

IL CERVELLO VISCERALE DELLA DONNA DOPO I 40 ANNI: MICROBIOTA, TRA ORMONI E PROBIOTICI

Vincenzo Stanghellini

Professore Ordinario di Medicina Interna

*Direttore UO Medicina Interna, Dipartimento di Malattie dell'Apparato Digerente, Policlinico S. Orsola
Università degli Studi di Bologna*

INTRODUZIONE

La composizione e le funzioni del microbiota intestinale rimangono ancora in gran parte sconosciute. Tuttavia vi è crescente consapevolezza che modificazioni di questo complesso ecosistema partecipano alla patogenesi di numerose condizioni patologiche.

I **rapporti tra dismicrobismo e malattie** non riguardano unicamente le malattie dell'apparato digerente, quali la sindrome dell'intestino irritabile e le malattie infiammatorie croniche intestinali, ma anche varie condizioni extra-intestinali quali il diabete tipo 2, l'aterosclerosi e le malattie del sistema nervoso centrale. Gli approcci volti a modulare il **microbiota intestinale** sono oggi pratica corrente. Tra i più efficaci si annoverano le modificazioni dietetiche (in particolare la riduzione dei cibi ad alto potere di fermentazione), e l'utilizzo dei probiotici e degli antibiotici, prevalentemente non-assorbibili.

I **bifidobatteri** rappresentano una componente predominante del microbiota umano (Ventura et al, 2014). Per l'elevata capacità di colonizzazione e di produrre acidi organici con rilevanti azioni trofiche sull'epitelio e sul sistema immunitario, la produzione di enzimi mucolitici e le proprietà antibatteriche, alcuni ceppi di bifidobatteri sono stati selezionati come agenti con interessanti ed efficaci attività probiotiche.

IL MICROBIOTA UMANO

Il **microbiota** rappresenta **l'insieme dei microrganismi commensali che risiedono sulle superfici mucose e cutanee dell'organismo**, prevalentemente rappresentato a livello del tratto gastrointestinale. Con il termine **microbioma** si intende il **patrimonio genetico associato al microbiota**, che è di circa 100 volte superiore a quello dell'ospite umano.

Le funzioni svolte dal microbiota sono innumerevoli, tanto che esso è oggi considerato un vero e proprio **"organo virtuale"** del corpo umano. Sebbene maggiormente rappresentato da batteri, esso è composto anche di virus, funghi e protozoi. Il microbiota intestinale rappresenta uno dei sistemi più trasversali della biologia e della medicina per le sue implicazioni in gastroenterologia, nutrizione, microbiologia, immunologia, biologia molecolare, antropologia, bioinformatica, cardiologia, endocrinologia, ginecologia e metabolismo – per citarne solo alcune. Il microbiota intestinale si interfaccia con l'epitelio del canale alimentare. L'epitelio non rappresenta unicamente una barriera fisica tra l'ambiente esterno e il corpo umano, ma è anche la sede di complessi rapporti dinamici che regolano

importanti funzioni per l'organismo quali **l'assorbimento dei nutrienti e la maturazione del sistema immunitario intestinale e sistemico** (Sekirof et al, 2010). L'interesse per il microbiota intestinale è cresciuto rapidamente negli ultimi anni grazie all'applicazione di tecniche di biologia molecolare che hanno permesso di superare i limiti delle classiche tecniche colturali. L'identificazione delle specie batteriche intestinali residenti si basa principalmente sull'analisi della sub-unità ribosomiale 16S rRNA, ottenuta dall'amplificazione mediante reazione a catena della polimerasi degli acidi nucleici estratti dal lume, della mucosa intestinale e dalle feci. L'impiego della biologia molecolare ha permesso di superare i due principali limiti delle classiche tecniche colturali: i tempi relativamente lunghi di crescita dei microrganismi e l'impossibilità di isolare circa il 60-80% delle specie batteriche commensali.

La distribuzione del microbiota lungo il canale alimentare non è uniforme. Nello stomaco, infatti, la concentrazione è molto bassa ($0-10^2$), per l'azione battericida dell'acido cloridrico, che inoltre rappresenta una vera e propria barriera che impedisce l'ingresso nel tubo digerente di molte specie batteriche. Lungo l'intestino tenue, le concentrazioni crescono gradualmente dal duodeno (10^2) all'ileo terminale (10^7-10^8), fino a raggiungere altissime concentrazioni a livello del colon ($10^{11}-10^{12}$) dove il microbiota è rappresentato prevalentemente da batteri anaerobi Gram negativi.

