Ecosistema gastrointestinale e salute della donna

Prof.ssa Alessandra Graziottin
Direttore del Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica H. San Raffaele Resnati, Milano

Introduzione

Nella scheda precedente (**Comorbilità ginecologiche e gastroenterologiche**) abbiamo sottolineato come nella medicina moderna si stia progressivamente affermando il concetto di "competenze gemelle": un dialogo più stretto tra specialisti di diversa formazione, per recuperare uno sguardo clinico centrato sul paziente e non semplicemente sull'organo ammalato. Solo un approccio di questo tipo è in grado di leggere in modo integrato sintomi e segni solo apparentemente indipendenti fra loro, e quindi di diagnosticare e curare con efficacia le "comorbilità", ossia la compresenza di disturbi determinati da cause interagenti anche se riconducibili ad apparati differenti. Abbiamo visto come due delle aree più interessate da questa evoluzione siano la ginecologia e la gastroenterologia, e ne abbiamo esaminato le comuni prospettive a livello fisiopatologico, clinico, semeiologico e terapeutico. Inoltre abbiamo illustrato una serie di specifiche situazioni ginecologiche che possono essere influenzate da patologie gastroenterologiche e viceversa, concentrandoci poi in particolare su un disturbo molto comune fra le donne: la stipsi cronica.

In **questa nuova scheda** prendiamo in considerazione le ripercussioni che l'ecosistema intestinale, in particolare del colon, può avere sull'ecosistema vaginale e sulla salute della donna in generale.

L'ecosistema gastrointestinale

L'apparato digerente è l'habitat di numerosissimi tipi di microbi. Attualmente si conoscono più di 400 specie diverse di batteri, funghi e protozoi (Bernet et Al. 1994; De Simone, Vesely, Bianchi-Salvadori 1993), ma sembra che il numero totale arrivi a circa 1000.

Un dato molto interessante è che **questa popolazione non nasce per caso**: la composizione finale dell'ecosistema dell'adulto è condizionata dalla colonizzazione microbica iniziale del tratto gastroenterico del neonato. Infatti, i **batteri "pionieri"** possono a tal punto condizionare l'ambiente in cui vivono da creare un habitat favorevole solo a se stessi, impedendo la crescita di altri microrganismi introdotti successivamente nel sistema.

Vediamo le caratteristiche ecosistemiche dei singoli tratti che compongono l'apparato gastrointestinale.

Dallo stomaco all'intestino tenue

Grazie al pH acido del succo gastrico, lo **stomaco** è una formidabile barriera chimica opposta all'ingresso di batteri estranei all'interno del tratto gastrointestinale. E' privo di propri microrganismi, anche se la sua parete può essere colonizzata dall'H. pylori.

Â© 2008 - Fondazione Alessandra Graziottin - www.fondazionegraziottin.org

Anche il **duodeno** è un ambiente acido e quindi è simile allo stomaco. Dal duodeno all'**ileo** il pH si innalza (pH 4-5); da qui in avanti troviamo l'**intestino tenue**, colonizzato soprattutto da microrganismi "anaerobi" (ossia che non possono vivere in presenza di aria). In genere sono presenti tra 105 e 107 batteri per ogni grammo di contenuto secco intestinale: da 100.000 a 10.000.000 di invisibili ospiti! (Bernet et Al. 1994; De Simone, Vesely, Bianchi-Salvadori 1993; Dellaglio e Felis 2005)

L'intestino crasso

Nell'intestino crasso, che ha un pH ancora più elevato (pH 7), sono presenti più microrganismi che in qualsiasi altro distretto del corpo umano (circa 1012 batteri, cioè mille miliardi, per ogni grammo di materiale fecale). Il rapporto fra **"aerobi"** (ossia che hanno bisogno di ossigeno libero per vivere) e **anaerobi** è circa di 1 a 1.000. Gli anaerobi più frequenti sono i Bacteroides, il Bifidobacterium e l'Eubacterium; fra i batteri aerobi sono presenti soprattutto l'Enterococcus e le Enterobacteriaceae (di queste la più... fedele è l'Escherichia coli, presente in ogni individuo dalla nascita alla morte, anche se rappresenta meno dell'1 per cento della popolazione microbica intestinale). L'intestino crasso può essere colonizzato anche da lieviti (organismi formati da una sola cellula e che si riproducono per gemmazione), e parassiti non patogeni, ossia non dannosi per la salute.

