



ALMA MATER STUDIORUM  
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

**Master di Secondo Livello in  
“Alimentazione ed Educazione alla Salute”**

**Anno Accademico 2021-2022**

**Direttore Prof. Paolo Gionchetti**

**Impatto dell'alimentazione e dei supplementi dietetici sulla qualità di  
vita percepita in pazienti italiane con endometriosi: uno studio  
osservazionale**

**DR.SSA IRENE TASSINARI**

**DR.SSA FRANCESCA DE FILIPPIS**

# INDICE

<b>INTRODUZIONE</b>	<b>3</b>
1.4 DEFINIZIONE E PATOGENESI	5
1.2 DIAGNOSI	5
1.3 CLASSIFICAZIONE	6
1.4 LIMITI TERAPEUTICI ATTUALI	6
1.5 FATTORI DI RISCHIO NUTRIZIONALI	7
1.5.1 Consumo di alcool	7
1.5.2 Dieta e integratori	7
1.5.3 FODMAP e sindrome dell'intestino irritabile	8
1.5.4 Soia e fitoestrogeni	9
1.5.5 Dieta senza glutine e celiachia	10
1.5.6 Dieta ricca di grassi	10
<b>MATERIALI E METODI</b>	<b>11</b>
DISEGNO DELLO STUDIO	11
POPOLAZIONE	11
<b>RISULTATI</b>	<b>11</b>
DESCRIZIONE DELLA POPOLAZIONE	11
COMORBIDITÀ	13
FARMACI	13
SINTOMATOLOGIA	13
STILE DI VITA	14
ALIMENTAZIONE	14
INTEGRATORI	18
<b>DISCUSSIONE</b>	<b>20</b>
<b>CONCLUSIONI</b>	<b>24</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>25</b>

## INTRODUZIONE

L'endometriosi è una condizione cronica che colpisce fino al 10% delle donne in età riproduttiva in tutto il mondo (1,2). È associata a sintomi ciclici come dismenorrea, dischezia e disuria e sintomi non ciclici come dispareunia profonda, dolore pelvico cronico e infertilità (1). Inoltre, possono verificarsi sintomi meno specifici come gonfiore, mal di schiena e affaticamento, che si sovrappongono all'IBS (Irritable bowel syndrome) (1,3). I sintomi possono avere un effetto negativo su diversi aspetti della qualità della vita (QoL) e del benessere psicosociale di una paziente (4). Alcuni studi hanno rilevato che il 51% delle partecipanti ha riportato un effetto negativo dell'endometriosi sul proprio lavoro e carriera, il 50% sulle proprie relazioni personali e il 16% sulla propria istruzione (4). Inoltre, l'endometriosi può avere un impatto negativo sull'immagine di sé e può provocare sentimenti di frustrazione e isolamento sociale (5).

Non esiste una cura definitiva per l'endometriosi, pertanto fornire un trattamento adeguato può essere difficile (6). Il trattamento dell'endometriosi si basa su tre principi importanti: la riduzione dei sintomi del dolore, il miglioramento della QoL e la prevenzione della progressione e/o delle recidive della malattia (6,1). Il trattamento comprende solitamente un'adeguata gestione del dolore, terapia ormonale e/o intervento chirurgico. Inoltre, le donne che soffrono di infertilità correlata all'endometriosi possono essere sottoposte a trattamento con tecniche di riproduzione assistita (1). Tuttavia, queste opzioni di trattamento non sono sempre sufficienti per ridurre i sintomi e possono non riuscire a ottimizzare la QoL di una paziente. Inoltre, una percentuale di donne sperimenta effetti collaterali del trattamento medico che possono ridurre la compliance a lungo termine. Pertanto, le pazienti con endometriosi sono spesso alla ricerca di modi per aumentare la loro qualità di vita. Secondo un sondaggio online nazionale australiano di 484 donne con endometriosi, fino al 76% applica strategie di autogestione che riguardano alimentazione, esercizio fisico e meditazione. La gestione della malattia attraverso scelte dietetiche, come l'adesione a una dieta vegana o senza glutine, è stata segnalata dal 44% di queste donne (7). Esistono poche prove scientifiche sull'effetto della nutrizione sull'endometriosi (8,9). Inoltre, la maggior parte degli studi attuali sono studi caso-controllo che indagano la relazione tra dieta e rischio di sviluppare l'endometriosi piuttosto che dieta come trattamento dell'endometriosi. Questi studi forniscono prove limitate per la gestione della malattia e i loro risultati sono spesso incoerenti (10). Tuttavia, nei pochi studi di intervento che hanno indagato il ruolo della

nutrizione nel trattamento dell'endometriosi si ipotizza che alcuni integratori alimentari possano avere un effetto sinergico, funzionando come agenti antinfiammatori, antiossidanti, antiproliferativi e immunomodulatori. Ciò può comportare la riduzione dei sintomi associati all'endometriosi (8,11). Inoltre, diversi interventi dietetici si sono dimostrati efficaci nella riduzione dei sintomi dell'endometriosi come la dieta a basso contenuto di FODMAP (oligo-, di-, monosaccaridi e polioli fermentabili), la dieta dell'endometriosi o una dieta priva di glutine o lattosio (7,12,3). Nel 2020, un'ampia revisione sistematica di Nap et al. ha rilevato che sia l'aggiunta di alcuni nutrienti (come omega-3 e diverse vitamine e minerali) che l'eliminazione di altri (glutine, soia) erano associati a una riduzione dei sintomi correlati all'endometriosi (8). Questi risultati sono stati confermati dalla revisione sistematica di Yalcin Bahat et al. (2022) (11). Inoltre Marziali et al. (2012) hanno scoperto che l'aderenza a una dieta priva di glutine ha migliorato significativamente la QoL. Tuttavia, poiché queste diete escludono regolarmente vari prodotti alimentari, ad esempio cereali e latticini, senza sostituzioni adeguate, potrebbero verificarsi carenze nutrizionali (8).

Lo scopo del presente studio osservazionale era di ottenere informazioni sull'impatto dell'alimentazione e degli integratori sulla qualità di vita percepita da una popolazione di donne italiane affette da endometriosi.

## **1.4 DEFINIZIONE E PATOGENESI**

L'endometriosi è definita come la presenza di ghiandole endometriali e lesioni simili allo stroma al di fuori dell'utero (13). Le lesioni possono essere lesioni peritoneali, impianti superficiali, cisti sull'ovaio o malattia infiltrante profonda (14). Sebbene non esista un'eziologia definitiva dell'endometriosi, ci sono diverse ipotesi su come si sviluppano le lesioni endometriosiche. Un possibile meccanismo è la mestruazione retrograda, una caratteristica del ciclo mestruale nelle donne e nei primati non umani, che è un deflusso del rivestimento endometriale attraverso le tube di Falloppio pervie nello spazio pelvico. Questo flusso retrogrado, insieme alla potenziale circolazione ematogena o linfatica, può provocare la disseminazione di tessuto endometriale nei siti ectopici. Tuttavia, le mestruazioni retrograde sono comuni, mentre l'endometriosi è molto meno comune. Pertanto, altri fattori, come l'ambiente ormonale, infiammatorio o immunologico, possono determinare se le lesioni depositate nella cavità pelvica si impiantano e persistono (15, 16). In alternativa, le lesioni dell'endometriosi possono derivare da residui mulleriani che non si sono adeguatamente differenziati o migrati durante lo sviluppo fetale o da cellule del sangue circolanti che transdifferenziano in endometriosi (17,18).

## **1.2 DIAGNOSI**

L'endometriosi colpisce il 10-15% di tutte le donne in età riproduttiva (13) e il 70% delle donne con dolore pelvico cronico (19). Sfortunatamente, per molte di queste donne c'è spesso un ritardo nella diagnosi di endometriosi con conseguente ridotta qualità della vita. Nelle pazienti di età compresa tra 18 e 45 anni, il ritardo medio è di 6,7 anni (20). Poiché la maggior parte delle donne con endometriosi segnala l'insorgenza dei sintomi durante l'adolescenza, l'invio precoce, la diagnosi, l'identificazione della malattia e il trattamento possono mitigare il dolore, prevenire la progressione della malattia e quindi preservare la fertilità (21,22). La diagnosi preliminare di endometriosi viene solitamente effettuata sulla base della storia clinica poiché la maggior parte delle donne mostra risultati normali all'esame obiettivo. Tuttavia, il gold standard per la diagnosi di conferma è l'ispezione laparoscopica con conferma istologica dopo la biopsia (23). Le lesioni endometriosiche vengono visualizzate mediante l'uso del laparoscopio; tuttavia, la correlazione tra sintomi clinici e carico di malattia è scarsa (23,24).

### **1.3 CLASSIFICAZIONE**

La classificazione degli stadi secondo l'American Society for Reproductive Medicine (ASRM) si basa sul livello di estensione e gravità dei danni, e condiziona le possibilità di trattamento. Gli stadi evidenziati sono quattro:

Stadio 1 – Endometriosi Minima: l'estensione della patologia è minima e si caratterizza per la presenza di pochi millimetri di tessuto endometriale al di fuori dell'utero, localizzati in posizione superficiale nei tessuti.

Stadio 2 – Endometriosi Lieve: è caratterizzata da un maggior numero di lesioni, che risultano anche più profonde.

Stadio 3 – Endometriosi Moderata: l'estensione è maggiore. Sono presenti cisti ovariche (endometriomi) mono o bilaterali e tessuto aderenziale e/o cicatriziale tra gli organi pelvici.

Stadio 4 – Endometriosi Grave: impianti endometriosici molto profondi e presenza di voluminose cisti su una o entrambe le ovaie. Inoltre esiti cicatriziali e aderenziali importanti.

