

E ndometriosi, alimentazione e intolleranze alimentari

La possibile associazione tra endometriosi e intolleranze alimentari, rende conto della necessità di dedicare una particolare attenzione al contesto nutrizionale, al fine di correggere tempestivamente eventuali squilibri e/o patologie che possono contribuire al determinismo e alla cronicizzazione del sintomo dolore.

di Assunta Iannella

Biologa Nutrizionista - Napoli

Angela Lauletta

Specialista in Ostetricia e Ginecologia, Psicologia clinica; Perfezionata in Ecografia Ostetrica e Ginecologica, Monitoraggio Fetale, Ecografia Internistica, Sessuologia Clinica e Psicologia Giuridica; Medico Legale - Potenza

L'endometriosi è una patologia infiammatoria estrogeno-dipendente, che colpisce il 10-15% delle donne in età fertile, con un picco d'incidenza tra i 30-40 anni. Il sintomo principale è il dolore che tipicamente insorge durante la mestruazione, la defecazione, la minzione e i rapporti sessuali.

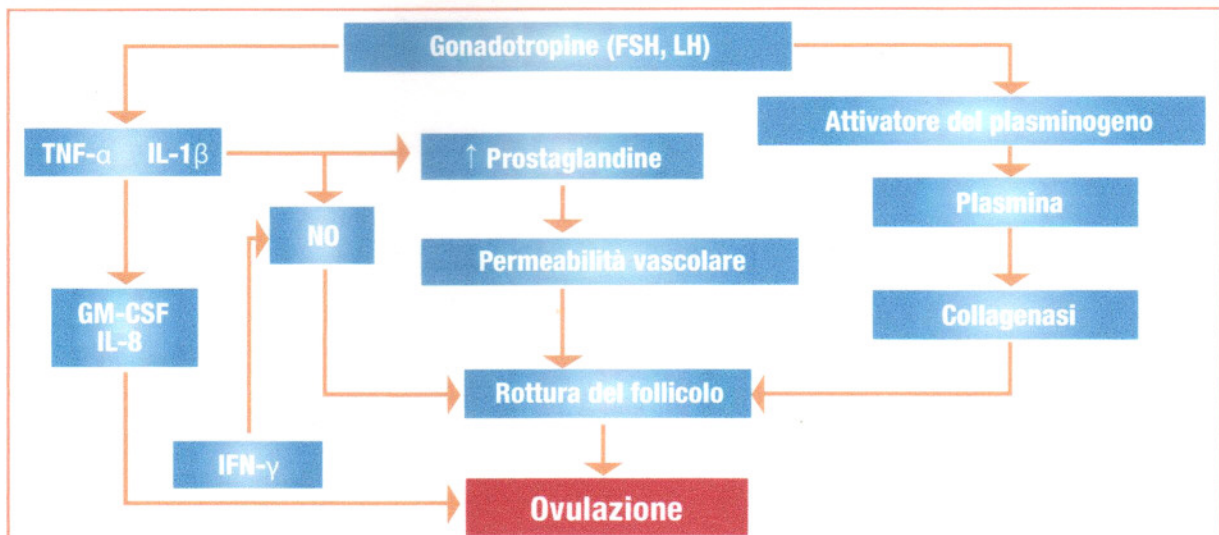
Tra gli aspetti di questa patologia ancora poco conosciuti vanno annoverati l'eziologia, sicuramente multifattoriale, e la patogenesi, sebbene, sotto il profilo patogenetico, una delle teorie maggiormente accreditate sia, come noto, quella della mestruazione retrograda, evento osservabile normalmente e che nella maggior parte delle donne non crea particolari problemi (figura 1). In certi casi, però, le cellule endometriali refluite nella cavità addominale sono in grado d'impianarsi in vari organi e tessuti (ovaie, tube, ureteri, vescica, ano, setto retto-vaginale e, più raramente, polmoni) danneggiandoli, in quanto lo

sfaldamento endometriale scatena una reazione flogistica e, conseguentemente, anche il reclutamento in loco di cellule ad attività difensiva come i mastociti. Come noto, nel citoplasma dei mastociti sono presenti granuli contenenti sostanze pro-infiam-

matorie, ossia istamina, prostaglandine, leucotrieni, trombossani e citochine. L'attivazione di questi elementi cellulari è normalmente mediata dalle IgE, ma in alcuni casi può anche essere non IgE-mediata¹. Nel tratto genitale femminile, essi si riscontrano sulla su-



Figura 1 Teoria della migrazione retrograda. **A.** Utero normale. **B.** Sfaldamento endometriale ciclico e mestruazione retrograda. **C.** Endometriosi lieve: focolai endometriosici isolati adesi alla parete uterina esterna, alle tube e alle ovaie. **D.** Endometriosi avanzata con cisti endometriosiche a livello ovarico.



