

I PROBIOTICI COME ALLEATI SISTEMICI ANTI-FRAGILITÀ

Francesco De Seta

*Università degli Studi di Trieste
IRCCS B Garofalo*

Ecosistema vaginale

Per molti anni l'ecosistema vaginale è stato considerato un'entità statica e omogenea costituita essenzialmente dal bacillo di Döderlein (o *Lactobacillus*), batterio Gram positivo anaerobio. Tutte le variazioni rispetto a tale quadro tipico erano considerate patologiche.

In tempi più recenti ci si è resi conto che in questa nicchia ecologica risiede un insieme di microrganismi in equilibrio dinamico con l'ambiente che lo ospita e la cui composizione subisce frequenti e notevoli mutamenti nel corso della vita della donna, dal momento che risente principalmente delle variazioni fisiologiche dell'assetto ormonale (in particolare del livello circolante degli estrogeni) e di altri fattori non meno importanti quali l'attività sessuale, la gravidanza, le condizioni igienico-sanitarie, le patologie sistemiche, i trattamenti farmacologici (in particolare con antibiotici e immunosoppressori), le terapie radianti, i traumi.

Alla nascita, durante il passaggio nel canale del parto, la vagina viene colonizzata da microrganismi già selezionati dall'ambiente vaginale materno, a differenza invece di quelli acquisiti da fonti diverse in caso di taglio cesareo e quindi appartenenti a un più ampio spettro di specie batteriche, meno prevedibili. Subito dopo la nascita, persistendo per alcuni giorni l'effetto degli estrogeni materni e placentari, l'epitelio vaginale mantiene il quadro istologico delle ultime settimane di vita fetale risultando ispessito, trofico e ricco di glicogeno, il substrato principale per lattobacilli che ne favorisce la crescita, facilitata a sua volta dall'ambiente acido generato dalla loro capacità di metabolizzare il glucosio in acido lattico. A seguito della rapida caduta dei livelli circolanti degli ormoni steroidei la mucosa vaginale della neonata diventa sottile e atrofica con ridotto contenuto cellulare di glucosio, determinando un innalzamento del pH endoluminale in cui i microrganismi acidofili, non più avvantaggiati, si riducono drasticamente e vengono sostituiti, in conseguenza dell'abbassamento del potenziale dell'ossidazione, da una popolazione microbica mista e prevalentemente anaerobica (*Stafilococco*, *Streptococco*, *Corinebatteri*, *E. Coli*), la quale costituirà la flora vaginale per tutta l'infanzia fino alla pubertà, per poi ricomparire dopo la menopausa a seguito del declino della funzione ovarica con il conseguente crollo dei livelli di estrogeni (mediamente da oltre 120 pg/ml a circa 18 pg/ml).

Al raggiungimento della maturità sessuale, con la ricomparsa ematica degli estrogeni e le successive modificazioni fisiologiche strutturali della mucosa vaginale (ispessimento epiteliale, picnosi cellulare e sintesi di glicogeno) la donna acquisisce la tipica microflora dell'età fertile dominata da lattobacilli di Döderlein (95%); le specie più comuni sono *L. iners*, *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii*,

seguite da *L. acidophilus*, *L. fermentum*, *L. plantarum*, *L. brevis*, *L. casei*, *L. vaginalis*, *L. delbrueckii*, *L. salivarius*, *L. reuteri* e *L. rhamnosus*.

Assieme al sistema immunitario locale tali microrganismi svolgono un ruolo chiave nella difesa dell'ospite attraverso la formazione di biofilm che ostacolano l'adesione degli agenti patogeni, la competizione per i metaboliti e la produzione di diverse sostanze come perossido di idrogeno, batteriocine e acido lattico. Quest'ultimo metabolita rende il pH endoluminale acido, il che costituisce il più importante fattore nel limitare la colonizzazione vaginale da parte di microrganismi esogeni e la crescita di commensali potenzialmente patogeni, e nell'inibire l'attività dei fattori di virulenza batterica come sialidasi e mucinasi, enzimi che giocano un ruolo cruciale nell'eludere la risposta immunitaria locale. L'acido lattico, la cui presenza è strettamente correlata al trofismo vaginale, e quindi indirettamente agli estrogeni, deriva principalmente dal metabolismo anaerobico del glucosio a opera dei lattobacilli; infatti oltre il 50% di tale acido organico riscontrato nel secreto vaginale ha una forma isomerica D che le cellule umane non sono in grado di sintetizzare, mentre i batteri possono produrre entrambe le isoforme D e L.