### **1.4 LIMITI TERAPEUTICI ATTUALI**

Le opzioni terapeutiche attuali sono le terapie a base ormonale o l'escissione chirurgica laparoscopica delle lesioni endometriosiche (25). Sfortunatamente, la terapia ormonale adiuvante è spesso accompagnata da significativi effetti collaterali indesiderati e in circa il 30% dei pazienti da una non adeguata riduzione del dolore associato all'endometriosi (26). Di conseguenza, molte pazienti vengono sottoposte a escissione laparoscopica, che è associata a una diminuzione del dolore generale, sia a 6 che a 12 mesi dopo l'intervento chirurgico, nonché a un miglioramento della fertilità in alcuni casi (27,28). Tuttavia, anche dopo una completa rimozione delle lesioni endometriosiche, un'elevata percentuale di pazienti richiederà un ulteriore intervento chirurgico a causa della recidiva dell'endometriosi con tassi di recidiva totali rispettivamente del 21,5% e del 40-50% a 2 e 5 anni (29,30). Alla luce di quanto sopra e considerando che queste opzioni terapeutiche non sono curative e potrebbero non essere in linea con gli obiettivi riproduttivi delle donne, diventa evidente che esiste un bisogno insoddisfatto di un migliore trattamento dell'endometriosi e dei sintomi associati.

## **1.5 FATTORI DI RISCHIO NUTRIZIONALI**

### **1.5.1 Consumo di alcool**

I dati relativi al consumo di alcool e allo sviluppo dell'endometriosi sono contrastanti (31,32, 33). Diversi studi hanno identificato un'associazione tra consumo di alcool e sintomi correlati all'endometriosi, mentre altri no (32,34,35). Tuttavia, le prove disponibili non sono prive di limitazioni. Negli studi in cui i ricercatori hanno trovato un'associazione tra endometriosi e consumo di alcool, è difficile accertare se il consumo sia dovuto alla malattia o viceversa.

### **1.5.2 Dieta e integratori**

L'infiammazione, l'attività degli estrogeni, la regolarità mestruale e la fisiologia delle prostaglandine sono importanti processi fisiopatologici da considerare durante la diagnosi e il trattamento dell'endometriosi (33). Le abitudini alimentari e lo stile di vita hanno un impatto su questi fattori e, dunque, potrebbero averlo anche sulla patogenesi e sulla progressione dell'endometriosi. In effetti, un recente studio caso-controllo ha rilevato che le donne che seguono diete con un alto potenziale infiammatorio hanno una probabilità significativamente maggiore di avere l'endometriosi rispetto a quelle con diete meno infiammatorie (36) .

Uno studio prospettico di coorte sulla popolazione del Nurses' Health Study II ha rilevato che le donne che consumano più di due porzioni al giorno di carne rossa hanno un rischio maggiore del 56% di diagnosi di endometriosi rispetto a quelle che consumano meno di una porzione a settimana (37). Jurkiewicz-Przondziona et al. hanno evidenziato dei fattori dietetici che potenzialmente aumentano il rischio di sviluppare endometriosi, compreso l'elevato consumo di prosciutto, carne rossa e acidi grassi trans (33). Gli autori hanno ipotizzato che i profili pro-infiammatori di questi alimenti possano spiegare la loro associazione con la malattia (33). Gli acidi grassi Omega-6 (38) derivati dalla dieta sono i precursori delle prostaglandine pro-infiammatorie PGE2 e PGF2 $\alpha$ , le quali probabilmente aumentano i crampi uterini e causano i sintomi dolorosi dell'endometriosi (39). Nella stessa revisione, è stato anche suggerito che le vitamine antiossidanti (vitamine del gruppo D, E e B) (40,41), così come gli alimenti ricchi di calcio e acidi grassi omega-3, possono proteggere dallo sviluppo dell'endometriosi (33). Un recente studio in doppio cieco randomizzato controllato con placebo, ha esaminato il trattamento con vitamina D (42), acidi grassi omega-3 o placebo in donne con endometriosi confermata chirurgicamente e dolore pelvico.

È stato rilevato che le donne trattate sia con vitamina D che quelle trattate con placebo hanno avuto miglioramenti significativi nei punteggi del dolore, mentre quelle trattate con omega-3 hanno mostrato miglioramenti minori (43). Pertanto, mentre gli acidi grassi omega-6 pro-infiammatori possono aumentare il dolore correlato all'endometriosi, le vitamine antiossidanti e gli acidi grassi omega-3 possono essere protettivi contro questi sintomi.

I cambiamenti della metilazione (44), che sono un segno distintivo dei tumori e dell'endometriosi, sono influenzati da fattori dietetici come il consumo di folati, l'apporto calorico e il contenuto di polifenoli. Tali composti tendono a bioaccumularsi nei lipidi contenuti in particolare nella carne, nel fegato e nei latticini e possono anche essere annoverati tra i fattori di rischio per l'endometriosi. Tuttavia, al momento non esistono conferme in letteratura.

In uno studio sulla curcumina e sul suo impatto sull'endometriosi, gli autori hanno scoperto che questo nutraceutico contenuto nella curcuma (spezia) potrebbe avere potenziali benefici per la prevenzione e il trattamento dell'endometriosi. Si ritiene che i benefici della curcumina siano dovuti al suo profilo antinfiammatorio, antiossidante, antitumorale e antiangiogenico (45). Tuttavia, a causa degli studi limitati su questo argomento e dei dati incoerenti, sono necessari ulteriori studi per migliorare la conoscenza del vero impatto della curcumina sull'endometriosi.

### **1.5.3 FODMAP e sindrome dell'intestino irritabile**

La sindrome dell'intestino irritabile (IBS) colpisce l'11,2% della popolazione mondiale e influisce in modo significativo sulla qualità della vita di molte donne. Il ruolo della dieta è molto importante nell'IBS, sia nel peggioramento che nel miglioramento dei sintomi per i pazienti affetti da questo disturbo. Gli oligo-, di- e mono-saccaridi e polioli fermentabili (FODMAP) comprendono un gruppo di carboidrati resistenti alla digestione che si trovano in un'ampia gamma di alimenti. I FODMAP svolgono un ruolo sostanziale nel precipitare o peggiorare i sintomi dell'IBS (45,46,47). Le diete a basso contenuto di FODMAP hanno una comprovata efficacia con un alto livello di evidenza nell'alleviare i sintomi correlati all'IBS, e come tali sono state adottate nelle linee guida per il trattamento dell'IBS del National Institute for Health and Care Excellence e della British Dietetic Association (47).

I pazienti che soffrono di IBS spesso presentano sintomi concomitanti a quelli dell'endometriosi. Le donne con diagnosi di endometriosi hanno una probabilità da due a



tre volte maggiore di ricevere una diagnosi concomitante di IBS rispetto alle donne senza endometriosi (45,48). Schink et al. hanno riscontrato un aumento di quasi quattro volte delle intolleranze alimentari nei pazienti con endometriosi rispetto ai controlli (49). Inoltre, Schomacker et al. hanno trovato una maggiore prevalenza di IBS nelle donne con diagnosi di endometriosi rispetto alle donne senza endometriosi, indipendentemente dal fatto che ci fosse o meno endometriosi infiltrante l'intestino (50). È interessante notare che uno studio prospettico di coorte ha rilevato che sebbene il 52% delle donne con endometriosi confermata avesse IBS, i sintomi di IBS più gravi sono stati riscontrati in pazienti con endometriosi di stadio inferiore (51).

Sembra pertanto plausibile che l'associazione tra IBS ed endometriosi non sia solo epidemiologica ma che vi siano anche percorsi fisiopatologici condivisi. Entrambi i disturbi causano sintomi simili per i pazienti e sono definiti dal loro stato infiammatorio cronico di basso grado. La consapevolezza dell'associazione tra IBS ed endometriosi è estremamente importante per la gestione dei pazienti con dolore pelvico associato. Moore et al., osservando una serie di 160 donne con IBS, hanno riportato un significativo miglioramento dei sintomi con l'effetto della dieta a basso contenuto di FODMAP per i pazienti con IBS ed endometriosi rispetto ai pazienti con solo IBS (72% vs. 40%, rispettivamente,  $p = 0,001$ ) (46). Gli autori hanno concluso che una dieta a basso contenuto di FODMAP può essere utile per le donne che soffrono di sintomi correlati sia all'IBS che all'endometriosi (46). L'evidenza suggerisce l'utilizzo di un approccio multidisciplinare alla cura dei pazienti con sintomi gastrointestinali correlati a IBS o endometriosi al fine di raggiungere una diagnosi appropriata seguita dalla terapia corretta (52).

#### **1.5.4 Soia e fitoestrogeni**

È stato riscontrato che il debole effetto estrogenico dei fitoestrogeni presenti nella soia è associato ad un aumentato rischio di malattie estrogeno-dipendenti (53,54). In Giappone, la soia è comunemente consumata e l'elevata assunzione di fitoestrogeni è stata associata a un elevato rischio di endometriosi. Liu et al. hanno confrontato il cambiamento dello spessore endometriale prima e dopo l'integrazione con isoflavoni (54). Gli autori hanno scoperto che una dose giornaliera di isoflavoni superiore a 54 mg al giorno può ridurre lo spessore endometriale nelle donne in post-menopausa e produrre effetti diversi sulle diverse popolazioni (54). Tuttavia, sembra che non tutti i fitoestrogeni abbiano lo stesso

impatto sull'endometriosi. Alcuni modelli animali hanno indicato che la puerarina e la genisteina, due fitoestrogeni con proprietà antineoplastiche, riducono il carico delle lesioni endometriosiche inibendo l'aromatasi e l'espressione del recettore degli estrogeni e riducendo le concentrazioni di estrogeni (54). In una piccola serie di casi, Chandrareddy et al. hanno scoperto che i fitoestrogeni nella dieta erano associati a sanguinamento uterino anormale nelle donne (55). Sebbene queste donne abbiano una varietà di sintomi e patologie diverse, tutte hanno avuto un miglioramento sintomatico quando i fitoestrogeni sono stati eliminati dalla loro dieta (55).

