

FIBROMATOSI UTERINA: IL RUOLO DI TERAPIE NATURALI INTEGRATE

Alessandra Graziottin

Direttore, Centro di Ginecologia, H. San Raffaele Resnati, Milano

Presidente, Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus

Introduzione

I fibromi uterini sono i più frequenti tumori benigni dell'apparato riproduttivo femminile. Sono diagnosticati in circa il 70-80% delle donne in età compresa tra i 30 e i 50 anni, con differenze anche importanti di tipo genetico ed etnico (Zimmermann et al, 2012; De La Cruz e Buchanan, 2017). In circa la metà dei casi possono essere **asintomatici**, scoperti in corso di visita ginecologica ed ecografia pelvica, transvaginale o transaddominale. Quando **sintomatici**, possono causare cicli abbondanti fino all'emorragia, dolori pelvici e addominali. Possono associarsi anche a dolore durante i rapporti sessuali, soprattutto nella penetrazione profonda, specialmente se hanno sviluppo istmico o posteriore basso. Se multipli e/o a rapida crescita, contribuiscono all'infertilità. Possono causare **complicanze anche serie in gravidanza** (Zimmermann et al 2012; De La Cruz e Buchanan, 2017). Quando asintomatici e di dimensioni contenute, spesso non vengono curati dal punto di vista medico: ci si limita a consigliare controlli clinici ed ecografici periodici. I fibromi possono così continuare a crescere fino a diventare poi sintomatici.

È quindi interessante valutare se **un approccio farmacologico naturale**, molto gradito alle donne, possa essere efficace nel limitarne la crescita, specialmente nella fase asintomatica, così da offrire una proposta terapeutica tempestiva, efficace, maneggevole e sicura.

Orientamenti terapeutici. Il possibile ruolo di cure naturali

A oggi non esiste un trattamento preventivo per la fibromatosi uterina. Sul fronte farmacologico, la scelta varia molto a seconda della paziente, dell'età, del desiderio di gravidanza, del numero, sede e dimensioni dei fibromi, per cui ogni terapia deve essere pensata e valutata dal medico in funzione delle esigenze della singola paziente in quella fase della vita.

Tra i **farmaci** usati in caso di fibroma uterino, in genere sintomatico, vi sono i progestinici, gli analoghi del GnRH, gli SPRM (Modulatori Selettivi del Recettore del Progesterone) e nuove combinazioni, con GnRH, estradiolo e noretisterone acetato. Le opzioni terapeutiche vengono scelte dal medico in base alle caratteristiche del fibroma, alla presenza o meno di sintomi e/o al progetto procreativo. Sul fronte naturale, l'integrazione tra epigallocatechina gallato, vitamina D e D-chiro-inositolo presenta potenziali sinergie nel controllo della tendenza proliferativa dei fibromi uterini.

Epigallocatechina gallato

L'epigallocatechina gallato è una componente polifenolica del tè verde (Ciebieira et Al, 2017 e 2020; Roshdy et Al, 2013). Queste sostanze possiedono **pro-**

prietà biochimiche antimutageniche e antiproliferative; sono inoltre potenti antiossidanti, in grado di neutralizzare i radicali liberi, riducendo così il rischio di lesioni cellulari.

I **polifenoli** si compongono di 6 tipi di catechine e dei loro derivati (gallati), di cui l'EGCG (epigallocatechina gallato) è quantitativamente il più importante e l'ingrediente più attivo.

In vitro, l'EGCG è in grado di inibire la proliferazione e di indurre l'apoptosi di cellule umane di fibroma uterino. Sono stati proposti diversi meccanismi attraverso i quali l'EGCG potrebbe agire come agente modulante della proliferazione, della trasformazione e dell'infiammazione nei fibromi. Per esempio, gli effetti sul fibroma sembrano essere mediati da una riduzione dell'attività delle cicline chinasi Cdk2 e Cdk4, favorendo così l'apoptosi e il blocco della telomerasi. L'EGCG inibisce le metalloproteinasi, in particolare la MMP2 e la MMP9, riducendo la tendenza proliferativa delle fibrocellule del mioma.

La somministrazione orale di EGCG in donne con fibroma uterino sintomatico ha fornito **dati molto interessanti**. Donne che ricevevano 360 mg di EGCG per 4 mesi hanno avuto una riduzione significativa del fibroma e un miglioramento della sintomatologia rispetto al controllo (Porcaro et Al, 2020). È stato inoltre dimostrato che l'EGCG risulta facilmente biodisponibile e stabile, oltre ad avere proprietà antiproliferative.

Vitamina D

Per vitamina D si intende un gruppo di pro-ormoni liposolubili costituito da 5 diverse vitamine: vitamina D1, D2, D3, D4 e D5. Le due più importanti forme sono la **vitamina D2** (ergocalciferolo) e la **vitamina D3** (colecalfiferolo). Entrambe le forme hanno attività biologica molto simile. Il colecalfiferolo (D3), derivante dal colesterolo, è sintetizzato negli organismi animali, mentre l'ergocalciferolo (D2) è di provenienza vegetale.

