



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Ostetricia

**ENDOMETRIOSI E PERCORSO
RIPRODUTTIVO: ALIMENTAZIONE,
GRAVIDANZA E RUOLO DELL'OSTETRICA
NELL'ASSISTENZA INTEGRATA**

**Endometriosis and the reproductive process: diet,
pregnancy and the role of the midwife in the
integrated care**

Relatore: Chiar.mo Prof.
**ANDREA
CIAVATTINI**

Tesi di Laurea di:
ALESSIA MARTINI

A.A. 2024/2025

INDICE

1. INTRODUZIONE.....	4
2. INQUADRAMENTO DELL'ENDOMETRIOSI.....	6
2.1 Definizione.....	6
2.2 Eziologia.....	7
2.3 Classificazione.....	7
2.4 Sintomatologia.....	9
2.5 Diagnosi.....	11
2.6 Trattamento.....	13
2.7 I tre fattori protagonisti.....	22
2.7.1 Infiammazione.....	22
2.7.2 Estrogeni.....	24
2.7.3 Microbioma.....	25
3. MATERIALI E METODI.....	26
4. ALIMENTAZIONE ED ENDOMETRIOSI.....	28
4.1 Dieta FODMAP.....	29
4.2 Dieta senza glutine.....	30
4.3 Dieta mediterranea.....	31
4.4 Dieta ad alto contenuto di fibre.....	32
4.5 Dieta a basso contenuto di Nichel.....	34
5. INTEGRAZIONE VITAMINICA ED ENDOMETRIOSI.....	35
5.1 Vitamina D.....	35

5.2 Vitamina C ed E.....	36
5.3 Olio di pesce.....	37
5.4 Resveratrolo.....	38
6. ENDOMETRIOSI E GRAVIDANZA.....	39
6.1 Potenziali benefici dell'endometriosi sulla gravidanza.....	41
6.2 Complicanze della gravidanza associate all'endometriosi.....	43
7. IL RUOLO DELL'OSTETRICA.....	47
8. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI	48
9. BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA.....	52

1. INTRODUZIONE

L'endometriosi è una patologia ginecologica benigna, caratterizzata da tessuto endometriale al di fuori della cavità uterina. Pur potendola definire una malattia benigna, tende a cronicizzare, si riattiva mensilmente con il flusso mestruale, ed è molto difficile da eradicare.

Per tutti questi fattori appena elencati, risulta essere molto debilitante per la donna, specialmente se severa. Infatti, impatta notevolmente sulla qualità della vita e sulla performance riproduttiva. I fattori di rischio sono l'età, la familiarità, la storia mestruale, la nulliparità e la razza caucasica.

Tuttavia, l'eziologia non è certa, ma, al contrario, sembra che a incidere sulla patologia siano fattori genetici, ormonali, immunologici e ambientali.

Può essere sia esterna che interna, in quanto le lesioni possono trovarsi nello spessore del miometrio, ma anche nella zona ovarica.

Inoltre, può essere definita pelvica, quando l'endometrio ectopico è localizzato in zone come: ovaie, retto, intestino, vagina, vulva, tube di Falloppio, vescica, ureteri, colon sigma, colon discendente, legamenti utero sacrali, setto retto vaginale, cavo del Douglas; mentre è definita extra pelvica quando è situata in zone come addome, appendice ileo-cecale, intestino tenue, reni, polmoni, encefalo.

Può essere asintomatica nel 20-25% dei casi, mentre la percentuale restante di donne affette presenta sintomi come dismenorrea, disuria, dispareunia, dischezia, infertilità, dolore pelvico cronico, costipazione e/o diarrea.

Proprio perché si tratta di una patologia multifattoriale, la gestione terapeutica non può basarsi su un unico intervento risolutivo. Nella maggior parte dei casi, infatti, il

percorso di cura prevede una combinazione di trattamenti e l'adozione di diversi accorgimenti che consentono alle donne di affrontare la malattia in modo più efficace e personalizzato, migliorando la qualità della vita e il benessere complessivo.

Nella pratica clinica spesso alle donne vengono offerti solo due tipologie di trattamento: quello farmacologico e quello chirurgico. Eppure, esistono ulteriori approcci che possono coadiuvare i due citati sopra, che aiutano la donna nella gestione del dolore e che migliorano lo stato infiammatorio.

Questo elaborato di tesi si propone di indagare l'influenza che l'alimentazione ha sulla patologia andando a scandagliare gli effetti positivi e negativi delle diverse tipologie di diete e dei diversi nutrienti.

Inoltre, l'elaborato riporterà i principali studi effettuati in merito alla gravidanza associata alla patologia. Saranno descritte, alcune ricerche meno recenti che sostengono l'ipotesi degli effetti benefici che la gravidanza può avere sulla patologia, e altre ricerche più recenti che invece si dedicano a riportare l'impatto che ha la patologia sulla gravidanza.

Si desidera infine, focalizzare l'attenzione sul ruolo educativo che l'ostetrica può avere nei confronti delle donne affette.

La figura dell'ostetrica, infatti, ha un'importanza fondamentale nella vita delle donne, essendo il suo ruolo quello di accompagnarle nelle diverse fasi della vita: a partire dall'adolescenza, fino alla ricerca di una gravidanza in età adulta, per arrivare, infine, alla menopausa.

2. INQUADRAMENTO DELL'ENDOMETRIOSI

2.1 Definizione

L'endometriosi è una patologia ginecologica caratterizzata dalla presenza di tessuto endometriale ectopico al di fuori dalla cavità uterina. Avendo le stesse caratteristiche dell'endometrio vero e proprio, anche l'endometrio ectopico risponde alle stimolazioni ormonali, andando incontro a proliferazione, trasformazione secretiva e, di conseguenza, a necrosi e sfaldamento, provocando così sanguinamento. È una malattia benigna le cui principali caratteristiche sono: atteggiamento aggressivo nei confronti di organi pelvici ed extra pelvici, riattivazione mensile durante il ciclo mestruale, difficoltà nell'eradicarla, un decorso cronico progressivo, impatto sulla vita della donna e sulla performance riproduttiva. I fattori di rischio principali sono^[1]:

1. Età
2. Familiarità
3. Storia mestruale
4. Anomalie Mulleriane
5. Nulliparità
6. Razza caucasica

Nel mondo la percentuale di donne affette da endometriosi va dal 2 al 10% e si stima che il 30-40% di queste possa andare incontro a problemi di fertilità o sub fertilità.

L'incidenza aumenta con l'età e il suo valore massimo è tra 31 e 35 anni.^[2]

In generale, è possibile affermare che, l'endometriosi è una delle cause principali di dolore cronico pelvico in età fertile.

2.2 EZIOLOGIA

Pur essendo una delle patologie più frequenti e studiate, la sua eziopatogenesi resta poco chiara e controversa. Diverse sono le teorie portate in campo. Secondo Sampson ^[3] si tratterebbe di cellule dell'endometrio che si sfaldano durante le mestruazioni e attraverso le Tube di Falloppio refluirebbero fino alla cavità addomino-pelvica, andando a impiantarsi a livello del peritoneo. Brosens e Benagiano ^[4] hanno portato avanti l'idea che il sanguinamento è dato da una deprivazione ormonale neonatale che viene espresso da molte donne in maniera retrograda.

Ancora, secondo Nyholt et al., l'endometriosi sarebbe una patologia determinata da una predisposizione genetica, una sorta di condizione ereditaria, dato il fatto che un numero notevole di donne affette ha un parente di primo grado affetto dalla medesima condizione ^[5].

2.3 CLASSIFICAZIONE

L'endometriosi può essere classificata come interna, quando l'endometrio è localizzato nello spessore del miometrio, oppure esterna, situata cioè nella zona pelvica (cavo del Douglas, ovaie, intestino retto, vagina, vulva, tube di Falloppio, vescica, ureteri, colon sigma, colona discendete, legamenti utero-sacrali, setto retto-vaginale).

SEDE	FREQUENZA
Cavo del Douglas	60-70%
Ovaio	50-60%
Legamenti utero-sacrali	50-60%
Setto retto-vaginale	25-30%
Fornice vaginale posteriore	30%
Sigma/retto	19-31%
Vescica	11-15%
Tuba e peritoneo tubarico	rari
Adenomiosi	8-62%

Bulun SE. Endometriosis. N Engl J Med. 2009

CLASSIFICAZIONI ENDOMETRIOSI

Classificazione “ASRM”

Uno dei sistemi utilizzati dagli esperti per classificare l’endometriosi e le relative aderenze è quello sviluppato dall’American Society of Reproductive Medicine (“ASRM”). Questa classificazione è caratterizzata da quattro stadi definiti in base a sede, tipo ed estensione delle lesioni e la presenza o meno delle aderenze:

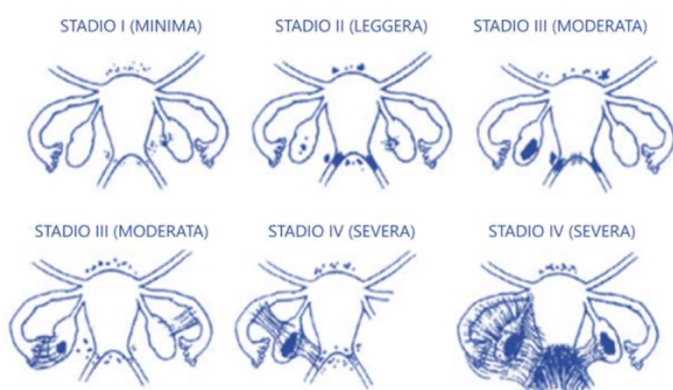
STADIO I: forma di endometriosi minima

STADIO II: forma di endometriosi lieve

STADIO III: forma di endometriosi moderata

STADIO IV: forma di endometriosi severa

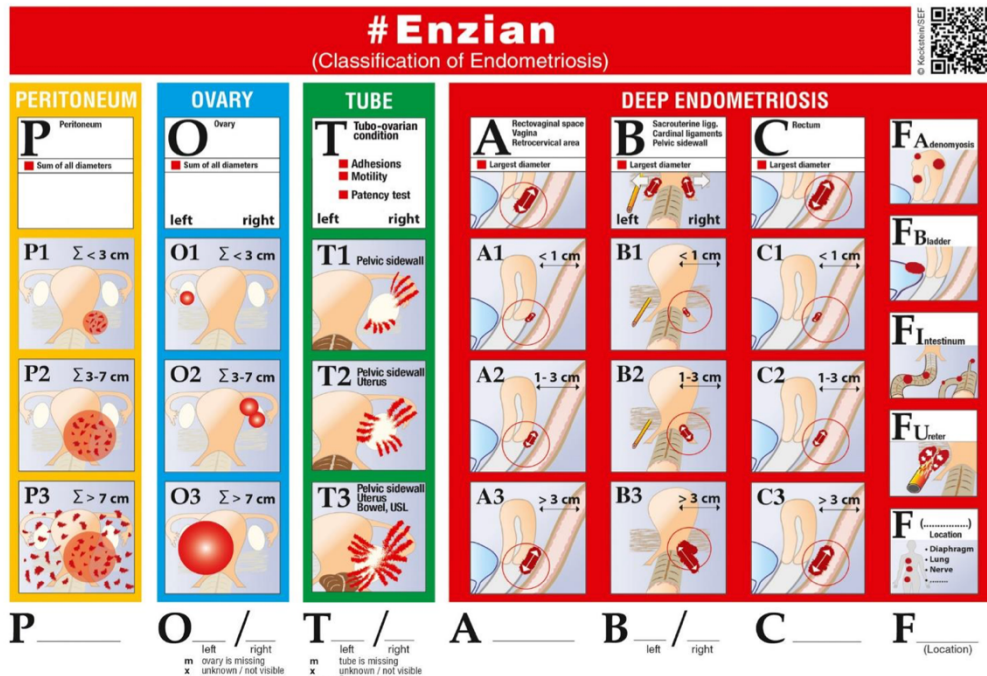
Figura 2. Immagini esplicative classificazione “ASRM”



CLASSIFICAZIONE “ENZIAN”

Oltre alla classificazione “ASRM”, è opportuno citare anche la classificazione “ENZIAN”. Quest’ultima classifica non si occupa di classificare la patologia secondo degli “stadi”, ma la valuta nella sua totalità. Nello specifico fornisce informazioni sulla localizzazione e sull’estensione delle lesioni endometriotiche in corso di intervento

chirurgico. Le regioni anatomiche interessate vengono determinate da lettere maiuscole e le dimensioni delle estensioni vengono descritte da un punteggio che va da 1 a 3 [6].



2.4 SINTOMATOLOGIA

Una percentuale di donne che si aggira tra il 30-40 % risulta asintomatica, mentre la restante parte risulta avere una vasta gamma di sintomi eterogenea. La sintomatologia, come afferma Karp BI et al.^[7], è principalmente influenzata, dalla sede e dalla profondità degli impianti ectopici, piuttosto che dallo stadio della patologia.

Una percentuale di donne che si aggira tra il 30-40 % risulta asintomatica, mentre la restante parte risulta avere una vasta gamma di sintomi eterogenea (Parasar P. et al., 2017) ^[8].