### **1.5.5 Dieta senza glutine e celiachia**

Lo stress ossidativo, l'infiammazione cronica e i disturbi immunologici sono caratteristiche condivise tra celiachia ed endometriosi. La letteratura è scarsa per quanto riguarda l'associazione tra queste due patologie. Santoro et al. hanno studiato questa ipotetica associazione e rilevato una maggiore prevalenza di malattia celiaca tra le donne con diagnosi di endometriosi, ma i risultati non sono stati statisticamente significativi (56). Marziali et al. hanno testato la dieta priva di glutine in 207 donne sintomatiche affette da endometriosi e hanno riportato un miglioramento statisticamente significativo dei sintomi nel 75% delle donne (58). Le donne esposte a una dieta priva di glutine avevano una qualità di vita significativamente migliore oltre a un migliore funzionamento fisico e una migliore socialità ( $p < 0,005$ ) (57). Sia l'endometriosi che la celiachia sono associate a infiammazione cronica ed entrambe presentano aumenti significativi di interferone-gamma (IFN- $\gamma$ ) e interleuchina-6 (IL-6). Pertanto, gli autori hanno concluso che una dieta priva di glutine è efficace nel migliorare i sintomi dell'endometriosi dopo 12 mesi di trattamento e svolge un ruolo antagonista diminuendo IFN- $\gamma$  e IL-6 (58).

### **1.5.6 Dieta ricca di grassi**

Un elevato consumo di grassi è associato allo stress ossidativo e all'infiammazione, due caratteristiche chiave dell'endometriosi. Alcuni marcatori infiammatori, come IL-6, si trovano in concentrazioni più elevate nelle donne con endometriosi e sono aumentati dall'esposizione di specifici acidi grassi (59). Al contrario, la riduzione dello stress ossidativo, utilizzando diete ricche di antiossidanti, può essere protettiva contro la progressione o lo sviluppo dell'endometriosi (60). Mantenere una dieta sana ha notevoli benefici per la salute e può anche ridurre il rischio di endometriosi (61,62).

# **MATERIALI E METODI**

## **DISEGNO DELLO STUDIO**

L'endometriosi è una condizione comune che colpisce le donne in età riproduttiva ed è caratterizzata dalla presenza di tessuto endometriale all'esterno della cavità uterina con noduli e lesioni. Lo studio si proponeva di analizzare gli stili di vita delle donne affette da endometriosi in relazione ai loro sintomi. In questo studio osservazionale, 513 donne italiane sono state intervistate online attraverso un questionario specifico strutturato in quattro parti tramite il programma di sondaggi Google Forms. La prima parte è stata prevalentemente incentrata sulla raccolta di informazioni generali, la seconda era invece una raccolta di dati relativi alla diagnosi, alle comorbidità, alla sintomatologia e al trattamento chirurgico. La terza e la quarta parte si sono concentrate sullo stile di vita delle pazienti, in particolare sulla dieta e sul consumo di integratori.

## **POPOLAZIONE**

Lo studio ha coinvolto pazienti italiane affette da endometriosi, reclutate online grazie all'Associazione Nazionale Progetto Endometriosi (APE-ODV) e all'Associazione Cistite.info APS in un periodo di tempo compreso tra Marzo 2023 e Luglio 2023. Hanno partecipato allo studio 513 donne affette da endometriosi su base volontaria. Le donne incluse nello studio sono maggiorenni.

# **RISULTATI**

## **DESCRIZIONE DELLA POPOLAZIONE**

L'analisi dell'intervista ha indicato che l'età media delle 513 donne che hanno accettato di partecipare allo studio è di  $36,9 \pm 7,9$  anni. Hanno partecipato donne da tutta Italia, in particolare il 15,2% dal Veneto, il 15% dall' Emilia Romagna, 14,6% dalla Lombardia, l'8,1% dalla Toscana la restante percentuale rappresenta tutte le altre regioni. La popolazione in esame ha un BMI medio di 23 Kg/m<sup>2</sup> in particolare il 66,3% rientra nel normopeso, l'11,3% nel sottopeso, il 14,4% nel sovrappeso e il restante 7,6% nell'obesità (Tab.1).

Dai risultati è emerso che il 54% delle pazienti ha ricevuto la diagnosi di endometriosi oltre 5 anni dall'insorgenza dei sintomi, il 15,5 % dopo 2-5 anni dall'insorgenza dei sintomi e il

14,4% dopo 1 anno dall'insorgenza dei sintomi. Il restante 15,9% si riferisce a pazienti a cui è stata diagnostica a seguito di altri motivi, quindi asintomatica. Inoltre, il 59,7% del campione ha subito interventi chirurgici per l'endometriosi. Di queste, il 15,7% ha subito resezioni intestinali (Tab.1).

### Popolazione

<b>Numero di pazienti</b>	513	
<b>Età</b>	36,9 ± 7,9 anni	
<b>Sesso</b>	Femmine (100%)	
<b>BMI (Kg /m<sup>2</sup>)</b>	BMI MEDIO: 23	
	<b>SOTTOPESO</b> (< 18,49)	58
	<b>NORMOPESO</b> (18,50 – 24,99)	340
	<b>SOVRAPPESO</b> (25 – 29,9)	74
	<b>OBESITÀ I GRADO</b> (30 – 34,99)	25
	<b>OBESITÀ II GRADO</b> (35 – 39,9)	8
	<b>OBESITÀ III GRADO</b> (> 40)	6
<b>Regione di residenza</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Veneto (15,2%)</li> <li>● Emilia Romagna (15%)</li> <li>● Lombardia (14,6%)</li> <li>● Toscana (8,1%)</li> <li>● Tutte le altre regioni (47,1%)</li> </ul>	
<b>Insorgenza dei sintomi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Dopo 1 anno dalla comparsa dei sintomi (14,7%)</li> <li>● Dopo 2-5 anni dalla comparsa dei sintomi (15,5%)</li> <li>● Oltre 5 anni dalla comparsa dei sintomi (54%)</li> <li>● Asintomatica, diagnosticata a seguito di altri motivi (15,9%)</li> </ul>	
<b>Intervento chirurgico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Nessun intervento (36%)</li> <li>● No, ma è in programma (4,3%)</li> <li>● Sì, una o più volte (59,7%), di cui resezioni intestinali (15,7%)</li> </ul>	

Tab. 1

## COMORBIDITÀ

Il 37,6% delle pazienti ha dichiarato di non presentare comorbidità. Delle donne che presentano comorbidità il 18,5% soffre di adenomiosi, il 6,6% di vulvodinia e il 15,2% delle pazienti esaminate presenta malattie autoimmuni (Celiachia, Tiroidite di Hashimoto, fibromialgia, psoriasi) (Fig.1).

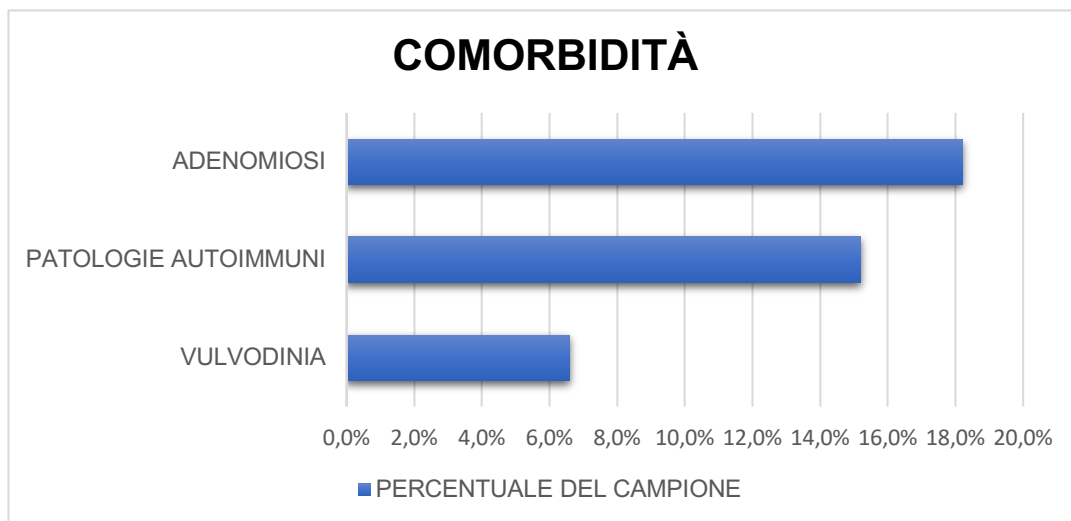


Fig. 1

## FARMACI

Il 63% delle pazienti dichiara di assumere contraccettivi orali combinati o progestinici, il principio attivo più utilizzato è il Dienogest. Inoltre l'11% combina a questi farmaci quelli per la terapia del dolore.

## SINTOMATOLOGIA

Per quanto concerne la sintomatologia generale, il 42,7% delle pazienti dichiara di avere spesso dolori pelvici, il 40,8% ne soffre occasionalmente mentre solo il 9,4% soffre di dolori pelvici solo durante il ciclo mestruale. È interessante osservare più nello specifico la sintomatologia in relazione alla presenza o meno del ciclo mestruale. Dai dati emerge come il gonfiore addominale sia la problematica prevalente, infatti il 62% donne ha indicato di soffrirne al di fuori del ciclo mestruale, percentuale che si alza al 78,7% durante il periodo del ciclo. Emerge inoltre come durante il ciclo mestruale la sintomatologia prevalente sia la diarrea, mentre in assenza del ciclo risulta più alta la percentuale di donne che soffrono di stipsi (Fig. 2).