Un altro importante meccanismo di difesa è il perossido d'idrogeno, prodotto da alcuni ceppi, principalmente *L. crispatus* e *L. jenseii*, una sostanza tossica per un gran numero di cellule batteriche prive di catalasi-perossidasi tra cui *Gardnerella vaginalis*, *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*. Inoltre l'azione combinata di perossido di idrogeno, perossidasi uterina (prodotto dalla cervice e dall'endometrio) e ioni Cl e I limita la crescita batterica per attivazione dei polimorfonucleati che esplicano la loro azione battericida negli spazi intercellulari epiteliali. I lattobacilli sono in grado di ridurre la proliferazione degli agenti patogeni mediante la produzione di biosurfattanti, i quali impediscono a tali microrganismi di aderire all'epitelio vaginale; ciò è determinato anche dalla capacità dei lattobacilli di co-aggregarsi ai batteri patogeni, creando attorno ad essi un microambiente in cui si concentrano le sostanze antimicrobiche, facilitando l'azione battericida dei lattobacilli.

La conoscenza della fisiologia della microflora vaginale è base indispensabile per una corretta e accurata interpretazione del quadro patologico delle diverse infezioni del tratto genitale femminile, e la conseguente messa a punto di una terapia mirata ed efficace.

Negli ultimi anni si è assistito a un crescente incremento degli studi volti a verificare e misurare l'efficacia dei probiotici nel trattamento e nella prevenzione delle infezioni del basso tratto urogenitale femminile, in particolar modo nei confronti della vulvovaginite da *Candida* e la vaginosi batterica (Bacterial Vaginosis, BV), che costituiscono le più comuni affezioni che interessano le donne in età fertile. L'esigenza di approcci terapeutici alternativi nasce dal frequente riscontro nella pratica clinica di recidive, che comportano un importante disagio psicofisico per la paziente e costi sanitari non indifferenti. Il fallimento della terapia antibiotica comunemente impiegata nel trattamento di tali patologie infettive è legato a due fattori principali:

- lo sviluppo, da parte dei microrganismi patogeni, di resistenza ai chemioterapici, favorito negli ultimi anni dall'ampia diffusione di farmaci da banco sempre più spesso pubblicizzati sui blog e forum femminili, che ne promuovono

- l'utilizzo in maniera impropria, come automedicazione;
- l'impatto negativo degli antibiotici sulla microflora vaginale, che complica la rigenerazione dei lattobacilli che costituiscono la principale linea di difesa dell'ecosistema vaginale nella donna in età fertile.

Una flora alterata facilita infatti sia la colonizzazione da parte di microrganismi esogeni sia la virulentazione dei batteri commensali potenzialmente patogeni, presenti di norma a basse concentrazioni. Al fine di prevenire e contrastare l'insorgenza di queste infezioni è dunque importante il ripristino dell'equilibrio dell'ecosistema locale: a questo scopo è stata proposta e valutata la somministrazione di lattobacilli esogeni in preparati a uso sia topico che orale.

I probiotici

Secondo la definizione di FAO e WHO, vengono classificate nella categoria farmacologica di "probiotici" le formulazioni contenenti «micro-organismi viventi in una tale quantità da essere in grado di determinare un beneficio al soggetto che ne faccia uso» (Liong, 2007; Hill et al, 2014).

I ceppi batterici principalmente utilizzati per questo scopo fanno parte della famiglia dei Lattobacilli (*L. acidophilus*, *L. delbrueckii*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. reuteri*) e dei Bifidobatteri (*B. infantis*, *B. breve*, *B. animalis*, *B. adolescentis*, *B. longo*), microorganismi GRAM positivi, componente preponderante della normale flora batterica anaerobica intestinale. L'efficacia dell'utilizzo dei probiotici risulta storicamente comprovata dalla letteratura scientifica nel campo della patologia gastroenterologica (de Vrese, 2009). Risultati positivi sono testati ad esempio nella riduzione e nella prevenzione della diarrea del viaggiatore, nel miglioramento dei sintomi gastrointestinali delle intolleranze al lattosio e delle allergie alimentari, nel miglioramento della stipsi e dell'equilibrio della flora intestinale, e nel potenziamento delle difese immunitarie nei confronti delle infezioni del tratto digerente (de Vrese, 2009).

