



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Τμήμα Διαιτολογίας και Διατροφολογίας

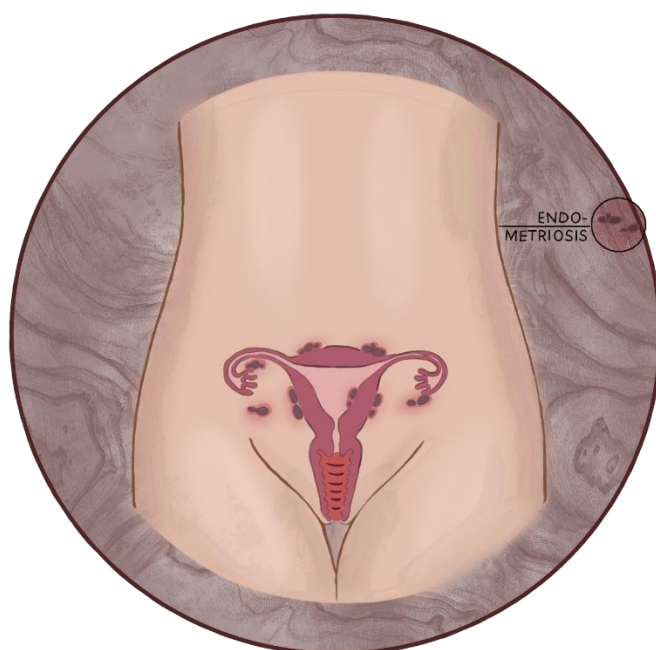


ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ
ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Ενδομητρίωση: ο ρόλος της διατροφής και των γονιδίων

Endometriosis: the role of diet and genetics



Τσάβου Ελένη – Άννα, 3520064

Χατζηγιάννη Ιωάννα, 3520137

Καλαφάτη Ιωάννα – Παναγιώτα, Εντεταλμένη Διδάσκοντα

Τρίκαλα, 2024

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα Εξωφύλλου

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1: Σχέση Ενδομητρίωσης-Γονιδίων-Διατροφής	41
Πίνακας 2: Σχέση Ενδομητρίωσης-Διατροφής	44
Πίνακας 3: Σχέση Ενδομητρίωσης-Γονιδίων	46

Ευχαριστίες

Για τη διεκπεραίωση της παρούσας Πτυχιακής Εργασίας θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε την επιβλέπουσα καθηγήτριά μας κ. Καλαφάτη Ιωάννα-Παναγιώτα για την πολύτιμη καθοδήγηση που μας προσέφερε. Εκφράζουμε ένα βαθύ ευχαριστώ για τον χρόνο που διέθεσε παρέχοντας χρήσιμες συμβουλές και οδηγίες που βοήθησαν στην ολοκλήρωση της Πτυχιακής μας Εργασίας. Με αυτόν τον τρόπο μας δόθηκε η ευκαιρία να μελετήσουμε εν βάθη τη νόσο της Ενδομητρίωσης, χάρις στην εμπιστοσύνη που μας έδειξε προς την επιλογή του θέματος.

Η τελική διαμόρφωση της εργασίας είναι αποτέλεσμα εκτενούς έρευνας και αναζήτησης, ενώ αποτελεί την ολοκλήρωση των σπουδών μας στο Τμήμα Διαιτολογίας και Διατροφολογίας, Τρικάλων.

Επιπλέον, θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε τους καθηγητές του Τμήματος για την ανιδιοτελή προσφορά τους και τις γνώσεις που μας μετέδωσαν κατά τη διάρκεια της μέχρι στιγμής ακαδημαϊκής μας πορείας.

Τέλος, οφείλουμε ευχαριστίες στους γονείς μας και σε εκείνους που συνέβαλαν ψυχικά και ηθικά, υποστηρίζοντας μας σε όλο το διάστημα των σπουδών, καθώς και στην ολοκλήρωση της εργασίας μας.