**Confronto della sintomatologia in presenza o assenza del ciclo mestruale**

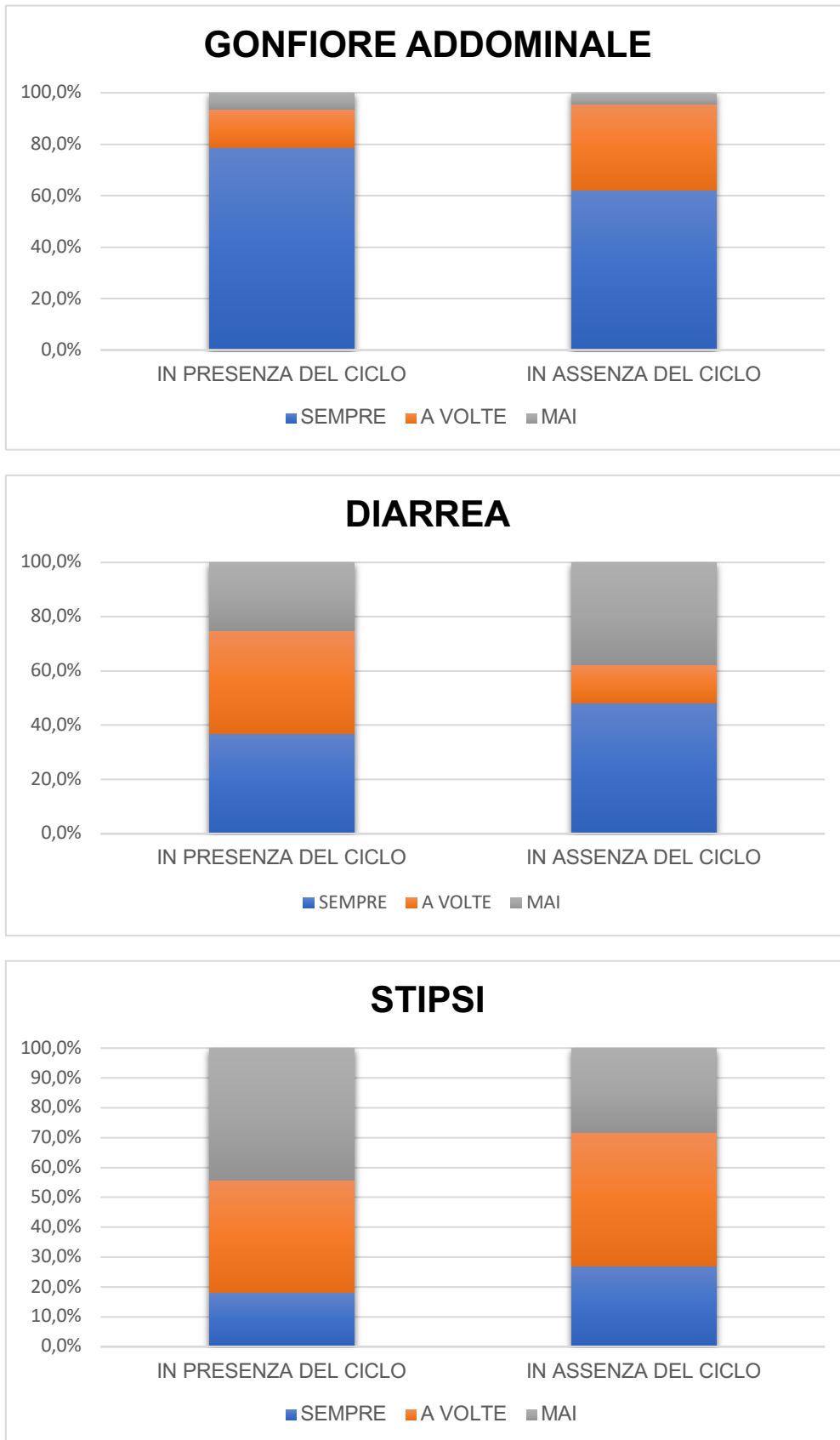


Fig. 2

## STILE DI VITA

Dall'analisi del questionario è emerso che il 70% della popolazione in esame ritiene che l'alimentazione svolga un ruolo fondamentale nella riduzione del dolore legato all'infiammazione indotta dall'endometriosi e che sia necessario il supporto di un professionista della nutrizione, mentre la restante parte ritiene che il supporto di un professionista non sia necessario o che l'alimentazione non sia importante nella gestione dell'endometriosi. Nonostante questo, più della metà delle donne intervistate non sta seguendo una dieta specifica per ridurre i sintomi dell'endometriosi e solo il 28,7% è attualmente seguito da uno specialista della nutrizione. Per ciò che riguarda l'attività fisica il 41,8 % delle pazienti svolge un'attività fisica leggera o non ne svolge affatto a causa dei dolori provocati dall'endometriosi. Questo è un dato certamente rilevante ai fini del miglioramento della qualità di vita delle pazienti.

## ALIMENTAZIONE

È stato osservato che il 51% del campione segue una dieta mediterranea o onnivora, l'8,4% è vegetariano o vegano mentre il circa il 18,6% segue diete alternative (chetogenica, low-FODMAP, low-Carb) (Fig.3).

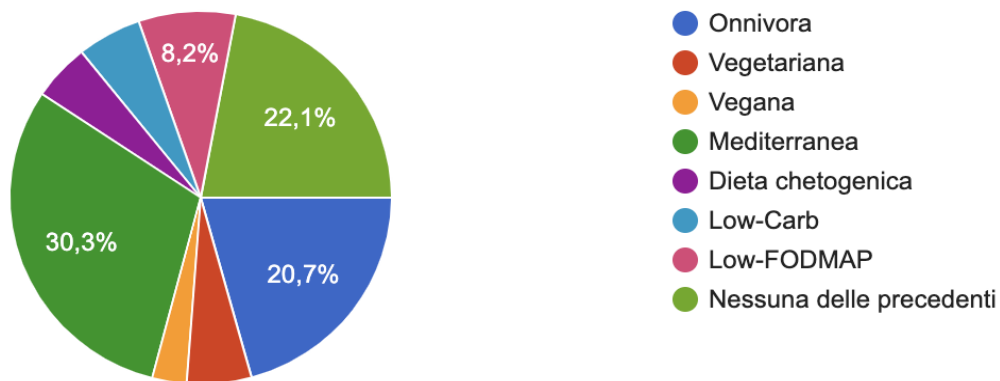


Fig.3

Dall'analisi delle abitudini alimentari è emerso che il 33% delle donne esaminate consuma carne rossa più di due volte a settimana e la percentuale è simile per il consumo di carne trasformata. Solo il 21% consuma pesce più di tre volte a settimana e il 78% consuma legumi meno di due volte a settimana. Il consumo di latticini freschi e stagionati è simile ed è rappresentato da circa un 30% di donne che ne consuma più di tre volte a settimana. Chi

sceglie uova più di due volte a settimana rappresenta il 68% della popolazione esaminata. In merito al consumo di cereali si registra una percentuale simile nella scelta di prodotti integrali e non, mentre una percentuale maggiore del campione sceglie di consumare cereali in chicco naturalmente privi di glutine (30%) rispetto a cereali in chicco contenenti glutine (18%). I prodotti formulati industrialmente per la celiachia sono invece scelti solo dall'11% della popolazione. La maggior parte del campione (94%) consuma fast food al massimo qualche volta al mese, solo il 17% consuma dolci più di tre volte a settimana e soltanto un 4,8% consuma alcolici più di tre volte a settimana. Il 70% delle donne esaminate utilizza olio Extravergine di Oliva tutti i giorni e il 39% consuma frutta secca più di tre volte a settimana (Fig.4).

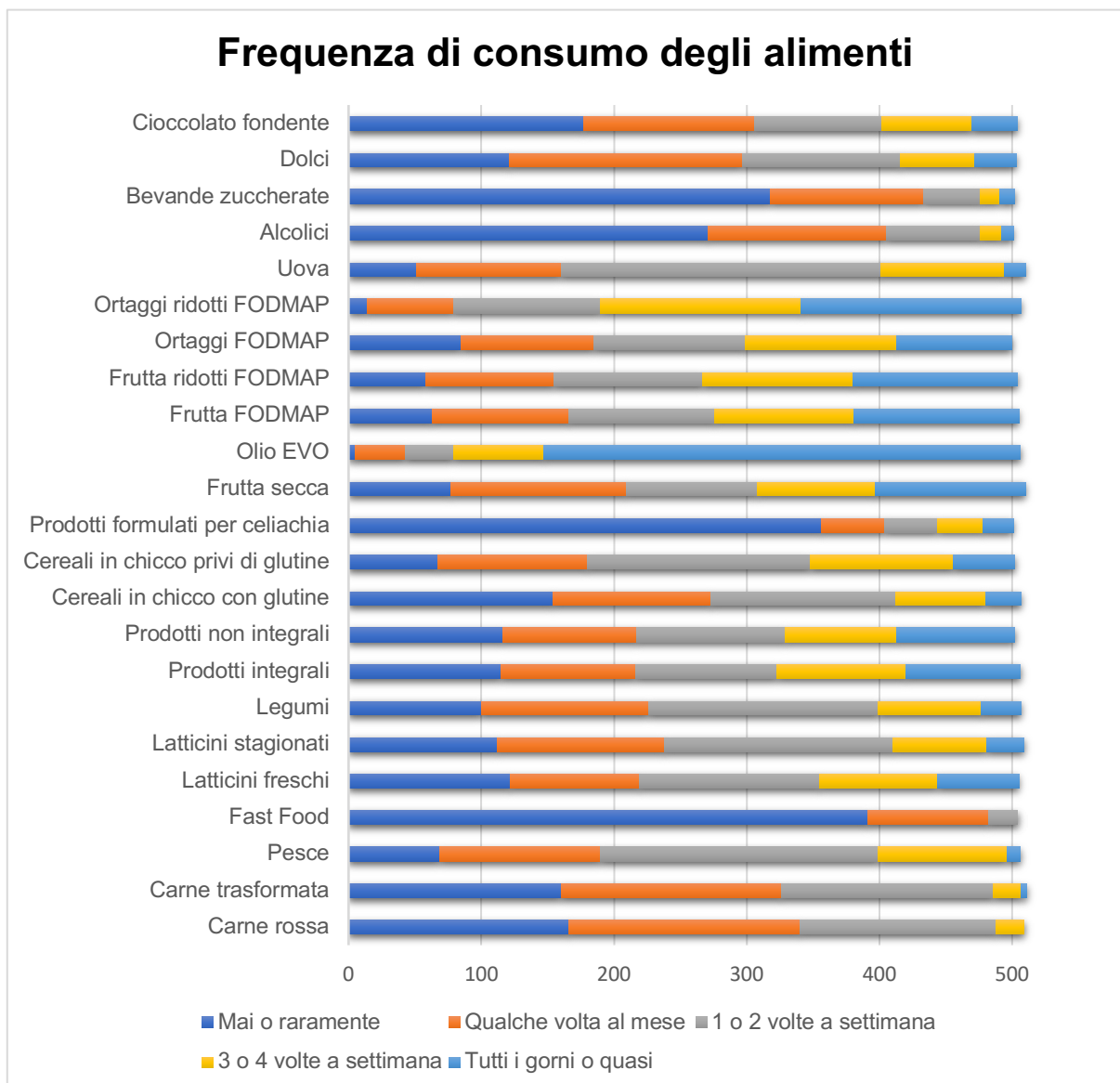


Fig. 4



In riferimento ai dati che riguardano la sintomatologia provocata dal consumo di determinati alimenti, è emerso che quelli che causano dolore più frequentemente sono, in ordine: latticini freschi, fast food, alcolici, dolci e legumi (Fig. 5)

Al contrario, gli alimenti che provocano meno dolore dopo il consumo sono: olio extravergine di oliva, pesce, frutta secca, cereali in chicco naturalmente privi di glutine e uova (Fig 5).

