diabete, nell'endometriosi, nello stress xenobiotico e nell'invecchiamento, e la *down-regulation* di SIRT1 e SIRT3 sembrerebbe associata alla riduzione fisiologica o patologica della riserva ovarica. Secondo queste premesse, **la supplementazione dietetica di STAC** (*Sirtuin Activating Compounds*) come la N-acetil-cisteina, la melatonina, il resveratrolo, la rapamicina potrebbe prevenire l'invecchiamento ovarico e ovocitario. Sono tuttavia necessari studi clinici ben disegnati per testare l'efficacia clinica e i potenziali benefici di tali composti (Tatone et al, 2018).

L'INVECCHIAMENTO NELLE TECNICHE DI PMA

L'età e la riserva funzionale ovarica (cioè il *pool* di follicoli preantrali reclutabili in un dato ciclo) sono **due importanti indicatori prognostici** delle tecniche di PMA (Porcu et Al. 2018). Se la riserva ovarica è ridotta rispetto all'età, si parla di **premature ovarian aging** (POA); questa problematica è presente in circa il 10% delle donne. La diagnosi clinica si ottiene generalmente con **il riscontro di livelli eccessivamente alti per l'età di FSH e/o di AMH eccessivamente ridotto**. È interessante notare che le pazienti POA e quelle di età più avanzata mostrano profili molecolari intrafollicolari molto simili di luteinizzazione prematura. In uno studio del 2011 condotto da Weghofer e collaboratori le pazienti con una riserva ovarica estremamente ridotta (FSH medio di 15.7 ± 11.1 mIU/mL; AMH medio di 0.2 ± 0.1 ng/mL) all'età di 40.8 ± 4.1 anni raggiungevano una diagnosi clinica di gravidanza nel 9,9% dei cicli iniziati. L'età soglia di 43 anni appariva il *cut off* tra outcome migliore o peggiore, con un **pregnancy rate del 14,3 % sotto i 43 anni e del 3,4% al di sopra**. Fino ai 42 anni, anche la disponibilità di un solo embrione per il *transfer* offriva buone probabilità di "*live birth*", dal 33,3% al di sotto dei 35 anni al 6,4% a 41-42 anni. Tuttavia, oltre i 43 anni le pazienti richiedevano il trasferimento di almeno tre embrioni per ottenere un "*live birth rate*" del 7,4% (Weghofer et al, 2011).

Per trovare una strategia terapeutica favorevole per queste pazienti sono stati studiati diversi protocolli, come la stimolazione con alte dosi di gonadotropine, dosaggi e *timing* diversi nella somministrazione di GnRh agonisti e antagonisti, la FIVET su ciclo spontaneo, i cicli di minima stimolazione (*mild stimulation*), la crioconservazione ovocitaria, la supplementazione con DHEA, GH, estradiolo e androgeni. Per quanto riguarda poi la gonadotropina di scelta in queste pazienti, alcuni autori suggeriscono che l'hMG altamente purificata offra risultati migliori dell'FSH ricombinante; in altri studi, l'aggiunta di LH ricombinante (rLH) ha dimostrato di portare dei benefici al protocollo di stimolazione, sebbene in altri stu-

di i benefici del rLH sarebbero confermati solo nelle pazienti più giovani, ma non nelle *poor responder* di età maggiore. Nel 2006, Papaleo e collaboratori hanno valutato l'efficacia del "natural cycle IVF" per le *poor responder* per età avanzata o ridotta riserva ovarica; nel suo studio, i tassi di gravidanza per ET erano simili a quelli dei cicli di FIVET tradizionali nonostante la probabilità che un ciclo esitasse in ET fosse più basso, per il bilanciamento dato dalla miglior qualità embrionaria (conseguenza della selezione naturale dell'ovocita), dalla migliore recettività endometriale e dalla possibilità di ripetere la procedura mensilmente (Papaleo et al, 2006).

Recentemente, Yoo et collaboratori hanno comparato i risultati della stimolazione tradizionale e dei protocolli di stimolazione "mild" o "leggera", **riscontrando tassi di gravidanza migliori nelle *poor responder* di età superiore ai 37 anni sottoposte a protocolli di stimolazione leggera**. Il gruppo "mild" aveva stimolazione di durata inferiore, dosi cumulative minori di gonadotropine, più bassi livelli di estradiolo al trigger e numero inferiore di ovociti maturi recuperati, tuttavia non c'era differenza significativa nel numero di embrioni di buona qualità, nel numero di embrioni trasferiti, nel tasso di cancellazione dei cicli o nel *pregnancy rate*. Inoltre, nel sottogruppo di pazienti oltre i 37 anni di età, il tasso di gravidanza clinica e il "live birth rate" risultavano maggiori nella "mild" stimulation rispetto al ciclo tradizionale, sebbene in modo non statisticamente significativo. Gli autori concludevano che nel gruppo delle *poor responders* **la mild stimulation risultava più "cost effective" e "patient friendly" della IVF tradizionale** (Yoo et al, 2011). In letteratura, tuttavia, mancano studi di comparazione tra la "mild stimulation" e il "natural cycle IVF" nelle *poor responder*. Non è dunque possibile, per ora, trarre conclusioni definitive circa il rapporto costo-efficacia.