Πίνακας περιεχομένων

Κατάλογος Εικόνων	2
Κατάλογος Πινάκων.....	3
Ευχαριστίες	4
Περίληψη.....	7
Abstract	8
1. Ενδομητρίωση, Γονιμότητα και Εγκυμοσύνη.....	9
1.1 Γονιμότητα	9
1.2 Εγκυμοσύνη	9
1.2.1 Αλλαγές κατά την εγκυμοσύνη	10
1.2.2 Διατροφή κατά την εγκυμοσύνη.....	10
1.2.3 Δυσλειτουργίες κατά την εγκυμοσύνη	11
1.2.4 Έγκυες με αναπαραγωγικές διαταραχές.....	12
1.3. Η επίδραση της Ενδομητρίωσης στη Γονιμότητα.....	12
1.4 Ενδομητρίωση και δυσμενείς επιδράσεις στην εγκυμοσύνη	14
1.5. Διατροφική Επίδραση στη Γονιμότητα	15
2. Καρκίνος του Ενδομητρίου	16
2.1 Καρκίνος ενδομητρίου	16
2.2 Καρκίνος ενδομητρίου και διατροφή	18
2.3. Σύνδρομο του Lynch	20
2.4. Η επίδραση της διατροφής στο Σύνδρομο του Lynch.....	21
3. Ενδομητρίωση και Ορμονική Θεραπεία	21
3.1 Ορμονικό υπόβαθρο	21
3.2. Θεραπεία Ορμονικής Καταστολής.....	22
4. Ενδομητρίωση και Συμπληρώματα Βιταμινών στο Οξειδωτικό Στρες.....	24
4.1 Βιταμίνες C και E.....	24
4.2. Οξειδωτικό Στρες και τα Μικροθρεπτικά Συστατικά.....	25
5. Ενδομητρίωση, έκφραση γονιδίων και διατροφή	27
5.1. Επιδημιολογία και Κληρονομικότητα Ενδομητρίωσης.....	27
5.2 Γενετικό υπόβαθρο ενδομητρίωσης	28
5.3. Διατροφή και Ενδομητρίωση	33
5.3.1. Θετική Επίδραση της Διατροφής στην Ενδομητρίωση	33
5.3.2. Διατροφικός Κίνδυνος Ενδομητρίωσης	35
6. Ειδικό Μέρος.....	37

6.1.	Σκοπός	37
6.2.	Μεθοδολογία	37
6.3.	Πίνακες Αποτελεσμάτων.....	38
6.3.1.	Σχέση Ενδομητρίωσης – Γονιδίων - Διατροφής	38
6.3.2.	Σχέση Ενδομητρίωσης - Διατροφής	42
6.3.3.	Σχέση Ενδομητρίωσης - Γονιδίων	45
6.4.	Ανάλυση Αποτελεσμάτων.....	47
6.4.1.	Σχέση Ενδομητρίωσης – Γονιδίων - Διατροφής.....	47
6.4.2.	Σχέση Ενδομητρίωσης - Διατροφής	48
6.4.3.	Σχέση Ενδομητρίωσης - Γονιδίων.....	50
7.	Συμπεράσματα	52
	Βιβλιογραφία.....	54

Περίληψη

Η ενδομητρίωση είναι μια σύνθετη νόσος που επιφέρει χρόνιες φλεγμονώδεις επιδράσεις στον ανθρώπινο οργανισμό, ενώ παράλληλα παρουσιάζει αυξανόμενο επιπολασμό στο γυναικείο φύλο σε παγκόσμιο επίπεδο. Στη μελέτη αυτή αναφέρεται η σχέση της ενδομητρίωσης με το γονιδιακό υπόβαθρο του ατόμου και ο ρόλος της διατροφής στην εξέλιξη της νόσου. Ένα σύνολο ερευνών που διεξήχθησαν τα τελευταία χρόνια, υποδεικνύουν άμεση επίδραση της νόσου στην εγκυμοσύνη και στον κίνδυνο εμφάνισης υπογονιμότητας. Η διατροφή αποτελεί έναν ακόμη παράγοντα που σχετίζεται με τα προαναφερθέντα, ενώ διερευνάται περισσότερο σαν μέσο πρόληψης παρά αντιμετώπισης της ενδομητρίωσης, αναστέλλοντας την περαιτέρω εξέλιξή της. Πέρα από την συχνή σύνδεση ποικίλων ασθενειών με τους τύπους καρκίνου, η ενδομητρίωση εμφανίζει άμεση αλληλεπίδραση με το σύνδρομο του Lynch καθώς οι επαναλαμβανόμενες βλάβες στο ενδομήτριο επιτείνουν την κακουχία του συνδρόμου. Ωστόσο, τα ευρήματα περιορίζονται λόγω ελλিপών ερευνών, γεγονός που αποδίδεται στη μικρή συχνότητα του συνδρόμου στον γυναικείο πληθυσμό. Ως είθισται, οι ορμόνες αποτελούν τον «ηθικό αυτουργό» της λειτουργικότητας της ενδομητρίωσης, όπου η ρύθμιση τους ορίζει την κατάσταση έξαρσης ή ύφεσης της νόσου. Σε περιπτώσεις δραστηκής φλεγμονής, συναντάται αυξημένος αριθμός ελεύθερων ριζών οξυγόνου (Reactive Oxygen Species - ROS) στην περιτοναϊκή κοιλότητα, οδηγώντας στην εμφάνιση οξειδωτικού στρες. Επομένως, ξεχωρίζει για ακόμη μια φορά η αξία της διατροφής σε κάθε πτυχή της ζωής του ανθρώπου, με τα μικροθρεπτικά συστατικά να έχουν πρωταγωνιστικό ρόλο στις περισσότερες εκφάνσεις της νόσου.