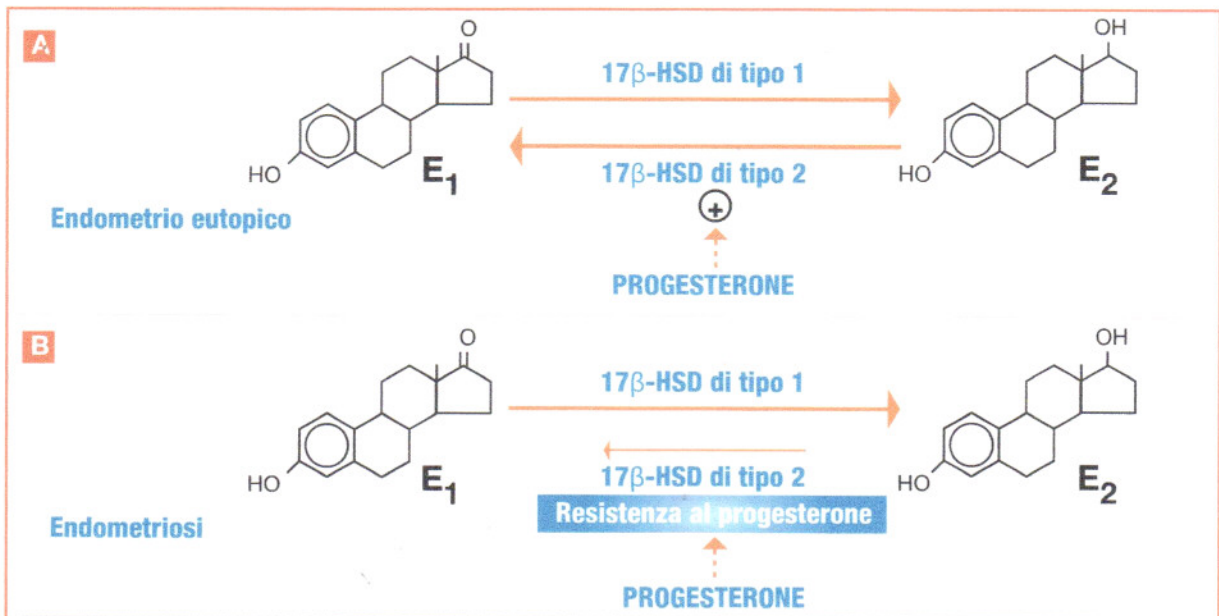
Legenda
 GM-CSF=granulocyte macrophage colony stimulating factor; IFN-γ=interferone-γ; IL=interleuchina; TNF-α=tumor necrosis factor-α

Figura 2 Ruolo dei mediatori chimici mastocitari nell'ovulazione.

perficie delle cellule endoteliali ed epiteliali di utero e ovaie e i loro mediatori intervengono nella regolazione ormonale, nella riproduzione, nell'ovulazione, nonché nella

mestruazione^{2,3} (figura 2). Di conseguenza, un incremento dei mastociti può risultare dannoso. Non a caso, nelle donne affette da endometriosi è ormai ben documentata

la presenza di un'alterazione locale della funzione immunitaria. Un altro aspetto ormai associato è il ruolo centrale svolto dagli ormoni, e in particolare dagli estro-



Legenda
 17β-HSD=17β idrossisteroide deidrogenasi; E1=estrone; E2=17β-estradiolo.

Figura 3 Difettosa inattivazione dell'estradiolo nell'endometriosi. A: in condizioni normali nell'endometrio l'E₂ viene convertito in E₁ dall'aromatasi 17β-HSD di tipo 2, attivata dal progesterone. B. Nell'endometriosi, l'aromatasi 17β-HSD di tipo 2 è inattivata per la presenza di una resistenza al progesterone; di conseguenza, si ha un forte accumulo di E₂.

