

# Funzione ovarica e disturbi della motilità intestinale

S. PALOMBA, A. DI CELLO, A. FALBO, F. ZULLO

*Cattedra di Ginecologia e Ostetricia, Università "Magna Graecia" di Catanzaro*

I disturbi della motilità intestinale rappresentano una categoria diagnostica definibile in base alla sola presenza di sintomi e segni di pertinenza gastro-enterica e non, in assenza di un substrato patogenetico.

Sebbene non sia possibile identificare un'alterazione biochimica e/o organica alla base di tali disturbi, si ritiene che i disordini della motilità dell'apparato gastro-intestinale potrebbero essere strettamente influenzati dalla funzione ciclica dell'ovaio. Difatti, studi clinici (1,2) e sperimentali (3) presenti nella letteratura corrente, hanno dimostrato che il sesso femminile rappresenta un importante fattore di rischio per lo sviluppo di malattie gastro-intestinali.

La prevalenza di disordini funzionali gastro-enterici quali la sindrome dell'intestino irritabile (SII), la malattia da reflusso gastro-esofageo (MERG), patologie della colecisti e delle vie biliari, è significativamente superiore nella popolazione di sesso femminile. Inoltre, è stato osservato come molti sintomi gastro-intestinali si presentino in maniera caratteristica durante specifiche fasi del ciclo mestruale. Nausea, vomito, dolore e/o tensione addominale, senso di sazietà precoce, alterazione dell'alvo (diarroico o stitico) ricorrono frequentemente nelle donne durante la gravidanza, nella fase luteale del ciclo mestruale, in peri-menopausa ed in menopausa.

Confermando ulteriormente il ruolo centrale svolto dagli ormoni sessuali nel regolare la motilità gastro-intestinale, numerosi studi sperimentali (3,4) condotti su modelli murini hanno dimostrato che proprio la sintomatologia gastro-intestinale si riduce nelle cavie sottoposte ad ovariectomia farmacologica.

Nella presente *review* analizzeremo, in primo luogo, i dati epidemiologici dei principali disturbi della motilità gastro-intestinale. In secondo luogo, mostreremo come particolari stati fisiologici e non della vita riproduttiva femminile siano correlati ad una maggiore incidenza e severità di presentazione di sintomi dolo-

rosi e funzionali dell'intestino. Infine, considerando il ruolo centrale svolto dagli steroidi sessuali nel determinare le alterazioni funzionali dell'apparato gastro-intestinale, mostreremo l'importanza, ad oggi, di nuove strategie diagnostiche per la valutazione della donna con disturbi funzionali gastroenterici e, ancora, di strategie terapeutiche che abbiano come target specifico il *pathway* degli ormoni sessuali e la funzionalità dell'asse sistema nervoso centrale-intestino.

## EPIDEMIOLOGIA

Sebbene alcune patologie gastro-intestinali ed epatiche siano molto comuni in entrambi i sessi, esistono, tuttavia, notevoli differenze legate al sesso in termini di prevalenza delle malattie digestive in genere, in termini di risposta alle terapie mediche e comportamentali, e in termini di complicanze correlate alla malattia.

Secondo alcuni Autori l'azione centrale e periferica degli steroidi ovarici modula la motilità e la sensibilità nocicettiva gastro-intestinale (Tab. 1). Ad esempio, in molte donne durante la gravidanza (1) e nel periodo post-menopausale (2) è stata osservata una riduzione nella pressione dello sfintere esofageo inferiore (LES) correlata alle variazioni nei livelli sierici di estrogeni (E) e progesterone (P4) presenti in tali fasi della vita riproduttiva femminile. Le variazioni ormonali cicliche correlate alla mestruazione determinano inoltre un aumento della motilità gastro-intestinale e un peggioramento dei sintomi presenti anche al di fuori della mestruazione.

Studi condotti sugli animali (4) hanno dimostrato ancora come il P4 possa alterare la fisiologica funzione contrattile della colecisti. I tempi di svuotamento colecistico, misurati sotto controllo ecografico, sarebbero più lunghi nelle donne in età riproduttiva rispetto a maschi della stessa età (5).

**Tabella 1 - Effetti degli steroidi ovarici sull'apparato gastro-intestinale.**

<b>Motilità gastro-intestinale</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Riduzione della pressione dello sfintere esofageo inferiore</li><li>• Inibizione della motilità della colecisti e delle vie biliari</li><li>• Riduzione della motilità intestinale</li><li>• Riduzione della risposta contrattile gastro-intestinale all'acetilcolina</li></ul>
<b>Sensibilità viscerale</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Modulazione della risposta a mediatori nocicettori (neurochinine, sostanza P)</li><li>• Stimolazione del rilascio di colecistochinina e <i>calcitonin genes related peptide</i></li><li>• Aumentano l'espressione a livello gastrico e intestinale dei recettori per colecistochinina e <i>calcitonin genes related peptide</i></li></ul>
<b>Nocicezione centrale</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Aumento dell'attivazione delle aree cerebrali coinvolte nella sensazione dolorifica</li><li>• Attivazione di aree cerebrali specifiche (amigdala, corteccia del cingolo)</li></ul>

Descriveremo di seguito i disordini funzionali che si presentano con maggiore frequenza nella popolazione femminile cercando di mostrare la correlazione con la funzionalità ovarica.