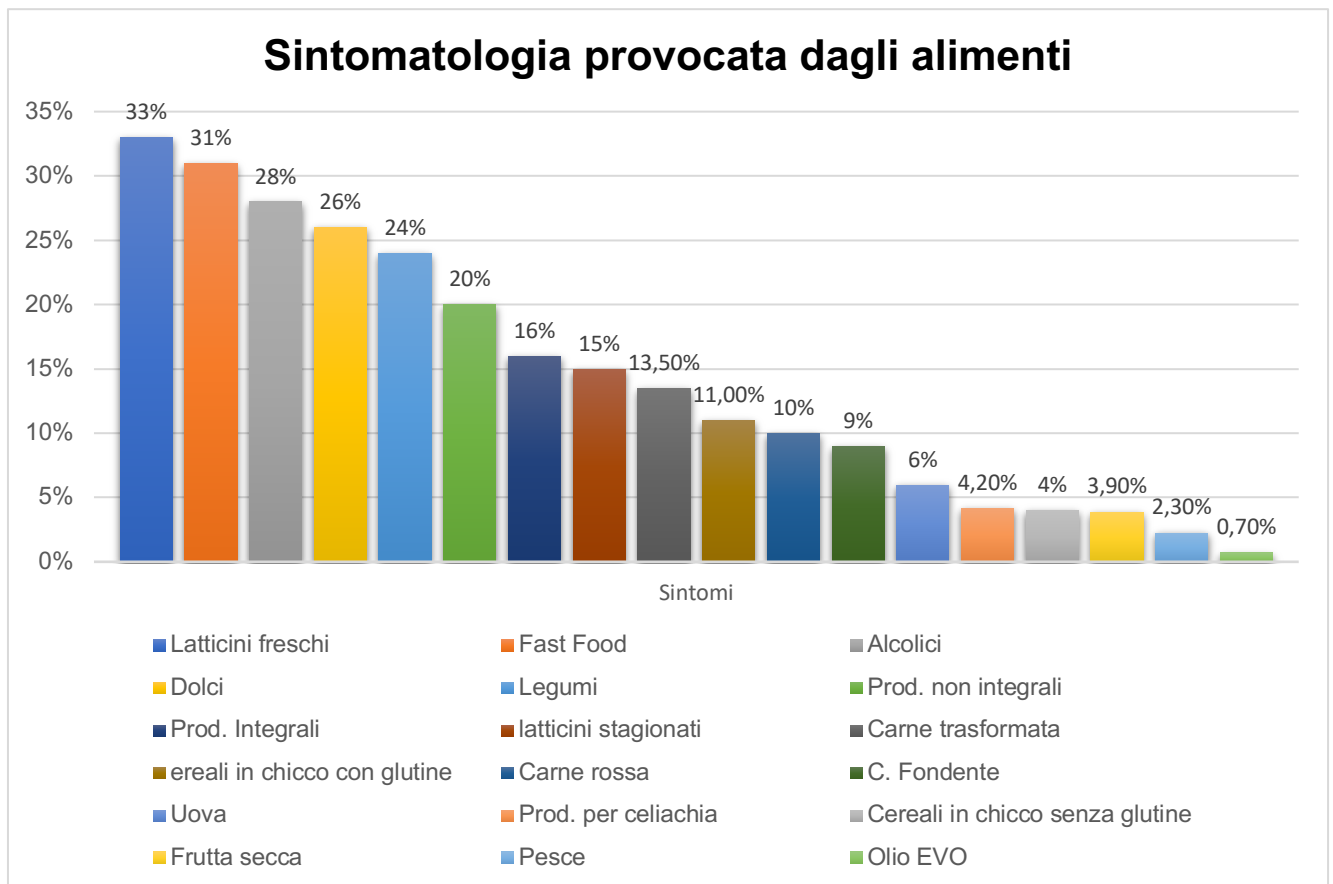


Fig. 5

Analizzando più nello specifico i dati che riguardano il consumo di frutta e ortaggi ad alto e basso contenuto di FODMAP, si evince che gli ortaggi con un più alto contenuto di questi zuccheri fermentabili provocano una sintomatologia maggiore di quelli a minor contenuto. In riferimento alla frutta invece, possiamo osservare una più alta percentuale di assenza di sintomi consumando frutta a basso contenuto di FODMAP ma una percentuale simile per quanto riguarda la sintomatologia provocata. Nel grafico sono state eliminate le percentuali di chi dichiara di avere sintomi “a volte” in quanto può essere influenzato da altri fattori (Fig. 6).

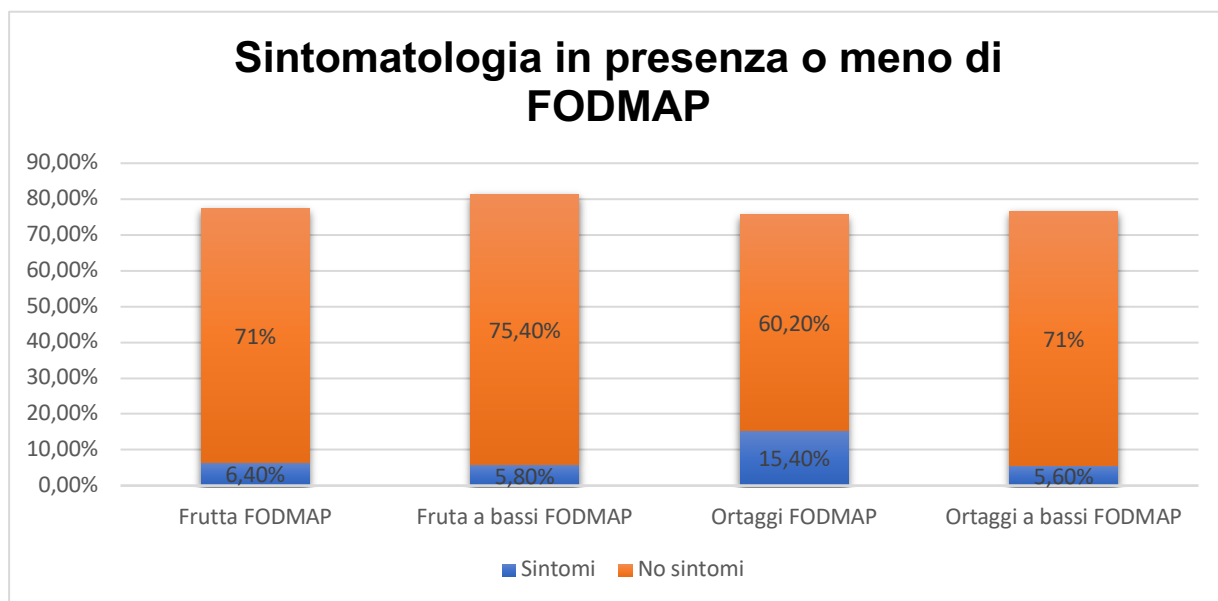


Fig.6

## INTEGRATORI

Al momento dell'indagine, il 54,4% delle pazienti assumeva integratori. Nel grafico sono rappresentati gli integratori maggiormente utilizzati dal campione (Fig. 7).