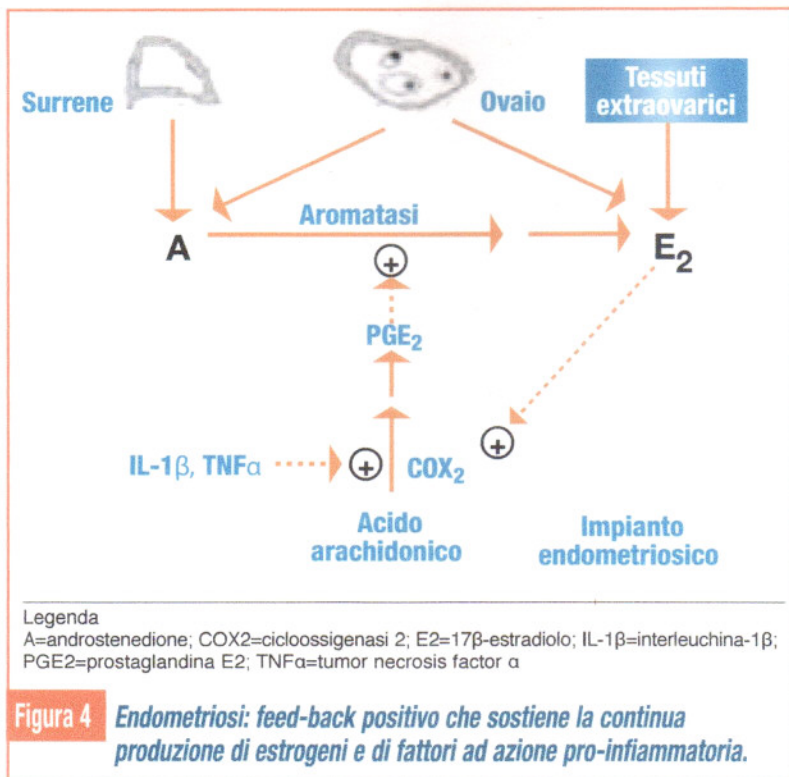


Figura 4 Endometriosi: feed-back positivo che sostiene la continua produzione di estrogeni e di fattori ad azione pro-infiammatoria.

geni, nell'insorgenza e nel mantenimento dell'endometriosi⁴. Normalmente esiste un equilibrio nell'attività della 17-β idrossisteroide deidrogenasi di tipo 1 (17β-HSD1) e di tipo 2 (17β-HSD2) e quindi tra i livelli di estrone (E₁) e 17β-estradiolo (E₂). Nell'endometriosi, invece, la 17β-HSD di tipo 2, normalmente attivata dal progesterone, mostra una resistenza nei confronti di quest'ultimo; pertanto si palesa solo l'attività della 17β-HSD di tipo 1 con conseguente accumulo di E₂. L'E₂ e le citochine presenti in loco attivano la cicloossigenasi 2 (COX-2), con produzione della prostaglandina (PG) E₂ che, a sua volta, agisce come attivatore delle aromatasi; pertanto, si stabilisce un feed-back positivo a favore della continua produzione di estrogeni e di molecole pro-infiammatorie (figura 4), con dolore cronico^{6,7}. Tutto questo è dovuto, appunto, all'incremento del numero e del-

l'attività dei mastociti che, tra l'altro, sono stati reperiti in prossimità delle fibre nervose, un dato, quest'ultimo, che porta a ipotizzare il loro coinvolgimento nel dolore correlato alla patologia⁸. Infine, va rilevato che le donne in età fertile sono maggiormente predisposte all'infiammazione cronica: le fluttuazioni degli estrogeni, infatti, si comportano come agonisti della degranulazione mastocitaria, soprattutto in fase pre-mestruale, contribuendo così all'esacerbazione del dolore.

Endometriosi e prevenzione nutrizionale

L'alimentazione per l'endometriosi prevede l'incremento dell'apporto di fibre (frutta e verdura, cereali, noci, semi e legumi), utili per regolarizzare la motilità intestina-

le e per ridurre la sintesi di molecole pro-infiammatorie.

Che cosa aumentare...

