

Dolore pelvico cronico e nutraceutica

Modulazione di infiammazione , stress ossidativo e neuroinfiammazione

Anna Biasioli

Sc Ginecologia e Ostetricia

Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale- Udine

Università Degli Studi Di Udine



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI UDINE**

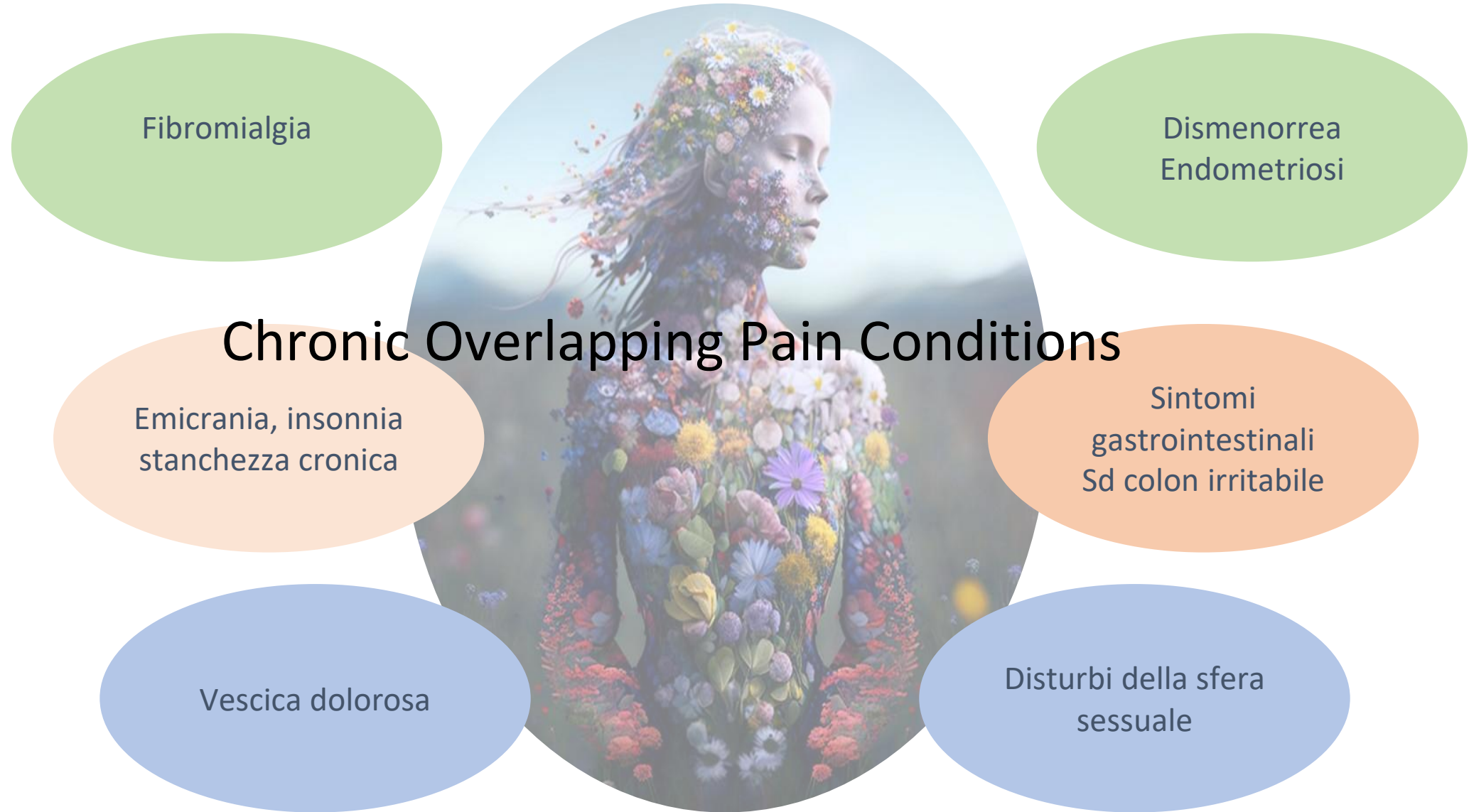
hic sunt futura

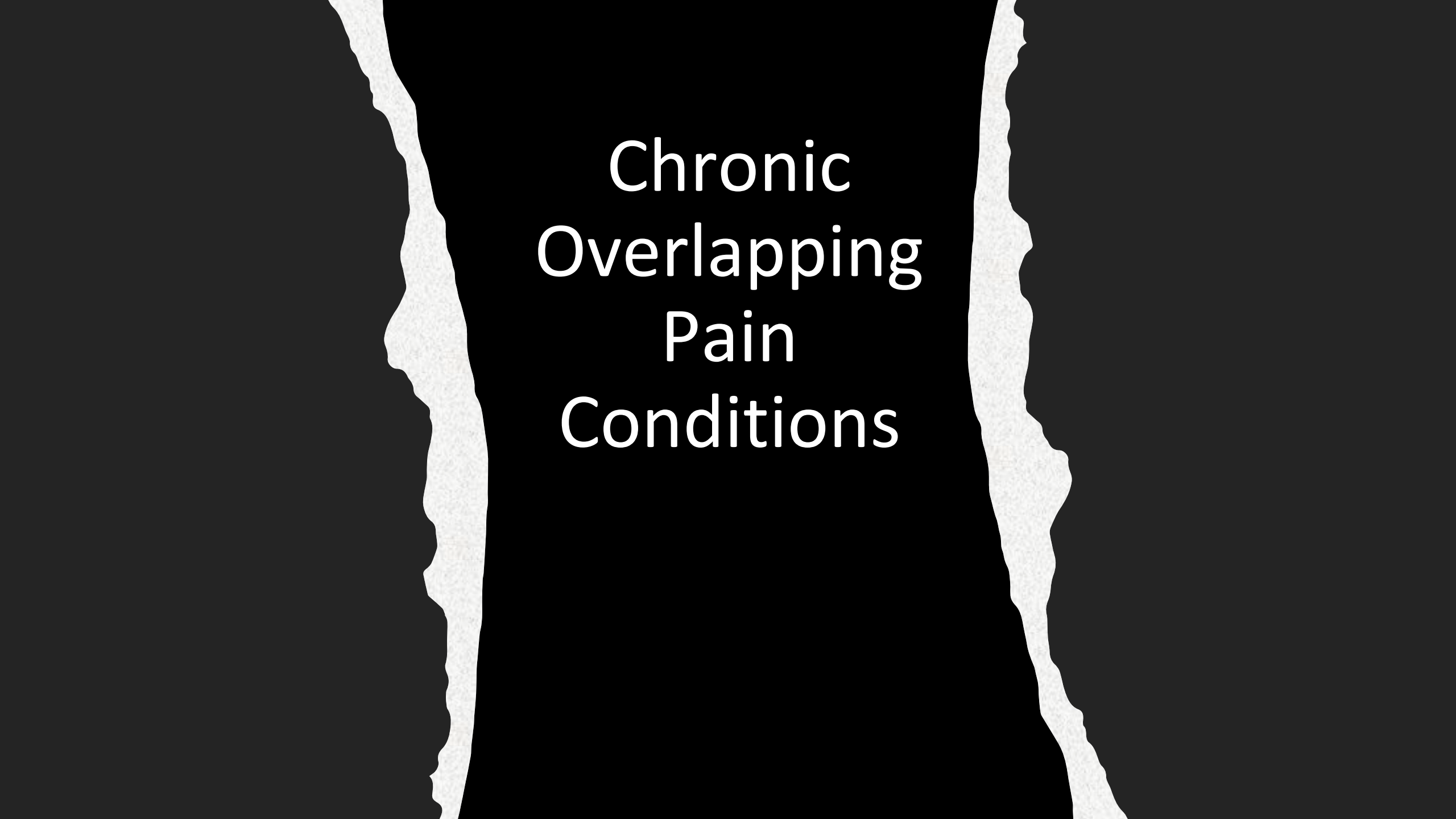


ASU FC
Azienda sanitaria
universitaria
Friuli Centrale



Presentazione del dolore pelvico cronico





Chronic Overlapping Pain Conditions



Inquadramento

- **Non una malattia, ma una sindrome complessa**
- Dolore pelvico persistente (>3-6 mesi)
- Associato a **conseguenze fisiche, emotive, sessuali e sociali**
- Spesso sostenuto da più **generatori di dolore contemporaneamente**
- Frequentemente associato a **condizioni dolorose sovrapposte (COPCs)**