In uno studio del 2015 di Wu et collaboratori sull'ambiente molecolare follicolare nei cicli di IVF in pazienti di età diverse, **è stato dimostrato come il processo di maturazione follicolare accelera nelle pazienti di età maggiore**. La valutazione dell'espressione genica, legata all'attività gonadotropinica, alla steroidogenesi, all'apoptosi e alla luteinizzazione, ha dimostrato la presenza di luteinizzazione prematura nelle pazienti maggiori di 43 anni. L'induzione dell'ovulazione routinaria con hCG al raggiungimento di follicoli di 19-22 mm nelle pazienti di età maggiore, dunque, porterebbe a follicoli luteinizzati prematuramente, che producono ovociti ipermaturi di scarsa qualità. In questo studio, anticipare il triggering dell'ovulazione al raggiungimento di 16 mm di diametro follicolare riduceva significativamente l'evidenza molecolare di luteinizzazione prematura, e raddoppiava i tassi di gravidanza per transfer nelle pazienti over 43 (dal 7,7% al 15,5%). Le pazienti giovani con POA presentavano la stessa espressione genica e proteica di luteinizzazione prematura che era già stata riscontrata nelle pazienti over 43, e in questi casi abbassare il diametro per il trigger dell'ovulazione a 16-18 mm portava addirittura a triplicare il *pregnancy rate* rispetto ai controlli in cui l'ovulazione veniva indotta a 19-22 mm (Wu et al, 2015).

CONTROVERSIE: LA SUPPLEMENTAZIONE ANDROGENICA

La ridotta riserva ovarica viene considerata una condizione di ipoandrogenismo relativo. È molto discusso in letteratura se la **supplementazione con DHEA** pos-

sa migliorare gli *outcome* riproduttivi nelle pazienti con ridotta riserva ovarica. Diversi modelli animali hanno dimostrato l'importanza di appropriati livelli di testosterone per la crescita follicolare. Gli effetti favorevoli del DHEA sulla crescita dei follicoli di piccole dimensioni sono stati attribuiti alla sua conversione a testosterone, che inoltre aumenta gli effetti dell'FSH sulle cellule della granulosa in modo sinergico. **Recenti evidenze indicherebbero che il DHEA migliori la funzione ovarica e il pregnancy rate, e riduca i tassi di aborto.** Inoltre, il DHEA aumenta la proliferazione endoteliale vascolare, la migrazione e la formazione dei vasi; e a livelli fisiologici stimola la produzione di ossido nitrico dalle cellule endoteliali vascolari, causando vasodilatazione.

Nonostante questi dati, nelle revisioni della letteratura non è emersa sufficiente evidenza per raccomandare l'utilizzo routinario del DHEA o di altri androgeni nel *management* delle *poor responder*.

SELEZIONE EMBRIONARIA

Un altro tema oggetto di controversia è la selezione embrionaria nella PMA della tarda fase riproduttiva. La selezione embrionaria è stata per anni un principio guida nella PMA; inizialmente si è basata sulla classificazione morfologica degli embrioni allo stadio di clivaggio, successivamente si è passati al prolungamento della coltura embrionaria allo stadio di blastocisti, che migliora i tassi di gravidanza e di nati vivi. Nonostante questo miglioramento dell'*outcome* sia stato dimostrato solo nelle pazienti a buona prognosi, in molti laboratori di PMA il prolungamento della coltura embrionaria a blastocisti è applicato indistintamente a tutte le coppie. Nella pratica clinica, lo stadio dei blastocisti in realtà riduce i tassi di gravidanza nelle pazienti meno giovani e in generale in quelle a peggior prognosi.

OPPORTUNITÀ TERAPEUTICHE FUTURE

Al centro delle ricerche degli ultimi anni è stata avanzata la **sfida del "ringiovanimento ovarico"**, mediante l'utilizzo di cellule staminali.

La teoria di un *pool* di follicoli primordiali fissi proposta da Zuckerman nel 1951, che ha monopolizzato la Medicina Riproduttiva per molti anni, è stata superata nel 2004 dalla scoperta da parte del Gruppo di Ricerca di Tilly dell'Università di Harvard dell'esistenza di **Cellule Staminali Ovariche** in modello animale (topo). Lo stesso gruppo di ricerca ha individuato anche la "fonte" che permetterebbe la rigenerazione degli ovociti stessi: il **midollo osseo**.

Le cellule germinali staminali prodotte nel midollo osseo, attraverso il circolo sanguigno, arriverebbero fino all'ovaio promuovendo l'aumento della vascolarizzazione ovarica, la proliferazione delle cellule stromali, la riduzione della degenerazione cellulare, e maturerebbero in follicoli contenenti ovociti (Herraiz et Al, 2018).