Attualmente, nel campo della ricerca, si stanno aprendo nuovi orizzonti di applicazione oltre le patologie gastrointestinali: il trattamento dei disordini ipertensivi e dismetabolici, l'immunomodulazione e la cura dei disturbi della postmenopausa sono solo alcuni percorsi che cominciano a essere esplorati (de Vrese, 2009).

Probiotici e menopausa: sindrome genito-urinaria, ipertensione, disordini metabolici, ipercolesterolemie. Quali nuove frontiere?

La menopausa è caratterizzata da una caduta del clima ormonale estrogenico e progestinico che può tradursi clinicamente nella comparsa di sintomi vasomotori, sudorazioni notturne, turbe dell'umore e disturbi d'ansia, insonnia, calo della libido, palpitazioni, secchezza vaginale. Problematiche aggiuntive per la donna in postmenopausa sono poi l'atrofia del tratto urogenitale, il calo di massa ossea con conseguente rischio di osteoporosi, e l'incremento del rischio cardiovascolare correlato a ipertensione e dislipidemie (Crandall e Barrett-Connor, 2013; Borrelli ed Ernst, 2010).

Il trattamento di prima scelta nella gestione dei disturbi associati alla menopausa resta la terapia ormonale sostitutiva (TOS); tuttavia, sta anche aumentando l'interesse per le terapie alternative e complementari (Borrelli ed Ernst, 2010).

Attività anti-ipertensiva dei probiotici

È ben noto il ruolo chiave dell'*Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) nella fisiopatologia dell'ipertensione. L'ACE è una carbossipeptidasi coinvolta nella catena fisiologica della conversione di angiotensina I ad angiotensina II, potente vasocostrittore, mediante un processo di decarbossilazione C-terminale del dipeptide His-Leu dalla catena aminoacidica dell'angiotensina I. Alcuni studi prevalentemente preclinici dimostrano un interessante ruolo dei probiotici nella produzione metabolica di peptidi con azione ACE-inibitoria (Liong, 2007). Soprattutto i lattobacilli possiedono un apparato proteolitico complesso in grado di produrre catene oligopeptidiche comprese fra 4 e 40 aminoacidi residui. Il ceppo di *Lactobacillus helveticus*, in particolare, si distingue per l'attività fortemente proteolitica nel mezzo di coltura a base di latte, producendo, dalla proteolisi della caseina, peptidi con attività spiccatamente ACE-inibitoria. Minervini e collaboratori hanno dimostrato la produzione di diversi peptidi con attività ACE inibitoria dopo idrolisi di latte di pecora, bufala, capra, di derivazione suina, vaccina e umana, addizionati a proteinasi di derivazione di *L. helveticus* (Minervini et al, 2003). Fra tali peptidi spiccano per efficacia i tripeptidi Val-Pro-Pro e Ile-Pro-Pro, che svolgono attività anti-ipertensiva, mediata da capacità ACE inibitoria, su popolazioni di ratti ipertesi (Seppo et al, 2003). In un altro studio, Nurminen e collaboratori hanno dimostrato un'attività anti-ipertensiva su popolazione di ratti normotesi, probabilmente oppioido-mediata, in quanto abolita dalla somministrazione di Naloxone, da parte del peptide Tyr-Gly-Leu-Phe, derivato da latte fermentato (Nurminen et al, 2000). A oggi il più vasto studio randomizzato e controllato sull'efficacia anti-ipertensiva dei probiotici è quello riportato di Seppo e collaboratori. In esso si sono studiati 39 soggetti ipertesi, trattati per 21 settimane con integrazione di latte fermentato con ceppi di *L. helveticus* LBK-16H, contenenti i due peptidi bioattivi Ile-Pro-Pro e Val-Pro-Pro. Dalla comparazione dei dati è emersa una diminuzione statisticamente significativa dei valori di pressione diastolica nel gruppo di studio, confermando così l'effetto anti-ipertensivo dell'assunzione quotidiana del prodotto (Seppo et al, 2003).