- **Frutta e verdura:** è consigliabile consumarne quotidianamente cinque porzioni, poiché le vitamine in esse contenute sono in grado di ridurre lo stress ossidativo considerato uno dei fattori implicati nell'insorgenza dell'endometriosi⁹. E sempre restando nel campo dell'apporto vitaminico, va ricordato che il complesso B aiuta il fegato a mantenere basso il livello degli estrogeni. Per gli agrumi ci sono visioni discordanti: c'è chi ne vanta l'azione benefica per il contenuto di vitamina C e bioflavonoidi e chi, invece, sostiene che debbano essere eliminati dalla dieta perché liberatori di istamina.
- **Legumi:** si sono dimostrati in grado di ridurre il pool delle molecole pro-infiammatorie e quindi sarebbe opportuno consumarne 2-3 porzioni alla settimana.
- **Cereali:** svolgono anch'essi un ruolo protettivo, soprattutto se integrali; occorre tuttavia valutare l'eventuale presenza di celiachia, visto che è stata riscontrata una sua correlazione con l'endometriosi.
- **Grassi:** privilegiare il consumo di acidi grassi Ω3, contenuti nell'olio extravergine di oliva, nella frutta secca, nel tonno, nel salmone, nelle sardine, nello sgombrò e nella trota. Questi composti possono contribuire a ridurre il dolore. Inoltre, l'acido eicosapentenoico (EPA) è il precursore degli eicosanoidi ad attività antinfiammatoria ed è in grado di inibire il rilascio di acido arachidonico (AA) dalle membrane cellulari, nonché della delta-5-desaturasi (che porta alla produ-

zione degli eicosanoidi pro-infiammatori a partire dall'acido arachidonico)¹⁰.

... e che cosa ridurre

- **Frutta e verdura:** il licopene contenuto nei pomodori, potenziale anticancerogeno, impedisce l'adesione delle cellule endometriali ai tessuti extrauterini e svolge quindi un'azione favorevole sull'endometriosi; tuttavia, questi ortaggi vanno consumati con moderazione in quanto ricchi di istamina. E sempre l'elevato contenuto di istamina porta a consigliare moderazione nel consumo di spinaci, funghi e alimenti fermentati come i crauti. Anche le fragole dovrebbero essere assunte con cautela, in quanto capaci di favorire la liberazione di istamina dai mastociti. Un altro alimento problematico a causa del suo elevato contenuto in fitoestrogeni è la soya.
- **Bevande e carboidrati:** il tè, il caffè, le bevande alcoliche, il cioccolato e i carboidrati raffinati stimolano la produzione di molecole pro-infiammatorie. Infatti,

l'insulina stimolata dall'ingestione di questi alimenti induce la liberazione di adipochine e IL6 dal tessuto adiposo.

- **Pesce:** vanno consumati con moderazione il tonno in scatola in quanto ricco di istamina e i crostacei che possono favorire il rilascio di istamina dai mastociti.
- **Latte e latticini:** il latte vaccino e i latticini facilitano la produzione di prostaglandine e istamina ed è quindi preferibile sostituirli con latte e latticini di capra o di pecora o con il latte di riso.
- **Carni:** il pollo dovrebbe essere eliminato in quanto ricco di estrogeni.

Le intolleranze alimentari

In questi ultimi anni, l'ipotesi che correla disturbi come le intolleranze alimentari e gli squilibri a carico del microbiota intestinale a patologie di pertinenza ginecologica è andata via via acquistando sempre maggior credito¹¹⁻¹³. Partendo da

questi presupposti, sono state valutate 9 pazienti affette da endometriosi allo scopo di evidenziare l'eventuale presenza di intolleranze alimentari, gli alimenti implicati e l'effetto della loro eliminazione dalla dieta, focalizzando l'attenzione soprattutto sul sintomo dolore.

Materiale e metodi

Lo studio è stato condotto utilizzando il Cytotest che consente di identificare lo sviluppo di alterazioni leucocitarie quando queste cellule vengono a contatto con estratti alimentari essiccati. L'esame è stato effettuato su 2-5 ml di sangue venoso miscelato a 0,5 ml di citrato di sodio al 3,8%; i campioni così ottenuti sono stati centrifugati a bassa velocità (1000-2000 giri/min) per 10 minuti e analizzati nell'arco di 72 ore. In condizioni basali, tutte le pazienti riportavano ansia, disturbi intestinali e dolore addominale, il 90% aerofagia e meteorismo e il 75% coliche addominali, il 50% infezioni genitali e il 40% cefalea, prurito e alitosi.