La diversità batterica cresce di pari passo con il gradiente crescente dallo stomaco al colon. A oggi sono state identificate tra le 1000 e le 1150 specie batteriche che risiedono nel tratto gastrointestinale dell'uomo. Di queste, ogni individuo adulto ne ospita circa 160.

Oltre al gradiente descritto lungo l'asse longitudinale del tubo digerente, esiste **un gradiente decrescente di concentrazione batterica dal lume alla superficie mucosa.**

Le **concentrazioni batteriche** e la **biodiversità** (composizione) nei vari tratti gastrointestinali dipendono da vari fattori:

- **intrinseci all'ospite**, quali le secrezioni acide, la motilità intestinale, la risposta immunitaria;
- **esogeni**, quali la dieta, l'assunzione di antibiotici, inibitori della pompa protonica procinetici, lassativi e oppioidi.

Il microbiota cambia nelle varie fasi della vita. Alla nascita l'intestino è sterile e la colonizzazione inizia rapidamente attraverso il contatto con i batteri dell'ambiente circostante, prevalentemente dal contatto con il microbiota vaginale e intestinale della madre nei neonati attraverso parto naturale e del microbiota cutaneo per quelli nati attraverso parto cesareo. Nel bambino, si verificano importanti modificazioni nella composizione del microbiota in rapporto all'allattamento e allo svezzamento. Nell'età adulta il microbiota intestinale rimane pressoché stabile salvo modificarsi nuovamente nell'anziano (Sekirof et al, 2010; Simren et al, 2013).

COMPOSIZIONE DEL MICROBIOTA

La composizione del microbiota intestinale è influenzata da numerosissime variabili. Tra le principali si annoverano l'effetto della dieta, l'immunità intestinale, la genetica dell'ospite e la motilità gastrointestinale. Dei 50 *phyla* batterici

identificati nel microbiota intestinale, i più rappresentati nel colon umano sono prevalentemente quattro: i *Firmicutes*, i *Bacteroidetes*, gli *Actinobacteria* e i Proteobatteri. La maggior parte dei batteri appartiene al genere *Bacteroides*, *Clostridium*, *Fusobacterium*, *Eubacterium*, *Ruminococcus*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* e *Bifidobacterium*. Altri generi come *Escherichia* e *Lactobacillus* sono presenti in misura minore (Sekirot et al, 2010; Arumugam et al, 2011).

FUNZIONI DEL MICROBIOTA

Il microbiota intestinale svolge importanti attività metaboliche per l’uomo, in virtù di una biomassa paragonabile a quella del fegato. Tra le **funzioni principali** si annoverano:

- la sintesi di aminoacidi essenziali e di vitamine;
- l’estrazione di energia da componenti introdotti con la dieta, come alcuni polisaccaridi di origine vegetale, altrimenti indigeribili;
- il contributo al mantenimento dell’integrità della parete intestinale, modulando le risposte alle *noxae* patogene e rappresentando un fattore determinante per la maturazione del sistema immunitario (Sekirot et al, 2010).

PATOLOGIE ASSOCIATE AD ALTERAZIONI DEL MICROBIOTA INTESTINALE

La **Tabella 1** riassume alcune delle patologie umane che sono state associate a disturbi del microbiota intestinale. Sono state pubblicate esaustive review sull’argomento (Sekirot et al, 2010; Simren et al, 2013).
Il ruolo significativo della componente microbica nell’**omeostasi intestinale** è supportato da dati ottenuti in ambito pediatrico in bambini prematuri con enterocolite necrotizzante, condizione gravata da una alta mortalità e associata a disbiosi intestinale. In questi piccoli pazienti, l’utilizzo di probiotici (principal-