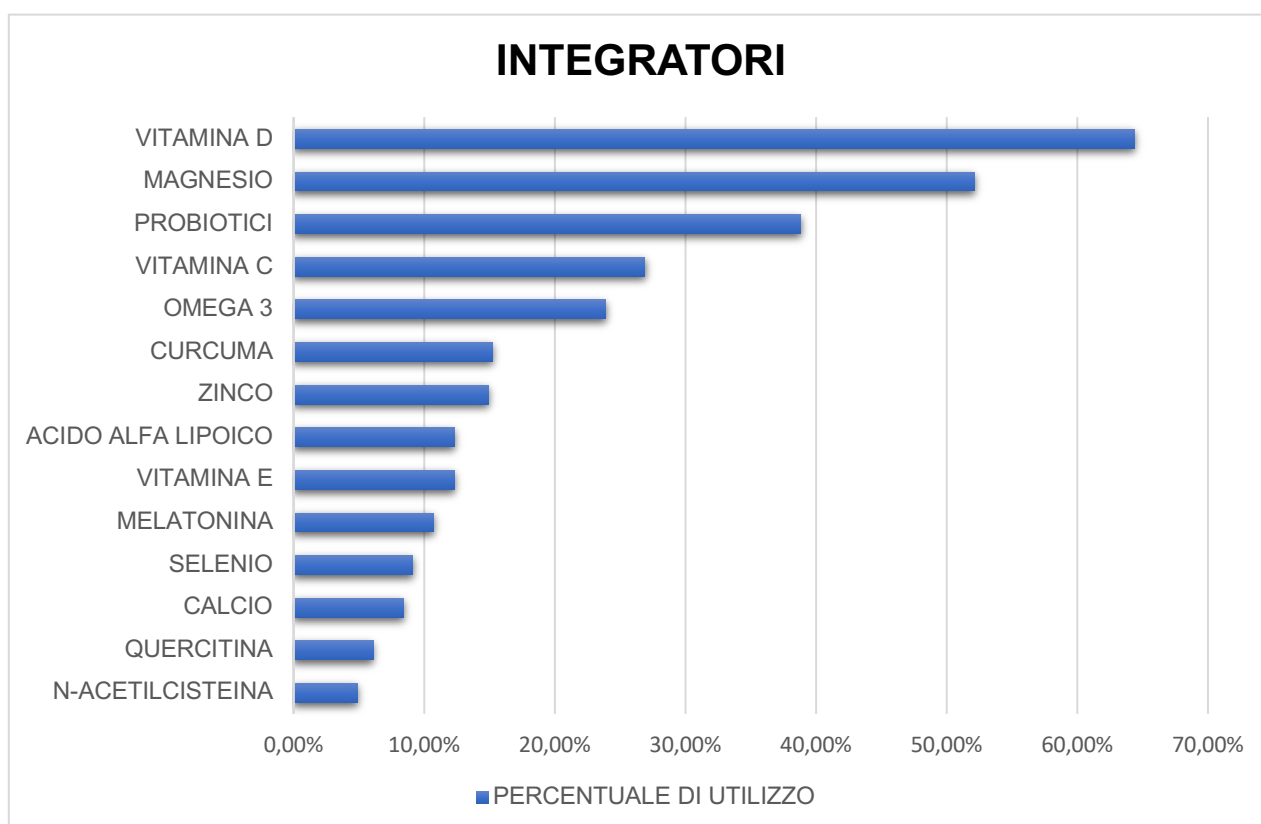


Fig. 7

Come si deduce dal grafico, la vitamina D è il supplemento alimentare più utilizzato con una percentuale del 64,4%. A seguire il 52,1% utilizza magnesio e il 38,8% delle partecipanti utilizza probiotici. Il 20-30% delle intervistate utilizza anche Vitamina C e Omega 3. Vengono inoltre utilizzati, da una percentuale minore del campione in esame, diversi minerali (zinco, selenio, calcio) e antiossidanti (curcuma, vitamina E, quercitina, N-acetilcisteina). Non citati nel grafico, in quanto meno rappresentati, sono presenti nelle scelte delle pazienti alcuni integratori specifici per l'endometriosi che contengono i componenti sopracitati.

## DISCUSSIONE

È ormai noto come lo stile di vita possa influenzare la salute della singola persona, questo studio si propone di analizzare l'impatto dell'alimentazione e degli integratori sulla qualità di vita percepita da una popolazione di donne italiane affette da endometriosi. I risultati ottenuti nel presente studio supportano la difficoltà di effettuare una diagnosi precoce a causa delle comorbidità e dei sintomi aspecifici. È emerso infatti che oltre la metà delle pazienti ha ricevuto diagnosi di endometriosi oltre 5 anni dall'insorgenza dei sintomi. Mentre le comorbidità prevalenti sono risultate essere adenomiosi e vulvodinia. Da evidenziare inoltre la presenza, nel 15,2% delle pazienti esaminate, di malattie autoimmuni. A supporto di ciò, in letteratura sono stati riscontrati elevati livelli di comorbidità per ciò che riguarda le patologie autoimmuni (lupus, artrite reumatoide, sindrome di Sjogren, T. Hashimoto) e atopiche (allergie, asma, eczema) nelle donne colpite da endometriosi (63). La terapia farmacologica più utilizzata sono i contraccettivi combinati o progestinici ed è mirata all'ottenimento di una condizione di amenorrea e alla soppressione dell'attività ovulatoria. Spesso viene associata una terapia del dolore. Nel 60% dei casi è stato effettuato un trattamento chirurgico di escissione e in alcuni casi anche resezioni intestinali. I principali sintomi dell'endometriosi sono caratterizzati da dolori molto intensi durante il periodo mestruale e premestruale (dismenorrea) e nel periodo dell'ovulazione, insieme a dolori pelvici cronici, dolore nei rapporti sessuali, stanchezza fisica cronica, disbiosi intestinale, SIBO e IBS. In una bassa percentuale dei casi l'endometriosi è risultata asintomatica. Analizzando i dati in merito alla sintomatologia relazionata alla presenza o meno del ciclo mestruale, le pazienti hanno indicato il gonfiore addominale come la problematica prevalente in entrambe le condizioni. Durante il ciclo mestruale la sintomatologia prevalente è risultata la diarrea, mentre in assenza del ciclo risulta più alta la percentuale di donne che soffrono di stipsi. Questi sintomi potrebbero essere influenzati anche dalla possibile presenza di SIBO. Uno studio prospettico ha rilevato che su 50 donne affette da endometriosi, 40 sono risultate positive alla SIBO mostrando una crescita eccessiva di batteri (64). Per ciò che riguarda l'attività fisica è presente un'elevata percentuale di pazienti che svolge un'attività fisica leggera o non ne svolge affatto a causa dei dolori provocati dall'endometriosi. Questo dato mette in luce un ulteriore aspetto limitante sulla qualità di vita delle pazienti che soffrono di questa patologia. I sintomi della malattia sono così costanti, anche se variabili, da diventare parte della vita della paziente. È difficile determinare se lo

stile di vita sia una delle cause del dolore o se il dolore determini lo stile di vita. È probabile che si tratti di un circolo vizioso. Pertanto è fondamentale conoscere tutti i fattori che possono bloccare questo ciclo ed è necessaria una corretta e continua informazione sull'attività fisica e sull'alimentazione. Dall'analisi del questionario è emerso che il 70% della popolazione in esame ritiene che l'alimentazione svolga un ruolo fondamentale nella riduzione del dolore legato all'infiammazione indotta dall'endometriosi, nonostante ciò, più della metà delle donne intervistate non sta seguendo una dieta specifica per ridurre i sintomi dell'endometriosi. Probabilmente le donne a cui è stata diagnosticata da più tempo potrebbero considerarsi più informate sull'endometriosi e potrebbero non cercare informazioni o averne meno bisogno. Ciò può far sì che non ricevano informazioni sugli interventi dietetici.

Dall'analisi delle abitudini alimentari, basata sulla percezione delle donne partecipanti allo studio, sono stati identificati molti alimenti come causa di aumento del dolore. Quelli di maggior rilevanza riferiti dalle pazienti sono stati: latticini freschi, fast food, alcolici, dolci e legumi. Questi dati sono coerenti con l'analisi del consumo delle frequenze dalla quale è emerso che fast food, dolci e alcolici vengono consumati solo occasionalmente mentre latticini freschi e legumi meno di 2 volte a settimana. Questo è probabilmente dovuto a una strategia di autogestione della malattia che prevede semplicemente l'eliminazione di alimenti che provocano dolore senza consultare un professionista della nutrizione. A causa della gravità di questa malattia e dell'attuale mancanza di trattamenti curativi, è comprensibile che le pazienti applichino strategie di autogestione. Questo è stato osservato anche nell'indagine di Armor et al. (2019), in cui il 76% delle pazienti australiane con endometriosi ha applicato strategie di autogestione, di cui il 44% mediante scelte dietetiche.

Al contrario, le pazienti hanno riferito di percepire meno dolore dopo il consumo di olio extravergine di oliva, pesce, frutta secca, cereali in chicco naturalmente privi di glutine e uova. Il consumo di olio extravergine di oliva risultato dal questionario è in effetti coerente, dal momento che la maggior parte delle donne esaminate lo utilizza tutti i giorni ed è coerente anche la frequenza di consumo di frutta secca e uova. Mentre il consumo di pesce, nonostante sia il secondo alimento segnalato tra quelli che provocano meno sintomi, viene consumato meno di due volte a settimana da circa l'80% della popolazione esaminata.

Le carni rosse e trasformate vengono consumate meno probabilmente perché diversi studi scientifici hanno dimostrato correlazioni significative tra il consumo di carne rossa (sia non trasformata che trasformata) e il rischio di sviluppare endometriosi. Il Nurses' Health Study II ha dimostrato che le donne che consumavano più di due porzioni di carne rossa al giorno avevano un rischio maggiore di endometriosi del 56%, rispetto a quelle che consumavano meno di una porzione di carne rossa alla settimana (65). Altri studi hanno invece riportato come la qualità e la quantità dei grassi sembrano essere fattori modulanti per l'endometriosi. Uno studio prospettico del 2010 ha rilevato che l'assunzione di acido palmitico (un acido grasso saturo derivato principalmente da carne e latticini) e di grassi trans era associato ad un aumento del rischio di endometriosi, mentre il consumo totale di grassi non conferiva lo stesso rischio (66). Al contrario, alcuni grassi possono svolgere un ruolo protettivo. Uno studio del 2010 condotto su 70.709 donne in premenopausa ha riferito che coloro che consumavano più acidi grassi omega-3 avevano meno probabilità di ricevere una diagnosi di endometriosi, rispetto a quelle con il consumo di omega-3 più basso (66). I risultati di questi studi sono in effetti coerenti con i risultati ottenuti in merito alla frequenza di consumo di carne rossa, latticini e pesce dichiarati dalle pazienti e al dolore provocato dagli stessi.

Da un approfondimento dei dati si osserva che le pazienti segnalano una sintomatologia maggiore dopo il consumo di ortaggi con un più alto contenuto di FODMAP e una più alta percentuale di assenza di sintomi consumando frutta a basso contenuto di questi zuccheri fermentabili. Questo risultato è probabilmente influenzato dal rischio due volte superiore di IBS per donne endometriosiche rispetto a donne senza patologia come evidenzia una meta-analisi che mette in relazione endometriosi e sindrome del colon irritabile (67). Si sottolinea che la loro associazione può non essere solo un fenomeno epidemiologico, ma la manifestazione di una correlazione fisiopatologica, che probabilmente genera un fenomeno di promozione reciproca. In particolare, entrambe le entità cliniche condividono la presenza di uno stato infiammatorio cronico di basso grado alla base della persistenza della malattia.