Questi studi, seppur pionieristici, aprono interessanti prospettive e nuovi punti di vista nel trattamento dell'ipertensione. Infatti, qualora tali risultati venissero confermati, l'integrazione alimentare con probiotici potrebbe rappresentare una alternativa sicura, valida e priva di effetti collaterali alla terapia farmacologica anti-ipertensiva.

Attività eumetabolica dei probiotici

Nelle ultime decadi si è assistito a un incremento della prevalenza di patologie metaboliche, quali obesità, dislipidemie, intolleranza glucidica e diabete mellito, con conseguente incremento dell'incidenza delle patologie cardiovascolari. Fino ad oggi, la vulnerabilità a tali patologie è stata prevalentemente attribuita a fattori genetici e comportamentali, come l'alimentazione e l'attività fisica. Più di recente, a fronte delle nuove evidenze scientifiche, ha iniziato ad assumere maggiore interesse anche il rapporto con le alterazioni e la diversità del microbiota intestinale (Erejuwa et al, 2014).

L'ipercolesterolemia, in particolare, è considerata uno dei maggiori fattori di

rischio per l'aterosclerosi e la patologia coronarica. I fattori fisiologici che la regolano sono principalmente (Gorenjak et al, 2014):

- l'assorbimento esogeno di colesterolo apportato con la dieta;
- il riassorbimento del colesterolo biliare a livello del piccolo intestino;
- la produzione endogena di colesterolo;

Da quando, per la prima volta, fu prospettato un effetto benefico dell'assunzione di lattobacilli sull'ipercolesterolemia e sull'assetto lipidico nell'essere umano, sono stati condotti diversi studi in merito (Liong, 2007; Gorenjak et al, 2014). Gli esperimenti condotti in vitro indicano come i probiotici siano in grado di ridurre il livello di colesterolo dai mezzi di coltura attraverso diversi meccanismi, come la cattura di molecole di colesterolo sulla superficie cellulare o l'incorporazione del colesterolo nel contesto della membrana; altro meccanismo fisiologico proposto è legato all'interferenza col riassorbimento enteroepatico della bile, mediato da un processo di deconiugazione enzimatica. I sali biliari deconiugati vanno incontro a un riassorbimento intestinale solo parziale, che determina una loro aumentata escrezione nelle feci e l'utilizzo di colesterolo per sintesi *de-novo* di sali biliari. Inoltre, mediante tale procedura, con il depauperamento della componente colesterinica della bile, essa stessa perde potere lipolitico, diminuendo l'assorbimento lipidico intestinale (Gorenjak et al, 2014).

Xiao e collaboratori hanno inoltre dimostrato, in uno studio caso-controllo, che l'utilizzo di latte fermentato con *B. Longum* BL1 vs *S. termophilus* e *L.delb ssp Bulgaricus*, risulta efficace nella riduzione sierica di colesterolo totale, colesterolo LDL e trigliceridi, non solo sui ratti ma anche sull'uomo adulto sia sano che con ipercolesterolemia (Liong, 2007). Anche l'utilizzo di ceppi di *L. Gasseri* nel ratto si è dimostrato efficace nella riduzione di colesterolo totale, colesterolo LDL e acidi biliari, e nell'aumento di colesterolo HDL.

Altre tipologie di studi hanno prodotto tuttavia risultati contrastanti, come nello studio a doppio cieco, controllato contro placebo, di Simons e collaboratori, in cui l'integrazione con *L. fermentum* per 10 settimane non ha documentato riduzioni statisticamente significative di colesterolo totale, colesterolo LDL e trigliceridi, né incremento di colesterolo HDL rispetto ai controlli (Liong, 2007). Un altro studio in vivo a doppio cieco e controllato contro placebo ha raggiunto risultati sovrapponibili. Tale difformità di conclusioni evidenzia come spesso sia difficile il confronto fra studi eterogenei per tipologia di approccio, difformità e numerosità di campione, il che rende necessari ulteriori e più rigorosi approfondimenti.