La fonte principale di vitamina D per l'organismo umano è l'esposizione alla radiazione solare. La vitamina D ottenuta dall'esposizione solare o attraverso la dieta è presente in una forma biologicamente non attiva e deve subire due reazioni di idrossilazione per essere trasformata nella forma biologicamente attiva, il calcitriolo (Ciavattini et Al, 2016).

Oltre a essere assorbita dagli **alimenti**, la vitamina D viene prodotta a livello della **cute**. Mediante questo meccanismo viene prodotta esclusivamente vitamina D3 (colecalfiferolo) e non D2 (ergocalciferolo), di produzione esclusivamente vegetale ed assumibile dall'uomo, invece, solo per via alimentare. I raggi ultravioletti favoriscono la conversione del 7-deidrocolesterolo che può dare origine al colecalfiferolo ma anche a due prodotti inattivi: il lumisterolo e il tachisterolo. La quantità di D3 e D2 prodotti dipende dalle radiazioni ultraviolette (sono più efficaci quelle comprese tra 290 e 315 nm), dalla superficie cutanea esposta, dal suo spessore e pigmentazione, e dalla durata della permanenza alla luce. Nei mesi estivi la sovrapproduzione di vitamina D ne consente l'accumulo, così che la si può avere a disposizione anche durante il periodo invernale.

Pochi alimenti contengono quantità apprezzabili di vitamina D. Un alimento particolarmente ricco è l'olio di fegato di merluzzo. Seguono, poi, i pesci grassi come i salmoni e le aringhe, le uova, il fegato, le carni rosse (25-idrossicolecalci-

ferolo) e le verdure verdi. Al contrario di quanto sostenuto dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), che ritiene molte prescrizioni di vitamina D non appropriate basandosi su studi clinici pubblicati su *"The Lancet"* e *"Annals of Internal Medicine"*, la Società italiana dell'osteoporosi, del metabolismo minerale e delle malattie dello scheletro (SIOMMMS) sostiene che in Italia l'80% della popolazione ne è carente. L'insufficienza di vitamina D interesserebbe circa la metà dei giovani italiani nei mesi invernali. La condizione carenziale aumenterebbe con l'avanzare dell'età, sino a interessare la quasi totalità della popolazione anziana italiana che non assume supplementi di vitamina D.

La vitamina D esercita importanti azioni nell'organismo umano. Grazie alla **potente azione immunomodulante**, la vitamina D può ridurre il rischio di malattie croniche e maligne. I recettori della vitamina D (VDR) sono presenti in tutti gli organi e i tessuti, fra cui l'utero. La vitamina D regola la proliferazione cellulare e la differenziazione, inibisce l'angiogenesi e stimola l'apoptosi. **Un deficit di vitamina D è correlato con aumento del rischio di sviluppare il fibroma uterino.** Secondo gli ultimi dati della letteratura, i livelli medi di 25-idrossivitamina D (25(OH)D) sono significativamente più bassi nelle donne con fibroma uterino rispetto ai controlli. La stessa cosa è confermata nelle donne afroamericane, che sono più facilmente deficitarie di vitamina D e più vulnerabili a sviluppare fibromatosi, anche in età più giovane.

In un recente studio è stato dimostrato che la vitamina D è in grado di controllare la proliferazione delle cellule di leiomioma umane attraverso l'arresto del ciclo cellulare, ma senza indurre apoptosi. In altri studi invece è stato visto come la vitamina D riduca l'infiammazione e la fibrosi mediata dal recettore VDR. In tal senso, le **citochine** giocano ruolo chiave nella regolazione del rimodellamento dei tessuti, indicando che potrebbero essere responsabili dei sintomi associati al fibroma uterino quali il dolore e l'infertilità.

La sinergia tra epigallocatechina gallato e vitamina D

Nel 2020 uno studio clinico di Porcaro ha valutato l'effetto della combinazione di queste due molecole, vitamina D ed EGCG, confermando **un'azione sinergica** e ottenendo dei risultati a breve termine molto interessanti su donne con fibroma uterino. Infatti, dopo quattro mesi di integrazione è stata osservata una riduzione significativa del volume e della sintomatologia dei fibromi assicurando alle donne una migliore qualità di vita.

Recenti studi clinici hanno ulteriormente confermato che la combinazione vitamina D ed EGCG contribuisce a ridurre il volume dei fibromi uterini e della relativa sintomatologia (Costabile et Al, 2021; Porcaro e Angelozzi, 2021; Tinelli et Al, 2021). Uno studio condotto da Miriello e collaboratori (2021) su donne che presentavano fibromi uterini con diametro <4 cm, ha evidenziato anche una riduzione significativa della vascolarizzazione periferica in seguito a trattamento con vitamina D ed EGCG per 4 mesi.

D-chiro inositolo

Gli inositoli appartengono alla famiglia dei polioli, molecole che contengono più gruppi ossidrilici. Il Myo-inositolo è la forma più abbondante in natura, rappresenta circa il 99% degli inositoli e ha molte funzioni in vari tessuti. Un'al-

tra forma di inositolo nei mammiferi è rappresentata dal D-chiro inositolo che possiede **funzioni diverse** rispetto al Myo-inositolo. Il D-chiro inositolo è stato usato in ambito clinico per indurre l'ovulazione nelle donne con la sindrome dell'ovaio policistico.