Cofattori nello sviluppo del dolore

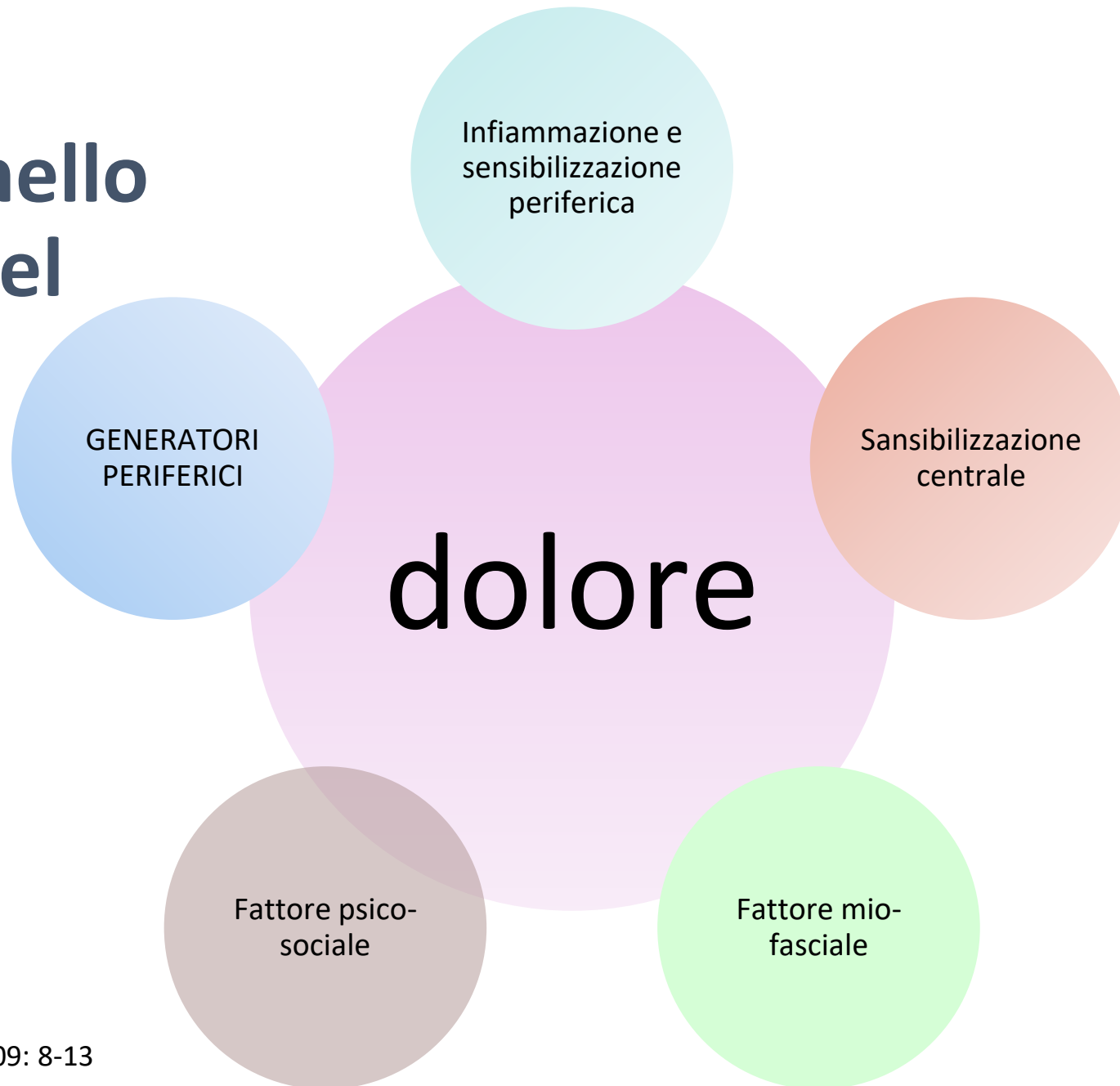


Table 2.1. Common causes of chronic pelvic pain and common coexisting conditions

Gynaecologic	Urologic	Gastrointestinal	Musculoskeletal	Psychological
Endometriosis	Interstitial cystitis	Irritable bowel syndrome	Myofascial pain (trigger points)	Depression
Endosalpingiosis	Urethral syndrome	Chronic appendicitis	Pelvic floor myalgia and spasms	Physical or sexual abuse (previous or current)
Adenomyosis	Chronic urinary tract infection	Constipation	Nerve entrapment syndromes	Sleep disturbance
Pelvic adhesions	Bladder stones	Inflammatory bowel disease	Mechanical low back pain	Psychological stress (marital, work)
Chronic pelvic infections			Disc disease	Substance abuse (alcohol, narcotics, other drugs)
Ovarian cysts			Hemias	
Residual ovary syndrome				
Ovarian remnant syndrome				
Post-hysterectomy pain				
Pelvic congestion syndrome				
Fibroids				
Vulvodynia*				