Prospettive positive si delineano sulla regolazione metabolica dei probiotici in caso di intolleranza glucidica e diabete mellito. In due studi pubblicati nel 2013 si dimostra come, in una popolazione di ratti sottoposti a una dieta arricchita di carboidrati semplici e iperlipemizzante, la somministrazione di probiotici contenenti *L. reuteri* e *L. plantarum* si associ a un miglioramento dell'assetto glucidico, insulina, leptina, peptide C, Hb glicata, transaminasi, trigliceridi, colesterolo LDL e LDL/HDL (oltre che a un significativo calo ponderale). In un terzo studio pubblicato nel 2010, si dimostra come l'inte-

grazione con *L. gasseri*, un ceppo di lattobacilli isolati nel latte materno, si correla ad un significativo calo ponderale, della circonferenza vita, del BMI, del grasso viscerale e del grasso sottocutaneo nei pazienti obesi (Erejuwa et al, 2014).

Comunque anche in questo campo, ancora pionieristico, ai risultati positivi se ne sovrappongono altri che giungono a conclusioni meno incoraggianti. Tale riscontro rappresenta l'invito ad ulteriori indagini su tale interessante tematica.

Bibliografia

- Borrelli F, Ernst E. Alternative and complementary therapies for the menopause. *Maturitas*. 2010 Aug;66(4):333-43. doi: 10.1016/j.maturitas.2010.05.010. Epub 2010 Jun 30.
- Crandall CJ, Barrett-Connor E. Endogenous sex steroid levels and cardiovascular disease in relation to the menopause: a systematic review. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013 Jun;42(2):227-53. doi: 10.1016/j.ecl.2013.02.003. Epub 2013 Apr 6.
- de Vrese M. Health benefits of probiotics and prebiotics in women. *Menopause Int*. 2009 Mar;15(1):35-40. doi: 10.1258/mi.2009.009008.
- Erejuwa OO, Sulaiman SA, Ab Wahab MS. Modulation of gut microbiota in the management of metabolic disorders: the prospects and challenges. *Int J Mol Sci*. 2014 Mar 7;15(3):4158-88. doi: 10.3390/ijms15034158.
- Gorenjak M, Gradišnik L, Trapežar M, Pistello M, Pinto Kozmus C, Škorjanc D, Skok P, Langerholc T, Cencič A. Improvement of lipid profile by probiotic/protective cultures: study in a non-carcinogenic small intestinal cell model. *New Microbiol*. 2014 Jan;37(1):51-64. Epub 2014 Jan 15.
- Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, Morelli L, Berni Canani R, Flint HJ, Salminen S, Calder PC, Sanders ME. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014 Aug;11(8):506-14. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66. Epub 2014 Jun 10.
- Liang M-T. Probiotics: a critical review of their potential role as antihypertensives, immune modulators, hypocholesterolemic, and perimenopausal treatments. *Nutr Rev*. 2007 Jul;65(7):316-28. doi: 10.1111/j.1753-4887.2007.tb00309.x.
- Minervini F, Algaron F, Rizzello CG, Fox PF, Monnet V, Gobbetti M. Angiotensin I-converting-enzyme-inhibitory and antibacterial peptides from *Lactobacillus helveticus* PR4 proteinase-hydrolyzed caseins of milk from six species. *Appl Environ Microbiol*. 2003 Sep;69(9):5297-305. doi: 10.1128/AEM.69.9.5297-5305.2003.
- Nurminen ML, Sipola M, Kaarto H, Pihlanto-Leppälä A, Piilola K, Korpela R, Tossavainen O, Korhonen H, Vapaatalo H. Alpha-lactophin lowers blood pressure measured by radiotelemetry in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Life Sci*. 2000;66(16):1535-43. doi: 10.1016/s0024-3205(00)00471-9.
- Seppo L, Jauhainen T, Poussa T, Korpela R. A fermented milk high in bioactive peptides has a blood pressure-lowering effect in hypertensive subjects. *Am J Clin Nutr*. 2003 Feb;77(2):326-30. doi: 10.1093/ajcn/77.2.326.

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>