#### *Disturbi della funzionalità esofagea e gastrica*

La dispepsia, la gastroparesi e la MERG rappresentano i disordini funzionali del tratto gastro-esofageo più diffusi; e le donne rappresentano circa i due terzi della popolazione affetta (6).

La gastroparesi, disturbo cronico della motilità gastrointestinale caratterizzato da un ritardo nello svuotamento gastrico in assenza di una causa di ostruzione meccanica al transito, si presenta nella maggior parte delle donne come difficoltà a digerire, nausea e vomito. Se si considera che i sintomi sono debilitanti e che le complicanze correlate al disturbo (alterazioni del bilancio idro-elettrolitico) spesso rendono necessaria l'ospedalizzazione è facile comprendere che tale disturbo ha un grosso impatto non solo clinico ma anche socio-economico.

La MRGE rappresenta un altro disturbo funzionale che ha una frequenza maggiore nella popolazione femminile rispetto a quella maschile. La sintomatologia patognomonica riferita dalla paziente è rappresentata dal reflusso acido e dalla pirosi retrosternale (8). Alcuni Autori suggeriscono che l'aumentata incidenza di MRGE nelle donne sia da riferirsi ancora una volta all'azione modulatrice di E e P4 sulla motilità gastro-esofagea (9). In particolare, un aumento dei livelli di E e P4, come durante la gravidanza (10) o in corso di trattamento con contraccettivi orali (CO) sequenziali sembrerebbe determinare una riduzione della pressione a livello del LES con conseguente insorgenza o peggioramento dei sintomi della MRGE (11).

Nello specifico, uno studio caso controllo (9) condotto su una popolazione di 65,363 volontari ha dimostrato che la popolazione di donne in post-menopausa presenta

un rischio maggiore di sviluppare una MERG. I livelli ormonali, insieme all'indice di massa corporea (IMC), sono stati identificati come il principale fattore di rischio nella popolazione femminile (9). Alcuni studi sperimentali (12) e più recenti dati clinici (13) sembrerebbero ulteriormente confermare il possibile effetto negativo degli elevati livelli di E e P4 nelle donne sul LES. Sebbene il meccanismo patogenetico non sia stato del tutto chiarito sembrerebbe che elevati livelli di E e P4 possano ridurre la capacità di risposta contrattile della muscolatura liscia alla gastrina e all'acetilcolina cui conseguirebbe la riduzione del tono del LES nonché la comparsa di reflusso acido in esofago (13).

#### *Disturbi funzionali motori del piccolo intestino*

Sebbene nella letteratura scientifica attuale siano scarsi i dati riguardo agli effetti di E e P4 sulla motilità del piccolo intestino, alcuni studi condotti *in-vitro* su modelli murini, hanno dimostrato che elevati livelli di estradiolo (E2) riducono la risposta ileale contrattile allo stimolo eccitatorio colinergico (3). Tuttavia, i dati sull'argomento sono contrastanti. Infatti, uno studio condotto allo scopo di verificare se il sesso e gli ormoni sessuali possono o meno influenzare la motilità nel piccolo intestino ha riscontrato delle differenze minime e non significative tra le due popolazioni di maschi e femmine considerate. Inoltre nessuna differenza significativa nella motilità duodenale è stata osservata all'interno di uno stesso gruppo di donne valutate nelle varie fasi del ciclo mestruale (14).

#### *Sindrome dell'intestino irritabile (SII)*

La SII è in assoluto il più comune tra i disordini gastrointestinali funzionali. La presenza di dolore addominale, modificazioni dell'alvo determinate da disturbi della motilità intestinale ma senza alcuna variazione di tipo biochimico e in assenza di una patologia organica, ne consentono la diagnosi (15). Ad oggi, il nume-

ro di donne che richiede una visita specialistica a causa di tale disturbo è alto ed è nettamente superiore rispetto a quello osservato nella popolazione femminile (16). Infatti, circa i due terzi dei pazienti affetti da SII e che richiedono un trattamento specifico sono donne (17). Anche l'incidenza delle comorbidità associate alla SII come la fibromialgia è più elevata tra le donne (18).