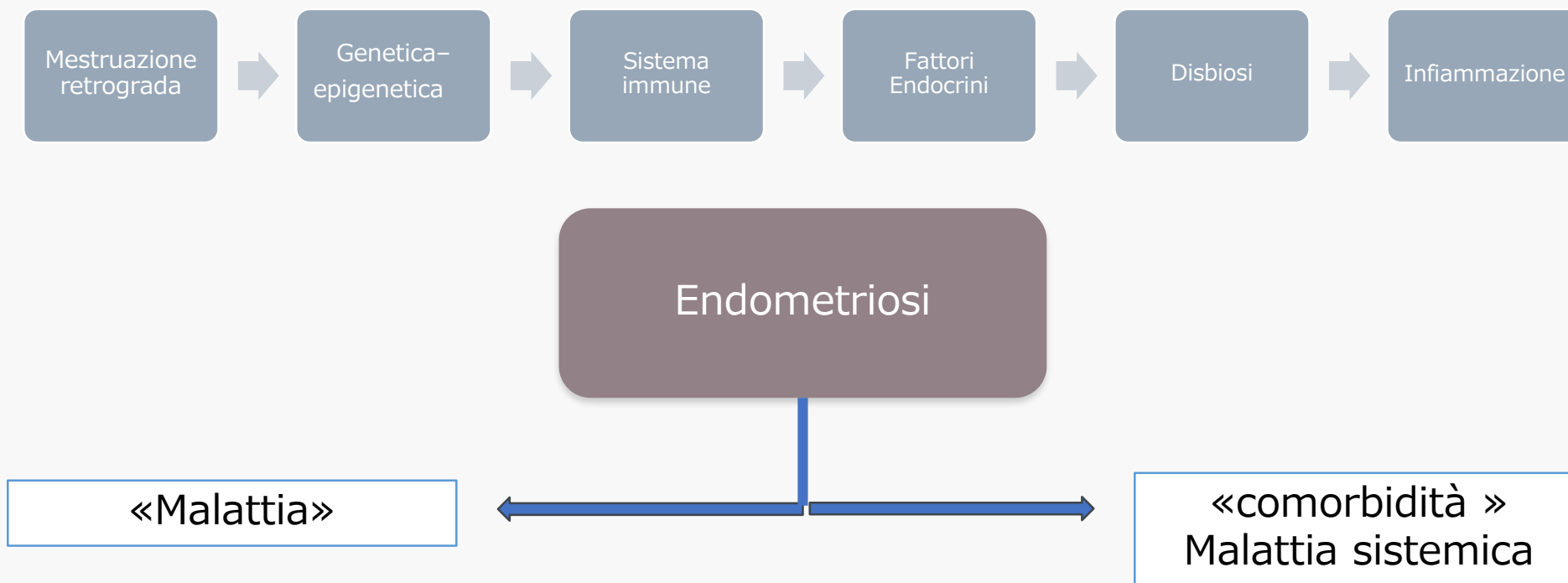
Oltre la diagnosi: il progetto TRIPP

Lysia Demetriou^{a,*}, Lydia Coxon^a, Emma Evans^a, Kevin Kuan^{b,c}, Danielle Perro^a, Kirsten Parsons^a, Emily Tan^a,
 Ino Charni^{d,e,f}, Joana Ferreira Gomes^{d,aa}, Pedro Abreu Mendes^d, Claire E. Hughes^{g,h}, Iara Andreia Nolasco^{i,j,k},
 Γλῆς Δημετρίου^{a,*}, Γλῆς Κοχόν^a, Εμμάς Εβανς^a, Κέβιν Κιουάν^{b,c}, Ντανιέλε Περό^a, Κιρστεν Πάρσονς^a, Εμπίλ Ταν^a,
 Ινὸ Χάρνι^{d,e,f}, Ζοάνα Φερreira Γκόμες^{d,aa}, Πέδρο Αβρεϋ Μέννδους^d, Κλαίρ Ε. Ήιους^{g,h}, Ιάρα Ανδρεία Νολάσκο^{i,j,k}

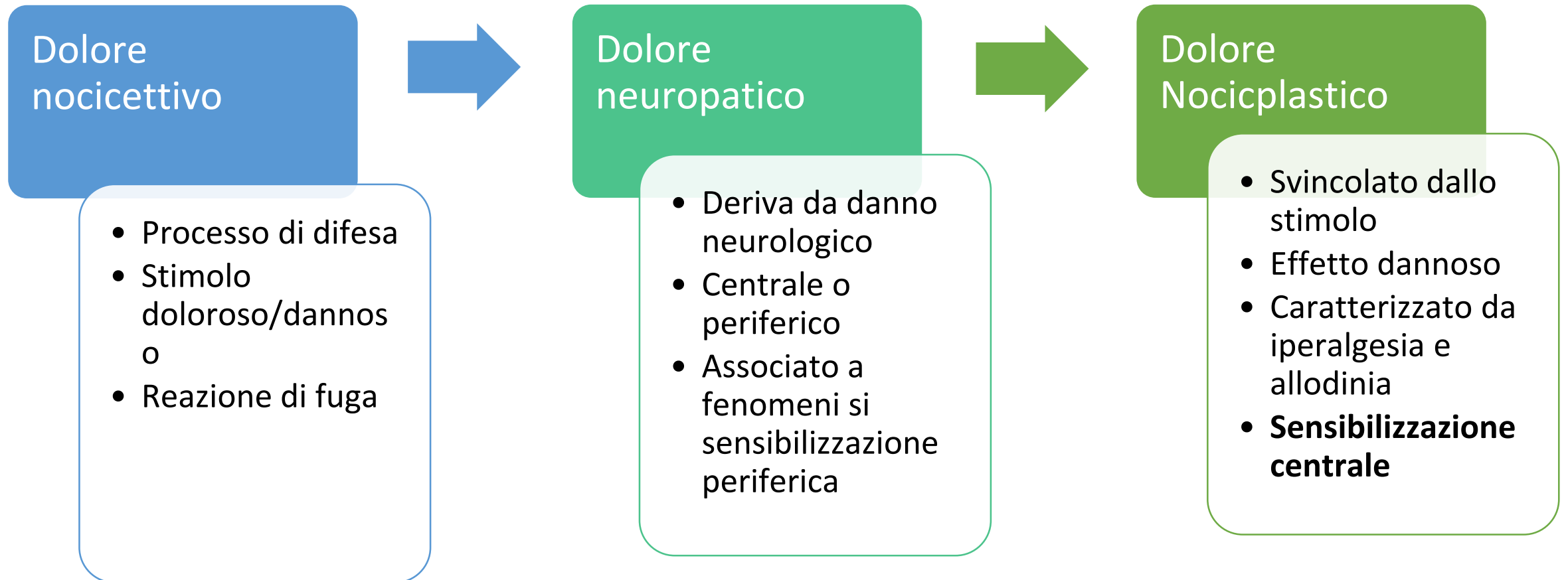
using multimodal assessment

Endometriosi e dolore pelvico cronico

Dalla lesione endometriosica alla malattia sistemica ...



Meccanismi del dolore



Elementi chiave della sensibilizzazione centrale

Memoria del
dolore
(plasticità)

Iper
amplificazione

Disinibizione

I dolore nociplastico nasce da un sistema che amplifica, memorizza e non frena più il dolore

Manifestazione clinica della sensibilizzazione centrale



1 Sintomi associati centrali

- stanchezza cronica
- sonno non ristoratore
- nebbia cognitiva
- cefalea / emicrania
- ansia ad alta somatizzazione
- ipersensibilità a rumori, luci, odori
- **Segnali di una rete cerebrale sensibilizzata.**

2 Overlapping delle sindromi

- IBS
- vulvodinia
- cistite interstiziale
- fibromialgia
- emicrania
- TMJ
- dolore miofasciale
- **Il dolore nociplastico raramente viaggia da solo.**

NOCIPLASTIC PAIN/ CENTRAL SENSITIZATION

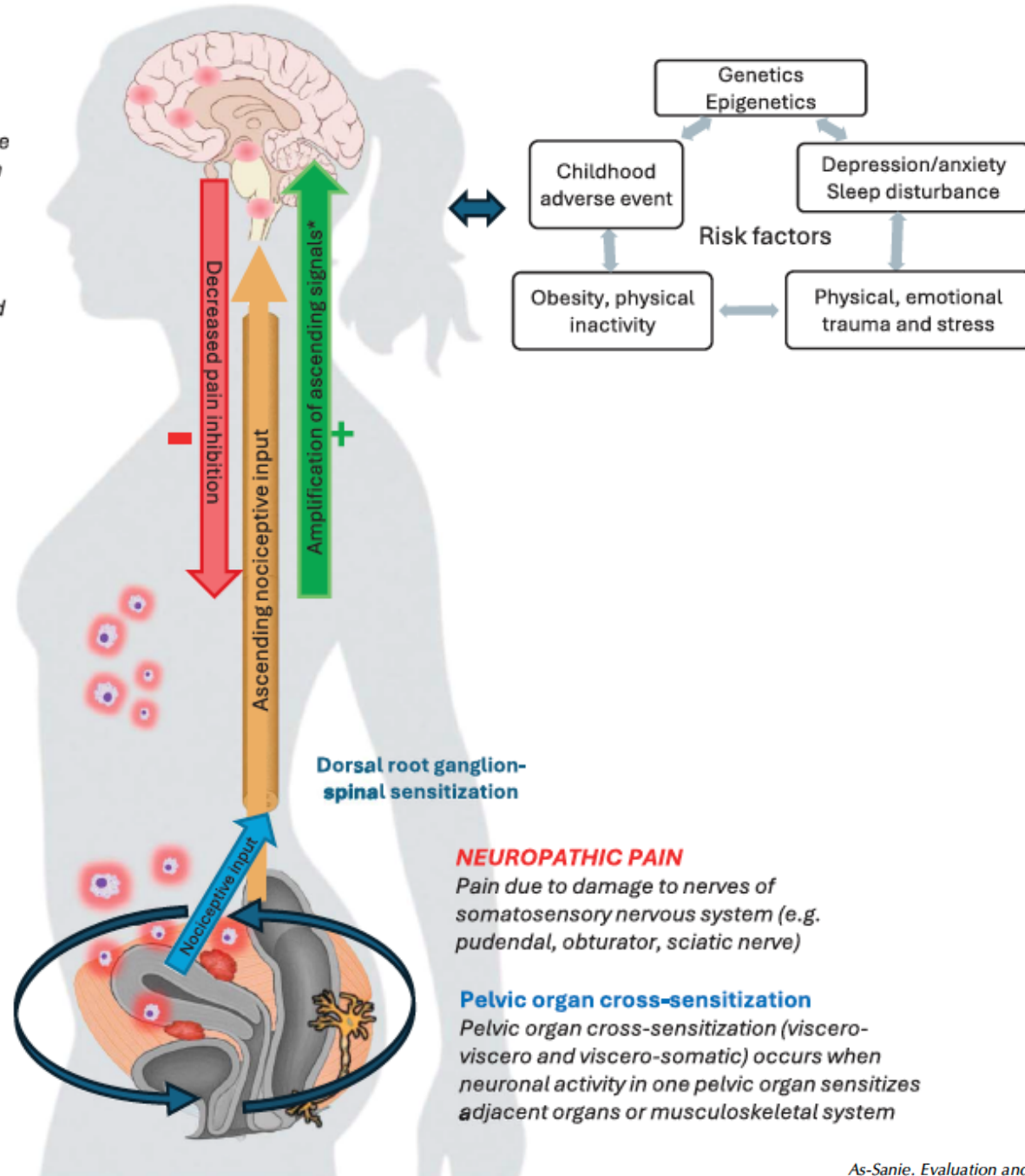
Pain due to altered pain perception in the central nervous system, associated with loss of descending pain inhibition, amplification of ascending pain signals, and generalized sensory sensitivity.