In linea di massima una grande percentuale di donne presenta dolore, collocato non solo nella zona pelvica, e quest'ultimo può variare da lieve a molto intenso, con

localizzazione nella zona rettale e lombare e irradiazione fino alle gambe. Il dolore maggiore viene riscontrato al momento delle mestruazioni e in molti casi risulta essere debilitante e limitante per le donne che ne sono affette (Endometriosis, Mayo Clinic).^[9] Ulteriori sintomi, purché meno frequenti sono: ematuria, rettorragia, pneumotorace, tosse, dolore e affaticamento. Molto frequente, inoltre, è la presenza di infertilità. Si stima infatti che circa nel 30-50% delle donne affette dalla patologia sia presente infertilità. Pur essendo evidente un legame tra l'endometriosi e l'infertilità, non è ancora chiaro quale sia il meccanismo innescato dalla patologia che possa portare a tale conseguenza. Tra le possibili tesi proposte al riguardo annoveriamo anomalie ovulatorie, anomalie nell'anatomia pelvica e una modificata funzione ormonale (Bulletti et al., 2010) ^[10]. Per quanto riguarda l'anatomia pelvica distorta, quest'ultima può spiegare l'infertilità solo nel caso di pazienti caratterizzate da una forma grave della patologia, al contrario nelle forme lievi è meno evidente una correlazione (Bulletti et al., 2010). È chiaro che il cosiddetto "fattore pelvico" di cui sopra, sia determinato dalla presenza di aderenze pelviche che vanno a compromettere il collegamento tubo-ovarico e la pervietà di quest'ultimo, andando a pregiudicare il rilascio degli oociti dall'ovaio e la raccolta e il trasporto della cellula uovo (Schenken RS et al., 1984) ^[11]. In merito alle anomalie endocrine, invece, in diverse pazienti abbiamo disturbi dell'ovulazione tra cui ricordiamo anche la "LUF^S" (Luteinised unruptured follicle syndrome), caratterizzata da una follicologenesi compromessa, una fase luteale carente oppure picchi prematuri di ormone lutealizzante, tutte condizioni che hanno un impatto negativo sulla capacità riproduttiva ^[12].

Infine, in merito alle disregolazioni endocrine, queste possono essere spiegate dalla presenza di tessuto ectopico di endometrio. In particolare, si ipotizza che il tessuto ectopico endometrioso porti a un'inflammatione cronica, la quale scatena delle reazioni biochimiche che inducono un aumento delle prostaglandine nella zona pelvica andando a scatenare reazioni uterine anomale (Bulletti et al., 2010). Queste ultime andrebbero a compromettere il periodo dell'annidamento, ossia la terza e ultima fase dello sviluppo embrionale, durante le quali la blastocisti deve penetrare la mucosa uterina e impiantarsi nell'endometrio.

2.5 DIAGNOSI

La diagnosi dell'endometriosi appare alquanto complicata, essendo una patologia multifattoriale che comprende disturbi del tratto gastro-intestinale, del tratto urinario e del distretto ginecologico. Inoltre, a tutto ciò, si aggiunge la convinzione, ormai ampiamente diffusa nell'immaginario comune, che i forti dolori mestruali e i dolori durante i rapporti siano normali. Tutto ciò porta a una diagnosi ritardata della patologia, in quanto le donne non ritengono opportuno attenzionare al proprio ginecologo le problematiche che incontrano.

Dunque, in primo luogo è importante che il personale medico individui quelli che sono i campanelli d'allarme e, successivamente, deve sincerarsi che i disturbi riferiti dalla paziente non siano dovuti ad altre patologie la cui sintomatologia è sovrapponibile a quella dell'endometriosi. Il medico di riferimento in questi casi è il ginecologo che, in collaborazione con la figura ostetrica, effettua una visita ginecologica e poi l'esame obiettivo del pavimento pelvico per valutarne la risposta nervosa a certi stimoli.

All'esame obiettivo ginecologico i segni possono essere un utero aumentato in retroversione fissa, tumefazioni a livello del Douglas, focolai bluastri del collo e dei fornici, ovaie ingrossate, legamenti utero sacrali retratti e dolenti. Eppure, la presenza di queste anomalie non certifica la presenza della patologia, risulta perciò necessario effettuare un'ecografia transvaginale, una risonanza magnetica o un TAC.

L'ecografia pelvica transvaginale è senza dubbio il gold standard nella diagnosi, rileva infatti il 70% delle lesioni pelviche e ha un'accuratezza elevata nell'individuazione degli endometriomi. Quest'ultimi sono delle cisti costituite da tessuto endometriale localizzate spesso nei distretti pelvici anteriori come vescica, regione utero-vescicale ed ureteri, e in quelli posteriori come legamenti utero-sacrali, giunzione retto-sigma e sigma, fornice vaginale posteriore e retto anteriore.

La risonanza magnetica rappresenta una metodica diagnostica di seconda linea, il cui impiego è indicato nei casi in cui l'esame ecografico non fornisca risultati conclusivi o qualora si sospetti una possibile trasformazione maligna delle cisti. Inoltre, essa si configura come un utile strumento complementare nell'identificazione delle lesioni endometrioidiche profonde, in particolare di quelle a localizzazione intestinale situate al di sopra della giunzione retto-sigma, che costituiscono uno dei principali limiti di rilevazione dell'ecografia transvaginale (Becker CM, et al., 2022) ^[13].

Questi test di imaging non identificano in maniera del tutto affidabile l'endometriosi, ma possono essere utilizzate dopo una diagnosi certa per monitorare l'avanzamento della patologia e la risposta ad eventuali terapie.

Inoltre, come strumenti di diagnosi possono coadiuvare anche: dosaggio plasmatico CA-125, le citochine pro-infiammatorie, fattori di crescita e fattori di angiogenesi

rispetto alle donne non affette (Parasal et al., 2017). Il CA-125 si dimostra essere particolarmente utile non tanto nella fase diagnostica, quanto nel monitoraggio post-operatorio, poiché i suoi livelli tendono a diminuire dopo l'intervento e a incrementare in caso di riacutizzazione della patologia (Rolla, 2019) ^[14].

2.6 TRATTAMENTO

In merito alla terapia, gli obiettivi principali di quest'ultima sono: ridurre gli impianti della malattia, ridurre la sintomatologia dolorosa e l'infertilità correlata. Nella scelta del percorso terapeutico più appropriato per la paziente occorre valutare: l'età, la gravità dei sintomi, l'estensione e la localizzazione della malattia e, infine, il desiderio di riproduzione.

Trattamento chirurgico

Le linee guida più recenti (NICE, ESHRE) ^[15] raccomandano la chirurgia laparoscopica per migliorare il dolore associato alla patologia (Duffy et al., 2014) ^[16].

Tuttavia, queste affermazioni si basano su studi randomizzati controllati e di un totale di soli 171 partecipanti con dati di qualità definita "moderata". Solo uno studio randomizzato ha riportato il beneficio della patologia nel follow-up a dodici mesi dall'intervento, ma questo era caratterizzato da un campione di solo 69 partecipanti e con prove di "bassa qualità". A tal proposito è opportuno riportare l'ultima review dell'organizzazione Cochrane che afferma che "gli effetti benefici della laparoscopia sul dolore e sulla qualità della vita sono incerti a causa della bassa qualità degli studi disponibili."

Va dunque sottolineato come non vi siano delle evidenze scientifiche per affermare che il trattamento chirurgico migliori la qualità della vita rispetto alle terapie non chirurgiche, al contrario, invece, esiste l'incertezza che la chirurgia ripetuta, effettuata in donne affette da endometriosi superficiale, possa esacerbare i sintomi (Horne et al., 2019b) ^[17].

È invece considerata ottimale l'asportazione chirurgica di materiale endometriosico nei casi di endometriosi moderata o grave.

La chirurgia, in particolare, è inoltre caldamente consigliata in caso di:

1-Stenosi degli ureteri, la quale può comportare una sofferenza renale con rischio di perdere la funzionalità del rene a lungo termine.

2- Stenosi intestinale a livello del retto sigma: maggiore è il restringimento e maggiore è la percentuale del rischio di occlusione.

3- Cisti ovarica con sospette caratteristiche per tumore maligno: in questi casi la terapia chirurgica si rende necessaria per allungare l'aspettativa di vita della donna.

Ad oggi l'intervento chirurgico definito come il "Gold Standard" (ossia il trattamento di prima scelta) è l'approccio laparoscopico.

Come affermato dalle linee guida ESHRE specifiche per l'endometriosi, esiste per le donne anche l'opzione chirurgica dell'isterectomia, riservata però a un gruppo di pazienti che non hanno desiderio di prole o per le quali gli altri trattamenti non hanno funzionato. Si tratta di un'opzione radicale, la quale prevede l'asportazione totale dell'utero che viene successivamente accompagnata dall'ingresso in menopausa, in caso di rimozione anche delle ovaie.

È tuttavia importante informare la paziente del fatto che l'isterectomia non necessariamente rappresenta il trattamento risolutivo definitivamente per i sintomi o per la malattia stessa.

La percentuale di successo è del 50-80%, tuttavia, una piccola parte, rappresentata da un tasso del 5-15% può presentare recidive anche dopo il trattamento chirurgico (Parasal et al., 2017).

Allo stesso modo, come affermato dalle Linee guida Aogoi, anche nel trattamento chirurgico conservativo, il rischio di una recidiva è di circa il 10% nei cinque anni successivi alla chirurgia. Inoltre, essendo questa una chirurgia citoriduttiva è aggravata da un impatto considerevole sulla fertilità della donna.

Risulta chiaro quindi, che di fronte alla scelta di quale terapia chirurgica intraprendere i bisogni e gli interessi della paziente sono il primo fattore da tenere in considerazione.

Trattamento farmacologico

Un'altra opzione terapeutica disponibile per le donne affette da endometriosi è rappresentata dal trattamento farmacologico. Tale approccio ha come obiettivo principale la riduzione dei sintomi dolorosi associati alla malattia e può contribuire, in alcuni casi, alla preservazione della fertilità, ma anche alla prevenzione post-chirurgica di un'eventuale recidiva, con l'intento di evitare procedure chirurgiche ripetute (Clemenza S. et al., 2018) ^[18].

Le terapie farmacologiche si distinguono in due categorie principali: ormonali e non ormonali, ciascuna con specifici meccanismi d'azione e indicazioni cliniche.

Terapie farmacologiche ormonali

Ad oggi, le terapie ormonali sono considerate il trattamento più efficace per l'endometriosi. La finalità principale di questo approccio terapeutico è interrompere il ciclo mestruale, per ridurre la stimolazione ormonale dei focolai endometriocici. Questi effetti possono essere ottenuti tramite la soppressione della secrezione ovarica degli estrogeni, considerati gli ormoni principali di cui l'endometriosi si nutre, oppure mediante la creazione di una pseudogavidanza. Entrambe le condizioni favoriscono una limitazione della progressione della malattia e un maggior sollievo dai sintomi correlati.

Tra le terapie farmacologiche ormonali annoveriamo (Linee Guida ESHRE 2022):

- I contraccettivi ormonali

- I progestinici, inclusi i dispositivi intrauterini

- GnRH agonisti

- GnRH antagonisti

- Gli inibitori dell'aromatasi

In merito ai contraccettivi ormonali le linee guida ESHRE del 2022 sull'endometriosi affermano che quest'ultimi sono ampiamente utilizzati per la contraccezione e anche accettati come trattamento per l'endometriosi. I classici contraccettivi ormonali contengono dosi di estrogeni e progesterone. Da un lato, gli estrogeni bassi, inibiscono la crescita dell'endometrio fuori e dentro l'utero, mettendo in pausa la patologia. Dall'altro, il progesterone, diminuisce l'attività dell'endometrio.

Per quanto riguarda i progestinici questi comportano una diminuzione nella secrezione di FSH e LH, anovulazione, uno stato ipoestrogenico e amenorrea che aiuta ad abolire la patologia e la dismenorrea. Inoltre, come affermato da Barra F. et al.,^[18] “hanno un effetto anti-estrogenico che causa pseudo decidualizzazione endometriale, inibiscono la risposta infiammatoria, provocano l'apoptosi delle cellule endometriose, riducono lo stress ossidativo, inibiscono l'angiogenesi e sopprimono l'espressione delle metalloproteinasi della matrice. Tutti questi meccanismi indotti dai progestinici hanno un effetto benefico sulla progressione dell'endometriosi e del dolore associato.”

Possono essere somministrati per via orale, intramuscolare, sottocutanea o intrauterina (Vercellini P, et al., 2016) ^[20].

Relativamente agli agonisti dell'ormone di rilascio della gonadotropina, questi si legano con i recettori GnRH andando a stimolare l'ipofisi nella produzione di LH e FSH (Levine D. et al., 2007) ^[21].

Dopo un periodo prolungato all'esposizione di questi agenti, si va incontro a una “downregulation” dei recettori GnRH, la quale comporta un abbassamento dei livelli di LH e FSH e una conseguente soppressione della produzione ovarica di estrogeni.

(Barra F. et al., 2019) ^[22].

È stato quindi dimostrato in diversi studi come il GnRH migliori il dolore che spesso accompagna la patologia ^[23-24-25-26] e 41 studi messi a confronto riguardo l'utilizzo degli agonisti dell'ormone di rilascio della gonadotropina in diverse vie di somministrazione, dosi e regimi affermano quanto il GnRH sia ancor più efficace anche del placebo. ^[27]

Tuttavia, è importante sottolineare che, il trattamento con gli agonisti dell'ormone di rilascio delle gonadotropine è associato a rilevanti effetti collaterali legati alla condizione ipoestrogenica indotta. Tra questi si annoverano amenorrea, sintomi vasomotori, disturbi del sonno, atrofia urogenitale e un'accelerata perdita di massa ossea [28]. Dunque, è necessario avere cautela nella somministrazione dell'ormone soprattutto negli adolescenti, poiché in questa fascia di età spesso non si è raggiunta la completa densità ossea minerale. Tali effetti possono essere attenuati se la terapia è coadiuvata dall'utilizzo di contraccettivi orali combinati a basso dosaggio, estrogeni o progestinici singoli, bisfosfonati, tibolone o raloxifene. Grazie a questa strategia la durata del trattamento che inizialmente era destinata a un massimo di sei mesi, può essere estesa a periodi più prolungati [29].