Ecosistema intestinale e salute della donna

L'ecosistema intestinale può essere molto influenzato dall'alimentazione, dall'età e da fattori iatrogeni come l'uso ripetuto di antibiotici. E a sua volta può avere una grande influenza sulla salute della donna. Numerosi studi hanno infatti fornito importanti informazioni riguardo agli effetti che i microrganismi dell'intestino hanno:

- sui **meccanismi fisiologici dell'organismo ospite**, come il metabolismo (insieme delle reazioni chimiche che si svolgono per produrre energia, formare e riparare i tessuti, ed elaborare determinate sostanze, come gli ormoni e gli anticorpi) e il trofismo (nutrizione degli organi e dei tessuti);
- sullo **sviluppo di patologie più o meno gravi**, specialmente di tipo ginecologico e urologico;
- nella **protezione da numerose malattie del tratto gastroenterico**, naturalmente in collaborazione con il sistema immunitario.

Le funzioni positive dell'ecosistema colonico

L'ecosistema del colon svolge in particolare le seguenti funzioni positive (Bernet et Al. 1994; De Simone, Vesely, Bianchi-Salvadori 1993; Dellaglio e Felis 2005):

- sintetizza una serie di **vitamine**, che vengono assorbite dall'intestino e cedute a tutto l'organismo;
- consente la fermentazione dei **carboidrati**, importante sorgente di carbonio e di energia per l'ecosistema intestinale, e che a sua volta porta alla formazione di acidi grassi a catena corta

necessari alla vita, ma generalmente assenti nei cibi (butirrato, acetato, propionato);
- facilita l'assorbimento del **calcio**, del magnesio e del ferro: tale assorbimento viene promosso dagli acidi grassi, fornendo in tal modo il 10 per cento del fabbisogno energetico giornaliero della donna. Un po' di questo carburante chimico, però, serve anche a nutrire i microrganismi "amici": il butirrato, per esempio, è fonte di energia per i colonociti; l'acetato e il propionato sono metabolizzati nel fegato, o nel tessuto muscolare, e sono fonte di energia per gli enterociti;
- ha un **effetto trofico** sull'epitelio intestinale: infatti gli acidi grassi sono in grado di stimolare la proliferazione e la differenziazione delle cellule epiteliali;
- modula la produzione del **tessuto linfoide** associato all'intestino (che costituisce il 40 per cento delle cellule immunocompetenti presenti nell'organismo umano), produzione dovuta a sua volta alla colonizzazione microbica del tratto intestinale. In seguito alla stimolazione antigenica, ossia alla presenza di sostanze estranee all'organismo che stimolano la risposta immunitaria con la formazione di anticorpi, i linfociti T e B lasciano la parete intestinale: migrano nel dotto toracico attraverso i linfonodi mesenterici e la milza, si immettono nella circolazione sistemica e, successivamente, raggiungono i siti effettori mucosali, ossia le mucose di assegnazione (proprio come diverse truppe di un esercito vengono mandate a presidiare territori differenti di una nazione): nel nostro corpo, le mucose dell'apparato respiratorio, del tratto gastrointestinale, del tratto genitourinario e varie ghiandole secretorie, dove i linfociti, che sono i corpi speciali di difesa del nostro sistema immunitario, provvedono a difendere la nostra salute da fattori estranei viventi (come germi, batteri, parassiti, protozoi o virus) o inerti (come sostanze chimiche).
- protegge dai **microrganismi patogeni** in grado di aderire all'epitelio e invadere i tessuti. Un corretto equilibrio tra le varie specie che colonizzano l'intestino permette ai batteri endogeni di sbarrare la strada ai microrganismi estranei, patogeni o potenzialmente patogeni, attraverso una competizione spietata per le sostanze nutritive e i siti di adesione, oppure grazie alla produzione di specifiche sostanze antimicrobiche. E qui va fatta un'osservazione molto importante: gli antibiotici, alterando l'equilibrio ecologico fra le specie endogene, neutralizzano le difese naturali dell'organismo, permettono la crescita di microrganismi potenzialmente patogeni e favoriscono la selezione di ceppi "ostili" resistenti, soprattutto nell'ambito delle Enterobacteriaceae (i cosiddetti bacili Gram-negativi, tra cui la famigerata Salmonella). La raccomandazione è quindi di non esagerare con gli antibiotici, e soprattutto di evitare qualsiasi forma di "autoterapia", anche perché sono farmaci che spesso si limitano a combattere i sintomi senza andare veramente alla radice del problema, come nel caso della cistite postcoitale e della vaginosi batterica.