Hallmark symptoms include widespread pain, fatigue, and non-restorative sleep.

Hypothalamic-pituitary
axis dysfunction
&
Heightened peripheral
immunoreactivity

NOCICEPTIVE PAIN

Pain due to activation of peripheral nociceptors, via local pelvic inflammation & neuroangiogenesis (e.g. endometriosis)



Quali meccanismi sostengono la persistenza del dolore?

Il CPP è sostenuto da tre pathway biologici convergenti sulla persistenza del dolore

Infiammazione

- IL-1 β · IL-6 · TNF- α · PGE2
- NF- κ B · COX-2 upregulation
- Citochine peritoneali in endometriosi

Stress Ossidativo

- $\uparrow$ ROS · danno mitocondriale
- Nrf2/ARE disregolato
- MDA · deplezione GSH · SOD ridotto

Neuroinfiammazione

- Mastociti attivati $\rightarrow$ NGF, istamina
- Microglia $\rightarrow$ IL-6, BDNF
- Sensibilizzazione centrale

$\downarrow$ I tre pathway convergono sulla persistenza e amplificazione del dolore $\downarrow$

Quali meccanismi sostengono la persistenza del dolore?

- Il microbiota dialoga con il sistema del dolore attraverso tre vie: immunitaria, metabolica e nervosa.
- equilibrio  modulante e protettivo.
- disbiosi  vie di vulnerabilità

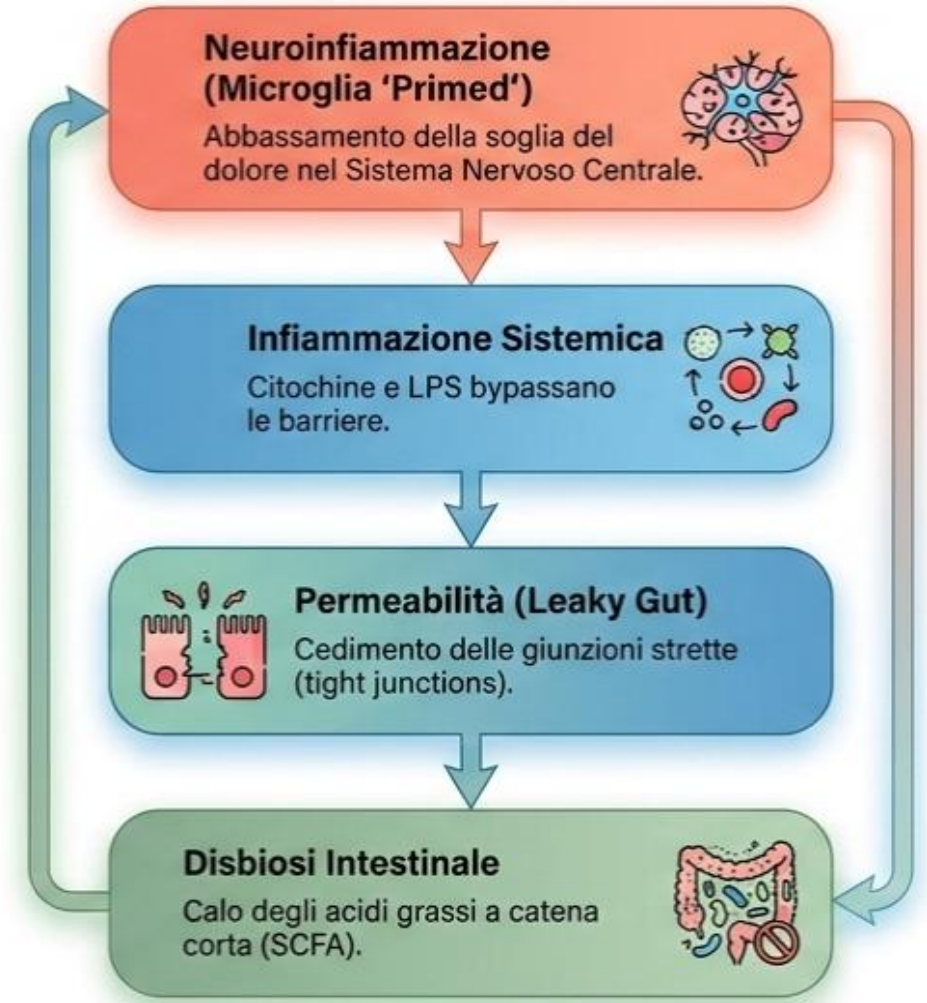
Liu L et al. *Int Immunopharmacol.* 2023;115:109685.

Cryan JF Brain Axis. *Physiol Rev.* 2019 Oct 1;99(4):1877-2013

Ho Front Neurosci. 2025 Feb 14;19:1545997. guoR Br J Anaesth. 2019 Nov;123(5):637-654.

Meerschaert KA, Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2025 Mar;22(3):206-221.

Il Regista Occulto: Microbiota e Amplificazione del Dolore



La disbiosi non causa direttamente il dolore, ma rende l'intero sistema vulnerabile alla sensibilizzazione.

Microbioma e amplificazione del dolore

1. Aumenta l'infiammazione di basso grado

2. Cambia il profilo dei metaboliti

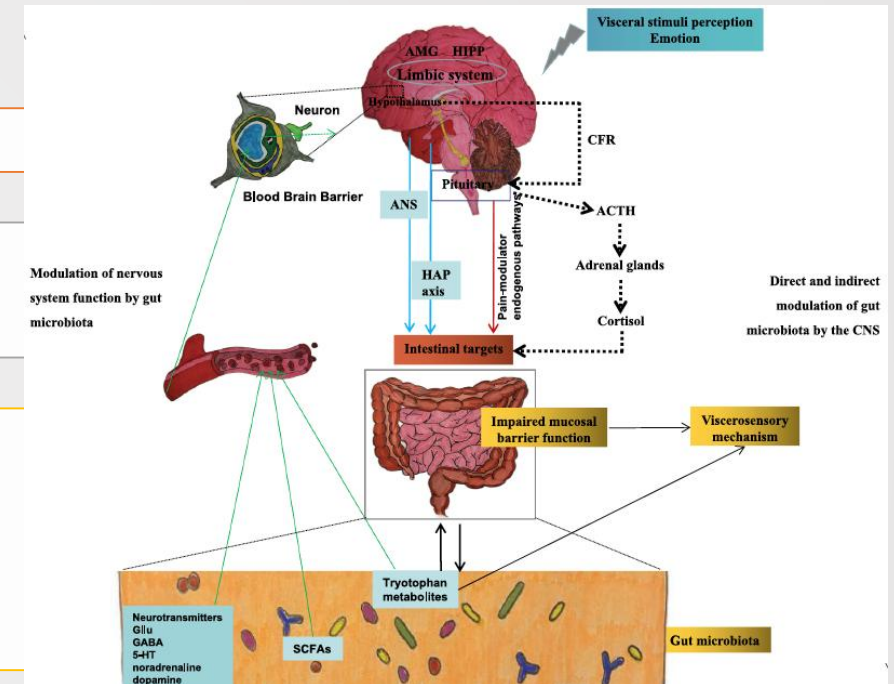
- SCFA ↓ (meno protezione della glia e della barriera)

