

INTRODUZIONE ALLA LETTURA INAUGURALE

IL CERVELLO DELLA DONNA DOPO I 40 ANNI: ASPETTI NEUROBIOLOGICI E NEUROENDOCRINI

Giovanni Biggio e Maria Cristina Mostallino

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

Prima di tutto è necessario domandarsi: a quale cervello ci stiamo riferendo? È noto infatti che, oltre al **sistema nervoso centrale** (o “*big brain*”), gli esseri viventi posseggono un secondo **cervello nell'intestino** (cervello viscerale, “*little brain*” o ENS, da *Enteric Nervous System*), organizzato nel plesso sottomucoso di Maysner e in quello muscolare di Auerbach, del tutto autonomo rispetto al *big brain* con il quale è peraltro strettamente connesso attraverso i sistemi nervosi autonomici simpatico e parasimpatico.

Quale dei due cervelli prevalga è difficile sapere, dal momento che:

- entrambi sono indispensabili per la sopravvivenza;
- i messaggi che dalla periferia vanno al cervello sono 8-9 volte più frequenti di quelli che compiono il percorso al contrario.

Per fortuna la maggior parte di questi segnali non giunge mai alla percezione, ma influenza profondamente il funzionamento del *big-brain*. Sintomi viscerali compaiono in seguito alla attivazione sia diretta, tramite chemio- o meccano-recettori posti sui nervi sensitivi del *little brain* e da questi trasmessi alle fibre afferenti dal *big brain*, sia indirettamente, tramite le citochine liberate dal sistema immunitario della sottomucosa stimolato dai contenuti luminali a causa di un'eccessiva permeabilità di mucosa (*leaky gut*) (Barbara et al, 2011a).

La conseguente **ipersensibilità viscerale** è caratterizzata da due componenti:

- l'**iperalgnesia**, definita come un'aumentata risposta agli stimoli dolorosi provenienti dal canale alimentare;
- l'**allodinia**, vale a dire una risposta nocicettiva evocata da stimoli che nei soggetti sani non risultano dolorosi.

L'iperalgnesia viscerale è un fenomeno comune nelle patologie funzionali gastrointestinali come il dolore toracico non cardiaco, la dispepsia funzionale e la sindrome dell'intestino irritabile (IBS). L'ipersensibilità viscerale è particolarmente **evidente nel sesso femminile** e si può associare anche a ipersensibilità cutanea e somatica con frequente concomitante presenza di sindromi fibromialgiche (Chang et al, 2000).

L'ipersensibilità viscerale risulta inoltre ampiamente influenzata da disturbi del tono dell'umore, quali ansia e depressione. Numerosi studi hanno documentato un'elevata prevalenza nei pazienti con IBS di disturbi di natura psicologica quali la somatizzazione, l'ansia, la depressione, l'ostilità, i disturbi ossessivo-compulsivi e l'ideazione paranoide. Ciononostante, studi recenti suggeriscono che **i rapporti tra fattori psicologici e modificazioni della fisiologia intestinali**

sono bi-direzionali. Infatti, uno studio recente dimostra come la presenza di sintomi di IBS rappresenti un fattore predittivo indipendente per lo sviluppo di ansia e depressione (Koloski et al, 2012). Differenze significative tra i due sessi sono state dimostrate anche nell'elaborazione degli stimoli viscerali a livello del SNC: la distensione rettale attiva la regione parieto-occipitale, negli uomini, e cingolo anteriore e corteccia insulare, nelle donne (Kern et al, 2001). Stimoli dolorosi pelvici in pazienti con IBS attivano le medesime aree anatomiche, **ma negli uomini prevale l'attivazione delle aree coinvolte nella soppressione del dolore mentre nelle donne si ha una maggiore attivazione dei circuiti che favoriscono la percezione del dolore** (Naliboff et al, 2003).

Alcuni pazienti con IBS presentano inoltre alterazioni del SNA (Burr et al, 2000; Sato et al, 1995) le cui funzioni sembrano variare, nelle donne, **in funzione delle fasi del ciclo mestruale** (Sato et al, 1995; Emmanuel et al, 2000); gli uomini affetti da IBS presentano un maggior tono cardiaco simpatico e un minor tono vagale in risposta alla distensione rettosigmoidea rispetto alle donne (Chang et al, 2000).