La presenza di Cellule Staminali Ovariche e la loro trasformazione in ovociti maturi è stata dimostrata sia in ambito sperimentale sia in ambito clinico: i risultati di queste ricerche sono stati infatti traslati in pazienti sopravvissute a neoplasie con un'insufficienza ovarica precoce (POI) dovuta alle terapie antineoplastiche. Anni o mesi dopo il trattamento sperimentale con staminali derivanti dal midollo osseo queste pazienti avevano riacquisito la loro fertilità.

Altro protagonista della ricerca sul “ringiovanimento ovarico” è il *Platelet-Rich Plasma*, cioè plasma arricchito in piastrine comunemente indicato con l'acronimo **PRP**. Il PRP è un prodotto di derivazione ematica studiato da numerosi anni in diverse branche della medicina, il cui razionale d'uso risiede nel fatto che le piastrine rilasciano sostanze che promuovono la riparazione tissutale e influenzano il comportamento di altre cellule, modulando l'infiammazione e la neoformazione di vasi sanguigni. Inoltre, i granuli contenuti nelle piastrine sono una fonte di citochine, chemochine e altre proteine variamente coinvolte nello stimolare la proliferazione e la maturazione cellulare.

È attualmente in corso di valutazione presso il Comitato Etico uno studio per valutare la possibilità di ripristino della normale funzionalità ovarica dopo l'infusione di plasma autologo ricco in piastrine, in donne affette da insufficienza ovarica precoce (POI) o in premenopausa che desiderano una gravidanza.

CONCLUSIONI

Con l'incremento della tendenza della società a ritardare la gravidanza, sempre più donne sorpassano la finestra di fertilità per il declino della qualità e quantità ovocitaria. In accordo con la letteratura, i fattori chiave coinvolti nell'invecchiamento ovarico sono lo stress ossidativo e le anomalie del fuso mitotico, la diminuzione della funzione e del numero di mitocondri ovocitari, l'alterazione delle sirtuine e il deficit di androgeni. Nonostante i numerosi tentativi di migliorare i risultati dell'IVF nelle pazienti oltre i 40 anni tramite la correzione di questi fattori, il loro *outcome* riproduttivo è ancora scarso.

Bibliografia

- Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian aging, mechanism and clinical consequences. *Endocr. Rev.* 2009; 30: 465-93
- Herraiz S, Romeu M, Buigues A, Martínez S, Díaz-García C, Gómez-Seguí I, Martínez J, Pellicer N, Pellicer A. Autologous stem cell ovarian transplantation to increase reproductive potential in patients who are poor responders. *Fertil Steril.* 2018 Aug; 110 (3): 496-505.e1
- Liu K, Case A. Advanced reproductive age and fertility. *J Obstet Gynaecol Can.* 2011; 33 (11): 1165-1175
- Meczekalski, Czyzyk, Kunicki et al. Fertility in women of late reproductive age: the role of serum anti-Müllerian hormone (AMH) levels in its assessment *J End Inv Nov* 2016, Vol. 39, pp. 1259-1265
- Papaleo E, De Santis L, Fusi F, Doldi N, Brigante C, et al. Natural cycle as first approach in aged patients with elevated follicle-stimulating hormone undergoing intracytoplasmic sperm injection: a pilot study. *Gynecol Endocrinol* 2006, 22: 351-354
- Porcu et al., *Fertil Steril suppl.* vol ASRM, 2018
- Ramazan A, Migraci T. An update on ovarian aging and ovarian reserve tests. *Int J Fertil Steril.* 2016 Jan-Mar; 9 (4): 411-415
- Tatone C, Di Emidio G, Barbonetti A, Carta G, Luciano AM, Falone S, Amicarelli F. Sirtuins in gamete biology and reproductive physiology: emerging roles and therapeutic potential in female and male infertility. *Hum Reprod Update.* 2018 May 1; 24 (3): 267-289
- Te Velde ER, Pearson PL. The variability of female reproductive aging. *Hum Reprod Update.* 2002; 8 (2): 141-154
- Weghofer A, Dietrich W, Barad DH, Gleicher N. Live birth chances in women with extremely low-serum anti-Müllerian hormone levels. *Hum Rep.* 2011 Jul; 26 (7): 1905-9
- Wu YG, Barad DH, Kushnir VA, Lazzaroni E, Wang Q, Albertini DF, Gleicher N. Aging-related premature luteinization of granulosa cells is avoided by early oocyte retrieval. *J Endocrinol.* 2015 Sep; 226 (3): 167-80
- Yoo JH, Cha SH, Park CW, Kim JY, Yang KM, Song IO, Koong MK, Kang IS, Kim HO. Comparison of mild ovarian stimulation with conventional ovarian stimulation in poor responders. *Clin Exp Reprod Med* 2011; 38 (3): 159-163



**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>