Ο κύριος στόχος αυτής της πτυχιακής εργασίας είναι να αναφέρει την αξία της ευρύτερης μελέτης της ενδομητρίωσης και το αντίκτυπο της στη ζωή της γυναίκας, μέσω ανασκόπησης της βιβλιογραφίας των τελευταίων ετών. Αυτό θα φέρει επίγνωση και θα δημιουργήσει προγράμματα πρόληψης έναντι της ενδομητρίωσης, με την κινητοποίηση του ευρύτερου συστήματος υγείας. Επίσης, σκοπεύει στην ανάπτυξη και υλοποίηση θεραπευτικών παρεμβάσεων, ώστε να προσφέρει βοήθεια στις γυναίκες που έχουν ήδη επηρεαστεί από τη νόσο. Συστήνεται η αξιοποίηση της ήδη υπάρχουσας γνώσης για την βελτιστοποίηση των δράσεων των ειδημόνων υγείας, παράλληλα με την διαρκή διεξαγωγή ερευνών. Άλλωστε, η διατροφογενετική καθώς και η ενδομητρίωση, αποτελούν τομέα και νόσο αντίστοιχα, σχετικά νέα στο χώρο υγείας με ελλιπή δεδομένα, διότι δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς.

Λέξεις-κλειδιά: ενδομητρίωση, γονίδια, διατροφή, διατροφογενετική

Abstract

Endometriosis is a complex disease that causes chronic inflammatory effects on the human body while showing increasing prevalence in women worldwide. This study refers to the relationship of endometriosis to a human's genetic background and the role of diet in the development of the disease. Several research cases conducted in recent years indicate a direct impact of the disease on pregnancy and the risk of infertility. Nutrition is another factor closely related to those mentioned above, being used more as a mean of prevention rather than treatment of endometriosis, inhibiting its further development. In addition to the frequent connection of diseases to different types of cancer, endometriosis is closely linked to Lynch Syndrome, as recurrent lesions in the endometrium extend the malignancy of the syndrome. However, the findings are limited due to incomplete research, which is attributed to the low-frequency finding of the syndrome in the female population. Hormones act as the “moral perpetrator” of endometriosis functionality, the regulation of which defines the state of exacerbation or recession of the disease. In cases of active inflammation, an increased number of reactive oxygen species (ROS) is found within the peritoneal cavity, leading to oxidative stress. Therefore, the value of nutrition in every aspect of life is highlighted once again, with micronutrients having a leading role in most manifestations of the disease.

The main objective of this thesis is to bring to light the value of the broader study of endometriosis and its impact on women's lives, through the review of recent years' literature. This will bring focus and create much-needed prevention programs against endometriosis, by mobilizing the wider aspect of the health system. It also aims in the development and implementation of therapeutic interventions in order to provide help to women who have already been affected by the disease. Utilizing the existing knowledge to optimize Health Specialists' actions is recommended, while constantly conducting new research. After all, nutrigenetics as well as endometriosis are both considered relatively new in the field of medicine with incomplete data, since they have yet to be sufficiently studied.

Key-words: endometriosis, genetics, nutrition, nutrigenetics

1. Ενδομητρίωση, Γονιμότητα και Εγκυμοσύνη

1.1 Γονιμότητα

Ως γονιμότητα ορίζεται η φυσική ικανότητα σύλληψης παιδιού (Gnoth *et al*, 2005). Ωστόσο, εάν μια γυναίκα αδυνατεί να μείνει έγκυος ακόμη και μετά από ένα χρόνο προσπάθειας, θεωρείται ότι παρουσιάζει υπογονιμότητα. Φυσικά, αυτό δεν αποτελεί αυστηρά γυναικείο πρόβλημα. Σε ένα ποσοστό 35% των ζευγαριών που αδυνατούν να συλλάβουν, ο λόγος οφείλεται και στα δύο φύλα.

Υπάρχουν ποικίλες αιτίες υπογονιμότητας και σχετικών προβλημάτων που μπορεί να επηρεάζουν και τα δύο μέλη του ζευγαριού. Παρόλο που σε ένα τέταρτο των περιπτώσεων δεν αναγνωρίζεται η αιτία, κάποιοι από τους λόγους που έχουν βρεθεί είναι πιθανόν η έλλειψη της τακτικής ωορρηξίας που αντιστοιχεί στην μηνιαία απελευθέρωση του ωαρίου, φραγμένες ή τυχόν κατεστραμμένες σάλπιγγες και η ενδομητρίωση. Από την πλευρά του άνδρα βασικότερο αίτιο αποτελεί το κακής ποιότητας σπέρμα.