Affianco agli agonisti del GnRH abbiamo anche gli antagonisti del GnRH. Questi causano un effetto terapeutico immediato, senza provocare l'iniziale riacutizzazione che caratterizza l'utilizzo degli agonisti (Clemenza S. et al., 2018) [30].

Infatti, il ruolo dell'antagonista, è quello di diminuire drasticamente la secrezione di GnRH e di conseguenza impedire il rilascio ipofisario di FSH e di estrogeni da parte delle ovaie. Recentemente negli Stati Uniti è stato approvato l'utilizzo di "Elagolix", un'antagonista del GnRH, per contrastare il dolore da moderato a breve. Il suddetto farmaco ha lo scopo di bloccare la segnalazione endogena di GnRH e provocare una repressione di LH e FSH con una successiva modulazione dei livelli di estradiolo.

Diversi studi recenti, che hanno confrontato l'utilizzo di due dosi differenti di elagolix (150 mg una volta al giorno o 200 mg due volte al giorno) associato a placebo, hanno

dimostrato che il farmaco ha migliorato notevolmente la dismenorrea e il disagio pelvico (Taylor HS. et al., 2017) ^[31].

Infine, un'ulteriore via terapeutica è rappresentata dagli inibitori dell'aromatasi. Come si evince dall'appellativo stesso questi bloccano l'azione dell'aromatasi che hanno lo scopo di impedire la produzione di estrogeni ^[32], ma non solo, vanno anche a inibire il rilascio di GnRH e i picchi di ormone luteinizzante, andando a indurre un aumento dei livelli di androgeni, provocando così, una pseudo menopausa.

Il farmaco maggiormente utilizzato è il danazolo, caratterizzato da una struttura simile al testosterone, e che svolge i suoi effetti creando legami con i recettori endocellulari per androgeni, per il progesterone e per i glucocorticoidi.

È importante sottolineare tuttavia, che l'utilizzo di questo farmaco nell'ultimo periodo è stato sconsigliato, in quanto non adatto a trattamenti prolungati a causa degli effetti collaterali che può provocare, tra cui annoveriamo acne, seborrea, aumento ponderale, cefalea e modifiche della libido (Franca PRC. et al., 2022) ^[33].

Terapie farmacologiche non ormonali

Le terapie farmacologiche non ormonali includono antidolorifici (FANS) e neuromodulatori ^[34].

Gli analgesici sono farmaci il cui scopo è quello di influenzare il modo in cui il corpo percepisce il dolore. Non rappresentano una terapia specifica che va a interferire con i meccanismi della patologia; dunque, il loro ruolo è semplicemente quello di contrastare il dolore. Secondo le linee guida ESHRE, i FANS possono essere utilizzati nel

trattamento del dolore, in quanto presentano pochi effetti collaterali e sono facilmente accessibili alle pazienti. Tuttavia, è opportuno riferire che non esistono evidenze scientifiche che affermano quanto effettivamente aiutino a diminuire il dolore associato alla patologia. Inoltre, l'assunzione prolungata di farmaci analgesici può essere associata alla comparsa di effetti collaterali a carico dell'apparato gastro-intestinale. Per tale motivo, è raccomandata la somministrazione di un gastroprotettore prima dell'assunzione del farmaco analgesico.

In aggiunta, ci sono i neuromodulatori, utilizzati nella gestione del dolore cronico. Questi si distinguono dagli analgesici convenzionali, poiché agiscono a livello del sistema nervoso centrale, modulando i circuiti del dolore, anziché intervenire sui processi periferici infiammatori. I neuromodulatori sono stati in origine sviluppati come antidepressivi o anticonvulsivanti. Antidepressivi triciclici, inibitori selettivi dell'assorbimento della serotonina e anticonvulsivanti si sono tutti dimostrati efficaci per la gestione del trattamento dell'endometriosi, ma non sono molto diffusi poiché mancano le evidenze scientifiche solide (Coxon L. et al., 2018) ^[35].

Trattamento non farmacologico

Negli ultimi anni si è assistito a un crescente interesse della comunità scientifica nella ricerca di nuovi approcci terapeutici mirati al controllo del dolore e del processo infiammatorio. Tra le strategie più riconosciute e supportate dalla letteratura abbiamo l'esercizio fisico, in particolare la riabilitazione del pavimento pelvico ^[36], e gli interventi dietetici. Non possono essere definite come sostitutive della terapia

farmacologica o chirurgica, ma rappresentano, insieme ad esse, un valido strumento il cui scopo è volto al miglioramento della vita della paziente.

Riabilitazione del pavimento pelvico

È stato dimostrato da recenti Linee Guida internazionali che l'allenamento fisico è parte fondamentale nella gestione dell'endometriosi (Becker CM et al., 2022) ^[37].

Un recente studio randomizzato eseguito da Merete Kolberg T. et al., del 2024, ha voluto esplorare come l'esercizio fisico e la riabilitazione del pavimento pelvico possano aiutare le donne nell'affrontare la patologia, oltre ai trattamenti farmacologici e chirurgici. Inoltre, lo studio è stato portato avanti per responsabilizzare le donne e incrementare il loro "empowerment" definito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come "un processo attraverso il quale le persone ottengono un maggiore controllo sulle decisioni e sulle azioni che influenzano la loro salute". ^[38]

Un gruppo di donne è stato sottoposto ad allenamenti fisici che includevano esercizi aerobici da bassa a moderata e da moderata ad alta intensità, con una particolare attenzione alla riabilitazione del pavimento pelvico. Dallo studio è emerso che per le pazienti è stato fondamentale scoprire i benefici dell'esercizio fisico, fattore di cui spesso non erano state messa a conoscenza dal proprio medico. Inoltre, riguardo alla riabilitazione del pavimento pelvico, le donne hanno apprezzato il fatto che era una ginnastica da poter praticare a casa in autonomia e che potevano gestire meglio nei giorni in cui i loro corpi non erano in grado di affrontare l'allenamento generale.

Un ulteriore studio recente portato avanti da Silvia JP et al., nel 2023 ^[39] ha affermato che le donne affette da endometriosi hanno un muscolo del pavimento pelvico più tonico, fattore che potrebbe influenzare la sintomatologia di base della patologia, come la dispareunia, dismenorrea e dolore pelvico profondo.

I muscoli del pavimento pelvico, infatti, in una donna affetta da uno stato infiammatorio come l'endometriosi, si comportano aumentando il loro tono muscolare, fattore che va a influenzare ancor di più lo stato di malessere delle donne.

È per questo che è giusto consigliare alle donne una riabilitazione del pavimento pelvico che sia volta al rilassamento muscolare e a un conseguente miglioramento dello stato fisico.

2.7 I tre fattori protagonisti

I tre fattori protagonisti, che giocano un ruolo fondamentale nella patogenesi dell'endometriosi sono l'infiammazione, gli estrogeni e il microbioma ^[40,41,42].

Questi sono elementi chiave e sono modificabili con la dieta e la nutrizione, ne consegue che tramite questi elementi, è possibile cambiare l'impatto che l'endometriosi ha sulle donne.

2.7.1 Infiammazione

Ormai è ampiamente dimostrato che il sistema immunitario è coinvolto nei meccanismi iniziali e nella progressione dell'endometriosi ^[43], e infatti, sono proprio le cellule immunitarie, nello specifico i linfociti T e B e le cellule "*natural killer*" a svolgere un ruolo fondamentale. Quest'ultime sono state trovate in livelli maggiori nel liquido

peritoneale delle donne affette dalla patologia, rispetto a quelle non affette, insieme anche a macrofagi, monociti e cellule mesoteliali [44].

Inoltre, sono stati riscontrati livelli maggiori di ferro, ferritina ed emoglobina nel fluido peritoneale [45].

Tutti questi elementi potrebbero essere la causa di un maggiore stress ossidativo, il quale concorre alla fisiopatologia dell'endometriosi e dell'infertilità ad essa correlata [43,46]. Un elevato stress ossidativo, infatti, potrebbe portare alla distruzione del mesotelio peritoneale e alla formazione di aderenze [44,45,47].

Inoltre, lo stress ossidativo è in grado di esacerbare i meccanismi epigenetici, come, per esempio, le alterazioni della metilazione del DNA, che molto probabilmente sono alla base della patogenesi dell'endometriosi [48].

Lo stress ossidativo può essere causato da alimenti ricchi di metionina, come carne rossa e latticini, oppure può derivare da disturbi del metabolismo del folato prodotti dai polimorfismi del gene metilene-tetraidrofolato reduttasi (MTHFR). Questi ultimi vengono considerati un fattore di rischio per la patologia [49-50].

Acido folico, vitamina B12, colina e il B6 sono ritenuti nutrienti che influenzano il ciclo del carbonio, il quale è donatore di metilene e possono, dunque, avere un impatto sui processi di metilazione del DNA che, come spiegato sopra, influiscono la progressione della patologia [51]. Tutti questi elementi concorrono al rilascio di agenti infiammatori che causano una conseguente infiammazione cronica.

L'infiammazione cronica, a sua volta, è in grado di portare all'attivazione di mastociti, cellule che rilasciano molecole come prostaglandine, istamina, interleuchine, leucotrieni

e il fattore di crescita nervosa (NGF), le quali hanno un'azione proinfiammatoria e causano così vasodilatazione e edema, portando a un dolore di tipo viscerale ^[52,53].

Studi recenti hanno dimostrato la presenza di un numero elevato di mastociti nelle zone periferiche alle lesioni endometriose ^[54] ed è stato inoltre chiarito che i mastociti attivano marcatori infiammatori e causano il rilascio di neurotrasmettitori. Tutti questi fattori concorrono al tipico dolore associato alla patologia.

2.7.2 Estrogeni

È ormai da tempo riconosciuto che l'endometriosi rappresenta una patologia a chiara dipendenza ormonale. In particolare, gli ormoni che rivestono un ruolo centrale nei meccanismi fisiopatologici sono gli estrogeni e i recettori degli estrogeni (in particolare il recettore alfa e il recettore beta). L'ormone principale coinvolto nella formazione e nella resistenza del tessuto endometriale ectopico, nonché nell'infiammazione e nel dolore associato, è il 17 beta estradiolo (E2), il quale può essere prodotto localmente oppure viene trasportato attraverso la circolazione ^[55].

Dunque, nelle donne affette si assiste a un accumulo di estrogeni che influenza lo sviluppo e la progressione delle lesioni, andando ad attivare i recettori degli estrogeni. Questa sintesi locale di estrogeni è in grado di alterare le funzioni svolte dagli enzimi locali che giocano un ruolo fondamentale nella biosintesi e nella successiva inattivazione dell'estradiolo ^[56,57]. L'endometrio ectopico ha la capacità di sintetizzare E2 *de novo* dal colesterolo poiché in esso sono espresse due molecole implicate nel processo di sintesi degli estrogeni, parliamo dell'enzima aromatasi (CYP19A1) e della proteina regolatrice acuta steroidegena (StAR). Entrambi gli enzimi non sono invece

presenti nell'endometrio normale, il quale, per questo motivo, non è in grado di sintetizzare ulteriore estrogeno localmente. È stato inoltre dimostrato che, nelle lesioni endometriali l'espressione del recettore degli estrogeni beta è maggiore rispetto all'espressione del recettore alfa, elemento che influenza e peggiora lo stato infiammatorio. Inoltre, gli estrogeni sono caratterizzati da innumerevoli metaboliti, come per esempio gli estrogeni catecolici idrossilati con diverse azioni biologiche. La sintesi di questi metaboliti prevede diverse vie metaboliche, tra cui la 2-idrossilazione la quale è molto elevata nei pazienti affetti da endometriosi e che contribuisce a una gravità del dolore più elevata ^[58].

Ne consegue, dunque, che un ambiente che è caratterizzato da una quantità elevata di estrogeni è anche il fautore di una sensazione dolorifica più intensa ^[59].

2.7.3 Microbioma

Con il termine microbioma, come affermato da Lederberg ^[60], ci si riferisce a una "comunità di microrganismi commensali, simbiotici e patogeni all'interno di uno spazio corporeo o di un altro ambiente". Il microbioma svolge un ruolo fondamentale nel nostro organismo, esso infatti è implicato nel sistema immunitario, nella difesa dagli agenti patogeni, nella produzione di acidi grassi e nella nutrizione dell'ospite ^[61,62].

Un'interruzione del microbioma è definita disbiosi. Studi recenti hanno dimostrato l'importanza del microbioma per la patologia ^[63,64,65].

È stato inoltre dimostrato che il microbioma nelle donne affette da endometriosi risulta diversificato rispetto a quello delle donne non affette, e che presenta una quantità

maggiore di agenti patogeni sia a livello orale, vaginale, cervicale e fecale, come, per esempio, *Escherichia*, *Enterococcus* e *Tepidimonas* ^[63,66].

Inoltre, è stata trovata, nei campioni di microbioma orale, anche un patogeno opportunistico, il *Fusobacterium* ^[63]. Nell'ultimo periodo gli studiosi stanno discutendo riguardo a quanto l'infezione da *Fusobacterium* possa influenzare l'endometriosi o addirittura esserne la causa principale ^[67,68]. Tuttavia, ad oggi risulta difficile ritenere un solo batterio la causa dell'intera patologia.

Un'altra funzione del microbioma intestinale è quella di andare a metabolizzare gli estrogeni in circolo, ed è definito in questo caso estroboloma ^[69]. Quest'ultimo viene regolato attraverso le secrezioni di β -glucuronidasi, il cui scopo è quello di separare gli enzimi nelle loro forme attive. Tuttavia, quando si verifica una disbiosi, il lavoro delle β -glucuronidasi viene meno, provocando così un numero maggiore di estrogeni attivi circolanti, che una volta riassorbiti dall'intestino, arrivano nel flusso sanguigno. Tutto questo squilibrio comporta un aumento dei metaboliti di estrogeni che vanno a stimolare la proliferazione epiteliale, caratteristico delle donne affette da endometriosi ^[69].