Fattori psicologici quali lo stress e gli abusi, disordini psichiatrici quali depressione, ansia, sono molto frequenti nei pazienti con sindromi digestive funzionali, con una prevalenza compresa fra il 40 e il 60% (Mayer et al, 2001). Gli abusi sessuali, fisici e psicologici sono riportati, in studi condotti su popolazioni prevalentemente femminili, più frequentemente nelle pazienti con IBS rispetto alle popolazioni di controllo (Corney e Stanton, 1990). Le donne con IBS riferiscono un maggior livello di stress psicologico rispetto agli uomini (Corney e Stanton, 1990) e presentano un diverso atteggiamento nei confronti della malattia: il gonfiore addominale, a causa anche delle sue implicazioni estetiche, viene vissuto dalle donne non solo come un fastidio ma anche come una fonte di stress psicologico (Walker et al, 2001); condizionamenti culturali portano le pazienti con IBS a un estremo riserbo circa le loro condizioni di salute rispetto alle pazienti affette da malattie infiammatorie croniche intestinali (Ali et al, 2000); il malfunzionamento dell'intestino è fonte di maggior imbarazzo e vergogna nelle donne rispetto agli uomini (Bepko e Krestan, 1990). L'IBS determina un importante deterioramento della vita nei pazienti rispetto ad altre malattie croniche e questo sarebbe particolarmente evidente nelle donne, anche se tali dati non sono stati confermati normalizzando i dati della popolazione di riferimento rispetto al sesso (Simren et al, 2001).

SEROTONINA E TONO DELL'UMORE

La serotonina è contenuta per il 5% a livello del sistema nervoso centrale e per il 95% nel tratto gastrointestinale (90% nelle cellule enterocromaffini e 10% nei neuroni enterici), e gioca **un ruolo chiave nella regolazione dell'attività motoria gastrointestinale, nella sensibilità viscerale e nella secrezione intestinale.** I recettori serotoninergici sono strategicamente localizzati sia nel *little brain* sia sulle fibre nervose afferenti che veicolano le informazioni sensoriali dal canale alimentare al sistema nervoso centrale; i livelli tissutali di serotonina misurati su biopsie coliche correlano con l'intensità del dolore addominale (Gershon e Tack, 2007; Dunlop et al. 2005; Cremon et al, 2011).

INFIAMMAZIONE INTESTINALE E SINDROME DELL'INTESTINO IRRITABILE

L'interesse suscitato dal possibile ruolo dell'attivazione immunitaria o **infiammazione intestinale nella patogenesi dell'IBS** è scaturito dall'osservazione che:

- 1) fino a un terzo dei pazienti affetti da gastroenterite infettiva sviluppa sintomi digestivi persistenti;
- 2) alcuni sottogruppi di pazienti presentano un aumentato numero di cellule immunitarie a livello della mucosa intestinale;
- 3) dati sperimentali hanno dimostrato che i mediatori dell'infiammazione o dell'immunità possono alterare sia l'attività motoria intestinale sia la sensibilità viscerale.

Un'altra importante osservazione riguarda l'aumentata prevalenza di sintomi di IBS in pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali in fase di remissione o con colite microscopica. Tali osservazioni suggeriscono che l'infiammazione, anche se di basso grado e limitata alla mucosa, potrebbe essere la base fisiopatologica della sintomatologia riferita dai pazienti con IBS (Barbara e Stanghellini, 2009). Negli ultimi anni **l'attenzione è stata rivolta al ruolo dei mastociti e dei loro mediatori**, che sembrano poter essere coinvolti nella disfunzione sensoriale-motoria presente nell'IBS. Un maggior numero di mastociti è stato riscontrato nella mucosa colica e ileale di alcuni sottogruppi di pazienti con IBS. Nell'intestino umano i mastociti si trovano in stretta correlazione anatomica con l'innervazione presente a livello della mucosa (Barbara et al, 2004). È stato recentemente dimostrato che i mastociti presenti a livello della mucosa colica, una volta attivati, sono in grado di rilasciare una vasta gamma di mediatori, incluse l'istamina, la serotonina e le proteasi, che possono determinare, in modelli animali, un aumento dell'eccitabilità sia dei neuroni enterici intrinseci sia dei neuroni afferenti estrinseci, con conseguenti anomalie delle funzioni motorie gastrointestinali e ipersensibilità viscerale (Barbara et al, 2007; Barbara et al, 2011b). Infine, il numero di mastociti attivati in prossimità delle fibre nervose presenti a livello della mucosa colica correla sia con la severità sia con la frequenza del dolore addominale nei pazienti con IBS, ad ulteriore riprova di un ruolo di tali cellule nella genesi della sintomatologia lamentata dai pazienti con IBS (Barbara et al, 2004; Barbara et al, 2011b). Il ruolo dei mastociti nella fisiopatologia dell'IBS è anche supportato da alcuni *trial* clinici che hanno in parte dimostrato **l'efficacia dei farmaci stabilizzatori dei mastociti in alcuni sottogruppi di pazienti con IBS**. La correlazione fra attivazione immunitaria e caratteristiche dell'alvo risulta controversa: alcuni studi riportano un grado di infiltrazione mastocitaria paragonabile nei sottotipi di IBS, altri documentano un'attivazione infiammatoria minore nei pazienti con IBS-C (Guilarte et al, 2007).