Επιπλέον, υπάρχουν ποικίλοι φυσικοί παράγοντες κινδύνου που επηρεάζουν τη γονιμότητα (Krausz *et al*, 2018). Οι σημαντικότεροι από αυτούς είναι η ηλικία, καθώς η γονιμότητα εξαρτάται άμεσα και ελαττώνεται με την πάροδο του χρόνου, το βάρος όπου η παχυσαρκία αλλά και η υποθρεψία μπορεί να επηρεάσουν την ωορρηξία, καθώς και διάφορες μολύνσεις της αναπαραγωγικής οδού. Επιπλέον, το κάπνισμα, ακόμη και σε παθητική μορφή, δύναται να επηρεάσει τις πιθανότητες σύλληψης καθώς και την ποιότητα του σπέρματος για τον άντρα ενώ οι διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως η καθημερινή έκθεση σε διάφορα φυτοφάρμακα, μέταλλα και διαλύτες από την πρόσληψη φρούτων και λαχανικών φαίνεται να επηρεάζουν σημαντικά τη γονιμότητα, ιδιαίτερα στο αρσενικό φύλο.

Πλέον, έχει σχεδιαστεί ειδικό τεστ υπογονιμότητας το οποίο βασίζει τα αποτελέσματά του στην αξιολόγηση των παραπάνω κατηγοριών. Σε κάθε ζευγάρι μπορεί να εντοπίζεται μία αιτία, χωρίς αυτό να σημαίνει ότι δεν μπορεί να συμβάλλουν στο φαινόμενο της υπογονιμότητας περισσότερες από μία ταυτόχρονα.

1.2 Εγκυμοσύνη

Η εγκυμοσύνη, είναι μια φυσιολογική διαδικασία (Dey *et al*, 2004). Αρχικά, το γονιμοποιημένο ωάριο, που ονομάζεται έμβρυο, υφίσταται αρκετές μιτωτικές κυτταρικές διαιρέσεις, σχηματίζοντας τελικά έναν διαφοροποιημένο ιστό που ονομάζεται βλαστοκύστη, το οποίο στην συνέχεια έρχεται σε άμεση επαφή με το επιθήλιο και τα στρωματικά κύτταρα στην κοιλότητα

της μήτρας, ενώ η ενέργεια αυτή ονομάζεται εμφύτευση. Για καλύτερη εμφύτευση του εμβρύου, τα στρωματικά κύτταρα του ενδομητρίου (ESCs) αρχίζουν να πολλαπλασιάζονται και να διαφοροποιούνται σε αποκετονωμένα στρωματικά κύτταρα (DSCs) και η διαδικασία αυτή ονομάζεται αποκέντρωση (Sang et al, 2019). Η αποκέντρωση συμβαίνει κατά την διάρκεια κάθε εμμηνορροϊκού κύκλου. Εάν δεν εμφυτευθεί έμβρυο, η αποκέντρωση του ενδομητρίου δεν μπορεί να διατηρηθεί, λόγω της μείωσης των επιπέδων προγεστερόνης και οιστραδιόλης, οι οποίες είναι καθοριστικές ορμόνες της εγκυμοσύνης. Ως αποτέλεσμα, το ενδομήτριο αποσυντίθεται στην κοιλότητα της μήτρας και αποβάλλεται από τον κόλπο με αίμα εμμήνου ρήσεως.

1.2.1 Αλλαγές κατά την εγκυμοσύνη

Στην εγκυμοσύνη, συμβαίνουν διάφορες φυσιολογικές και ανατομικές αλλαγές ώστε να μπορέσει το σώμα να αναθρέψει το αναπτυσσόμενο έμβρυο και να προετοιμάσει την μητέρα για τον τοκετό (Soma-Pillay et al, 2016). Αρχικά, αυξάνεται ο όγκος πλάσματος, ενώ ο αριθμός των αιμοπεταλίων τείνει να μειώνεται. Η εγκυμοσύνη προκαλεί διπλάσια αύξηση στις ανάγκες της γυναίκας σε σίδηρο για την σύνθεση της αιμοσφαιρίνης, αλλά και στο έμβρυο και στην παραγωγή ορισμένων ενζύμων. Εμφανίζονται αλλαγές στο πεπτικό σύστημα, καθώς παρατηρείται συχνά ναυτία και έμετος, όπου παρουσιάζεται συσχέτιση με τις θυρεοειδικές ορμόνες και με τον τόνο του οισοφαγικού σφιγκτήρα που είναι μειωμένος. Στις περισσότερες περιπτώσεις, για την μείωση των συμπτωμάτων αυτών χρειάζεται μόνο μια μικρή διατροφική τροποποίηση και ο έλεγχος της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών. Παρατηρούνται, επίσης, αλλαγές στα επίπεδα οιστρογόνων και προγεστερόνης που επηρεάζουν δομικά τον γαστρεντερικό σωλήνα και διάφορες μεταβολικές αλλαγές, όπως αύξησης των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων ορού (Fletcher et al, 2022). Αυτό συμβαίνει, λόγω της αυξημένης σύνθεσης από το ήπαρ και παράλληλα μειωμένης δραστηριότητας της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, με αποτέλεσμα τον μειωμένο καταβολισμό του λιπώδους ιστού. Τα αυξημένα επίπεδα και οι αλλαγές στον μεταβολισμό των λιπιδίων ικανοποιούν τις ανάγκες του αναπτυσσόμενου εμβρύου, ενώ η αύξηση των LDL χοληστερόλης βαίνει σημαντική για την στεροειδογένεση του πλακούντα, η οποία αποτελεί την δημιουργία στεροειδών ορμονών, των οιστρογόνων και της προγεστερόνης. Κύρια πρόδρομη ουσία για την διαδικασία αυτή αποτελεί η χοληστερόλη.