3. MATERIALI E METODI

La stesura di questo elaborato si è basata su una ricerca bibliografica approfondita condotta principalmente attraverso PubMed, MEDLINE e Cochrane Library. L'obiettivo è stato quello di raccogliere evidenze scientifiche aggiornate riguardanti l'endometriosi, la sua fisiopatologia, l'approccio diagnostico e terapeutico, nonché il ruolo dell'alimentazione e della supplementazione vitaminica nella gestione della patologia.

La ricerca è stata effettuata mediante l'inserimento di stringhe di ricerca mirate costruite combinando termini MeSH (Medical Subject Headings) e parole chiave libere. Tra le principali combinazioni utilizzate si riportano, a titolo esemplificativo:

- *“endometriosis AND inflammation”*
- *“endometriosis AND diet”*
- *“endometriosis AND vitamin supplementation”*
- *“endometriosis AND pregnancy outcomes”*
- *“endometriosis AND microbiome”*

Per garantire l'utilizzo di fonti recenti e clinicamente rilevanti, la ricerca è stata filtrata applicando criteri specifici:

- intervallo temporale di pubblicazione, limitando la selezione agli articoli apparsi negli ultimi dieci anni, salvo eccezioni per studi considerati fondamentali nella letteratura;
- disponibilità del full text, così da consentire un'analisi completa dei contenuti metodologici e dei risultati;
- tipologia di studio, privilegiando revisioni sistematiche, meta-analisi, studi clinici controllati e linee guida internazionali.

Gli articoli identificati sono stati successivamente selezionati sulla base della loro attinenza agli obiettivi della tesi. I testi scelti sono stati analizzati criticamente, valutando metodologia, dimensione del campione, qualità statistica e rilevanza clinica.

Inoltre, sono state prese in considerazione le linee guida pubblicate dall'European Society of Human Reproduction and Embriology (ESHRE) e le linee guida NICE in merito alla patologia indagata.

I risultati ottenuti sono stati integrati in modo coerente al fine di fornire una trattazione completa, aggiornata e basata su evidenze scientifiche consolidate; gli stessi sono stati raggruppati nelle seguenti macroaree: alimentazione, integrazione dei micronutrienti e gravidanza.

4. ALIMENTAZIONE ED ENDOMETRIOSI

Al giorno d'oggi c'è sempre un maggior numero di donne che vengono indirizzate in percorsi di autogestione della patologia ^[70].

Ciò accade spesso perché i trattamenti non chirurgici come FANS, pillole contraccettive e terapie ormonali non garantiscono un'efficacia totale ^[71], inoltre spesso gli effetti collaterali di tali trattamenti inducono le donne a interrompere il percorso terapeutico con una percentuale tra il 25 e il 50% ^[72].

In paesi come l'Australia le donne affette dai sintomi dell'endometriosi più comuni come dismenorrea e dispareunia stanno sperimentando terapie di autogestione o cambiamenti e accorgimenti che riguardano per esempio l'alimentazione ^[73].

Le modifiche alla dieta sono state quelle maggiormente utilizzate dalle donne, le quali hanno riferito un miglioramento del dolore pelvico e dei sintomi gastrointestinali, anche se non è stata riportata una dieta specifica migliore rispetto ad altre per la gestione dei sintomi ^[74,75,76,77,78].

È ormai ampiamente riconosciuto che le scelte alimentari, sia che riguardino singoli nutrienti, sia che riguardino delle vere e proprie diete, svolgono un ruolo fondamentale in merito a infiammazione, estrogeni e microbioma ^[79,80].

Di seguito l'elaborato riporterà le principali diete e i principali nutrienti nella gestione dell'endometriosi.

4.1 Dieta FODMAP

Il termine FODMAP racchiude al suo interno gli oligosaccaridi, i disaccaridi, i monosaccaridi e i polioli. I cibi ad alto contenuto di FODMAP sono: verdure come aglio, cipolla, asparagi, funghi; frutta come mele, pere, pesche e mango; legumi come fagioli, ceci e lenticchie; cereali e latticini freschi.

La dieta FODMAP prevede tre fasi:

Fase 1 → eliminazione quasi totale dei cibi FODMAP

Fase 2 → reintroduzione graduale dei cibi FODMAP

Fase 3 → fase di personalizzazione

Esistono alcuni individui che non assorbono in maniera ottimale questi carboidrati a catena corta ^[81]. Questi tipi di alimenti a causa della loro attività osmotica e della produzione di gas sono responsabili di una distensione luminale intestinale che provoca gonfiore e disagio. Le donne alle quali viene diagnosticata la patologia, risultano essere tre volte più soggette a sintomi intestinali ^[82,83]. Una serie di studi ha dimostrato che una dieta a basso contenuto di FODMAP è riuscita a rendere i sintomi gastrointestinali, nelle donne affette da endometriosi, rendendo la patologia meno invalidante ^[84,85,86]. Dunque, possiamo concludere che raccomandare alle donne una dieta a basso contenuto di FODMAP può portare a dei miglioramenti nell'ambito dei sintomi gastrointestinali, pur non esistendo ancora ad oggi un intervento dietetico specifico che possa essere considerato risolutivo dei sintomi riferiti.

4.2 Dieta senza glutine

Altre indagini conoscitive si sono basate sull'influenza che può avere il glutine sulla patologia. Il glutine è un complesso proteico che si trova in molti alimenti che vengono assunti quotidianamente, come ad esempio farro, frumento, orzo, segale, ma anche in cibi derivati quali il pane, la pasta, la pizza e i biscotti. È un elemento in grado di influenzare i processi infiammatori e per questo sono stati portati avanti diversi studi sul beneficio che si può trarre da diete senza glutine nelle donne affette da endometriosi.

Uno studio portato avanti da D. Shepperson Mills ^[87] ha reclutato una coorte di 363 donne affette da endometriosi diagnosticata laparoscopicamente volendo dimostrare quanto potesse essere rilevante per queste pazienti rimuovere il glutine dalla dieta. Durante lo studio le donne sono state divise in tre gruppi: il primo gruppo di pazienti ha evitato il glutine per un periodo da un a tre mesi dopo la consultazione, il secondo gruppo reclutato ha evitato il glutine prima della consultazione medica e il terzo gruppo ha continuato ad assumere glutine. È stato utilizzato poi il “*MYMOP score*” (Measure Yourself Medical Outcome Profiles), il quale è un indicatore di beneficio del programma e riporta i sintomi che sono stati rilevati con la riduzione e la successiva reintroduzione del glutine nell'alimentazione. Lo studio ha dimostrato che la riduzione e/o rimozione totale del glutine dalla dieta ha prodotto degli effetti benefici nelle donne e che, al contrario, nel momento in cui il glutine è stato reintrodotta, si sono ripresentati sintomi gastrointestinali quali diarrea, costipazione, gonfiore. La letteratura però ci riporta altri studi che affermano che non ci sia una correlazione tra l'assunzione del glutine e la patologia ^[88]. Lo studio preso in esame è stato portato avanti da Schwartz Naomi et al., e ha come obiettivo quello di indagare le associazioni tra carico glicemico,

assunzione di fibre e assunzione di glutine e la diagnosi di endometriosi confermata laparoscopicamente. La ricerca in questione è uno studio prospettico di coorte in cui sono state analizzate le donne per diversi anni. Le pazienti sono state sottoposte a un questionario, aggiornato poi ogni quattro anni, riguardante la loro assunzione di determinati prodotti alimentari. È emerso che, le donne che assumono alimenti con indice gastrointestinale maggiore e che assumono una quantità maggiore di fibre, hanno un rischio maggiore di endometriosi. Tuttavia, è stato anche dimostrato che le donne con un consumo di fibre maggiore avevano un minor rischio di diagnosi di endometriosi. Dunque, lo studio non ha mostrato un'effettiva correlazione tra l'assunzione di glutine e lo sviluppo dei sintomi gastrointestinali che spesso accompagnano la patologia.

4.3 Dieta mediterranea

Povera di grassi saturi e ricca di oli vegetali, la dieta mediterranea è da sempre oggetto di studio per i suoi benefici in diversi tipi di malattie ^[89]. Precisamente la dieta mediterranea prevede nella piramide alimentare l'assunzione di olio extravergine di oliva, verdure a foglia verde, frutta, cereali, quantità moderate di pesce, carne, latticini e vino rosso, e basse assunzioni di uova e dolci. Anche nel caso della dieta mediterranea, non esistono studi che affermino con certezza quali alimenti migliorino l'*outcome* della patologia. Uno studio condotto da Ott et al., ^[90] ha reclutato un numero di 68 donne con diagnosi di endometriosi confermata laparoscopicamente e ha chiesto loro di seguire un determinato regime alimentare con le caratteristiche della dieta mediterranea. Dai risultati dello studio, è emerso che l'olio extravergine di oliva e il pesce sono ottimi

antiinfiammatori. Inoltre, gli altri alimenti della dieta mediterranea, caratterizzati da un alto contenuto di magnesio si sono mostrati utili nel rilassamento dell'utero e nel prevenire un aumento del calcio all'interno delle cellule. Al contrario uno studio condotto da Ashrafi et al., ^[91] nel 2020 in Iran ha riportato dei risultati alquanto singolari rispetto alla maggior parte degli studi precedenti e successivi. Infatti, è stato dimostrato che il consumo di carne rossa è associato a un minor rischio di sviluppo di endometriosi. Una possibile spiegazione di questa incongruenza riguarda il tipo di carne assunta in Iran, dove la popolazione si nutre soprattutto di manzo e agnello, mentre negli altri paesi la carne maggiormente consumata è il maiale. Per quanto riguarda gli altri tipi di alimenti lo studio afferma che un'assunzione di verdure verdi e frutta fresca può diminuire il rischio di sviluppare la malattia. Lo stesso beneficio può essere dato dal consumo di latticini, in particolare latte e formaggio. Durante l'indagine vengono esaminati anche i cereali e i loro effetti, e risulta che una maggior assunzione di cereali è protettiva. Ad oggi pur non essendoci ancora studi definitivi, possiamo affermare che la dieta mediterranea potrebbe essere considerata un elemento coadiuvante alla terapia per la gestione della malattia.

4.4 Dieta ad alto contenuto di fibre

Le fibre sono contenute principalmente in cibi come frutta, verdura, legumi, cereali, noci e semi. Anche in merito a una dieta ad alto contenuto di fibre, gli studi che la letteratura ci presenta non sempre giungono alle stesse conclusioni. In uno studio Harris et al., ^[92] indagano la possibile associazione tra frutta e verdura e la patologia. Lo studio esamina una coorte di 70.835 donne in premenopausa, in un lasso temporale che va dal

1991 al 2013. Alle donne viene somministrato un questionario di frequenza alimentare volto ad indagare quali alimenti possano essere influenti per l'endometriosi. Dallo studio è emerso che le donne con un'assunzione giornaliera di più di tre porzioni di frutta e verdure hanno un rischio minore di sviluppare la patologia. In un momento successivo però, la frutta e la verdura sono state esaminate separatamente e i risultati sono apparsi incongruenti. In merito all'assunzione di frutta è stato confermato il beneficio che questa può avere nel ridurre il rischio di endometriosi, e in particolar modo si è dimostrato che le donne che assumono diverse porzioni di agrumi al giorno hanno un rischio di endometriosi inferiore al 22%. Al contrario per le verdure non sono apparse correlazioni specifiche tali da poter affermare che queste concorrono in qualche modo a un rischio minore di patologia. Risulta però importante sottolineare che è emerso un rischio maggiore del 13% di sviluppare la patologia per le donne che assumono verdure crocifere più di una volta al giorno.

In un ulteriore studio Parazzini et al.,^[93] hanno esaminato un gruppo di 504 donne con diagnosi di endometriosi confermata con laparoscopia ed è stato rivelato che le donne che assumevano una maggior quantità di verdure verdi e frutta fresca avevano una riduzione del rischio.

Per concludere, è opportuno portare alla luce anche uno studio condotto da Krasimira et al.,^[94] nel quale la revisione afferma che la frutta e la verdura hanno degli ottimi benefici per la pressione sanguigna e in generale per l'incidenza e la mortalità di malattie croniche. Inoltre, sembra che questi alimenti, siano responsabili di una riduzione dello stress ossidativo e dei livelli di infiammazione, che sappiamo essere due elementi chiave nello sviluppo e nella progressione della patologia. Nello specifico è

stato dimostrato che una dieta ad alto contenuto di frutta e verdura diminuisce i biomarcatori della perossidazione lipidica e aumenta i biomarcatori antiossidanti.

4.5 Dieta a basso contenuto di nichel

Il nichel è un elemento che possiamo trovare quotidianamente intorno a noi, è presente nel suolo, nell'acqua, nelle piante e negli animali. A livello alimentare si trova nei latticini, nelle verdure, nei cereali, nelle noci e nei semi. Non esistono delle prove che confermino una correlazione tra il nichel e l'endometriosi, ma diversi studi hanno provato a trovarne una. Uno studio condotto da Yuk et al.,^[95] ha analizzato una coorte di donne coreane affette e non affette dalla patologia ed è emerso che una tra la percentuale di donne con l'endometriosi, una grossa parte aveva un'allergia al nichel.

In uno studio, invece, di Borghini et al.,^[96] si afferma che l'endometriosi può essere influenzata da alcuni metalli che sono in grado di interferire con l'attività estrogenica, proprio come il nichel. L'obiettivo dei ricercatori è individuare un eventuale correlazione tra i sintomi gastrointestinali e l'endometriosi. Si raccomanda alle pazienti di condurre una dieta a basso contenuto di nichel per un periodo di tre mesi, senza una rimozione totale, la quale risulta molto difficile, essendo il nichel presente quasi dappertutto. Dai risultati è apparso un significativo miglioramento dei sintomi gastrointestinali; dunque, si auspica che nel corso degli anni, studi su coorti maggiori possano dimostrare ancor di più il beneficio di questa dieta, e che possa diventare un'alternativa non farmacologica la quale possa aiutare concretamente le donne ad avere minor disturbi intestinali.