3. Le vie nervose diventano iper-reattive

- afferenze viscerali ↑ eccitabilità
- central gain ↑
- soglia del dolore ↓

4. Cresce la vulnerabilità alla sensibilizzazione centrale

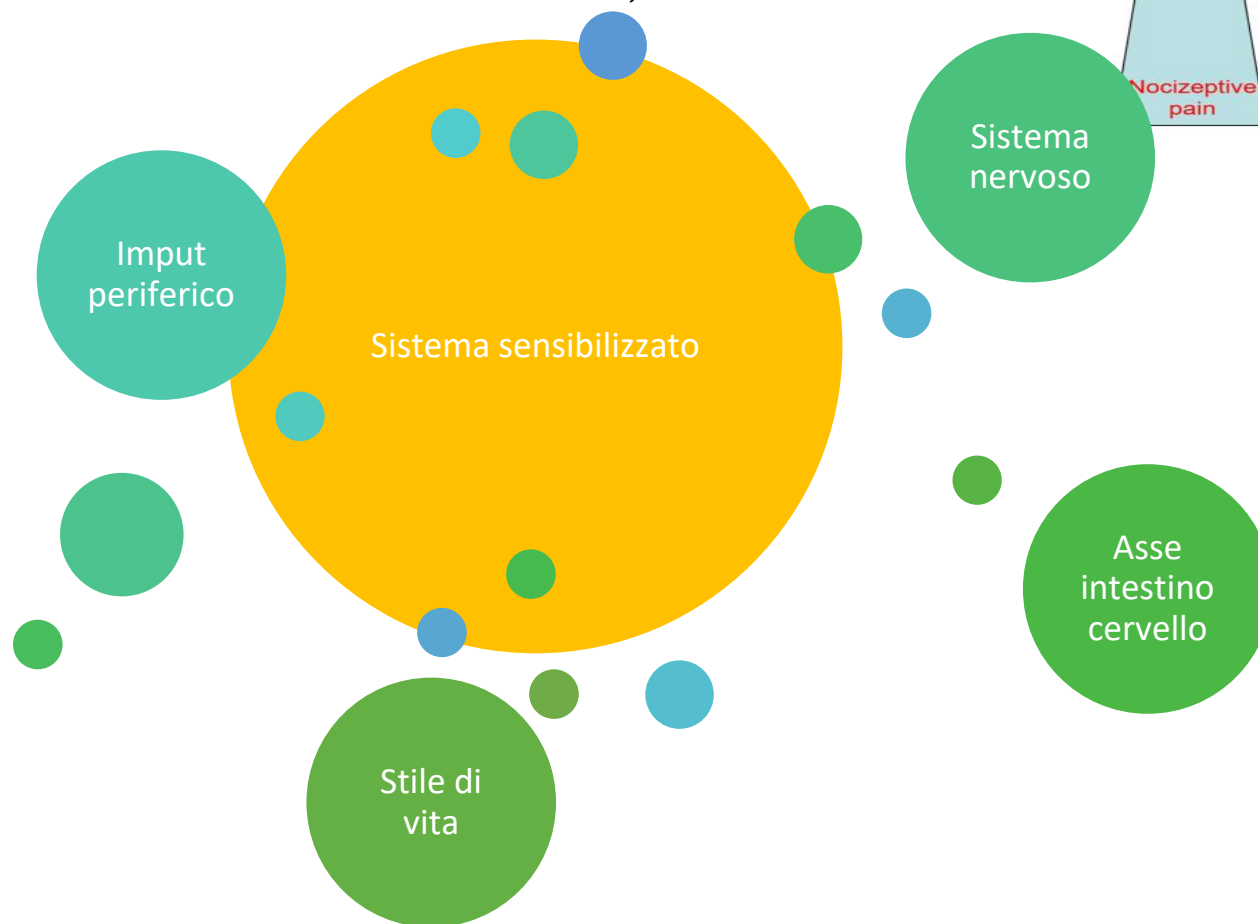
- dolore che persiste
- risposta amplificata
- maggiore rischio di dolore nociplastico



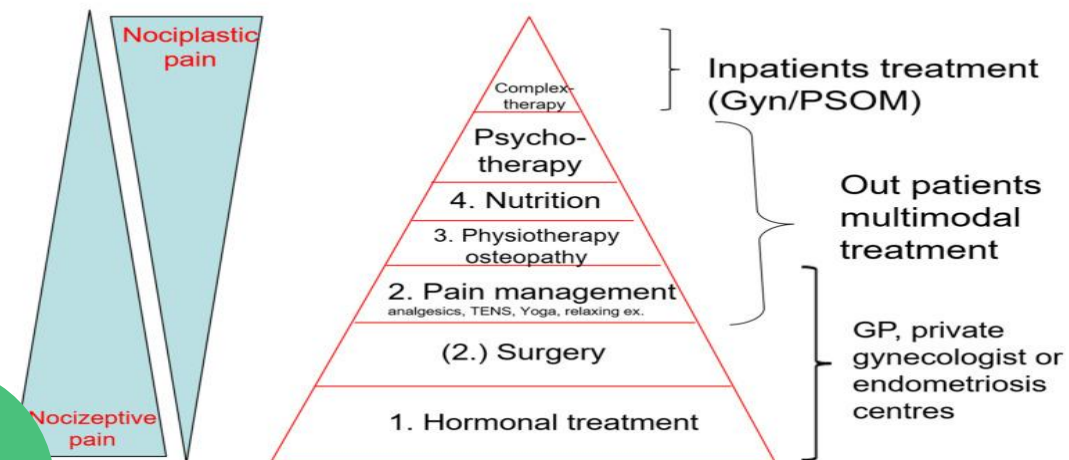
la disbiosi non “causa” il dolore, ma rende il sistema molto più vulnerabile alla sensibilizzazione centrale

Come si tratta un sistema sensibilizzato?

Molina A Curr Opin Obstet Gynecol 2024, 36:266–272. Simpson G Clin J Pain 2022;38:640–648. Trotter BMJ Open 2025;15:e097372.



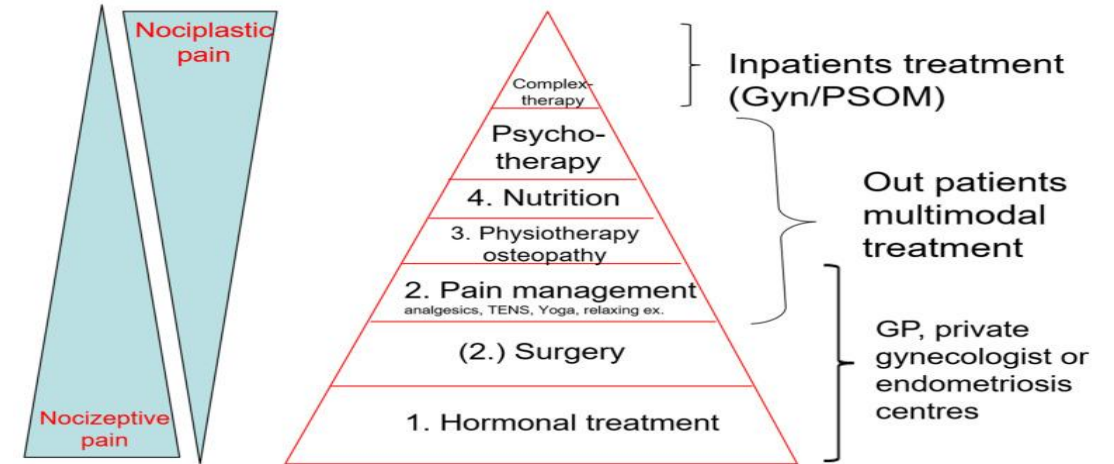
Multimodal treatment strategies – step by step



Come si tratta un sistema sensibilizzato?