1.2.2 Διατροφή κατά την εγκυμοσύνη

Πέρα από τις προαναφερθείσες αλλαγές, παρουσιάζονται και ορισμένες διατροφικές αλλαγές για την καλύτερη υγεία του εμβρύου. Αρχικά, συνίσταται επαρκής πρόσληψη ενέργειας και

πρωτεϊνών, συμπληρωματική χορήγηση σιδήρου, φυλλικού οξέος και κυρίως στο τρίτο τρίμηνο του ασβεστίου, το περισσότερο μέρος του οποίου μεταφέρεται στο έμβρυο μέσω της αυξημένης διατροφικής απορρόφησης από την μητέρα. Η επαρκής πρόσληψη πρωτεϊνών είναι σημαντική, καθώς τα αμινοξέα μεταφέρονται ενεργά μέσω του πλακούντα για να ικανοποιήσουν τις ανάγκες του αναπτυσσόμενου εμβρύου (Soma-Pillay *et al.*, 2016). Εξίσου απαραίτητα είναι όλα τα υπόλοιπα μικροθρεπτικά συστατικά, καθώς η επαρκής πρόσληψή τους μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης προβλημάτων στην ανάπτυξη του εμβρύου κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης και αποτρέπει τις μεταγενέστερες αλλοιώσεις στη ζωή του παιδιού (Ballestin *et al.*, 2021). Το λίπος και οι υδατάνθρακες είναι απαραίτητα στη διατροφή. Το λίπος είναι σημαντικό για την σύνθεση των λιπαρών οξέων, ενώ δίνεται έμφαση και στη βελτίωση της αναλογίας των πολυακόρεστων λιπών, καθώς τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα είναι ευεργετικά για την ανάπτυξη του εγκεφάλου και τη σωστή λειτουργία του αμφιβληστροειδούς. Το είδος των υδατανθράκων που καταναλώνει μια εγκυμονούσα γυναίκα πρέπει να είναι ισορροπημένο, χωρίς να υπάρχει αυξημένη κατανάλωση ούτε μειωμένη σε σχέση με τα υπόλοιπα μακροθρεπτικά συστατικά. Από την άλλη, πρέπει να αποφεύγεται η πρόσληψη της καφεΐνης, του αλκοόλ και του καπνίσματος στη διάρκεια της κύησης (Danielewicz *et al.*, 2017). Τέλος, τονίζεται η αποφυγή υιοθέτησης μιας ειδικής περιοριστικής διατροφής κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, λόγω της πιθανότητας εμφάνισης ελλείψεων σε μικροθρεπτικά συστατικά ή ακόμα και ανεπαρκούς προσλαμβανόμενης ενέργειας.

1.2.3 Δυσλειτουργίες κατά την εγκυμοσύνη

Κατά την εγκυμοσύνη μπορεί να παρατηρηθούν μη φυσιολογικές λειτουργίες ορισμένων μεταβολικών διεργασιών (Zhu *et al.*, 2013). Πιο συγκεκριμένα, η αποβολή φαίνεται να σχετίζεται με τον μη φυσιολογικό μεταβολισμό της γλυκόζης, που αποτελεί άμεσο παραγωγό ενέργειας κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης. Πέρα όμως από τον μεταβολισμό της γλυκόζης, στην αποβολή σημαντικό ρόλο παρουσιάζει και ο μη φυσιολογικός μεταβολισμός των λιπιδίων, καθώς τα PUFA, ειδικά τα ωμέγα-6 λιπαρά οξέα συμβάλλουν στην ευθραυστότητα της υπεροξειδωσής των λιπιδίων και στις προφλεγμονώδεις επιδράσεις των προϊόντων υπεροξειδωσής, τα οποία αυξάνουν το οξειδωτικό στρες, αλλάζουν τον μεταβολισμό των λιπιδίων και κλονίζουν τις ορμόνες. Επιπλέον, ο μη φυσιολογικός μεταβολισμός αμινοξέων μπορεί να προκαλέσει αυτοφαγία που οδηγεί σε μείωση των λειτουργιών του εσωτερικού περιβάλλοντος του σώματος της εγκύου. Έχει βρεθεί ότι οι αποβολές σχετίζονται με μια παραλλαγή ενός συγκεκριμένου γονιδίου που ονομάζεται συνθάση νιτρικού οξειδίου 3 (NOS3). Οι ετερόζυγοι φορείς του πολυμορφισμού NOS3 φέρουν αυξημένο κίνδυνο για