L'inquadramento clinico iniziale ha incluso anche l'analisi della composizione corporea mediante bioimpedenziometria (BIA) che permette di studiare la resistenza elettrica dell'organismo al passaggio di una corrente sinusoidale da 50 KHz erogata attraverso 4 elettrodi. È così possibile valutare diversi parametri, come l'acqua totale, extracellulare e intracellulare, la massa grassa e magra, il metabolismo basale e l'angolo di fase.

Risultati

Dopo l'esecuzione del Cytotest, il 55% della casistica è risultato intollerante al grano, il 35% al latte e alle solanacee, il 25% alle uova e al lievito e il 10% al caffè (figura 5).

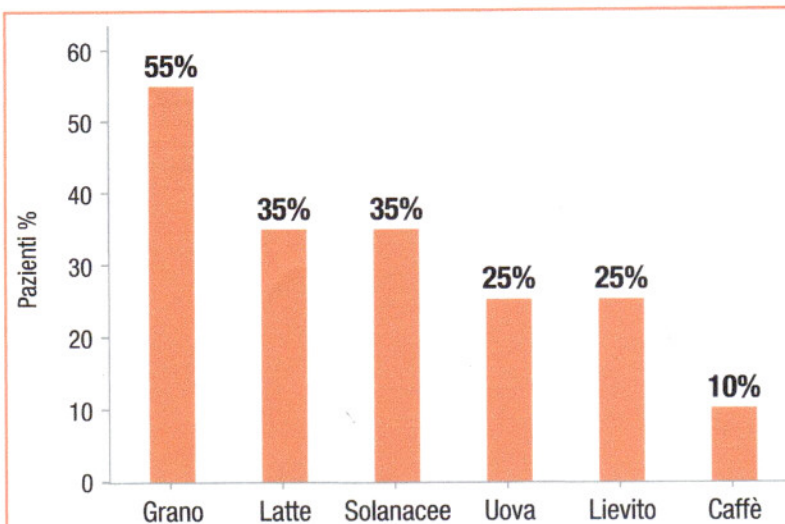
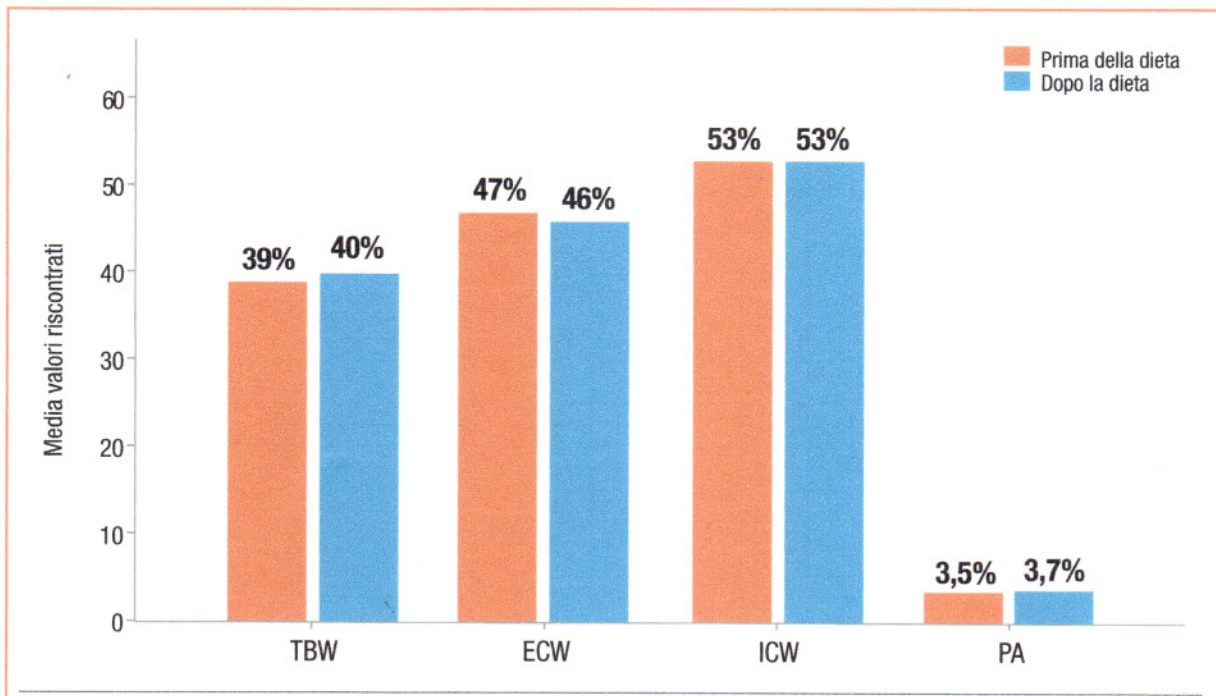
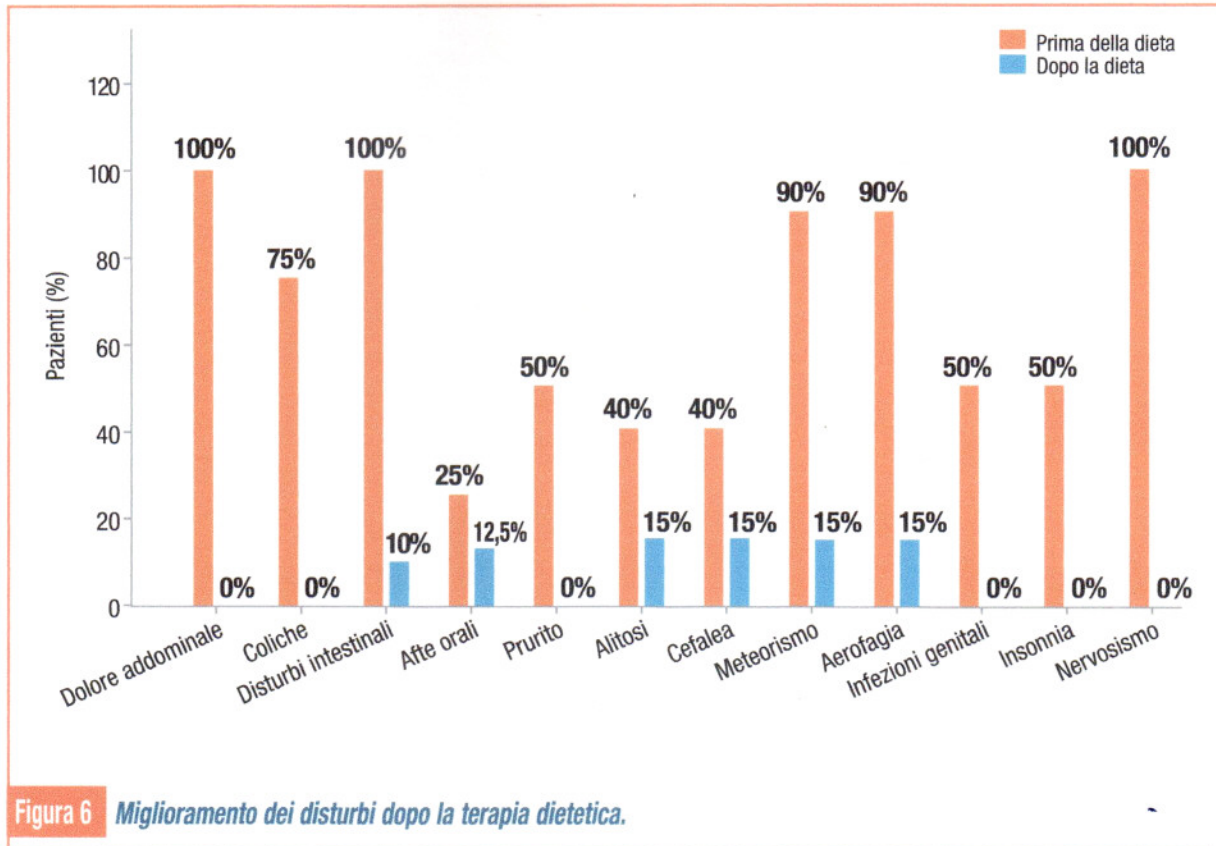


Figura 5 Tipi di intolleranza alimentare evidenziati mediante Cytotest.