Patologie intestinali	Patologie extraintestinali
Gastrite atrofica Sindrome dell’intestino irritabile Diarrea cronica Stipsi cronica Morbo di Crohn Colite ulcerosa Pauchite Colite attinica Gastroenterite acuta Colite da <i>Clostridium difficile</i> Diarrea da antibiotici Diarrea del viaggiatore Malattia celiaca Cancro colon-rettale	Diabete mellito tipo 2 Obesità Sindrome metabolica Aterosclerosi Infarto Epatosteatosi non-alcolica Encefalopatia epatica Peritonite batterica spontanea Disturbi della sfera psicologica Malattia di Parkinson Autismo Sindrome da fatica cronica Sclerosi multipla Porpora trombocitica
Tabella 1 - Patologie associate a disturbi del microbiota	

mente Lactobacilli e Bifidobatteri) è in grado di ridurre significativamente la mortalità. Sebbene dibattuto, è stato proposto un ruolo protettivo di alcuni componenti del microbiota intestinale anche nelle varie fasi di sviluppo del cancro del colon, sia esso generato nella via classica (che prevede un iniziale stato iperproliferativo, la presenza di un microadenoma, quindi di un adenoma fino al cancro con alterazioni cromosomiche stabili), sia esso associato all'infiammazione intestinale (soprattutto nel cancro associato alle malattie infiammatorie intestinali che si sviluppa attraverso fasi di displasia di basso, moderato e alto grado). A conferma di tale ipotesi vi sono studi nell'animale da esperimento *germ free* che dimostrano come l'assenza della componente microbica si associ maggiormente alla forma di cancro associata a processi infiammatori cronici intestinali.

I meccanismi associati allo sviluppo del **cancro colon-rettale** e il ruolo del microbiota sono molto complessi e seguono fondamentalmente due vie:

- **la produzione di enzimi batterici con sviluppo di carcinogeni** che possono agire nella cellula a livello genetico, ovvero con modificazioni del DNA;
- **l'attivazione di recettori specifici su queste cellule** (MID88 e la via dell'infiammazione intestinale, NFkB e altre molecole che possono indurre la produzione di mediatori infiammatori e di fattori di crescita).

Il ruolo del microbiota intestinale sembra essere centrale anche **nelle malattie infiammatorie croniche intestinali** (morbo di Crohn e colite ulcerosa). Esistono nuove evidenze, infatti, derivate anche da dati clinici, che dimostrano come **le lesioni delle malattie infiammatorie intestinali si localizzino prevalentemente nei siti di maggiore concentrazione batterica**, come l'ileo terminale o il colon nel morbo di Crohn e nella colite ulcerosa. Inoltre, vi sono numerose prove a supporto del concetto che modelli animali di infiammazione intestinale cresciuti in condizioni *germ free* non sviluppino le lesioni infiammatorie riscontrate invece nei ratti cresciuti in condizioni normali. Tali dati sono inoltre supportati da evidenze, sebbene tutt'oggi non completamente esaustive, dell'efficacia della modulazione batterica (probiotici, antibiotici) nelle malattie infiammatorie intestinali (prevalentemente nel morbo di Crohn e nella paucite).

Nella **sindrome dell'intestino irritabile** si ritiene che lo sviluppo dei sintomi sia legato fondamentalmente ad **alterazioni a livello dell'asse cervello-intestino**. Nella sua patogenesi possono infatti essere implicati sia fattori che coinvolgono il sistema nervoso centrale (come ansia e depressione), sia fattori periferici (come un'alterazione della motilità o un aumento della sensibilità viscerale).

L'**IBS post infettivo** forse rappresenta l'esempio più rilevante per comprendere il ruolo dei batteri (in questo caso patogeni) e delle modificazioni della flora batterica intestinale nella patogenesi dell'IBS. Infezioni acute da *Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella* e altri agenti patogeni, si associano infatti allo sviluppo di IBS in circa il 10% dei pazienti esposti a tali infezioni. La gastroenterite infettiva acuta rappresenta di fatto oggi il maggior fattore di rischio per lo sviluppo di IBS. È stato stimato che l'IBS post-infettivo possa rappresentare fino al 10% di tutti i pazienti con sindrome dell'intestino irritabile. Nella patogenesi dell'IBS post-infettivo sono implicati **fattori centrali** (ansia, depressione, ipocondria) ma anche **fattori periferici**, come la severità dell'evento infiam-