Molina A Curr Opin Obstet Gynecol 2024, 36:266–272. Simpson G Clin J Pain 2022;38:640–648. Trotter BMJ Open 2025;15:e097372.

Multimodal treatment strategies – step by step



1. Modulare l'input periferico

- Terapie ormonali
- Trattamento dei generatori periferici attivi (urologico, intestinale,
 - Pavimento pelvico
- **2. Ricalibrare- modulare SNC i(modulatori centrali)**
- Sonno
- Riduzione stress / overdrive HPA
- Attività fisica

3 l'asse gut-brain-pain

La gestione moderna del CPP è multimodale

Ginecologia e diagnosi

endometriosi, adenomiosi,
vulvodinia

Fisioterapia pavimento pelvico

ipertono, disfunzione
miofasciale

Terapista del dolore

dolore nociplastico,
farmacoterapia multimodale

**Paziente
con CPP**

Nutrizionista

dieta antinfiammatoria,
microbiota

Psicologo / sessuologo

catastrofizzazione,
identità corporea

Nutraceutica

modulazione infiammazione,
stress ossidativo

La gestione moderna del CPP è multimodale



Biassoli et al. BMC Women's Health (2026) 26:174
<https://doi.org/10.1186/s12905-026-04348-8>

BMC Women's Health

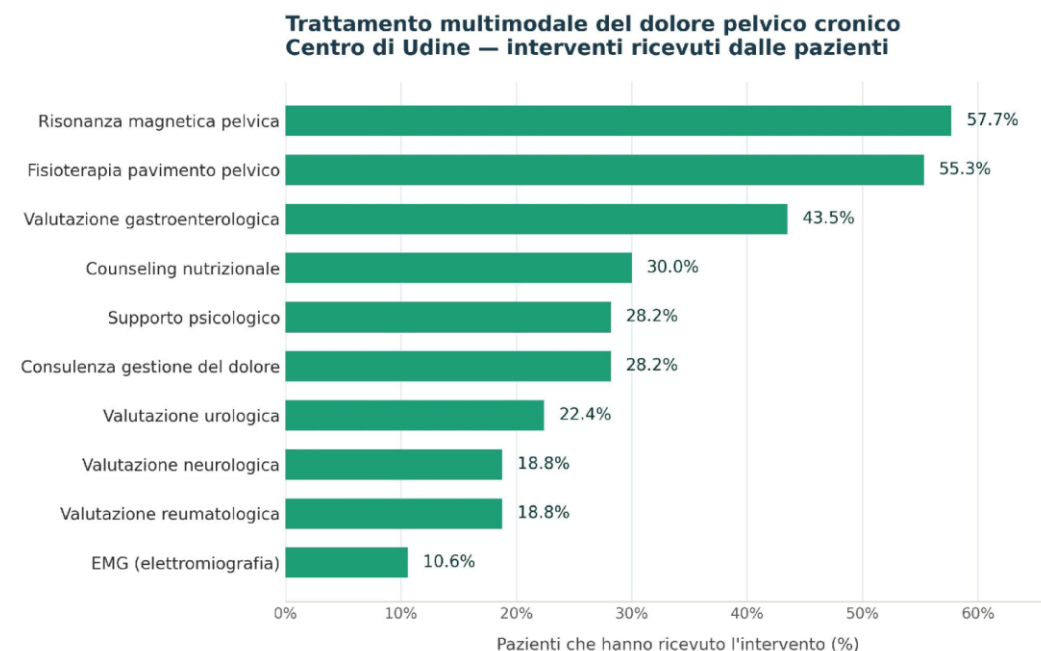
RESEARCH

Open Access

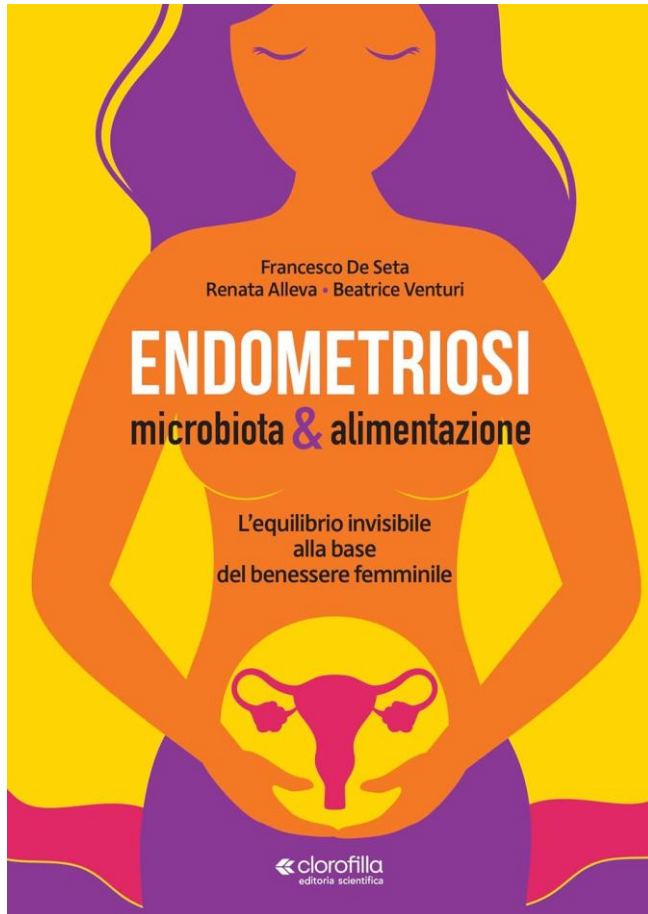
Central sensitization in women with endometriosis: a cross-sectional study

Anna Biassoli¹, Francesca Previtera², Ilaria Mazzerà³, Matilde Degano¹, Silvia Zermano¹, Veronica Tius³, Ilaria Piacenti⁴, Renato Seracchioli⁵, Diego Raimondo⁵, Monica Della Martina¹, Martina Arcieri¹, Stefano Restaino^{1,6}, Lorenza Driul^{1,3} and Giuseppe Vizzielli^{1,3*}

- In media invio a 3 servizi specialistici
- Riduzione significativa di CSI dopo trattamento multimodale (22% sotto soglia)



Nutrizione e micronutrizione nel dolore pelvico cronico



- Promuovere un modello alimentare di tipo mediterraneo, ricco di alimenti vegetali e minimamente processati.
- Favorire un adeguato apporto di fibre alimentari per sostenere eubiosi intestinale e metabolismo estrogenico.
- Incrementare il consumo di fonti alimentari di omega-3 e ridurre l'eccesso di grassi pro-infiammatori.
- Limitare alimenti ultra-processati, eccesso di zuccheri semplici e pattern alimentari associati a infiammazione cronica di basso grado.
- **Considerare l'alimentazione come parte di una strategia globale di modulazione di infiammazione, stress ossidativo e salute del microbiota.**

A close-up photograph of a person's face, which is covered in a thick, white, cracked mask resembling dry mud or parched skin. The person's eyes are closed, and their lips are slightly parted. The face is surrounded by crumpled purple tissue paper, creating a dramatic and somewhat somber atmosphere. The lighting is soft, highlighting the texture of the mask and the folds of the paper.

Quale ruolo della
nutraceutica?

Quali pathway possiamo modulare?