Il consumo di cereali contenenti glutine è risultato minore rispetto a quelli che ne sono privi. È stata in effetti segnalata una sintomatologia percepita maggiore nei confronti dei cereali in chicco contenenti glutine. Alcuni studi in letteratura hanno riportato una riduzione dei sintomi dolorosi dell'endometriosi dopo 12 mesi di dieta priva di glutine (68, 69). L'efficacia di tale dieta può essere spiegata dal fatto di provocare un effetto antinfiammatorio, antiossidante e antiestrogenico. Ciò si ottiene soprattutto eliminando glutine, latticini o soia,

nonché aggiungendo verdure, in quanto questi fattori sono legati a una diminuzione dei sintomi dolorosi legati all'endometriosi (70).

Come in molte malattie e condizioni, anche nell'endometriosi sono stati dimostrati gli effetti positivi degli integratori alimentari. Alcuni tipi di integratori possono essere somministrati come trattamento complementare per i sintomi e alcuni sono utili nel prevenire la malattia.

Dai risultati di questo studio si evince come la Vitamina D sia l'integratore più utilizzato seguito dal magnesio, dai probiotici e da diversi antiossidanti.

Da un'attenta revisione della letteratura (71), possiamo riferire che livelli più bassi di vitamina D, zinco e vitamina E comportano un rischio maggiore di endometriosi. Mentre magnesio, curcumina e resveratrolo si sono rivelati utili negli studi sugli animali grazie ai loro effetti antiangiogenici. Gli omega 3 e l'acido alfa-lipoico hanno migliorato il dolore associato all'endometriosi negli studi sull'uomo. Inoltre l'integrazione di curcumina, omega 3, NAC (N-Acetilcisteina) e vitamina C ha ridotto la dimensione della lesione endometriosica negli studi sugli animali e sull'uomo. Infine, solo negli studi sugli animali è stato scoperto che la curcumina, gli omega 3 e la NAC prevengono la patogenesi o la recidiva della malattia. È importante notare che gli studi su questo tema spesso presentano limitazioni. Inoltre, si dovrebbe tenere presente che le risorse alimentari e le formule farmacologiche degli integratori possono avere meccanismi d'azione diversi e che non esiste consenso sulle linee guida di dosaggio e raccomandazione.

Per quanto concerne l'utilizzo di probiotici, la loro funzione è evidentemente associata alle problematiche intestinali. La disbiosi nell'intestino e nel tratto riproduttivo femminile interrompe la normale funzione immunitaria, portando a risposte infiammatorie e aumentando le citochine proinfiammatorie. Questa disregolazione immunitaria può progredire in uno stato cronico di infiammazione, creando un ambiente ideale favorevole all'aumento dell'adesione e dell'angiogenesi, che può guidare il circolo vizioso dell'insorgenza e della progressione dell'endometriosi. In generale, il microbiota endometriosico è associato a una diminuzione dei lattobacilli e a un'elevata abbondanza di specie potenzialmente patogene. Tuttavia, sono ancora necessarie ricerche approfondite per chiarire i meccanismi alla base della relazione microbiota-endometriosi (72).

## CONCLUSIONI

Il presente lavoro è uno studio osservazionale che ha valutato l'impatto dell'alimentazione e dell'utilizzo di supplementi alimentari sulla qualità di vita percepita da un gruppo di donne italiane affette da endometriosi. Abbiamo osservato che sono diversi gli alimenti identificati dalle pazienti come causa di aumento del dolore e che l'attività fisica è limitata dal dolore stesso. È pertanto fondamentale effettuare un piano alimentare specifico nel singolo soggetto e anche in relazione al ciclo mestruale.

I risultati suggeriscono che le donne con endometriosi sentono il bisogno di adattare la loro dieta per sopprimere il dolore correlato alla patologia e ritengono che l'alimentazione abbia un effetto positivo sui loro sintomi.

Sulla base della percezione delle pazienti in esame, cambiamenti dietetici specifici come la riduzione di latticini freschi, fast food, alcolici, dolci, legumi e glutine sembrano essere fattori che riducono i sintomi del dolore dell'endometriosi. Anche frutta e ortaggi a basso contenuto di FODMAP sembrano essere, secondo le impressioni delle pazienti, scelte migliori per ridurre il dolore. Tuttavia nessuna alimentazione specifica è stata associata ad una QoL più elevata. Questo indica che, ad oggi, non è noto quale intervento dietetico possa avere un effetto positivo sul dolore correlato all'endometriosi. Pertanto, attualmente, non è possibile raccomandare alle pazienti una dieta specifica per l'endometriosi per alleviare i loro sintomi. Sono necessarie ulteriori ricerche per aumentare la nostra conoscenza sui meccanismi alla base delle influenze nutrizionali sui sintomi correlati all'endometriosi. La ricerca futura dovrebbe concentrarsi sull'ampliamento delle conoscenze sugli interventi dietetici applicati frequentemente come la dieta per l'endometriosi e la dieta a basso contenuto di FODMAP. Infine, è importante sviluppare una linea guida per quanto riguarda gli interventi dietetici, in modo che possano essere applicati nel modo più omogeneo possibile in futuro.



## BIBLIOGRAFIA

1. Dunselman, GA, Vermeulen, N, Becker, C, Calhaz-Jorge, C, D'Hooghe, T, De Bie, B, Heikinheimo, O, Horne, AW, Kiesel, L, Nap, A, et al., 2014. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 3, 400–412.
2. Zondervan, KT, Becker, CM, Missmer, SA, 2020. Endometriosis. *N Engl J Med* 13, 1244–1256.
3. Moore, JS, Gibson, PR, Perry, RE, Burgell, RE, 2017. Endometriosis in patients with irritable bowel syndrome: specific symptomatic and demographic profile, and response to the low FODMAP diet. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2, 201–205.
4. De Graaff, AA, D'Hooghe, TM, Dunselman, GA, Dirksen, CD, Hummelshoj, L, Consortium, WE, Simoens, S, 2013. The significant effect of endometriosis on physical, mental and social wellbeing: results from an international cross-sectional survey. *Hum Reprod* 10, 2677–2685.
5. Jones, G, Jenkinson, C, Kennedy, S., 2004. The impact of endometriosis upon quality of life: a qualitative analysis. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2, 123–133.
6. Becker, CM, Bokor, A, Heikinheimo, O, Horne, A, Jansen, F, Kiesel, L, King, K, Kvaskoff, M, Nap, A, Petersen, K, Saridogan, E, Tomassetti, C, van Hanegem, N, Vulliemoz, N, Vermeulen, N, ESHRE Endometriosis Guideline Group, 2022. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open* 2022, hoac009.
7. Armour, M, Sinclair, J, Chalmers, KJ, Smith, CA, 2019. Self-management strategies amongst Australian women with endometriosis: a national online survey. *BMC Complement Altern Med* 1, 17.
8. Huijs, E, Nap, A., 2020. The effects of nutrients on symptoms in women with endometriosis: a systematic review. *Reprod Biomed Online* 2, 317– 328.
9. Nirgianakis, K., Egger, K., Kalaitzopoulos, D.R., Lanz, S., Bally, L., Mueller, M.D. Effectiveness of Dietary Interventions in the Treatment.

10. Parazzini, F., Viganò, P., Candiani, M., Fedele, L. Diet and endometriosis risk: a literature review. *Reproductive Biomedicine Online* 2013; 26: 323–336.
11. Yalcin Bahat, P, Ayhan, I, Ureyen Ozdemir, E, Inceboz, U, Oral, E, 2022. Dietary supplements for treatment of endometriosis: a review. *Acta Biomed* 1, e2022159.
12. Marziali, M, Venza, M, Lazzaro, S, Lazzaro, A, Micossi, C, Stolfi, VM., 2012. Gluten-free diet: a new strategy for management of painful endometriosis related symptoms? *Minerva Chir* 6, 499–504.
13. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet*. 2004 Nov 13-19;364(9447):1789-99..
14. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril*. 1997 Oct;68(4):585-96.
15. Farland LV, Shah DK, Kvaskoff M, Zondervan K, Missmer SA. Epidemiological and clinical risk factors for endometriosis. In: D'Hooghe T, editor. *Biomarkers for endometriosis*. Springer Science; NYC: 2015.
16. Berkley KJ, Rapkin AJ, Papka RE. The pains of endometriosis. *Science*. 2005 Jun 10;308(5728):1587-9.
17. Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2009 Jan 15;360(3):268-79.
18. Sampson JA. Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation. *Am J Pathol*. 1927 Mar;3(2):93-110.
19. Carter JE. Combined hysteroscopic and laparoscopic findings in patients with chronic pelvic pain. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 1994 Nov;2(1):43-7.
20. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, d'Hooghe T, de Cicco Nardone F, de Cicco Nardone C, Jenkinson C, Kennedy SH, Zondervan KT; World Endometriosis Research Foundation Global Study of Women's Health consortium. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril*. 2011 Aug;96(2):366-373.e8.

21. Greene R, Stratton P, Cleary SD, Ballweg ML, Sinaii N. Diagnostic experience among 4,334 women reporting surgically diagnosed endometriosis. *Fertil Steril*. 2009 Jan;91(1):32-9.
22. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, Hummelshoj L, Prentice A, Saridogan E. ESHRE Special Interest Group for Endometriosis and Endometrium Guideline Development Group. Linee guida ESHRE per la diagnosi e il trattamento dell'endometriosi. *Riproduzione ronzio*. 2005; 20 (10): 2698–704.
23. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, Heikinheimo O, Horne AW, Kiesel L, Nap A, Prentice A, Saridogan E, Soriano D, Nelen W. European Linee guida ESHRE della Society of Human Reproduction and Embryology: gestione delle donne con endometriosi. *Riproduzione ronzio*. 2014; 29 (3): 400–12.
24. Practice bulletin no. 114: management of endometriosis. *Obstet Gynecol*. 2010;116(1):223–36. [10.1097/AOG.0b013e3181e8b073](https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181e8b073).
25. Becker CM, Gattrell WT, Gude K, Singh SS. Reevaluating response and failure of medical treatment of endometriosis: a systematic review. *Fertil Steril*. 2017;108(1):125–136. doi: [10.1016/j.fertnstert.2017.05.004](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.05.004).
26. Marcoux S, Maheux R, Bérubé S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *N Engl J Med*. 1997;337(4):217–222. doi: [10.1056/nejm199707243370401](https://doi.org/10.1056/nejm199707243370401).
27. Duffy JM, Arambage K, Correa FJ, Olive D, Farquhar C, Garry R, et al. Laparoscopic surgery for endometriosis. The Cochrane database of systematic reviews. 2014;(4):Cd011031. [10.1002/14651858.CD011031.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011031.pub2).
28. Cea Soriano L, Lopez-Garcia E, Schulze-Rath R, Garcia Rodriguez LA. Incidence, treatment and recurrence of endometriosis in a UK-based population analysis using data from The Health Improvement Network and the Hospital Episode Statistics database. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2017;22(5):334–343. doi: [10.1080/13625187.2017.1374362](https://doi.org/10.1080/13625187.2017.1374362).