matorio intestinale iniziale e la persistenza di un processo di infiammazione di grado lieve a livello intestinale. I dati sul microbiota intestinale nell'IBS sono in continua espansione. Uno studio pubblicato recentemente dimostra che i pazienti con IBS hanno di fatto alterazioni significative del microbiota. L'analisi molecolare evidenzia come, rispetto ai controlli sani, il microbiota intestinale dei pazienti con IBS sia significativamente differente e sostanzialmente distinguibile in maniera netta da quello dei controlli. In questo e in altri studi sono state identificate anche **correlazioni tra i profili di microbiota e profili sintomatologici**, basati prevalentemente sull'alvo dei pazienti. Altri studi hanno inoltre documentato come vi sia un incremento della flora adesa all'epitelio intestinale nell'IBS rispetto ai controlli. Dati recenti indicano inoltre come la flora adesa possa interagire con recettori specifici per varie strutture batteriche presenti a livello delle cellule epiteliali, e in particolare con il *Toll Like Receptor 4*, che risulta essere iperespresso in un'ampia proporzione di pazienti con IBS. Le **defensine** sono peptidi con attività antimicrobica (veri e propri "antibiotici" prodotti dalle cellule di Paneth) e sono state recentemente implicate nella patogenesi sia delle malattie infiammatorie intestinali sia dell'IBS. Infatti la concentrazione di defensina umana 2 risulta aumentata in entrambe le condizioni, suggerendo la presenza di un'alterazione nei rapporti fra microbiota e sistemi di difesa immunitaria intestinali. Alcuni studi inoltre ipotizzano che la flora batterica potrebbe permeare attraverso brecce dell'epitelio causate da una lassità delle giunzioni strette fra le cellule epiteliali, che causano un aumento della permeabilità intestinale. Questo evento consentirebbe il passaggio di sostanze batteriche nella mucosa con stimolazione del sistema immunitario mucosale e conseguente induzione di una lieve infiammazione intestinale. Tale ipotesi è confermata da studi effettuati su biopsie di colon ottenute da pazienti affetti da IBS e con un incremento della permeabilità intestinale rispetto ai controlli. Ciò si associa a una riduzione dell'espressione delle principali strutture coinvolte nel controllo delle giunzioni strette epiteliali preposte al controllo della permeabilità. Inoltre, nell'IBS il numero di cellule infiammatorie risulta superiore rispetto ai controlli. L'attivazione immunitaria presente in questi pazienti è verosimilmente importante nella genesi dei sintomi e ha un impatto sulla fisiologia e sulla sensibilità viscerale intestinale. È stato proposto che alcune delle alterazioni descritte nell'IBS possano essere ridotte dall'utilizzo di antibiotici non assorbibili, probiotici, o anche di inibitori di molecole con attività infiammatoria.

Il microbiota intestinale ha dunque assunto un ruolo di crescente importanza in varie patologie sia gastrointestinali che extraintestinali. Questi studi suggeriscono come **la flora batterica intestinale interagisca con il sistema immunitario di mucosa**, e come le alterazioni del microbiota intestinale comportino modificazioni dell'epitelio, con un aumento della permeabilità, e alterazioni della fisiologia intestinale e della risposta neuronale locale o sistemica, mediante attivazione di vie sensoriali molto importanti nello sviluppo di sintomi. Vari studi clinici controllati e studi sperimentali stanno oggi fornendo risultati incoraggianti per quanto riguarda la modulazione del microbiota nelle patologie intestinali. Tra gli approcci più promettenti si annoverano l'utilizzo di probiotici utilizzati per i loro numerosi effetti benefici sulle funzioni intestinali.



IL CONCETTO DI PROBIOTICO

I probiotici sono micro-organismi vivi che, somministrati in quantitativi adeguati, conferiscono un beneficio all'ospite (Hill et al, 2014). I probiotici maggiormente utilizzati sono i Lactobacilli e i Bifidobatteri. Esistono varie formulazioni probiotiche ed esse possono contenere solo un micro-organismo o una miscela di essi. I probiotici vengono considerati come ceppi di batteri ben caratterizzati e somministrabili a una dose funzionale come cibi o supplementi alla popolazione generale, e non ceppi batterici utilizzati alla stregua di terapie farmacologiche. Il Ministero della Salute italiano ha permesso l'uso del termine probiotico per cibi e supplementi che rispondono a determinate caratteristiche, inclusi un sufficiente numero di cellule probiotiche (pari o superiori a 1×10^9 CFU somministrate al giorno), una caratterizzazione genetica del ceppo batterico ed una sufficiente dimostrazione di sicurezza (Hill et al, 2014).