Soltanto recentemente è stato stabilito che **questa molecola agisce attraverso diversi meccanismi con risultati potenzialmente diversi**. Da un lato, per quanto riguarda l'aspetto metabolico, il D-chiro inositolo migliora l'utilizzo periferico dell'insulina: aiuta quindi a ristabilire i livelli e l'azione fisiologica dell'insulina nei soggetti con insulina-resistenza. Allo stesso tempo, a livello cellulare, il D-chiro inositolo modula l'espressione dell'enzima aromatasi che è coinvolto nella conversione degli androgeni in estrogeni (Gambioli et al, 2021).

La somministrazione del D-chiro inositolo **potrebbe migliorare l'efficacia dell'EGCG e della vitamina D3** attraverso una modulazione dell'aromatasi, con una utile riduzione degli estrogeni direttamente nelle cellule di mioma, abbassandone la produzione *in situ* e rallentando così la crescita del mioma, con un'azione biologica mirata (Bizzarri et al, 2014 e 2016).

Conclusioni

Considerando i diversi meccanismi d'azione, la combinazione EGCG, vitamina D3 e D-chiro inositolo, potrebbe rappresentare **un trattamento naturale e sicuro nella terapia dei miomi**, anzitutto asintomatici, perché può rallentarne la crescita e la comparsa di sintomi progressivamente importanti.

Per la donna costituisce un'opportunità terapeutica interessante, perché può controllare la crescita dei miomi con una terapia naturale, sicura, di grande maneggevolezza e con buoni dati preliminari di efficacia, dandole anche la positiva sensazione di non subire passivamente la crescita dei fibromi, ma di contrastarla attivamente, in modo naturale.

Il ruolo e i limiti di questa combinazione nella terapia della fibromatosi sintomatica meritano di essere sostanzianti in **studi controllati a lungo termine**, dati i positivi risultati preliminari ottenuti nel trattamento a breve termine.

Bibliografia

- Bizzarri M, Carlomagno G. Inositol: history of an effective therapy for polycystic ovary syndrome. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2014; 18:1896-1903
- Bizzarri M, Fuso A, Dinicola S, Cucina A, Bevilacqua A. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inositol(s) in health and disease. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2016; 12:1181-1196
- Ciavattini A, Delli Carpini G, Serri M, Vignini A, Sabbatinelli J, Tozzi A, Aggiusti A, Clemente N. Hypovitaminosis D and "small burden" uterine fibroids: Opportunity for a vitamin D supplementation. Medicine (Baltimore). 2016; 95(52):e5698
- Ciebia M, Łukaszyk K, Męczekalski B, Ciebia M, Wojtyła C, Ślabuszczyńska-Jóźwiak A, Jakiel G. Alternative Oral Agents in Prophylaxis and Therapy of Uterine Fibroids - An Up-to-Date. Review. Int J Mol Sci. 2017; 18(12)
- Ciebia M, Ali M, Prince L, Jackson-Bey T, Atabiekov I, Zgliczyński S, Al-Hendy A. The Evolving Role of Natural Compounds in the Medical Treatment of Uterine Fibroids. J Clin Med. 2020; 9(5):1479
- Costabile L, Burratti M, Bovi G, Pajalich R, Unfer V. Epigallocatechin gallate in combination with Vitamin D3 and Vitamin B6 as a promising alternative in uterine fibroids management. IJMDAT. 2021; 4: e313
- De La Cruz MS, Buchanan EM. Uterine Fibroids: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician. 2017; 95(2):100-107
- Gambioli R, Forte G, Aragona C, Bevilacqua A, Bizzarri M, Unfer V. The use of D-chiro-Inositol in clinical practice. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2021; 25 (1):438-446
- Miriello D, Galanti F, Cignini P, Antonaci D, Schiavi MC, Rago R. Uterine fibroids treatment: do we have new valid alternative? Experiencing the combination of vitamin D plus epigallocatechin gallate in childbearing age affected women. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2021 Apr;25(7):2843-2851
- Porcaro G, Santamaria A, Giordano D, Angelozzi P. Vitamin D plus epigallocatechin gallate: a novel promising approach for uterine myomas. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020; 24(6):3344-3351

- Porcaro G, Angelozzi P. Uterine fibroid treatment with Vitamin D combined with Epigallocatechin gallate and Vitamin B6: a controlled pilot study. *IJMDAT*. 2021; 4: e300
- Roshdy E, Rajaratnam V, Maitra S, Sabry M, Ait Allah AS, Al-Hendy A. Treatment of symptomatic uterine fibroids with green tea extract: a pilot randomized controlled clinical study. *Int J Womens Health*. 2013; 5:477-86
- Tinelli A, Gustapane S, D'Oria O, Licchelli M, Panese G. Nutraceuticals in fibroid management after ulipristal acetate administration: An observational study on patients' compliance. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021 Apr 2
- Zimmermann A, Bernuit D, Gerlinger C, Schaeffers M, Geppert K. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women. *BMC Womens Health*. 2012; 12:6