πολλαπλές αποβολές, που μπορεί να οφείλεται σε μειωμένα επίπεδα μονοξειδίου του αζώτου (NO) και προκαλεί αγγειοσυστολή, με αποτέλεσμα την αύξηση του κινδύνου διαταραχής της αιμάτωσης του πλακούντα. Η δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος βρέθηκε ότι είναι και αυτή μια αιτία αυτόματης αποβολής.

1.2.4 Έγκυες με αναπαραγωγικές διαταραχές

Συχνά εμφανίζεται το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (Polycystic Ovary Syndrome - PCOS), το οποίο χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα ανδρογόνων ορμονών και δυσλειτουργία των ωοθηκών (Vannuccini *et al*, 2016). Οι περισσότερες γυναίκες που πάσχουν από PCOS έχουν υπερβάλλον βάρος ή παχυσαρκία και παρουσιάζουν μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη, το οποίο έχει αρνητικό αντίκτυπο στη γονιμότητα και στην έκβαση της εγκυμοσύνης. Τα ινομυώματα, που είναι οι πιο συχνοί καλοήθεις όγκοι της γυναικείας αναπαραγωγικής οδού, σχετίζονται με επιπλοκές κατά τη διάρκεια και μετά τον τοκετό, περιορισμό εμβρυϊκής ανάπτυξης και αποκόλληση πλακούντα (Terzic *et al*, 2021). Ως πιο βασική διαταραχή θεωρείται η ενδομητρίωση, η οποία είναι μια καλοήθης χρόνια φλεγμονώδης διαταραχή που εξαρτάται από τα οιστρογόνα του ενδομητρίου και χαρακτηρίζεται από την παρουσία λειτουργικά ενεργού ενδομητρικού ιστού, στρώματος και αδένων έξω από την κοιλότητα της μήτρας. Επίσης, συνδέεται με επίμονα επεισόδια ωορρηξίας και εμμήνου ρύσεως (Bulun *et al.*, 2019). Τέλος, μια ακόμη διαταραχή αποτελεί η προεκλαμψία, η οποία σχετίζεται με αυξημένη αρτηριακή πίεση και πρωτεϊνουρία που εμφανίζεται μετά τις 20 εβδομάδες κύησης και παρουσιάζει ως συμπτώματα πονοκέφαλο, ναυτία, έμετο και πόνο στην άνω κοιλιακή χώρα (Dey *et al.*, 2004).

1.3. Η επίδραση της Ενδομητρίωσης στη Γονιμότητα

Παρά την πλέον κλινικά αναγνωρίσιμη σχέση μεταξύ της ενδομητρίωσης και της υπογονιμότητας, οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην εμφάνιση αυτού του φαινομένου δεν γίνονται εύκολα κατανοητοί (Bonavina & Taylor, 2022). Η ενδομητρίωση αποτελεί μια πολυπαραγοντική και συστηματική νόσο με κύριο σύμπτωμα τον πόνο και άμεσες επιπτώσεις στην γονιμότητα. Μέσα από κλινικούς ελέγχους, παρατηρείται μια ετερογένεια στον πληθυσμό γυναικών που πάσχουν από ενδομητρίωση και υπογονιμότητα, παρουσιάζοντας παράλληλα ένα πλήθος από διαφορετικούς φαινοτύπους. Για το λόγο αυτό, είναι δύσκολο να καθοριστεί ένα συγκεκριμένο εργαλείο διάγνωσης ενός μόνο μηχανισμού, όπου η ενδομητρίωση επηρεάζει την γονιμότητα.

Η ενδομητρίωση συναντάται συχνά σε γυναίκες κοντά στην αναπαραγωγική ηλικία (Tanbo & Fedorcsak, 2017). Ένα ποσοστό σχεδόν 10% γυναικών σε αυτή την ηλικία φαίνεται να

παρουσιάζουν την νόσο, με περίπου το ένα τρίτο αυτών να εμφανίζει παράλληλα υπογονιμότητα. Σε γυναίκες ηλικίας <35 ετών αποτελεί διπλάσιο αριθμό από αυτές που δεν παρουσιάζουν ενδομητρίωση. Μέχρι και 50% των γυναικών με υπογονιμότητα, πάσχουν από ενδομητρίωση.