In aggiunta, i sintomi della SII variano di intensità in relazione al ciclo mestruale, suggerendo il ruolo svolto dagli ormoni sessuali non solo nella patogenesi della patologia ma anche nel regolare la severità dei sintomi (19). In particolare, i sintomi peggiorano successivamente al picco di E2 e P4 nella fase luteale del ciclo e persistono nella fase follicolare precoce (20). Tali risultati indicano che gli ormoni femminili, in generale, e gli E, in particolare, sembrerebbero svolgere un ruolo centrale nello sviluppo dei sintomi della SII modulando direttamente (4, 5) e indirettamente (21, 22) la motilità e la sensibilità intestinale ai fenomeni di distensione meccanica (23, 24).

### *Disturbi funzionali della colecisti e delle vie biliari*

Anche la maggior parte delle patologie funzionali della colecisti e delle vie biliari si verifica più frequentemente nelle donne (25). I calcoli delle vie biliari sono presenti nel 10% circa della popolazione, con un'incidenza nella popolazione femminile di circa il doppio rispetto agli uomini (26). Le donne sono a rischio maggiore di sviluppare colecistite cronica acalcolosa (27) e disfunzione dello sfintere di Oddi (28). Studi epidemiologici suggeriscono che l'uso attuale o pregresso di CO (29) e la parità (30) sono fattori di rischio per lo sviluppo di calcoli biliari. Difatti, gli ormoni sessuali potrebbero rallentare il transito biliare attraverso un duplice meccanismo: potrebbero agire direttamente sulle cellule muscolari lisce di colecisti e vie biliari e/o modularne la motilità indirettamente attraverso un'azione inibitoria sul sistema nervoso autonomo (2).

Riguardo l'azione diretta, è stato osservato che gli ormoni sessuali agiscono direttamente a livello dei recettori specifici per E e P4 espressi nella colecisti e nelle vie biliari (31). In aggiunta, è stato dimostrato che gli E non solo agiscono riducendo la motilità della colecisti ma promuovono anche la saturazione biliare del colesterolo favorendo la formazione di calcoli (32). Elevati livelli di P4 durante la gravidanza (33) o nella fase luteinica del ciclo mestruale sono associati ad un aumento del volume della colecisti a riposo e una ridotta contrattilità in risposta alla colecistochinina (CCK) (34). Inoltre, studi *in-vitro* (35) e *in-vivo* (36) hanno dimostrato che anche la somministrazione di P4 inibisce la

contrazione della muscolatura liscia della colecisti aumentando i tempi di svuotamento. Non sono ancora del tutto noti gli effetti a lungo termine sullo sfintere di Oddi e la dinamica del flusso biliare nel caso di un'esposizione prolungata ad elevati livelli di P4 come accade nelle donne con impianti contraccettivi a rilascio di P4 o durante la gravidanza (37).

Per quanto riguarda il rapporto tra terapia ormonale sostitutiva (HTR) e disturbi funzionali della colecisti i dati disponibili in letteratura sono controversi (29, 38). Un ampio studio di coorte (39) ha dimostrato che le donne che assumono HRT a lungo termine hanno un rischio maggiore di sviluppare colecistite rispetto alle donne che usano HRT per un breve periodo (RR 1.8 IC 95% 1.6-2.0). Nello specifico, il rischio di colecistite è risultato quasi doppio dopo 5 anni di impiego e si è mantenuto comunque alto in una rivalutazione delle stesse donne a 10 anni. Inoltre, lo studio HERS (40) ha dimostrato che le donne sottoposte a terapia ormonale sostitutiva presentano a 6.8 anni di follow-up un rischio aumentato rispetto alla popolazione generale di essere sottoposte a chirurgia delle vie biliari, rispetto alle donne che assumono placebo (RR 1.44 CI 95% 1.10-1.90) (40).

### **MECCANISMO DI AZIONE DEGLI ORMONI SESSUALI**

Considerando che la prevalenza dei disturbi gastrointestinali funzionali è maggiore nella popolazione femminile e che clinicamente la comparsa dei sintomi sia gastro-intestinali sia non gastro-intestinali sembra correlata alle fasi del ciclo mestruale con un peggioramento degli stessi sintomi in relazione alla fase ovulatoria, sembra fondata la teoria che gli ormoni sessuali svolgano un ruolo importante nel regolare la funzionalità dell'apparato gastrointestinale (41). In particolare, sembrerebbe che P4 e E2 partecipino alla regolazione della motilità gastrointestinale nonché alla patogenesi di alcuni disturbi funzionali gastrointestinali (Fig. 1).

Sebbene, ad oggi, il meccanismo d'azione non sia stato del tutto chiarito, dati sperimentali ottenuti su modelli animali hanno dimostrato che la somministrazione di E2 inibisce la motilità gastro-intestinale (è stato registrato un incremento nei tempi di svuotamento gastrico e transito intestinale) mentre la somministrazione di P4 migliora la motilità intestinale (42). Secondo l'ipotesi attualmente più accreditata si ritiene che gli ormoni sessuali modulino la funzione motoria dell'intestino mediante un'azione sia diretta (via recettore degli