5. INTEGRAZIONE VITAMINICA ED ENDOMETRIOSI

5.1 Vitamina D

In una revisione di studi randomizzati controllati e studi di randomizzazione mendeliana, Roger Bouillon et al.,^[97] riporta l'importanza della vitamina D e i suoi benefici. Si tratta di un pro-ormone che ha un'importante rilevanza per il metabolismo del calcio e dei fosfati e nell'omeostasi ossea. Inoltre, ha un effetto positivo su malattie cardiovascolari, infettive e autoimmuni.

Può essere prodotta sia dalla luce solare sulla nostra pelle, che attraverso l'alimentazione. In uno studio randomizzato condotto da Giacomo Nodler et al.,^[98] si indagano gli effetti di vitamina D e acidi grassi (omega-3) nelle adolescenti affette da endometriosi. Nello studio sono state incluse 147 donne tra i 12 e i 25 anni con la patologia confermata chirurgicamente, e sono state divise in tre gruppi. Al primo gruppo di donne è stata somministrata la vitamina D3, al secondo gruppo l'olio di pesce e al terzo gruppo il placebo. Al termine dello studio è emerso che quasi tutte le donne hanno avuto un miglioramento del dolore (valutato con la scala del dolore "VAS") ma che non è stata registrata un'effettiva differenza tra le donne che avevano assunto vitamina D e gli altri due gruppi.

Al contrario invece in un ulteriore studio^[99] randomizzato in doppio cieco sono state incluse 50 donne a cui sono state somministrate 50.000 UI di vitamina D e hanno riportato un miglioramento del dolore pelvico significativo. Si tratta tuttavia di uno studio limitato da un campione troppo ristretto. Si auspica in futuro che possano essere effettuati studi maggiori che chiariscano maggiormente il ruolo che può avere la vitamina D nella gestione del dolore pelvico che accompagna spesso la patologia.

5.2 Vitamina C ed E

Nel corso degli anni la letteratura ha riportato sempre di più l'importanza della vitamina C, soprattutto per il sistema immunitario. Si tratta di un nutriente essenziale che l'essere umano non può sintetizzare, dunque deve essere introdotto dall'alimentazione. In generale, si può affermare che ognuno di noi dovrebbe assumere la quantità di circa 100-200 mg/giorno di vitamina C per prevenire malattie croniche.

La vitamina C è inoltre un antiossidante molto efficace, capace di donare elettroni andando così a proteggere biomolecole come proteine, lipidi, carboidrati e acidi nucleici [100].

Dall'altro lato, anche la vitamina E, ha i suoi effetti benefici. È infatti un antiossidante liposolubile che può aiutare nella prevenzione e nel trattamento di malattie cardiovascolari per esempio. Come per la vitamina C, anche la vitamina E non può essere prodotta in maniera endogena dal nostro corpo, per questo deve essere acquisita attraverso l'alimentazione [101]. In uno studio del 2021 condotto da Amini et al., [102] si vogliono dimostrare gli effetti della co-somministrazione di vitamina C ed E. Lo studio in questione è uno studio randomizzato nel quale sono incluse 60 donne in età riproduttiva non affette da alcuna patologia infiammatoria pelvica, che non avevano consumato integratori nei sei mesi precedenti e che non avevano malattie metaboliche o altri fattori di rischio come fumo del tabacco o abuso di alcol. Le partecipanti sono state divise in due gruppi, ai quali sono stati somministrati rispettivamente una combinazione di vitamina C ed E al primo gruppo, e pillole placebo al secondo gruppo. Al termine dell'assunzione delle compresse, le donne sono state valutate tramite la scala del dolore "VAS" in merito a dismenorrea, dispareunia e dolore pelvico cronico, ed è emerso che

questi disturbi sono molto migliorati nelle donne che avevano assunto la combinazione delle vitamine. Lo studio afferma quindi, che queste due vitamine somministrate in simultanea possono ridurre lo stress ossidativo, il quale sembra avere un ruolo chiave nella sovrapproduzione di elementi proinfiammatori, e quindi nello sviluppo e progressione dell'endometriosi.

5.3 Olio di pesce (Omega 3)

Gli acidi grassi costituiscono una classe di composti liposolubili ampiamente diffusi nel regno vegetale e animale, dove svolgono il ruolo di principali unità strutturali dei lipidi. Si distinguono in acidi grassi saturi e insaturi; questi ultimi si suddividono a loro volta in acidi grassi monoinsaturi e polinsaturi (PUFA). All'interno dei PUFA si riconoscono due categorie fondamentali, gli omega-3 e gli omega-6, denominate in base alla posizione dell'ultimo doppio legame contando dall'estremità metilica della molecola. L'organismo umano è in grado di sintetizzare autonomamente molti acidi grassi, ma non può produrre due PUFA fondamentali: l'acido linoleico (LA), appartenente alla serie degli omega-6, e l'acido alfa-linoleico (ALA), appartenente alla serie degli omega-3. Per questo motivo li definiamo "essenziali" e devono essere introdotti con l'alimentazione. Le fonti alimentari dalle quali possiamo ottenere una grande quantità di omega-3 sono, ad esempio, semi di chia, tonno, salmone e alghe ^[102,103].

Gli acidi grassi omega-3, oltre all'acido alfa-linoleico, contengono anche l'acido eicosapentaenoico (EPA) e l'acido docosaesaenoico (DHA), entrambi con proprietà antiinfiammatorie, utili nella gestione di malattie come artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico o morbo di Crohn. Nello specifico l'EPA è in grado di inibire la

trasformazione dell'acido arachidonico (AA) in composti che inducono infiammazione [104]. In merito agli effetti positivi degli omega-3 sulle pazienti con endometriosi e dolore pelvico, si cita lo studio di cui sopra di Nodler et al., [98] durante il quale le pazienti vengono sottoposte a trattamenti con olio di pesce, placebo e vitamina D. Il suddetto studio randomizzato non riporta dei miglioramenti statisticamente significativi per l'uso dell'olio di pesce rispetto al placebo o alla vitamina D.

Tuttavia, la letteratura riporta ulteriori indagini che ricercano gli effetti di diversi tipi di trattamenti per ostacolare la dismenorrea primaria. In uno studio di Zafari et al., [105] si mettono a confronto gli esiti dell'utilizzo del placebo con l'uso dell'olio di pesce. Durante la ricerca vengono esaminate 120 studentesse alle quali viene chiesto di compilare un questionario dove riportare informazioni sulle loro mestruazioni. Si valutano durante tre cicli: nel primo ciclo non viene somministrata alcuna terapia, mentre durante il secondo e il terzo ciclo le donne assumono olio di pesce e ibuprofene. Dai dati emerge un migliore impatto dell'olio di pesce rispetto all'uso dell'ibuprofene.

5.4 Resveratrolo

Altro nutriente importante è il resveratrolo, un polifenolo che le piante producono spontaneamente in risposta a fattori di stress. È contenuto in frutti come uva e bacche, ma anche nelle arachidi e nel vino rosso. È un elemento in grado di indurre processi antiinfiammatori e antiossidanti che producono degli effetti benefici riportati in diversi studi che la letteratura ci propone. Uno studio condotto da Hugo Maia et al., [106] esamina gli effetti del resveratrolo sul dolore pelvico associato all'endometriosi in 12 pazienti che non hanno ottenuto effetti benefici dopo l'assunzione di contraccettivo

orale. Lo studio prevede un'integrazione di 30 mg di resveratrolo oltre il regime contraccettivo dal quale le pazienti non riescono ad ottenere miglioramenti. Alle pazienti viene richiesto di compilare un questionario per valutare l'impatto che ha la loro dismenorrea sull'efficienza lavorativa o in generale sull'impatto che ha nella loro vita quotidiana. Prima del trattamento le pazienti riferivano un punteggio del dolore pari a 3, mentre dopo 6 mesi di utilizzo è stato registrato un notevole cambiamento positivo del dolore. In percentuale l'82% delle donne ha avuto una risoluzione totale del dolore pelvico e della dismenorrea. Tuttavia, è necessario far notare che lo studio è limitato da un numero del campione molto basso.

6. ENDOMETRIOSI E GRAVIDANZA

Quando si parla di endometriosi uno dei fattori principali che preoccupa le donne è sicuramente la gravidanza. Numerosi sono gli studi che hanno portato avanti delle ricerche per indagare effetti positivi e negativi della patologia correlata alla gravidanza^[107] e, di seguito, l'elaborato ne citerà alcuni.

Agli inizi del '900 e per molti anni successivi, gli studiosi hanno riportato in letteratura gli effetti benefici della gravidanza in presenza dell'endometriosi. Per molto tempo si è infatti ritenuto che la gravidanza potesse essere un elemento utile per combattere non solo i sintomi della patologia ma, in alcuni casi, la patologia stessa.

Piccole ricerche sono state effettuate già dai primi anni Venti, riguardanti l'andamento della patologia durante la gravidanza^[108] e durante l'allattamento^[109].

Tutte le osservazioni che hanno messo in correlazione le due condizioni di cui sopra, hanno alla base la teoria che il progesterone, ormone che durante la gravidanza subisce un forte aumento, possa avere degli effetti positivi sulla patologia ^[110].

Ancora oggi, infatti, il trattamento con i progestinici è ritenuto una delle vie da offrire alle donne per limitare il più possibile i sintomi di questa condizione ^[111]. Difatti i sintomi correlati alla patologia sono presenti solo dopo il primo menarca e tendono a diminuire durante la menopausa, e, per questo motivo, questi fattori sono stati utilizzati ulteriormente come oggetto per sostenere gli effetti benefici della gravidanza ^[112].

L'involutione della patologia in concomitanza con la gravidanza è stata addebitata proprio alle mutazioni a cui vanno incontro gli ormoni durante questo periodo ^[113], e questo ha indotto la medicina a consigliare la gravidanza come una possibile scelta terapeutica ^[114]. Purtroppo, nonostante le strategie innovative che la medicina sta introducendo per individuare un metodo efficace volto a contrastare la patologia, ad oggi non esistono ancora dei trattamenti completamente risolutivi.

Infatti, la letteratura ci ricorda che la recidiva è molto frequente, e che raggiunge una percentuale anche del 50% nei casi trattati solo con i farmaci ^[115].

Proprio perché non è stato ancora individuato un trattamento definitivo diversi studi hanno indagato il comportamento delle lesioni in una condizione particolare come quella che è la gravidanza. Tuttavia, la letteratura riporta anche gli effetti potenzialmente negativi che può avere la patologia nella gravidanza, causando diversi problemi ostetrici.

Di seguito la tesi avrà come obiettivo quello di riportare i maggiori studi che si sono occupati di indagare rischi e benefici che si possono verificare quando la patologia dell'endometriosi, incontra la singolare condizione della gravidanza.

6.1 Potenziali benefici dell'endometriosi sulla gravidanza

Ci sono stati nel corso del tempo degli studi che hanno dimostrato la regressione o, in alcuni casi, anche la scomparsa della patologia. Durante gli anni '60 del Novecento McArthur e Ulfelder ^[116] hanno esaminato l'azione della gravidanza sull'endometriosi ed hanno comprovato che spesso le lesioni endometriose andavano incontro a una riduzione delle loro dimensioni. Tuttavia, questi studi erano limitati dal fatto che non esistevano ancora l'ecografia e le procedure diagnostiche più evolute, dunque potevano essere analizzate solo le lesioni tramite ispezione manuale.

Al giorno d'oggi, invece, viene facilmente diagnosticato l'endometrioma tramite l'ecografia. Nel 17-44% dei casi, nelle pazienti affette da endometriosi, è l'ovaio ad essere coinvolto ^[118]. Una delle complicanze maggiore in cui si può incorrere in questi casi, è il tumore ovarico, il quale si può verificare anche durante la gravidanza (percentuale che va circa dall'1% al 4%). In tal caso, la chirurgia "*antepartum*" risulta necessaria.

Uno studio portato avanti da Ueda et al., ^[118] ha analizzato la percentuale di gravidanze complicate in presenza della patologia e ha anche approfondito il cambiamento delle dimensioni degli endometriomi. Lo studio in questione ha analizzato quanto l'endometriosi ovarica potesse complicare la gravidanza durante due periodi, dal 1996 al 2001 e dal 2002 al 2007. Inoltre, ha verificato anche la trasformazione del volume

della massa. Un aumento del volume maggiore di un centimetro è stato ritenuto significativo. Alla fine dello studio viene rilevato che la dimensione delle cisti endometrioidiche subisce un aumento del 20% dei casi, non varia nel 28% e regredisce nel 52%. Questi dati hanno fatto pensare che la terapia medica, che ricrea una situazione di pseudo gravidanza, potesse essere una via da poter seguire, un'alternativa da offrire alle donne. Non sono stati trovati numeri significativi di casi di trasformazione dell'endometriosi ovarica in tumori maligni, ad esclusione di qualche raro caso nelle donne di età oltre ai 40 anni.

Secondo una previsione dei protagonisti di questo studio le gravidanze che andranno incontro a complicanze legate all'endometriosi ovarica saranno sempre in aumento, sia perché il numero di donne affette da endometriosi sta crescendo e sia poiché la l'ART farà sempre più passi avanti e questo permetterà a sempre più donne di avere una gravidanza spontanea. Inoltre, i risultati dello studio forniscono ulteriori prove del fatto che non risulta necessaria una chirurgia durante la gravidanza per rimuovere l'endometriosi ovarica. Senza dubbio, lo studio è limitato e non presenta un numero sufficiente di prove per poter affermare che la gravidanza abbia degli effetti totalmente benefici sull'endometriosi, e, allo stesso modo, non viene specificato quale possa essere un metodo per contrastare la trasformazione maligna della patologia.