Legenda
 ECW=acqua extracellulare; ICW=acqua intracellulare; PA=angolo di fase; TBW=acqua totale.

Figura 7 Miglioramento dei parametri impedenziometrici dopo la terapia dietetica.

Le pazienti sono state invitate a seguire, per un mese, una dieta metabolica a rotazione, ossia uno schema dietetico nel quale i cibi appartenenti alla medesima famiglia o gruppo vanno assunti ogni 4 giorni "a rotazione" per 1 mese. Dalla dieta sono stati, ovviamente, eliminati gli alimenti ai quali le singole pazienti sono risultate intolleranti e anche quelli appartenenti alla famiglia biologica dell'alimento/i incriminato/i. Per esempio, chi è risultato intollerante al pomodoro, non ha consumato neppure altri alimenti appartenenti alla famiglia delle So-

lanacee, come melanzane, patate, peperoni e peperoncino. Per esaltare le proprietà disintossicanti della dieta è stato previsto, ogni giorno, l'inserimento di alimenti appartenenti a famiglie o gruppi differenti. In pratica, se a pranzo lo schema contemplava il consumo di un alimento appartenente alla famiglia delle Crucifere, queste ultime non comparivano nel menu della cena. Il programma dietetico prevedeva, inoltre, un elevato consumo di pesce, frutta, verdura e acqua (tabella 1). I controlli effettuati dopo un mese di terapia hanno evidenziato

un netto miglioramento dei disturbi e dei parametri bioimpedenziometrici rispetto a quanto riportato al basale (figure 6,7).

Conclusioni

Il tipo di alimentazione seguita e la presenza di intolleranze alimentari giocano un ruolo importante nel determinismo e nella cronicizzazione del dolore pelvico associato a svariate patologie ginecologiche, endometriosi inclusa. In effetti, le pazienti sottoposte a un regime die-

Tabella 1 Intolleranze alimentari e dieta

Famiglie biologiche

- *Graminacee*: avena, bambù, canna da zucchero, farro, gramigna, grano, grano saraceno, mais, malto, miglio, orzo, riso, segale.
- *Rosacee*: albicocche, ciliegie, cotogne, fragole, lamponi, mandorle, mele, more, nespole, pere, pesche, prugne, susine.
- *Solanacee*: cayenna, melanzane, paprica, patata, peperoncino, peperone, pomodoro, tabacco, melanzane.
- *Rutacee*: arancia, bergamotto, cedro, chinotto, lime, limone, mandarino, pompelmo.
- *Crucifere*: cavolo broccolo, cavolo cappuccio, cavoletto di Bruxelles, cavolfiore, cavolo verza, crescione, mostarda, rapa, ravanello, rucola, senape bianca.
- *Chenopodiacee*: barbabietola da zucchero, bietole, bietolone rosso, spinaci, porri.
- *Ombrellifere*: anice, carota, coriandolo, cumino, finocchio, prezzemolo, sedano.
- *Labiatae*: basilico, maggiorana, origano, rosmarino, timo.
- *Leguminose*: arachidi, ceci, carrube, fagioli, fave, lenticchie, liquirizia, lupini, piselli, soia, tamarindo.
- *Cucurbitacee*: cetriolo, cocomero, melone estivo e invernale, zucca, zucchina.
- *Compositae*: camomilla, carciofo, cicoria, girasole, lattuga.
- *Musacee*: banane.
- *Vitacee*: ribes nero e rosso, uva spina, uva rossa e bianca.
- *Liliacee*: aglio, asparagi, cipolla.
- *Lauracee*: alloro, avocado, cannella.

Gruppi alimentari

- *Gruppo 1*: aceto, funghi, lievito di birra, lievito per il pane, muffe.
- *Gruppo 2*: carne di maiale, prosciutto, lardo, strutto, salumi.
- *Gruppo 3*: latte, latticini, carne bovina, carne d'agnello, salumi contenenti lattosio.
- *Gruppo 4*: uova, pollo, galletto, faraona.
- *Gruppo a sé, pesce**: rombo, spigola, cernia, pesce spada, orata, dentice, nasello, palombo, coda di rospo, pescatrice.
- *Alcune carni*: tacchino, coniglio, cavallo, selvaggina.