Organizzazione per target biologico, non per prodotto

Inflammation	Oxidative stress	Neuroinflammation	Microbiota
Omega-3	NAC	PEA	Probiotics
Curcumin	Vitamin C + E	Omega-3	Prebiotics
Vitamin D	Lipoic acid		Symbiotics
	Silimarina		

Other compounds studied, data still insufficient for CPP: resveratrol, ginger, quercetin, EGCG

La forza delle evidenze: razionale biologico vs clinica

Nutraceutico	Target	Razionale preclinico	Evidenza clinica	Nota chiave
Vitamina C+E	Stress ossidativo	● ●	● ● ●	Il dato clinico più consistente: 4/4 RCT positivi
Silimarina	Stress ossidativo, ERβ	● ● ●	● ●	RCT 2022 positivo su IL-6, dolore, endometrioma
Omega-3	Infiamm. + neuroinfiamm.	● ● ●	● ●	Forte su citochine, nullo sul dolore in RCT specifici
PEA	Neuroinfiamm., sistema EC	● ● ●	● ●	Meccanismo più originale, studi clinici limitati
NAC	Stress ossidativo	● ● ●	●	Nessun RCT isolato con endpoint analgesico primario
Curcumina	Infiamm., stress ossidativo	● ● ●	●	RCT discordanti: nulla in monoterapia, utile add-on
Vitamina D	Immunomodulazione	● ●	●	Mega-RCT (n=19.611) nullo; deficit stesso incerto
Acido lipoico	Stress ossidativo	● ●	●	Mai isolato come unico principio attivo negli studi
Probiotici	Microbiota	● ●	●	Wójtowicz 2026 · Burdan 2025 · Liu 2025 · Xie 2025 · Soens (VITAL-Pain) · Mirzaei 2022 · Huang 2026 Razionale solido, trial clinici ancora limitati

Omega-3: dal meccanismo alla clinica

Dosaggio

≥ 2 g EPA+DHA/die
(studi più positivi)

1g/die probabilmente
insuff. (SAGE, VITAL-Pain)

1. RAZIONALE MECCANICISTICO (vedi slide successiva per dettaglio SPM)

EPA e DHA *Modulazione della cascata acido arachidonico, inibizione selettiva PGE2*

sono il substrato biologico per la sintesi di mediatori specializzati pro-risolutivi (SPM — resolvine, protectine, maresine). Il punto chiave: l'infiammazione cronica nel CPP non è solo eccesso di mediatori pro-infiammatori, ma anche risoluzione attiva difettosa.

2. RCT RANDOMIZZATI specifici in endometriosi/ CPP

SAGE (Nodler 2020): nessun vantaggio fish oil vs placebo in adolescenti. PurFECT1 (Horne 2020): trial di fattibilità, non di efficacia; comparator era olio d'oliva (non inerte). Mega review (Wojtowicz 2026) + meta-analisi Liu 2025 (5 RCT, n=424): dolore non significativo ($p=0,575$) — ma citochine sì ($p<0,001$).

3. Studi su dolore cronico generale

Meta-analisi Xie et al. (Frontiers in Medicine, 2025): 41 RCT, 3.759 partecipanti, su dolore cronico di varia origine. **Qui l'effetto è statisticamente significativo:** SMD -0.55 (IC 95% -0.76 a -0.34 , $p<0.001$) — effetto di grandezza moderata secondo i criteri di Cohen. Da segnalare l'eterogeneità altissima ($I^2=87\%$)

4. STUDI OSSERVAZIONALI — positivi ma non causali

Huang 2026 (Front Nutr): coorte retrospettiva n=289, EPA+DHA 900mg/die — OR 3,06 per miglioramento del dolore. Positivo, ma confronto fra periodi storici diversi: non esclude confondimento.

Le pro-resolvine: perche' il razionale degli omega-3 e' davvero solido

Specialized Pro-resolving Mediators (SPM) — Chen et al., Frontiers in Immunology 2025

Concetto chiave: l'infiammazione cronica non e' solo 'troppi mediatori pro-infiammatori', ma anche una **risoluzione attiva difettosa**. Le SPM guidano la chiusura del processo infiammatorio — gli omega-3 ne sono il substrato diretto.

Resolvine

Serie E (da EPA) / Serie D (da DHA)

Recettori: ALX/FPR2, GPR32
Azione: riduzione migrazione neutrofili, inibizione NF-kB
In modelli endometriosi: riduzione iperalgesia vaginale (D-series)

Protectine

Da DHA

Recettori: GPR37
Azione: neuroprotettiva, riduce infiammazione neuronale
Riduce attivazione microgliale spinale

Maresine

Da DHA (macrofagi)

Recettori: LGR6, BLT1
Azione: riduzione dolore neuropatico, riduzione sensibilizzazione centrale
Potenzia risoluzione via macrofagi M2

Il gap clinico: il meccanismo e' biologicamente solido e plausibile nel CPP, ma **non esistono ancora trial clinici con supplementazione diretta di SPM isolate**.

Supplementare omega-3 aumenta i livelli di SPM circolanti, ma la traduzione in analgesia non e' ancora dimostrata in RCT dedicati.

Omega-3: la sintesi

Negli RCT randomizzati specifici per endometriosi, gli omega-3 **non mostrano un'analgesia superiore al placebo** in modo consistente, pur con un segnale anti-infiammatorio robusto sulle citochine.

Gli studi osservazionali sono spesso positivi, ma il disegno non permette di escludere confondimento.

Il razionale biologico (substrato per SPM) resta tra i più solidi della nutraceutica, in attesa di trial disegnati per testarlo direttamente.

Meccanismo: forte

RCT specifici: nullo/debole

Osservazionali: positivi ma confondibili

Vitamina D: lo stesso schema, lo stesso esito

Razionale biologico

- Recettori VDR su cellule immunitarie, ovaio, endometrio
- **Effetto immunomodulante: ↑ citochine anti-infiammatorie, ↓ pro-infiammatorie**
- **Plausibile ruolo nella modulazione del dolore cronico**

Evidenza clinica

- Deficit specifico in endometriosi: meta-analisi di 9 studi (976 vs 676 controlli) — risultati incoerenti
- Supplementazione: solo 1 dei 4 RCT disponibili mostra efficacia sul dolore
- VITAL-Pain (n=19.611): nessun effetto in popolazione generale (OR 0,99)
- Nel sottogruppo afroamericano: trend verso un possibile peggioramento del dolore

La vitamina D segue lo stesso schema degli omega-3: razionale plausibile, ma sia il deficit specifico in endometriosi sia l'efficacia della supplementazione restano scientificamente incerti.

Curcumina: il paradosso preclinica-clinica

Il caso più chiaro di disallineamento fra meccanismo e risultato clinico

Preclinica: molto forte

- ↓ proliferazione cellulare del 40% a 50μmol/L
- ↑ apoptosi al 28,4% dopo 48h
- Inibizione di 12 citochine pro-infiammatorie su 14 testate
- ↓ NF-κB, COX-2, aromatasi (CYP19A1)
- Attivazione di Nrf2 (via antiossidante)

Clinica: discordante

- Gudarzi 2024 (monoterapia vs placebo): nessun beneficio significativo sul dolore
- Sargazi-Taghazi 2025 (add-on a dienogest): beneficio significativo
- Wójtowicz 2026: "i dati non permettono di concludere efficacia sul dolore"

La curcumina è probabilmente utile come add-on, non come monoterapia — ma anche questo dato richiede conferma.

Stress ossidativo: tre composti, tre livelli di evidenza

Vitamina C+E, NAC e acido lipoico: stessa famiglia di target, esiti molto diversi

Vitamina C + E

Il dato clinico più solido

- 4 RCT randomizzati, placebo-controllati
- Tutti positivi sul dolore pelvico cronico, dismenorrea, dispareunia
- Es. Alnaggar 2022: vit. E 1200UI + vit. C 1000mg, 60 donne, 8 sett.
- Dieta protettiva, supplemento isolato meno chiaro

NAC

Promettente ma non randomizzato

- 2 studi osservazionali (no placebo, no randomizzazione)
- 600mg×3/die per 3 mesi: ↓ dismenorrea, dispareunia, CPP
- Riduzione/stabilizzazione di dimensione dell'endometrioma
- Nessun RCT con endpoint analgesico primario isolato

Acido lipoico

Mai isolato come principio attivo

- Sempre testato in combinazione (PEA o NAC+bromelina)
- LEAP study: NAC+ALA+bromelina, non isola il contributo
- Caruso et al.: PEA+ALA, open-label non randomizzato
- Impossibile attribuire un effetto specifico proprio

PEA : il nutraceutico della neuroinfiammazione

PEA (Palmitoiletanolamide)