Un ulteriore studio che valida le ipotesi portate avanti nello studio di cui sopra, è quello effettuato da Pateman et al., 2014 ^[119]. Anche in questo caso, l'obiettivo è quello di individuare gli effetti della gravidanza sulla patologia, in particolare sull'endometrioma ovarico decidualizzato.

Infatti, le mutazioni ormonali che avvengono durante la gravidanza, possono portare a una decidualizzazione dell'endometrioma, un processo, il quale permette l'incremento di secrezione epiteliale ghiandolare, vascolarizzazione stromale, e accumulo di glicogeno. L'endometrioma ovarico decidualizzato, purtroppo, ha delle somiglianze con tumori ovarici maligni e, per questo motivo, spesso si fa ricorso a una chirurgia non necessaria.

Nel periodo tra gennaio 2009 e maggio 2013 sono state identificate 24 donne in totale a cui sono stati diagnosticate circa 34 cisti endometrioidiche. Tutte le pazienti hanno portato avanti una condotta di attesa durante la gravidanza, senza intervenire sulle cisti. Il 17% delle donne ha poi partecipato ai controlli post-natali e di queste una percentuale tra il 45,9% e l'88,5% ha avuto una regressione del volume delle cisti rispetto alle dimensioni iniziali. Anche il presente studio, dunque, conferma l'esistenza di un'associazione tra gravidanza e miglioramento del quadro clinico dell'endometriosi, sostenendone i potenziali effetti benefici.

6.2 Complicanze della gravidanza associate all'endometriosi

Nel corso degli anni gli studiosi si sono interrogati anche sui possibili effetti negativi che l'endometriosi può avere sulla gravidanza, e sono state effettuate diverse ricerche in merito all'argomento.

Uno studio portato avanti da Leone Roberti Maggiore et al., ^[120] ha voluto effettuare una revisione sistematica della letteratura per verificare la veridicità delle ipotesi sopra espresse.

Le complicanze maggiormente presenti erano: rottura degli endometriomi, perforazione intestinale, uro peritoneo, pneumotorace spontaneo, rottura delle tube di Falloppio, infezione dell'endometrioma con conseguente sviluppo di ascesso ovarico. In merito all'esito perinatale invece, le conseguenze negative potevano essere: aumento del rischio di aborto spontaneo, feti piccoli per epoca gestazionale, prematurità, rottura dell'utero, ricorso a taglio cesareo e placenta previa.

Secondo questo studio sembrerebbe che le complicanze sulla gravidanza siano davvero rare. Per questo motivo le donne affette da endometriosi dovrebbero essere rassicurate riguardo al fatto che la patologia non è un ostacolo alla gravidanza, e, d'altra parte, i medici devono essere consapevoli che esiste comunque un rischio maggiore di placentazioni anomale.

Le conoscenze attuali non ci impongono di offrire alle donne affette da endometriosi, un monitoraggio diverso da quello offerto alle donne non affette.

Tuttavia, non tutti gli studi affermano quanto appena riportato.

Recentemente, alcuni ricercatori hanno infatti dimostrato quanto la patologia sia dannosa per la progressione della gravidanza. Farland et al., ^[121] hanno indagato la relazione tra l'endometriosi e gli effetti avversi sulla gravidanza in uno studio compiuto nel 2019. Tra gli esiti avversi maggiormente presenti annoveriamo: aborto spontaneo, ipertensione, diabete gestazionale, basso peso alla nascita, parto prematuro, gravidanza ectopica. Ma quali sono i meccanismi che provocano questi disturbi?

È stato dimostrato che l'endometriosi provoca alti livelli di infiammazione locale e, sul lungo termine, questa condizione si è ipotizzato che possa avere un ruolo nello sviluppo di complicanze quali diabete mellito gestazionale, ipertensione gestazionale,

preeclampsia e parto pretermine. Le indagini effettuate prima di tale ricerca erano limitate da una coorte ristretta e anche dal fatto che erano portate avanti in contesti di infertilità. Tuttavia, poiché è ben noto che l'età materna avanzata e l'infertilità sono fattori che possono provocare esiti avversi durante la gravidanza, gli studi precedenti possono far confondere sull'effettivo rischio dell'endometriosi.

Nello studio preso in esame, sono state analizzate dal 1989 donne in gravidanza affette da endometriosi confermata laparoscopicamente e si è registrato un maggior numero di esiti avversi. In particolare, ricordiamo una percentuale del 35% di sviluppare diabete gestazionale materno e un rischio del 30% maggiore di avere ipertensione gestazionale. E ancora, sono stati identificati rischi maggiori anche in merito al parto pretermine (16%) e basso peso alla nascita (16%), rispetto alle donne senza patologia. Infine, sono state registrate anche delle percentuali maggiori nel rischio assoluto di aborto, con un 19,3% nelle donne affette dalla patologia rispetto al 12,3% nelle donne non affette.

In merito al maggior rischio di aborto, è stato ipotizzato che possa essere provocato dal fattore di resistenza al progesterone che caratterizza la patologia, il quale può provocare una regolazione errata ai geni implicati nell'impianto degli embrioni.

Invece, per quanto riguarda complicanze come placentazioni anomale e il rischio di parto prematuro, si ipotizza che possa essere l'infiammazione la causa scatenante.

In generale, lo studio è stato condotto su una coorte molto ampia, eppure, non sono state fornite informazioni sulle dimensioni e sulla posizione delle lesioni. Inoltre, le dimensioni del campione non erano abbastanza sufficienti per indagare e avere dei risultati concreti in merito a placentazioni anomale che potevano provocare esiti

sfavorevoli. Infine, in merito agli aborti, molte donne potevano aver avuto delle perdite di gravidanza senza esserne a conoscenza; dunque, possono esserci stati molti risultati mancanti.

Infine, l'elaborato riporterà un ultimo studio in merito alle complicazioni a cui possono andare incontro le donne affette da endometriosi durante la gravidanza.

Lo studio in questione è stato effettuato da Jian-Qing W. Et al., ^[122] nel 2024 e l'obiettivo è stato quello di riportare gli studi maggiori in merito all'argomento, pubblicati su PubMed, Embase e Cochrane. Sono state messe a confronto le gravidanze tra gruppi di donne con endometriosi e donne non affette dalla patologia, e inoltre, sono stati inseriti dei sottogruppi in base al metodo attraverso il quale è stata ottenuta la gravidanza. I sottogruppi usati sono stati: gravidanze ottenute tramite "ART" (*Assisted Reproductive Technology*), gravidanze spontanee e/o con ART, e gravidanze naturali.

Inizialmente sono state prese in esame 1.679 pubblicazioni e poi, dopo varie esclusioni in base a determinati criteri, alla fine sono stati selezionati 28 studi di coorte.

Anche in questa revisione, sono stati registrati rischi maggiori nelle donne affette da endometriosi di: nascita pretermine, aborto spontaneo, placenta previa, taglio cesareo, ipertensione gestazionale e preeclampsia. Tuttavia, sono state trovate delle incongruenze riguardanti l'ipertensione gestazionale e l'eclampsia rispetto ad altri studi presenti in letteratura. Lo studio presenta molti punti di forza quali l'ampio campione, l'uso di criteri di esclusione ben sottolineati, la ricerca di indici di rischio precisi utilizzando statistiche puntuali. Tuttavia, sono presenti anche delle limitazioni come, ad esempio, l'utilizzo esclusivo di studi di coorte e l'impiego di diverse metodologie

riproduttive negli studi considerati potrebbe aver influenzato la variabilità statistica rilevata nelle metanalisi.

7. IL RUOLO DELL'OSTETRICA

“L'ostetrica è una figura che accompagna le donne lungo tutto l'arco della vita, con competenza clinica e responsabilità sociale.” Sono queste le parole che ha utilizzato la presidente della Federazione Nazionale delle Ostetriche (FNOPO), Silvia Vaccari, per descrivere il ruolo che ha l'ostetrica.

Infatti, la figura dell'ostetrica non si limita ad essere un punto di riferimento per la gravidanza, ma ha un ruolo cruciale nell'aiutare le donne a partire dalla adolescenza, fino alla menopausa.

Uno dei problemi principali dell'endometriosi è che spesso viene diagnosticata in ritardo, in quanto i sintomi, quali mestruazioni dolorose o dolore durante i rapporti, vengono sottovalutati o ritenuti “normali” dalla maggior parte della popolazione. Dunque, è fondamentale che si riesca ad effettuare la diagnosi precocemente e l'ostetrica è una figura che viene definita “sentinella” in tale ambito. Le ostetriche, infatti, hanno un'ottima capacità comunicativa e inoltre sono dotate di un bagaglio culturale che permette di individuare anticipatamente i sintomi della patologia, incentivando anche le pazienti a non sottovalutare determinati sintomi e a migliorare la qualità della loro vita. Pertanto, l'ostetrica, che accompagna la donna in momenti chiave come la gravidanza e il post partum, fornisce un supporto rieducativo e riabilitativo nella gestione del dolore pelvico, ponendo al centro dell'intervento il benessere psicofisico della persona. Il percorso terapeutico è orientato ad accompagnare la

paziente nel riconoscimento e nell'elaborazione delle difficoltà psicologiche e corporee connesse alla patologia attraverso interventi di rieducazione comportamentale mirati.

L'approccio si avvale sia di tecniche manuali specifiche sia, quando indicato, del supporto di dispositivi elettromedicali, con l'obiettivo di ridurre e controllare la sintomatologia invalidante, quali dolore dispareunia e ipercontrattilità della muscolatura pelvica, favorendo un progressivo recupero della funzionalità e una piena riappropriazione del benessere globale.

I contesti in cui l'ostetrica può operare in tale senso sono i consultori, gli ambulatori e centri specializzati.

8. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Alla luce di quanto è emerso dall'elaborato, risulta chiaro di quanto l'endometriosi sia una patologia multifattoriale e complessa, che incide in maniera importante non solo sulla qualità della vita delle donne, ma anche sulla sfera riproduttiva e sul percorso verso la gravidanza. Il confronto tra i vari studi ha evidenziato la natura infiammatoria e ormono-dipendente della malattia, affermando come essa non possa essere considerata una condizione ginecologica, bensì una problematica sistemica che richiede un approccio integrato.

Inoltre, dalla ricerca è emerso anche l'importante ruolo dell'alimentazione. Le evidenze, analizzate suggeriscono che uno stile alimentare equilibrato, ricco di alimenti ad azione antinfiammatoria, come frutta, verdura, cereali integrali, omega-3 e fibre, e povero di grassi saturi e zuccheri raffinati, contribuisca a modulare la risposta infiammatoria e a

ridurre la sintomatologia dolorosa. Sebbene, ad oggi la dieta non rappresenti una scelta terapeutica risolutiva, si configura come un valido supporto complementare al trattamento medico e chirurgico, rafforzando l'importanza di un intervento personalizzato e multidisciplinare.

In merito, invece, al tema della gravidanza, dalla letteratura più datata è emerso che la gravidanza rappresentava un elemento chiave nella gestione dei sintomi della patologia e veniva, in certe situazioni, anche consigliata dal personale medico come possibile strategia per combattere definitivamente l'endometriosi. Tuttavia, le ricerche più recenti smentiscono queste ipotesi e al contrario, portano avanti l'idea che la patologia sia spesso associata a complicanze ostetriche, quali aborti spontanei, parto pretermine e placentazioni anomale. Ad oggi però, l'aspetto molto eterogeneo delle coorti prese in considerazione non ci permette di fare una generalizzazione in quanto molte donne affette dalla patologia riescono a portare avanti e concludere la gravidanza in maniera fisiologica. Sicuramente, tuttavia, è necessario che l'equipe medica, trovandosi di fronte a donne con endometriosi faccia intraprendere a esse un percorso personalizzato mirato a garantire sicurezza e benessere materno-fetale.

In tale contesto, il ruolo dell'ostetrica emerge come centrale. L'ostetrica non solo partecipa al percorso assistenziale durante la gravidanza ma svolge anche una funzione fondamentale nell'educazione sanitaria, nel counseling nutrizionale di base, nel supporto emotivo e nell'accompagnamento consapevole della donna lungo tutto il continuum salute-malattia-maternità. La sua competenza relazionale e clinica le consente di promuovere un approccio empatico e di *empowerment*, orientando la donna

verso scelte di vita sana e strategie preventive che favoriscono un miglioramento complessivo della qualità della vita.

In base a quanto emerso, risulta evidente come la gestione dell'endometriosi richieda un approccio globale integrato tra diverse terapie e focalizzato sulla gestione quotidiana e sul sostegno globale. È necessario dunque coniugare aspetti clinici, nutrizionali, riproduttivi e relazionali. Investire nella prevenzione, nella diagnosi precoce e nella formazione dei professionisti sanitaria, con particolare attenzione alla figura dell'ostetrica, rappresenta una prospettiva imprescindibile per migliorare la qualità dell'assistenza e la salute globale della donna.

Per concludere è opportuno sottolineare che lo studio riporta diversi limiti.

Tra i limiti principali si evidenzia il numero esiguo di studi riportati, l'eterogeneità metodologica degli studi. Infatti, tutti gli studi differiscono per dimensioni del campione, popolazioni coinvolte, criteri diagnostici utilizzati e variabili considerate. Tali elementi rendono complesso il confronto e limitano la possibilità di trarre conclusioni univoche. I risultati devono essere interpretati con cautela, poiché derivano comunque dall'analisi e dalla sintesi di studi preesistenti.