Le funzioni negative dell'ecosistema intestinale

L'ecosistema intestinale può svolgere anche alcune funzioni negative per la salute della donna. La componente microbica può infatti causare diverse patologie, fra le quali (Barbara et Al. 2006, 2007; Bernet et Al. 1994; Bertolasi, Bottanelli, Graziottin, 2006; De Simone, Vesely, Bianchi-Salvadori 1993; Dellaglio e Felis 2005; Gershon e Liu 2007; Giovannelli e Graziottin 2006; Graziottin 2006, 2007a, 2007b; Latthe et Al. 2006; Pimentel e Lezcano 2007):
- le **flogosi (infiammazioni) sistemiche**: i batteri endogeni e quelli potenzialmente patogeni, soprattutto le Enterobacteriaceae (E. coli, Proteus, Klebsiella), così come i batteri anaerobi, possono passare dall'intestino agli organi linfatici, attraverso la barriera epiteliale della mucosa

danneggiata, causando un'infezione settica e una risposta infiammatoria sistemica. Questo fenomeno, chiamato "traslocazione", sembra favorito da un'eccessiva moltiplicazione dei batteri nel piccolo intestino, da una alterata permeabilità della mucosa intestinale e da deficienze nel sistema immunitario;
- **malattie infiammatorie croniche intestinali** (morbo di Crohn, colite ulcerosa): in questi disturbi è stato osservata la persistenza di alcuni ceppi patogeni (per esempio, il B. fragilis), e un'abnorme risposta immunitaria contro microrganismi "commensali" (ossia che si nutrono a spese dell'organismo ospite, ma senza danneggiarlo). Ciò determina a sua volta un'iperattività del mastocita, l'attivazione del "complemento" (ossia del sistema complesso di proteine che è presente nel sangue con funzioni immunitarie) e la cascata dei mediatori immunitari che causano un danno alla mucosa intestinale;
- il peggioramento delle **sindromi dolorose addomino-pelviche**: si ipotizza infatti che l'iperregolazione del mastocita, associata all'infiammazione intestinale, possa essere implicata nel peggioramento di molteplici patologie algiche in area pelvica e addominale, fra le quali il dolore provocato dall'endometriosi, il dolore pelvico cronico, la vulvodinia e la cistite.

Come regolare l'ecosistema intestinale

L'equilibrio dell'ecosistema intestinale può essere migliorato ricorrendo a tre famiglie di sostanze: i prebiotici, i probiotici e i simbiotici (Bernet et Al. 1994; De Simone, Vesely, Bianchi-Salvadori 1993; Dellaglio e Felis 2005).
Il termine **"prebiotico"** è stato coniato nel 1995 e si riferisce a carboidrati non assorbibili, ma fermentabili, capaci di stimolare selettivamente la crescita nel colon di batteri endogeni e "amici", come il Bifidobacterium, il Lactobacillus e l'Eubacterium; è inoltre probabile che tali carboidrati inibiscano la proliferazione del Clostridium e dei Bacteroides, nemici della salute.
Il concetto di **"probiotico"** (il cui significato etimologico è opposto a quello di "antibiotico") comparve per la prima volta nel 1965 in un articolo pubblicato sulla rivista "Science", dove Rosalie H. Stillwell lo riferì a sostanze batteriche in grado di stimolare la crescita di altri microrganismi intestinali. In seguito Roy Fuller definì un probiotico come un integratore alimentare a base di microrganismi vivi e vitali, in grado di produrre favorevoli effetti sull'organismo ospite, migliorandone l'equilibrio microbico intestinale. Studi successivi hanno confermato che i probiotici possono avere un effetto benefico sulla salute agendo non solo sul tratto gastroenterico ma anche in altri distretti (per esempio, nell'apparato genitourinario).
Un **"simbiotico"**, infine, è un'associazione di probiotici e prebiotici che apporta effetti benefici all'ospite favorendo la sopravvivenza e la proliferazione di microrganismi probiotici nel tratto gastrointestinale. Il prebiotico favorisce selettivamente la crescita e lo sviluppo del probiotico ad esso associato (Graziottin 2006).

I probiotici più utilizzati

I microrganismi più frequentemente impiegati come probiotici includono diverse specie appartenenti ai generi Lactobacillus e Bifidobacterium. Fra i più studiati spiccano il L. acidophilus, il L. casei, il L. rhamnosus e il L. johnsonii (Barbara et Al. 2006; Bernet et Al. 1994), **presenti**

ad esempio nello yogurt e in bevande arricchite con questi microrganismi.
L'attività dei probiotici è del tutto analoga a quella di un'equilibrata componente microbica intestinale. In essa entrano quindi in gioco le interazioni tra i diversi microrganismi, e fra questi e l'ospite. Il probiotico permette infatti di:
- mantenere o ripristinare l'ecosistema microbico intestinale;
- controllare i microrganismi patogeni;
- stimolare il sistema immunitario, aumentando così l'effetto barriera contro i patogeni.