Bibliografia

- Ali A et al. Emotional abuse, self-blame, and self-silencing in women with irritable bowel syndrome. *Psychosom Med* 2000; 62: 76-82
- Bepko C, Krestan J. *Too good for her own good*, Harper and Row, New York (1990)
- Barbara G, Cremon C, De Giorgio R. Mechanisms underlying visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *Curr Gastroenterol Rep*. 2011a; 13: 308-15
- Barbara G, Cremon C, Carini G, et al. The immune system in irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil* 2011b; 17: 349-59

- Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004; 126: 693-702
- Barbara G, Stanghellini V. Biomarkers in IBS: when will they replace symptoms for diagnosis and management? *Gut*. 2009; 58: 1571-5
- Barbara G, Wang B, Stanghellini V, et al. Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007; 132: 26-37
- Burr R, Heitkemper M, Jarrett M, et al. Comparison of autonomic nervous system indices based on abdominal pain reports in women with irritable bowel syndrome. *Biol Res Nurs* 2000; 2: 97-106
- Chang L, Mayer EA, Johnson T, et al. Differences in somatic perception in female patients with irritable bowel syndrome with and without fibromyalgia. *Pain* 2000; 84: 297-307
- Corney R, Stanton R. Physical symptom severity, psychological and social dysfunction in a series of outpatients with irritable bowel syndrome. *J Psychosom Res* 1990; 34: 483-91
- Cremon C, Carini G, Wang B, et al. Intestinal serotonin release, sensory neuron activation, and abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1290-8
- Dunlop SP, Coleman NS, Blackshaw E et al. Abnormalities of 5-hydroxytryptamine metabolism in irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 349-57
- Emmanuel AV, Kamm MA. Laser Doppler flowmetry as a measure of extrinsic colonic innervation in functional bowel disease. *Gut* 2000; 46: 212-7
- Gershon MD, Tack J. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology* 2007; 132: 397-414
- Guilarte M, Santos J, de Torres I, et al. Diarrhea-predominant IBS patients show mast cell activation and hyperplasia in the jejunum. *Gut* 2007; 56: 203-9
- Kern M et al. Gender differences in cortical representation of rectal distention in healthy humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 281: G1512-G1523
- Koloski NA, Jones M, Kalantar J, Weltman M, Zaguirre J, Talley NJ. The brain-gut pathway in functional gastrointestinal disorders is bidirectional: a 12-year prospective population-based study. *Gut* 2012; 61: 1284-90
- Mayer EA, Naliboff BD, Chang L, Coutinho SVV. Stress and irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280: G519-G524
- Naliboff B et al. Sex-related differences in IBS patients central processing of visceral stimuli. *Gastroenterology* 2003; 124: 1738-47
- Sato N, Miyake S, Akatsu J, et al. Power spectral analysis of heart rate variability in healthy young women during the normal menstrual cycle. *Psychosom Med* 1995; 57: 331-5
- Simren M et al. Quality of life in patients with irritable bowel syndrome seen in referral centers versus primary care the impact of gender and predominant bowel pattern. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 545-52
- Walker L et al. The relation of daily stressors to somatic and emotional symptoms in children with and without recurrent abdominal pain. *J Consult Clin Psychol* 2001; 69: 85-91





**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>