Uno dei principali punti di forza è rappresentato dal fatto che l'elaborato ha messo in luce degli aspetti della patologia di cui spesso le donne non sono a conoscenza, come ad esempio l'impatto che l'alimentazione ha sull'endometriosi. Parallelamente, avendo riportato le potenziali complicanze in cui si può incorrere quando le due condizioni,

endometriosi e gravidanza, coesistono, offre delle basi per ulteriori ricerche e incita il personale medico a offrire un adeguato monitoraggio clinico durante la gestazione.

9. Bibliografia e sitografia

1. Schrager S, Falleroni J, Edgoose J. Evaluation and treatment of endometriosis. *Am Fam Physician*. 2013 Jan.
2. <https://www.salute.gov.it/new/it/news-e-media/notizie/28-marzo-2025-giornata-mondiale-dellendometriosi/>.
3. Sampson JA: Endometriosi peritoneale dovuta alla diffusione mestruale del tessuto endometriale nella cavità peritoneale. *Giornale americano di ostetricia e ginecologia*.
3. Brosens I, Benagiano G: Il sanguinamento uterino neonatale è coinvolto nella patogenesi dell'endometriosi come fonte di cellule staminali? *Sterile Fertile*. 2013;
4. Sapkota Y, Steinhorsdottir V, Morris AP, et al.: La metanalisi identifica cinque nuovi loci associati all'endometriosi evidenziando i geni chiave coinvolti nel metabolismo ormonale.
5. Jörg Keckstein, Guenter K. Noé, Dusan Djokovic 3, Bruno J. van Herendael, Gernot Hudelist.
6. Karp BI, Stratton P. Endometriosis-associated chronic pelvic pain. *Med*. 2023.
7. Parasar P, Ozcan P, Terry KL. Endometriosis: Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management.
8. Mayo Clinic (online)
<https://www.mayoclinic.org/diseasesconditions/endometriosis/symptoms-causes/syc-20354656>
9. Bulletti C, Coccia ME, Battistoni S, Borini A. Endometriosis and infertility. *J Assist Reprod Genet*. 2010

10. RS Schenken (Ed.), Endometriosis: contemporary Concepts in Clinical Management, J. B. Lippincott Company, Philadelphia (1989), pp. 83-126
11. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility. *Fertil Steril*. 2006.
12. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open*. 2022
13. Rolla E. Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *F1000Res*. 2019
14. Linee guida endometriosi NICE 2017 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng73> e linee guida ESHRE endometriosi 2022 <https://www.eshre.eu/guideline/endometriosis>
15. Duffy JM, Arambage K, Correa FJ, Olive D, Farquhar C, Garry R, et al. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;
16. Horne AW, Missmer SA. Pathophysiology, diagnosis, and management of endometriosis. *BMJ*. 2022
17. Clemenza S, Sorbi F, Noci I, et al. Dalla patogenesi alla pratica clinica: trattamenti medici emergenti per l'endometriosi. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018
18. Barra F, Scala C, Ferrero S. Comprensione attuale sulla farmacocinetica, l'efficacia clinica e la sicurezza dei progestinici per il trattamento del dolore associato all'endometriosi. *Esperto Opin farmaco Metab Toxicol*. 2018
19. Vercellini P, Buggio L, Berlanda N, Barbara G, Somigliana E, Bosari S. Estrogeni-progestinici e progestinici per la gestione dell'endometriosi. *Fertil Steril*. 2016

20. Levine D, Kaufman L, Cuenca VG, Badawy SZA. Effetti della crescita cellulare della leuprolide sulle cellule di endometrioma coltivate. *J Reprod Med.* 2007
21. Barra F, Grandi G, Tantari M, Scala C, Facchinetti F, Ferrero S. Una revisione completa delle terapie ormonali e biologiche per l'endometriosi: ultimi sviluppi. *Opinione esperta Biol Ther.* 2019
22. Fedele L, Bianchi S, Bocciolone L, Di Nola G, Franchi D. Buserelina acetato nel trattamento del dolore pelvico associato a endometriosi minima e lieve: uno studio controllato. *Sterile Fertile.* 1993
23. Bergqvist A, Bergh T, Hogström L, Mattsson S, Nordenskjöld F, Rasmussen C. Effetti della triptorelina rispetto al placebo sui sintomi dell'endometriosi. *Sterile Fertile.* 1998
24. Dlugi AM, Miller JD, Knittle J. Lupron depot (leuprolide acetato per sospensione depot) nel trattamento dell'endometriosi: uno studio randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco. Gruppo di studio Lupron Fertil Steril. 1999
25. Miller JD Leuprolide acetato per il trattamento dell'endometriosi. *Prog Clin Biol Res.*
26. Brown J, Pan A, Hart RJ. Analoghi dell'ormone di rilascio della gonadotropina per il dolore associato all'endometriosi. *Database Cochrane Syst Rev.* 2010.
27. Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C, e altri. Linee guida ESHRE: gestione delle donne con endometriosi. *Hum Reprod.* 2014
28. Tosti C, Biscione A, Morgante G, Bifulco G, Luisi S, Petraglia F. Accettazione. *Eur J Obstet Gynecol.* 2016

29. Clemenza S, Sorbi F, Noci I, et al. Dalla patogenesi alla pratica clinica: trattamenti medici emergenti per l'endometriosi. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018
30. Taylor HS, Giudice LC, Lessey BA, e altri. Trattamento del dolore associato all'endometriosi con elagolix, un antagonista orale del GnRH. *N Inglese J Med.* 2017
31. Linee Guida ESHRE
32. França PRC, Lontra ACP, Fernandes PD. Endometriosis: A Disease with Few Direct Treatment Options. 2022
33. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33095458/>
34. Coxon L, Wiech K, Vincent K. Is There a Neuropathic-Like Component to Endometriosis-Associated Pain? Results From a Large Cohort Questionnaire Study. *Front Pain Res (Lausanne)* 2021
35. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11391730/>
36. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, e altri. Linee guida ESHRE: endometriosi. *Hum Reprod Aperto.* 2022
37. Organizzazione Mondiale della Sanità. Glossario dei termini di promozione della salute 2021. Ginevra. 2021
38. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37042996/>
39. Uzuner, C. ; J. Mak. ; El-Assaad, F.; Condous, G. La relazione bidirezionale tra endometriosi e microbioma. *Anteriore. Endocrinologo,* 2023
40. Leonardi, M. ; Hicks, C. ; El-Assaad, F.; El-Omar, E. ; Condous, G. Endometriosi e il microbioma: una revisione sistematica. *BJOG Int. J. Obstet. Amp; Ginecologo.* 2020,

41. C. Guo Zhang, C. Ruolo del microbiota intestinale nella patogenesi dell'endometriosi: una recensione. *Anteriore. Microbiol.* 2024
42. C. Guo Zhang, C. Ruolo del microbiota intestinale nella patogenesi dell'endometriosi: una recensione. *Anteriore. Microbiol.* 2024
43. Crispim, P.C.A. ; Jammal, M.P. ; Murta, E.F.C. ; Nomelini, R.S. Endometriosi: qual è l'influenza delle cellule immunitarie? *Immunol. Indagare.* 2021
44. Scutiero, G.; Iannone, P. ; Bernardi, G.; Bonaccorsi, G.; Spadaro, S. ; Volta, C.A. ; Greco, P. ; Nappi, L. Stress ossidativo ed endometriosi: una revisione sistematica della letteratura. *Med. ossidativo. Cella. Longev.* 2017
45. A. Kaltsas ; A. Zikopoulos ; Moustakli, E. ; Zachary, A. ; Tsirka, G.; Tsiampali, C. ; Palapela, N. ; Sofikiti, N. ; Dimitriadis, F. La minaccia silenziosa alla fertilità delle donne: scoprire gli effetti devastanti dello stress ossidativo. *Antiossidanti* 2023
46. Defrère, S. ; Lousse, J.C. ; González-Ramos, R. ; Colette, S. ; J. Donnez ; Van Langendonck, A. Potenziale coinvolgimento del ferro nella patogenesi dell'endometriosi peritoneale. *Mol. Hum. Riprodurre.* 2008
47. Mortlock, S. ; Houshdaran, S. ; Kosti, io. ; Rahmioglu, N. ; Nezhat, C. ; Vitonis, A.F.; Andrews, S.V. ; P. Grosjean ; Paranjpe, M. ; Horne, A.W.; et al. L'analisi globale della metilazione del DNA endometriale rivela approfondimenti sulla regolazione della mQTL e sul rischio associato alla malattia dell'endometriosi e sulla funzione endometriale. *Comune. Biol.* 2023
48. Delli Carpini, G.; Giannella, L. ; Di Giuseppe, J. ; Montik, N. ; Montanari, M. ; Fichera, M. ; Crescenzi, D. ; Marzocchini, C. ; Meccariello, M.L. ; Di Biase, D.; et al. Polimorfismo omozigote C677T Metilentetraidrofolato Reduttasi (MTHFR)

come fattore di rischio per l'endometriosi: uno studio caso-controllo retrospettivo. *Int. J. Mol. Scienza. 2023*

- 49.** Clemente, P. ; Alvarez, S. ; Jacquesson-Fournols, L. ; Cornet, D. ; Clemente, A. ; Brack, M. ; Lalau-Keraly, M. ; Delafontaine, D. ; M. Cohen ; Menezo, Y. I polimorfismi a singolo nucleotide T677T Metilene-tetraidrofolato reductasi hanno aumentato la prevalenza in un sottogruppo di pazienti infertili con endometriosi. *J. Salute delle donne 2022*
- 50.** Anderson, O.S. ; Sant, K.E. ; Dolinoy, D.C. Nutrizione ed epigenetica: un'interazione di donatori di metil dietetici, metabolismo a un solo carbonio e metilazione del DNA. *J. Nutr. Biochimica. 2012*
- 51.** Viganò, D. ; Zara, F.; Usai, P. Sindrome dell'intestino irritabile ed endometriosi: nuove intuizioni per le vecchie malattie. *Scava. Dis. 2018*
- 52.** Kirchhoff, D. ; Kaufuss, S. ; Fuhrmann, U. ; M. Maurer ; Zollner, T.M. Mastociti nell'endometriosi: passanti colpevoli o innocenti? *Esperto. Opinione. Li. Obiettivi 2012*
- 53.** Anaf, V. ; Chapron, C. ; El Nakadi, I. ; De Moor, V. ; Simonart, T.; Noël, J.-C. Dolore, mastociti e nervi nell'endometriosi peritoneale, ovarica e infiltrante profonda. *Fertile. Sterile. 2006*
- 54.** Chantalat, E. ; Valera, M.-C. Vaysse, C. ; Noirrit, E. ; Rusidze, M. ; Weyl, A. ; Vergriete, K. ; Buscail, E. ; Lluel, P. ; Fontaine, C.; et al. Recettori di estrogeni ed endometriosi. *Int. J. Mol. Scienza. 2020*

55. Bulun, S.E. ; Monsavais, D. ; Pavone, M.E. ; Dyson, M. ; Xue, Q.; Attar, E. ; H. Tokunaga ; Su, E.J. Ruolo del recettore degli estrogeni-beta nell'endometriosi. *Semin. Riprodurre. Med.* 2012
56. Tang, Z.R. ; Zhang, R. ; Lian, Z.X.; Deng, S.L. ; Yu, K. Espressione e funzione del recettore degli estrogeni nelle malattie riproduttive femminili. *Cellule* 2019
57. Emond, J.-P. ; Caron, P. ; Pušić, M. ; Turcotte, V. ; Simonyan, D. ; A. Vogler ; Osredkar, J. ; RizNer, T.L. ; Guillemette, C. Estradiolo circolante e i suoi metaboliti biologicamente attivi nell'endometriosi e in relazione ai sintomi del dolore. *Anteriore. Endocrinolo.* 2023
58. Greaves, E. ; Temp, J. ; Esnal-Zufiurre, A. ; Mechsner, S. ; Horne, A.W. ; Saunders, P.T. L'estradiolo è un mediatore critico del cross talk macrofago-nervo nell'endometriosi peritoneale. *Sono. J. Patolo.*2015
59. Lederberg J, Mccray AT. `Ome Sweet `Omics--Un tesoro genealogico di parole. Lo scienziato. 2001
60. M. Van Hul ; Cani, P.D. ; Petitfils, C. ; De Vos, W.M. ; Tilg, H. ; El-Omar, E.M. Cosa definisce un microbioma intestinale sano? *Gut* 2024
61. P. Amon ; Sanderson, I. Qual è il microbioma? *Arco. Dis. Bambino. Educare. Pratica. Ed.* 2017
62. Hicks, C. ; Leonardi, M. ; Chua, X.Y. ; Mari-Breedt, L. ; Espanda, M. ; El-Omar, E.M. ; Condous, G.; El-Assaad, F. Firme microbiche orali, vaginali e delle feci in pazienti con endometriosi come potenziali biomarcatori diagnostici non invasivi: uno studio prospettico di coorte. *Bjog* 2024