- Acido grasso endogeno naturalmente prodotto dall'organismo
- Agonista PPAR- α $\rightarrow$ $\downarrow$ trascrizione geni pro-infiammatori
- Riduce degranulazione mastociti $\rightarrow$ $\downarrow$ istamina, NGF
- Inibisce attivazione microgliale $\rightarrow$ $\downarrow$ neuroinfiammazione
- Effetto 'entourage' sul tono endocannabinoide ($\downarrow$ degradazione AEA)
- Evidenze nel dolore neuropatico e nociplastico

Uno dei nutraceutici con il razionale biologico più specifico per la modulazione della neuroinfiammazione

PEA : dalla neuroinfiammazione alla pratica clinica

Endometriosi

RCT placebo-controlled dimostra che, in associazione (PEA/PLD) riduce **400/40 mg BID per ~3 mesi**, significativamente dismenorrea, dispareunia e pelvic pain vs placebo (e vari studi osservazionali coerenti) (Cobellis 2011)

Dolore pelvico cronico

Review del 2022 indica **riduzione del dolore** dopo 3 mesi: 1 RCT e corte prospettiche

Vulvodinia

Non dati specifici (solo aggregati)

Dolore cronico

Diverse metanalisi di RCT evidenziano efficacia con **dosaggio 300-1200 mg**, non chiara relazione tra dose ed effetto, maggiori evidenze per il tempo (VINA 2025)

Verso una verso una nutraceutica personalizzata

Non quale integratore.... Ma quale
paziente



Non "quale integratore" — ma "quale paziente"

Approccio per fenotipo biologico e clinico —



Fenotipo 1 Infiammatorio

Endometriosi attiva · dismenorrea severa
Marcatori infiammatori elevati ·
PGE2 ↑

Target: infiammazione

Omega-3 · vitamine C-E · curcumina

Fenotipo 3 gastrointestinale

CPP + IBS + gonfiore · altered gut microbiome
Leaky gut · sintomi digestivi associati

Target: microbiota / permeabilità

Nutrizione-fibre- Probiotici ·

Fenotipo 2 Sensibilizzato/multisistemico

CSI ≥ 40 · allodinia · iperalgesia
Dispareunia severa · comorbidità centrali-overlap

Target: neuroinfiammazione

PEA · Omega-3

FAQ

A chi proporla?

➡ Pazienti con risposta incompleta alle strategie standard e fenotipi biologici plausibilmente modulabili.

In sostituzione della terapia?

➡ No. Come intervento add-on all'interno di una gestione multimodale.

Nelle riacutizzazioni?

➡ Le evidenze supportano maggiormente un impiego continuativo e di medio-lungo termine piuttosto che nelle fasi acute.

Da sola o con la dieta?

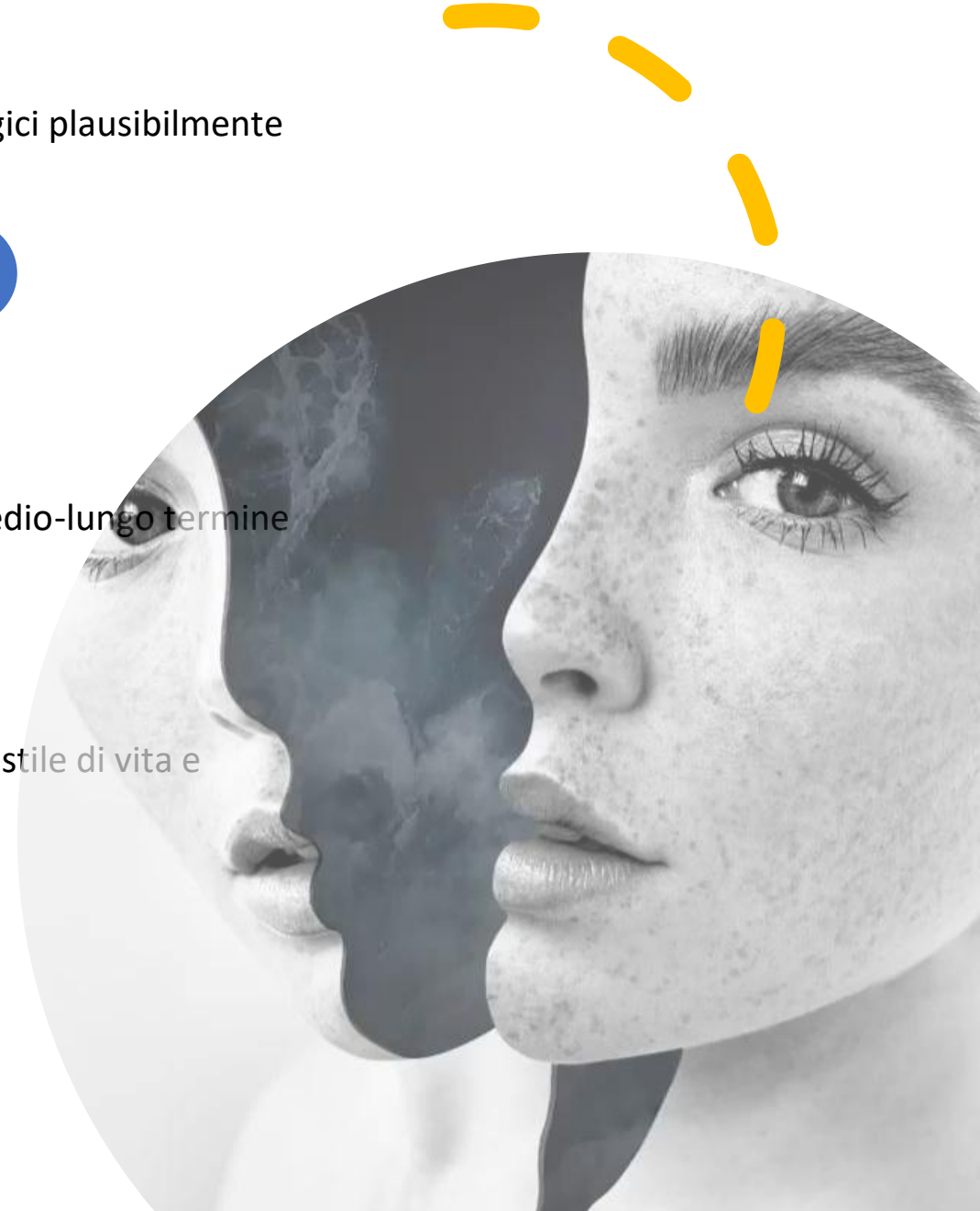
➡ Verosimilmente più efficace se inserita in un contesto di alimentazione, stile di vita e trattamento multimodale.

Come scegliere il nutraceutico?

➡ In base al pathway biologico predominante, non al sintomo isolato.

Per quanto tempo?

➡ Rivalutazione clinica dopo 8-12 settimane.



Take Home Messages

Il CPP è una sindrome multisistemica.

La sensibilizzazione centrale è frequente e clinicamente rilevante.

Infiammazione, stress ossidativo e neuroinfiammazione rappresentano target biologici plausibili.

La dieta rappresenta il fondamento dell'intervento; la nutraceutica può essere considerata un supporto aggiuntivo mirato a specifici pathway biologici.

La nutraceutica può rappresentare uno strumento add-on all'interno di una strategia multimodale.

Il futuro è una nutraceutica personalizzata basata sui meccanismi biologici predominanti

Take Home Messages

Review

The Role of Lifestyle and Diet in the Treatment of Endometriosis: A Review

Dóra Boroncsok ^{1,2}, Anna Filó ¹, Marianna Török ^{3,*}, Hajnalka Vágó ⁴, Nándor Ács ³ and Gábor Sobel ³

- Le evidenze attuali supportano la nutrizione come **componente fondamentale** dell'approccio multimodale all'endometriosi e al dolore pelvico cronico
- tuttavia nessun singolo pattern alimentare può oggi essere considerato una terapia specifica della malattia.
- La nutrizione rappresenta il fondamento dell'intervento; **la nutraceutica può essere considerata uno strumento aggiuntivo per modulare pathway** biologici specifici.
- **Nutraceutica con forte razionale biologica**, evidenze poco concrete: stiamo sbagliando i target?