Επιπλέον, φαίνεται να υπάρχει άμεση συσχέτιση μεταξύ της έκτασης της νόσου και του βαθμού υπογονιμότητας που παρουσιάζεται (Olive *et al*, 1985). Ένα ποσοστό 50% γυναικών με ήπια ενδομητρίωση, παρουσιάζουν δυνατότητα σύλληψης χωρίς να χρειαστεί να υποστούν κάποιου είδους θεραπεία. Σε αυτές ωστόσο που εμφανίζουν μέτρια έκταση της νόσου δύναται πιθανότητα 25% σύλληψης χωρίς κάποια θεραπεία και ελάχιστες τυχαίες περιπτώσεις σε περίπτωση ένδειξης σοβαρής νόσου. Καθώς τα ποσοστά πιθανότητας σύλληψης που παρουσιάζονται στην ήπια μορφή ενδομητρίωσης σχετίζονται άμεσα με αυτά της ανεξήγητης υπογονιμότητας, μπορεί η νόσος στην ήπια μορφή της να εμφανίζει ελάχιστη επίδραση στην γονιμότητα σε έκταση ενός χρόνου.

Υπάρχουν αρκετοί μηχανισμοί της νόσου που φαίνεται να επηρεάζουν την υπογονιμότητα (Leyendecker *et al*, 1996). Σύμφωνα με τα σημερινά δεδομένα, εξετάζεται η παραμόρφωση της πυέλου και παράλληλης μείωσης της γονιμότητας μέσω διάφορων μηχανικών διαταραχών όπως των πυελικών συμφύσεων. Οι διαταραχές αυτές, επηρεάζουν την απελευθέρωση ή και τη συλλογή ωαρίων, μεταβάλλουν την κινητικότητα του σπέρματος, οδηγούν σε διαταραγμένες συσπάσεις του ενδομητρίου ενώ παράλληλα βλάπτουν τη μεταφορά και γονιμοποίηση του εμβρύου. Όπως επίσης προαναφέρθηκε, οι γυναίκες με υπογονιμότητα, παρουσιάζουν προχωρημένα στάδια αυτής της νόσου. Ωστόσο, υπάρχουν ακόμα πολλοί μηχανισμοί που μελετώνται για την επιρροή τους στη γονιμότητα. Οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες, οι αυξητικοί και αγγειογενετικοί παράγοντες και διάφορα γονίδια που εκφράζονται με ανώμαλο τρόπο συνεχίζουν να διερευνώνται ως πιθανοί αιτιολογικοί παράγοντες της υπογονιμότητας.

Επιπρόσθετα, έχουν προταθεί ποικίλες μορφές θεραπείας της υπογονιμότητας και βοήθεια στην σύλληψη (Filip *et al*, 2020). Βάσει των σύγχρονων δεδομένων, αυτή βασίζεται στην αφαίρεση ή και μείωση των έκτοπων ενδομητριακών εμφυτευμάτων και παράλληλα στην αποκατάσταση της αρχικά φυσιολογικής ανατομικά μορφής της πυέλου με τεχνολογικά, ιατρικά ή και χειρουργικά μέσα υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Η ιατρική προσέγγιση έχει ως στόχο την λειτουργία των ωοθηκών, εμποδίζοντάς την με ένα πλήθος φαρμάκων όπως αγωνιστές της ορμόνης απελευθέρωσης γοναδοτροπίνης και κάποια από του στόματος αντισυλληπτικά. Οι τεχνολογίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής αξιοποιούνται σε περίπτωση που οι ιατρικές και χειρουργικές μέθοδοι δεν επιφέρουν το επιθυμητό αποτέλεσμα. Πιο συγκεκριμένα, σε

περίπτωση διαταραχής της λειτουργίας των σαλπίγγων, ανώμαλης περιτοναϊκής ανατομίας ή αποτυχία άλλων μεθόδων θεραπείας, η εξωσωματική γονιμοποίηση βαίνει η ιδανική λύση. Άλλες θεραπείες που έχουν επίσης προταθεί, όπως η χρήση αντιοξειδωτικών μορίων ή βλαστοκυττάρων απαιτούν περαιτέρω έρευνα, ώστε να αποδειχθεί η θεραπευτική τους δράση έναντι της νόσου.