63. Uzuner, C. ; J. Mak. ; El-Assaad, F.; Condous, G. La relazione bidirezionale tra endometriosi e microbioma. *Anteriore. Endocrinolo.* 2023
64. Leonardi, M. ; Hicks, C. ; El-Assaad, F.; El-Omar, E. ; Condous, G. Endometriosi e il microbioma: una revisione sistematica. *BJOG Int. J. Obstet. Amp; Ginecologo.* 2020
65. Ustianowska, K. ; Ustianowski, Ł. ; Machaj, F.; Gorący, A. ; Rosik, J. ; Szostak, B. ; Szostak, J. ; Pawlik, A. Il ruolo del microbioma umano nella patogenesi del dolore. *Int. J. Mol. Scienza.* 2022
66. Khan, K.N.; de Ziegler, D. ; Guo, S.W. Infezione batterica nell'endometriosi: un lato positivo per lo sviluppo di una nuova terapia non ormonale? *Hum. Riprodurre.* 2024
67. Hou, H.T.; Lin, T.C. ; Wu, M.H. ; Tsai, S.J. Sentiti così bac: Fusobacterium è il sospetto che causa l'endometriosi? *Tendenze Mol. Med.* 2023
68. J.M. Baker ; Al-Nakkash, L. ; Herbst-Kralovetz, M.M. Asse del microbioma estrogeno-intestino: implicazioni fisiologiche e cliniche. *Maturità* 2017
69. Armatura, M., Sinclair, J., Chalmers, K.J. e altri. Strategie di autogestione tra le donne australiane con endometriosi: un sondaggio online nazionale. *BMC Complement Altern Med* 19, 17 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2431-x>
70. Marrone J, Farquhar C. Endometriosi: una panoramica delle recensioni Cochrane. Database Cochrane Syst Rev. 2014
71. Sinaii N, Cleary SD, Younes N, Ballweg ML, Stratton P. Utilizzo del trattamento per i sintomi dell'endometriosi: uno studio trasversale sull'esperienza di vita. *Sterile Fertile.* 2007

72. Moore JS, Gibson PR, Perry RE, Burgell RE. Endometriosi nei pazienti con sindrome dell'intestino irritabile: profilo sintomatico e demografico specifico e risposta alla dieta a basso contenuto di FODMAP. *Aust N Z J Obstet Ginecologo*. 2017
73. Armatura, M. ; Sinclair, J. ; K.J. Chalmers ; Smith, C.A. Strategie di autogestione tra le donne australiane con endometriosi: un sondaggio online nazionale. *Complemento BMC. Alternanza. Med.*2019
74. Krabbenborg, I.; de Roos, N.; van der Grinten, P. ; Pisolino, A. Qualità della dieta ed effetti percepiti dei cambiamenti dietetici nei pazienti olandesi con endometriosi: uno studio osservazionale.*Riprodurre. BioMedicine Online* 2021
75. Vennberg Karlsson, J. ; Patel, H. ; A. Premberg Esperienze di salute dopo i cambiamenti dietetici nell'endometriosi: uno studio di intervista qualitativa. *BMJ Open* 2020,
76. Nirgianakis, K. ; Egger, K. ; Kalaitzopoulos, D.R. ; Lanz, S. ; Bally, L. ; Mueller, M.D. Efficacia degli interventi dietetici nel trattamento dell'endometriosi: una revisione sistematica. *Riprodurre. Scienza.*2022
77. Armatura, M. ; Middleton, A. ; Lim, S. ; Sinclair, J. ; Varjabedian, D. ; Smith, C.A. Pratiche dietetiche delle donne con endometriosi: un'indagine trasversale. *J. Alternanza. Complemento. Med.* 202
78. J.K. Meneghetti ; Pedrotti, M.T.; Coimbra, I.M.; da Cunha-Filho, J.S.L. Effetto degli interventi dietetici sull'endometriosi: una revisione sistematica e una meta-analisi di studi randomizzati controllati.*Riprodurre. Scienza.* 2024

79. Fjerbaek, A. ; Knudsen, U.B. Endometriosi, dismenorrea e dieta - Quali sono le prove? *Euro. J. Obstet. Ginecologia. Riprodurre. Biol.* 2007
80. Lomer, M.C.E. La dieta a basso contenuto di FODMAP nella pratica clinica: a che punto siamo e quali sono le considerazioni a lungo termine? *Proc. Nutrire. Soc.* 2024
81. Chiaffarino, F.; Cipriani, S. Ricci, E. ; Mauri, P.A. ; Esposito, G.; Barretta, M. ; Vercellini, P. ; Parazzini, F. Endometriosi e sindrome dell'intestino irritabile: una revisione sistematica e una meta-analisi. *Arco. Ginecologia. Obstet.*2021
82. Salmeri, N. ; Sinagra, E. ; Dolci, C. ; Buzzaccarini, G.; Sozzi, G.; Sutera, M. ; Candiani, M. ; Ungaro, F.; Massimino, L. ; Danese, S.; et al. Microbiota nella sindrome dell'intestino irritabile e nell'endometriosi: gli uccelli di una piuma si riuniscono-Una recensione. *Microrganismi* 2023
83. Moore, J.S. ; Gibson, P.R. ; Perry, R.E. ; Burgell, R.E. Endometriosi in pazienti con sindrome dell'intestino irritabile: profilo sintomatico e demografico specifico e risposta alla dieta a basso contenuto di fodmap. *Obstet. Ginecologia. Sovrv.*2017
84. Armatura, M. ; Middleton, A. ; Lim, S. ; Sinclair, J. ; Varjabedian, D. ; Smith, C.A. Pratiche dietetiche delle donne con endometriosi: un'indagine trasversale. *J. Alternanza. Complemento. Med.* 2021
85. Kumar, K. ; Appleby-Gunnill, B. ; K. Maslin Pratiche nutrizionali e fornitura dietetica nella popolazione di endometriosi, con particolare attenzione ai sintomi intestinali funzionali. *J. Hum. Nutrire. Dieta.* 2023
86. Mulini, D.S. Un enigma: evitare grano e glutine e le sue implicazioni con i pazienti con endometriosi. *Fertile. Sterile.* 2011

87. Schwartz, N.R.M. ; Afeiche, M.C. ; Terry, K.L. ; Farland, L.V. ; Chavarro, J.E. ; Missmer, S.A. ; Harris, H.R. Indice glicemico, carico glicemico, assunzione di fibre e glutine e rischio di endometriosi confermata laparoscopicamente nelle donne in premenopausa. *J. Nutr.* 2022
88. Davis, C. ; J. Bryan ; J. Hodgson ; Murphy, K. Definizione della dieta mediterranea; una revisione della letteratura. *Nutrienti* 2015
89. Nirgianakis, K. ; Egger, K. ; Kalaitzopoulos, D.R. ; Lanz, S. ; Bally, L. ; Mueller, M.D. Efficacia degli interventi dietetici nel trattamento dell'endometriosi: una revisione sistematica. *Riprodurre. Scienza*. 2022
90. Ashrafi, M. ; Jahangiri, N. ; Sadatmahalleh, S.J. ; Aliani, F.; Akhoond, M. La dieta e il rischio di endometriosi nelle donne iraniane: uno studio caso-controllo. *Int. J. Fertile. Sterile*. 2020
91. Harris, H. ; Eke, A. ; J. Chavarro ; Missmer, S. Consumo di frutta e verdura e rischio di endometriosi. *Hum. Riprodurre*. 2018
92. Parazzini, F.; Chiaffarino, F.; Surace, M. ; Chatenoud, L. ; Cipriani, S. ; Chiantera, V. ; Benzi, G.; Fedele, L. Assunzione di cibo selezionata e rischio di endometriosi. *Hum. Riprodurre*. 2004
93. Aleksandrova, K. ; L. Koelman ; Rodrigues, C.E. Modelli dietetici e biomarcatori di stress ossidativo e infiammazione: una revisione sistematica di studi osservazionali e di intervento. *Redox Biol*. 2021
94. Yuk, J.S. ; Kim, Y.J. ; Yi, K.W. ; Tak, K. ; Hur, J.Y. ; Shin, J.H. Alto tasso di allergia al nichel nelle donne con endometriosi: uno studio di 3 anni basato sulla popolazione. *J. Obstet. Ginecologo. Res*. 2015

95. Borghini, R. ; Porpora, M.G.; Casale, R. ; Marino, M. ; Palmieri, E. ; Greco, N. ; Donato, G.; Picarelli, A. Disturbi simili alla sindrome dell'intestino irritabile nell'endometriosi: prevalenza della sensibilità al nichel ed effetti di una dieta a basso contenuto di nichel. Uno studio pilota aperto. *Nutrienti* 2020
96. Brodo, R. ; LeBoff, M.S. ; Neale, R.E. Effetti sulla salute dell'integrazione di vitamina D: lezioni apprese da studi randomizzati controllati e studi di randomizzazione mendeliani. *J. Minatore di ossa. Res.* 2023
97. Nodler, J.L. ; DiVasta, D.D. ; Vitonis, A.F.; Karevicius, S. ; M. Malsch ; Sarda, V. ; A. Fadayomi ; Harris, H.R. ; Missmer, S.A. Supplementazione con vitamina D o acidi grassi ω -3 in ragazze adolescenti e giovani donne con endometriosi (SAGE): uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo. *Sono. J. Clin. Nutr.* 2020
98. Mehdizadehkashi, A. Rokhgireh, S. ; Tahermanesh, K. ; Eslahi, N. ; Minaeian, S. ; Samimi, M. L'effetto dell'integrazione di vitamina D sui sintomi clinici e sui profili metabolici nei pazienti con endometriosi. *Gynecol. Endocrinolo.* 2021
99. Carr, A. ; Maggini, S. Vitamina C e funzione immunitaria. *Nutrienti* 2017
100. Shahidi, F.; Pinaffi-Langley, A.C.C. ; Fuentes, J. ; Speisky, H.; de Camargo, A.C. La vitamina E come micronutriente essenziale per la salute umana: fonti alimentari comuni, nuove e inesplorate. *Radice libera. Biol. Med.* 2021
101. B. Kapoor ; D. Kapoor ; Gautam, S. ; R. Singh ; Bhardwaj, S. Acidi grassi polinsaturi alimentari (PUFA): usi e potenziali benefici per la salute. *Curr. Nutr. Rappresentante* 2021

102. Patted, P.G.; Masareddy, R.S. ; Patil, A.S. ; Kanabargi, R.R. ; Bhat, C.T. Acidi grassi Omega-3: una revisione scientifica completa delle loro fonti, funzioni e benefici per la salute. *Futuro J. Farmaceutico. Scienza. 2024*
103. Sienko, A. ; Cichosz, A. ; Urbano, A. ; Smolarczyk, R. ; Czajkowski, K. ; J. Sienko L'effetto di due componenti alimentari antinfiammatori, omega-3 e resveratrolo, sull'endometriosi. *Ginekol. Pol.2024*
104. M. Zafari ; Behmanesh, F.; Mohammadi, A.A. Confronto dell'effetto dell'olio di pesce e dell'ibuprofene sul trattamento del dolore grave nella dismenorrea primaria. *Casp. J. Stagista. Med.2011*
105. Maia H Jr, Haddad C, Pinheiro N, Casoy J. Advantages of the association of resveratrol with oral contraceptives for management of endometriosis-related pain. *Int J Womens Health. 2012*
106. Brigitte Leeners, Fabia Damaso, Nicole Ochsenbein-Kölble, Cindy Farquhar, L'effetto della gravidanza sull'endometriosi: fatti o finzione?, *Aggiornamento della riproduzione umana*, Volume 24, Numero 3, maggio-giugno 2018, pagine 290–299
107. Sampson JA La storia di vita di ematomi ovarici (cisti emorragiche) di tipo endometriale (Mullerian). *Am J Obstet Gynecol 1922*
108. Meigs JV. Ematomi endometriali dell'ovaio. *Boston M S J 1922*
109. Kistner RW. Gestione conservativa dell'endometriosi. *J Lancet 1959*
110. Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, Heikinheimo O, Horne AW, Kiesel L, Nap E altri.. Linee guida ESHRE: gestione delle donne con endometriosi. *Hum Reprod2014*
111. Bulun SE. Endometriosi. *N Engl J Med 2009*

112. DiZerega GS, Barber DL, Hodgen GD. Endometriosi: ruolo degli steroidi ovarici nell'inizio, nel mantenimento e nella soppressione. *Sterile fertile* 1980
113. Brosens IA, Lier MC, Mijatovic V, Habiba M, Benagiano G. Emoperitoneo spontaneo grave in gravidanza può essere collegato alla fecondazione in vitro in pazienti con endometriosi: una revisione sistematica. *Sterilefertile* 2016
114. Nisolle-Pochet M, Casanas-Roux F, Donnez J. Studio istologico dell'endometriosi ovarica dopo terapia ormonale. *Sterile Fertile* 1988
115. J.W. McArthur, H. Ulfelder: L'effetto della gravidanza sull'endometriosi, *Ostete Ginecologo Surv*, 20 (1965)
116. Ueda Y, Enomoto T, Miyatake T, Fujita M, Yamamoto R, Kanagawa T, Shimizu H, Kimura T. Un'analisi retrospettiva dell'endometriosi ovarica durante la gravidanza. *Fertil Steril* 2010
117. C. Chapron, P. Vercellini, H. Barakat, M. J.B. Vieira Dubuisson. Gestione dell'endometrioma ovarico. *Aggiornamento Hum Reprod*, 8 (2002), pp. 591-597
118. Pateman K, Moro F, Mavrellos D, Foo X, Hoo W-L, Jurkovic D. Storia naturale dell'endometrioma ovarico in gravidanza. *BMC Salute delle donne* 2014
119. Umberto Leone Roberti Maggiore, Simone Ferrero, Giorgia Mangili, Alice Bergamini, Annalisa Inversetti, Veronica Giorgione, Paola Viganò, Massimo Candiani, Una revisione sistematica sull'endometriosi durante la gravidanza: diagnosi, diagnosi errata, complicanze e risultati, *Aggiornamento Riproduzione Umana*, Volume 22, Numero 1, Gennaio/Febrero 2016

- 120.** Farland LV, Prescott J, Sasamoto N, Tobias DK, Gaskins AJ, Stuart JJ, Carusi DA, Chavarro JE, Horne AW, Rich-Edwards JW, Missmer SA. Endometriosis e rischio di esiti avversi della gravidanza. *Ginecologo Ostetrico*. 2019 settembre
- 121.** Wang JQ, Zhang JM, Qian B. Adverse pregnancy outcomes for women with endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Ginekol Pol*. 2024