MECCANISMI D'AZIONE E BENEFICI SULL'OSPITE DEI PROBIOTICI

I probiotici possiedono una vasta gamma di attività. Queste si esplicano attraverso numerosi meccanismi. I probiotici possono interagire con l'ospite attraverso proteine strutturali della parete batterica che si legano a specifici recettori dell'ospite. Questi, detti **"pattern recognition receptors"**, sono unici per il riconoscimento di varie componenti dei batteri. I probiotici poi possono produrre acidi grassi a catena corta quali propionato, butirrato e acetato, che hanno importanti funzioni protettive sull'epitelio intestinale. I probiotici possono poi partecipare alla sintesi delle vitamine, al metabolismo dei sali biliari e alla neutralizzazione di sostanze cancerogene. Inoltre partecipano alla regolazione del transito intestinale, alla normalizzazione delle alterazioni del microbiota e all'esclusione competitiva dei patogeni (Hill et al, 2014).

EFFICACIA CLINICA DEI PROBIOTICI

In passato i batteri utilizzabili come probiotici venivano principalmente selezionati in base alla loro capacità di resistere all'acido gastrico e alla bile, e talvolta alla loro capacità di colonizzare l'intestino. La qualità dei *trial* clinici condotti non era di alta qualità e non rispondeva ai criteri stringenti oggi utilizzati nella conduzione dei *trial* clinici randomizzati. Grazie a una miglior caratterizzazione molecolare dei probiotici, alla loro selezione in base a numerosi nuovi criteri funzionali e genetici, e al miglioramento della qualità metodologica dei *trial* clinici, si può affermare che l'utilizzo dei probiotici è oggi maggiormente basato sull'evidenza rispetto al passato. Le metanalisi e le *review* sistematiche hanno permesso di documentare che esiste un *core* di effetti comuni che possono essere attribuiti ai probiotici come classe, mentre altri effetti sono più specifici per determinate specie di batteri probiotici. Una recente metanalisi (Ritchie e Romanuk, 2012) ha valutato l'effetto di varie formulazioni probiotiche nella prevenzione e nel trattamento di un'ampia gamma di patologie gastrointestinali. Nella meta-analisi sono stati inclusi 74 studi per un totale di 10.351 pazienti. Le patologie valutate erano la diarrea associata ad antibiotici, la colite da *Clostri-*

dium difficile, l'infezione da *Helicobacter pylori*, la sindrome dell'intestino irritabile, la diarrea infettiva, l'enterocolite necrotizzante, la diarrea del viaggiatore e la paucite. I risultati dimostrano come i probiotici siano superiori al placebo in tutte le otto sopracitate condizioni, con un rischio relativo di 0.58 (95% (CI) 0.51–0.65). In sintesi, la metanalisi dimostra che, in studi selezionati in base alla qualità, in generale **i probiotici risultano efficaci nelle patologie gastroenterostinali**. Tuttavia è da segnalare che alcuni studi hanno dimostrato un effetto modesto e che solo una minoranza degli studi sono stati inclusi nella metanalisi, a testimonianza del fatto che in Letteratura sono presenti molti studi di bassa qualità (Ritchie e Romanuk, 2012).

CONCLUSIONI

Il microbiota intestinale è un interlocutore fondamentale, seppur ancora poco conosciuto, della salute dell'intestino e dell'intero individuo. Crescenti evidenze ne sottolineano il ruolo critico, sia nel mantenimento dell'omeostasi fisiologica, sia nella genesi di molteplici patologie.

I probiotici possono contribuire alle strategie multimodali di cura di patologie intestinali, quando siano scelti con rigore clinico.

Bibliografia

- Arumugam M, Raes J, Pelletier E et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473: 174-180
- Hill C, Guarner F, Reid G et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature reviews. Gastroenterology & Hepatology* 2014; 11: 506-514
- Ritchie ML, Romanuk TN. A meta-analysis of probiotic efficacy for gastrointestinal diseases. *PLoS One* 2012; 7: e34938
- Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev* 2010; 90: 859-904
- Simren M, Barbara G, Flint HJ et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut* 2013; 62: 159-176
- Ventura M, Turrone F, Lugli GA, van Sinderen D. Bifidobacteria and humans: our special friends, from ecological to genomics perspectives. *Journal of the science of food and agriculture* 2014; 94: 163-168





**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>