Il ginecologo può quindi trovare nell'uso mirato dei probiotici un nuovo aiuto terapeutico che agisca sui fattori predisponenti, precipitanti e di mantenimento di numerose patologie ginecologiche.

Conclusioni

Ginecologia e gastroenterologia condividono importanti prospettive fisiopatologiche, cliniche, semeiologiche e terapeutiche: e diverse comorbilità iniziano ad essere studiate in modo sistematico. L'ecosistema intestinale, in particolare, può avere importanti ripercussioni sull'ecosistema vaginale e sulla salute della donna in generale, sia in positivo che in negativo.

Da alcuni anni si sono affermate tre famiglie di sostanze – i prebiotici, i probiotici e i simbiotici – in grado di favorire l'equilibrio dell'ecosistema intestinale e di migliorare quindi l'efficacia terapeutica per diverse patologie anche di tipo ginecologico: una prova ulteriore degli importanti risultati cui può portare una più stretta collaborazione fra discipline diverse.

Approfondimenti specialistici

Barbara G. Stanghellini V. De Giorgio R. Corinaldesi R. 2006
Functional gastrointestinal disorders and mast cells: implications for therapy
Neurogastroenterol Motil. 2006 Jan; 18 (1): 6-17. Review

Barbara G. Wang B. Stanghellini V. De Giorgio R. Cremon C. Di Nardo G. Trevisani M. Campi B. Geppetti P. Tonini M. Bunnett N.W. Grundy D. Corinaldesi R. 2007
Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome
Gastroenterology. 2007 Jan; 132 (1): 26-37

Bernet M.F. Brassart D. Neeser J.R. Servin A.L. 1994
Lactobacillus acidophilus LA1 binds to cultured human intestinal cell lines and inhibits cell attachment and cell invasion by enterovirulent bacteria
Gut 1994, 35 (4): 483-489

Bertolasi L. Bottanelli M. Graziottin A. 2006
Dispareunia, vaginismo, iperattività del muscolo elevatore e tossina botulinica: il ruolo del

neurologo
Graziottin A. (Guest Ed.), I disturbi sessuali femminili: quando il medico conta, Giornale Italiano di Ginecologia, Vol. XXVIII - n. 6, giugno 2006, p. 264-268

De Simone R. Vesely R. Bianchi-Salvadori B. 1993
The role of probiotics in the modulation of the immune system in man and in animals
Int. J. Immunother. 1993, 9: 23-38

Dellaglio F. Felis G.E. 2005
Taxonomy of Lactobacilli and Bifidobacteria
Tannock G. W. (Ed.), Probiotics and prebiotics: scientific aspects, Caister Academic Press, Norfolk, UK, 2005, 25-49

Gershon M.D. Liu M.T. 2007
Serotonin and neuroprotection in functional bowel disorders
Neurogastroenterol Motil. 2007 Aug; 19 Suppl 2: 19-24

Giovannelli C. Graziottin A. 2006
Stipsi e disfunzioni sessuali femminili: il ruolo del proctologo
Graziottin A. (Guest Ed.), I disturbi sessuali femminili: quando il medico conta, Giornale Italiano di Ginecologia, Vol. XXVIII - n. 6, giugno 2006, p. 277-281

Graziottin A. 2006
Sexual pain disorders: dyspareunia and vaginismus
Porst H. Buvat J. (Eds), ISSM (International Society of Sexual Medicine) Standard Committee Book, Standard practice in Sexual Medicine, Blackwell, Oxford, UK, 2006, p. 342-350

Graziottin A. 2007a
Relazione tra stipsi e apparato genitale femminile
Corazziari E.S. (a cura di), Neurogastroenterologia, Atti del Congresso della Associazione per la Neurogastroenterologia e la Motilità Gastrointestinale (Anemgi) su "Gestione terapeutica del paziente con disturbi cronici gastrointestinali", Roma, 12-14 settembre 2007, Messaggi Edizioni, Bari, 2007, p. 108-110

Graziottin A. 2007b
Female sexual dysfunction: Treatment
Bø K. Berghmans B. Mørkved S. Van Kampen M. (Eds), Evidence-Based Physical Therapy For The Pelvic Floor – Bridging Science and Clinical Practice, Elsevier, Oxford, UK, 2007, p. 277-287

Latthe P. et Al. 2006
Factors predisposing women to chronic pelvic pain: systematic review
BMJ 332; 749-755, 2006

Pimentel M. Lezcano S. 2007
Irritable Bowel Syndrome: Bacterial Overgrowth – What's Known and What to Do
Curr Treat Options Gastroenterol. 2007 Aug; 10 (4): 328-37