29. Nirgianakis K, McKinnon B, Imboden S, Knabben L, Gloor B, Mueller MD. Laparoscopic management of bowel endometriosis: resection margins as a predictor of recurrence. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014;93(12):1262–1267. doi: 10.1111/aogs.12490.
30. Hemmert R, Schliep KC, Willis S, et al.. Modifiable lifestyle factors and risk for incident endometriosis. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2019; 33: 19-25.
31. Parazzini F, Esposito G, Tozzi L, et al.. Epidemiology of endometriosis and its comorbidities. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; 209: 3-7.
32. Jurkiewicz-Przondziona J, Lemm M, Kwiatkowska-Pamuła A, et al.. Influence of diet on the risk of developing endometriosis. *Ginekol Pol* 2017; 88: 96-102.
33. Savaris AL, do Amaral VF. Nutrient intake, anthropometric data and correlations with the systemic antioxidant capacity of women with pelvic endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 158: 314-318.
34. Trabert B, Peters U, De Roos AJ, et al.. Diet and risk of endometriosis in a population-based case-control study. *Br J Nutr* 2011; 105: 459-467.
35. Demézio da Silva CV, Felipe VL, Shivappa N, et al.. Dietary Inflammatory Index score and risk of developing endometriosis: a case-control study. *J Endometr Pelvic Pain Disord* 2021; 13: 32-39.
36. Yamamoto A, Harris HR, Vitonis AF, et al.. A prospective cohort study of meat and fish consumption and endometriosis risk. *Am J Obstet Gynecol.* 2018; 219: 178.e1-178.e10.
37. Rizzo G, Laganà AS. The Link between homocysteine and omega-3 polyunsaturated fatty acid: critical appraisal and future directions. *Biomolecules* 2020; 10: 219.
38. Butticè S, Laganà AS, Barresi V, et al.. Lumbar ureteral stenosis due to endometriosis: our experience and review of the literature. *Case Rep Urol* 2013; 2013: 812475.
39. Rizzo G, Laganà AS, Rapisarda AM, et al.. Vitamin B12 among vegetarians: status, assessment and supplementation. *Nutrients* 2016; 8: 767.

40. Giampaolino P, Della Corte L, Foreste V, Bifulco G. Is there a relationship between vitamin d and endometriosis? An overview of the literature. *Curr Pharm Des* 2019; 25: 2421-2427.
41. Colonese F, Laganà AS, Colonese E, et al.. The pleiotropic effects of vitamin D in gynaecological and obstetric diseases: an overview on a hot topic. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 986281.
42. Nodler JL, Divasta AD, Vitonis AF, et al.. Supplementation with vitamin D or  $\omega$ -3 fatty acids in adolescent girls and young women with endometriosis (SAGE): a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2020; 112: 229-236.
43. Maniglio P, Ricciardi E, Laganà AS, Triolo O, Caserta D. Epigenetic modifications of primordial reproductive tract: a common etiologic pathway for Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser Syndrome and endometriosis? *Med Hypotheses* 2016; 90: 4-5.
44. Wu CY, Chang WP, Chang YH, et al.. The risk of irritable bowel syndrome in patients with endometriosis during a 5-year follow-up: a nationwide population-based cohort study. *Int J Colorectal Dis* 2015; 30: 907-912.
45. Moore JS, Gibson PR, Perry RE, et al.. Endometriosis in patients with irritable bowel syndrome: Specific symptomatic and demographic profile, and response to the low FODMAP diet. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2017; 57: 201-205.
46. Trott N, Aziz I, Rej A, et al.. How Patients with IBS use low FODMAP dietary information provided by general practitioners and gastroenterologists: a qualitative study. *Nutrients* 2019; 11.
47. Chiaffarino F, Cipriani S, Ricci E, et al.. Endometriosis and irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2021; 303: 17-25.
48. Schink M, Konturek PC, Herbert S, et al.. Different nutrient intake and prevalence of gastrointestinal comorbidities in women with endometriosis. *J Physiol Pharmacol*. 2019. Apr;70(2).
49. Schomacker ML, Hansen KE, Ramlau-Hansen CH, et al.. Is endometriosis associated with irritable bowel syndrome? A cross-sectional study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018; 231: 65-69.

50. Lee CE, Yong PJ, Williams C, et al.. Factors associated with severity of irritable bowel syndrome symptoms in patients with endometriosis. *J Obstet Gynaecol Can* 2018; 40: 158-164.
51. Parazzini F, Viganò P, Candiani M, Fedele L. Diet and endometriosis risk: a literature review. *Reprod Biomed Online* 2013; 26: 323-336.
52. Della Corte L, Noventa M, Ciebiera M, et al.. Phytotherapy in endometriosis: an up-to-date review. *J Complement Integr Med* 2020; 17.
53. Liu J, Yuan F, Gao J, et al.. Oral isoflavone supplementation on endometrial thickness: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Oncotarget* 2016; 7: 17369-17379.
54. Chandrareddy A, Muneyyirci-Delale O, McFarlane SI, et al.. Adverse effects of phytoestrogens on reproductive health: a report of three cases. *Complement Ther Clin Pract* 2008; 14: 132-135.
55. Santoro L, Campo S, D'Onofrio F, et al.. Looking for celiac disease in Italian women with endometriosis: a case control study. *BioMed Res Int* 2014; 2014: 236821.
56. Caserta D, Matteucci E, Ralli E, et al.. Celiac disease and endometriosis: an insidious and worrisome association hard to diagnose: a case report. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2014; 41: 346-348.
57. Marziali M, Venza M, Lazzaro S, et al.. Gluten-free diet: a new strategy for management of painful endometriosis related symptoms? *Minerva Chir* 2012; 67: 499-504.
58. Bedaiwy MA, Falcone T, Sharma RK, et al.. Prediction of endometriosis with serum and peritoneal fluid markers: a prospective controlled trial. *Hum Reprod Oxf Engl* 2002; 17: 426-431.
59. Mier-Cabrera J, Aburto-Soto T, Burrola-Méndez S, et al.. Women with endometriosis improved their peripheral antioxidant markers after the application of a high antioxidant diet. *Reprod Biol Endocrinol RBE* 2009; 7: 54.

60. Heard ME, Melnyk SB, Simmen FA, et al.. High-Fat diet promotion of endometriosis in an immunocompetent mouse model is associated with altered peripheral and ectopic lesion redox and inflammatory status. *Endocrinology* 2016; 157: 2870-2882.
61. Della Corte L, Di Filippo C, Gabrielli O, et al.. The burden of endometriosis on women's lifespan: a narrative overview on quality of life and psychosocial wellbeing. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17: 4683
62. Shigeski N, Kvaskoff M, Kirtley S, Feng Q, Fang H, Knight JC, Missmer SA, Rahmioglu N, Zondervan KT, Becker CM. The association between endometriosis and autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019 Jul 1;25(4):486-503.
63. Mathias JR, Franklin R, Quast DC, Fraga N, Loftin CA, Yates L, Harrison V. Relation of endometriosis and neuromuscular disease of the gastrointestinal tract: new insights. *Fertil Steril*. 1998 Jul;70(1):81-8.
64. Yamamoto A, Harris HR, Vitonis AF, Chavarro JE, Missmer SA. A prospective cohort study of meat and fish consumption and endometriosis risk. *Am J Obstet Gynecol*. (2018) 219:178.e1–10. 10.1016/j.ajog.2018.05.034
65. Missmer SA, Chavarro JE, Malspeis S, Bertone-Johnson ER, Hornstein MD, Spiegelman D, et al.. A prospective study of dietary fat consumption and endometriosis risk. *Hum Reprod*. (2010) 25:1528–35. 10.1093/humrep/deq044
66. Chiaffarino F, Cipriani S, Ricci E, Mauri PA, Esposito G, Barretta M, Vercellini P, Parazzini F. Endometriosis and irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2021 Jan;303(1):17-25.
67. Marziali M, Venza M, Lazzaro S, Lazzaro A, Micossi C, Stolfi VM. Gluten-free diet: a new strategy for management of painful endometriosis related symptoms? *Minerva Chir*. 2012 Dec;67(6):499-504.
68. Krabbenborg I, de Roos N, van der Grinten P, Nap A. Diet quality and perceived effects of dietary changes in Dutch endometriosis patients: an observational study. *Reprod Biomed Online*. 2021 Nov;43(5):952-961.

69. Huijs E, Nap A. The effects of nutrients on symptoms in women with endometriosis: a systematic review. *Reprod Biomed Online*. 2020 Aug;41(2):317-328.
70. Yalçın Bahat P, Ayhan I, Üreyen Özdemir E, İnceboz Ü, Oral E. Dietary supplements for treatment of endometriosis: A review. *Acta Biomed*. 2022 Mar 14;93(1):e2022159.
71. Jiang I, Yong PJ, Allaire C, Bedaiwy MA. Intricate Connections between the Microbiota and Endometriosis. *Int J Mol Sci*. 2021 May 26;22(11):5644.