*I pesci e le carni non inseriti nei gruppi da 1 a 4 possono essere consumati ogni giorno.

tetico privo degli alimenti responsabili di intolleranza hanno riportato una spiccata riduzione della sintomatologia lamentata prima dell'intervento dietetico e, soprattutto del dolore.

Numerosi contributi pubblicati in letteratura sottolineano il ruolo dell'iperattivazione mastocitaria nel determinismo e nella cronicizzazione del dolore pelvico^{7,14}; di conseguenza, i benefici osservati con la dieta potrebbero essere correlati all'esclusione dalla dieta degli alimenti responsabili di intolleranza e quindi di un'ulteriore stimolazione mastocitaria.

L'analisi bioimpedenziometrica

effettuata prima dell'approccio dietetico, ha documentato la presenza di uno stato di disidratazione accompagnato da un aumento dell'acqua extracellulare sostenuto dalla flogosi, nonché da un angolo di fase (PA) ridotto (valore medio 3,5 - valore normale >5). Quest'ultimo dato, unitamente a una riduzione della massa magra denota una disregolazione della circadianità dell'asse cortisolo/insulina/glucagone verosimilmente correlata alla condizione di stress e a un'alimentazione scorretta. Non a caso, il trattamento dietetico si è dimostrato in grado di migliora-

re le performance bioimpedenziometriche. In particolare, il miglioramento del PA documenta la tendenza al ripristino della circadianità dell'asse cortisolo/insulina/glucagone.

Anche se occorrono ulteriori studi a lungo termine per definire con maggiore accuratezza il peso dei diversi disturbi associati all'endometriosi, i riscontri ottenuti presso il nostro Centro, seppure preliminari, dimostrano come integrando l'approccio nutrizionale nel protocollo gestionale della malattia è possibile migliorare, anche sensibilmente, la qualità di vita di queste pazienti.

Bibliografia

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Immunologia cellulare e molecolare. IV edizione italiana. Piccin-Nuova Libreria, 2002.
2. Sales KJ et al. Cyclooxygenase enzymes and prostaglandins in pathology of the endometrium. *Reproduction* 2003; 1246, 559-67.
3. Vassiliadis S et al. Endometriosis and infertility: a multi-cytokine imbalance versus ovulation, fertilization and early embryo development. *Clin Dev Immunol* 2005; 12, 2: 125-29.
4. Maintz L et al. Histamine and histamine intolerance. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1185-96.
5. Bulun SE et al. Estrogen biosynthesis in endometriosis: molecular basis and clinical relevance. *J Mol Endocrinol* 2000; 25, 35-42.
6. Graziottin A. La percezione del dolore pelvico cronico nella donna: fattori predittivi e implicazioni cliniche. *Urologia* 2008; 75, 2: 67-74.
7. Graziottin A. Dolore pelvico cronico: mastociti e fisiopatologia delle comorbilità. 86° Congresso nazionale della Società Italiana di Ginecologia ed Ostetricia (SIGO). www.fondazionegraziottin.org/it/articolo.php?EW_CHILD=13634.
8. Tariverdian N et al. Neuroendocrine-immune disequilibrium and endometriosis: an interdisciplinary approach. *Semin Immunopathol* 2007; 29: 193-210.
9. Jackson LW et al. Oxidative stress and endometriosis. *Human Reproduction* 2005; 20, 7: 2014-20.
10. Sears B et al. anti-inflammatory nutrition as a pharmacological approach to treat obesity. *J Obes* 2011; 2011. pii: 431985.
11. McFarland LV. State-of-the-art of irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease research in 2008. *World J Gastroenterology* 2008; 14, 17: 2625-29.
12. Graziottin A. Ecosistema gastrointestinale e salute della donna. http://www.fondazionegraziottin.org/it/scheda.php?EW_CHILD=11107.
13. Young Lee S et al. Irritable bowel syndrome is more common in women regardless of the menstrual phase: a roma ii-based survey. *J Korean Med Sci* 2007; 22: 851-4.
14. Graziottin A. Endometriosi - Prima parte: che cos'è e perché causa dolore. http://www.fondazionegraziottin.org/it/scheda.php?EW_CHILD=10960