1.4 Ενδομητρίωση και δυσμενείς επιδράσεις στην εγκυμοσύνη

Έχει βρεθεί ότι οι γυναίκες με ενδομητρίωση έχουν υψηλότερα επίπεδα φλεγμονής στην περιτοναϊκή κοιλότητα, μεγαλύτερες πιθανότητες εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη κύησης, υπερτασικών διαταραχών της εγκυμοσύνης, πρόωρου τοκετού και χαμηλότερου βάρους γέννησης για το έμβρυο (Farland *et al*, 2019). Επιπρόσθετα, μπορεί να μειώσει την γονιμότητα μέσω πολλαπλών οδών, όπως της περιτοναϊκής φλεγμονής και των ενδοκρινικών διαταραχών, οι οποίες παρεμβαίνουν στη λειτουργία των ωοθηκών και τελικά μειώνουν την ικανότητα των ωαρίων (Tanbo & Fedorcsak, 2017). Γυναίκες με ενδομητρίωση έχουν μεγαλύτερη αποτυχία εμφύτευσης, αντίστασης στην προγεστερόνη και ανωμαλίες της συσταλτικότητας της μήτρας με αποτέλεσμα τον αυξημένο κίνδυνο αποβολής (Schliep *et al*, 2022).

Ορισμένες από τις φυσιολογικές και παθολογικές διεργασίες που σχετίζονται με την ενδομητρίωση, όπως η φλεγμονή και η δραστηριότητα των οιστρογόνων μπορούν να επηρεαστούν από τη διατροφή (Ciebiera *et al*, 2021). Πιο συγκεκριμένα, τρόφιμα πλούσια σε ωμέγα-6 λιπαρά οξέα σχετίζονται με υψηλότερα επίπεδα οιστραδιόλης, η οποία αποτελεί ένα ορμονικό οιστρογόνο και την κύρια φυλετική ορμόνη του γυναικείου. Τα υψηλά επίπεδα οιστραδιόλης, μπορεί να έχουν σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση φλεγμονής και ανάπτυξης της ενδομητρίωσης.

Επιπλέον, επιπλοκές που σχετίζονται με την ενδομητρίωση κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, είναι η ρήξη του ενδομητρίωματος, της σάλπιγγας, της μήτρας και των μήτρα-ωοθηκικών αγγείων (Maggiore *et al*, 2016). Για όλες τις επιπλοκές υπάρχουν μηχανισμοί που τις εξηγούν. Η χρόνια φλεγμονή που σχετίζεται με την ενδομητρίωση είναι η αιτία της προεκλαμψίας ή του πρόωρου τοκετού. Λόγω του χαρακτηριστικού της ενδομητρίωσης, που είναι η αντίσταση στην προγεστερόνη και η προβληματική έκφραση των γονιδίων-στόχων, η νέκρωση των ιστών στο ενδομήτριο που βρίσκεται κοντά σε διεσταλμένα μήτρα-ωοθηκικά αγγεία, μπορεί να εξηγήσει την δυσλειτουργική ρήξη αυτών των αγγείων.

1.5. Διατροφική Επίδραση στη Γονιμότητα

Η διατροφή αλλά και ο τρόπος ζωής αποτελούν παράγοντες που επηρεάζουν σημαντικά τη γονιμότητα (Pinelli & Tagliabue, 2007). Ένας αυξημένος αριθμός ερευνών, δείχνουν στην ύπαρξη ενός άμεσου συνδέσμου μεταξύ της διατροφής και της γυναικείας γονιμότητας. Οι πρώτες έρευνες για την συσχέτιση αυτή, ξεκίνησαν από την δεκαετία του 1970, ωστόσο δεν υπήρχε ακριβής εξήγηση μέχρι την ανακάλυψη της λεπτίνης. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι διαταραγμένες καταστάσεις της διατροφής σχετίστηκαν με αντίστοιχα διαταραγμένα επίπεδα λεπτίνης. Η δράση της λεπτίνης στον οργανισμό φάνηκε να επηρεάζει άμεσα τις διατροφικές συνήθειες και αυτές με τη σειρά τους τη γονιμότητα.

Πιο συγκεκριμένα, μια δίαιτα πλούσια σε *trans* λιπαρά, επεξεργασμένους υδατάνθρακες και πρόσθετα σάκχαρα, ευρέως γνωστή και ως δίαιτα δυτικού τύπου, μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τη γονιμότητα (Skoracka *et al*, 2021). Η διατροφή αυτή χαρακτηρίζεται από την πρόσληψη μονοακόρεστων λιπαρών, κόκκινου κρέατος, χαμηλή πρόσληψη φρέσκων φρούτων και λαχανικών, χαμηλών σε λίπος πουλερικών και θαλασσινών. Περιλαμβάνει κυρίως τρόφιμα με υψηλά επίπεδα λίπους, υψηλό γλυκαιμικό δείκτη και χαμηλή περιεκτικότητα σε βιταμίνες και διαιτητικές ίνες. Η υψηλή, επομένως, πρόσληψη πρόχειρου φαγητού και χαμηλή κατανάλωση φρούτων οδηγεί σε μειωμένη γονιμότητα και μεγαλύτερα διαστήματα προσπάθειας για σύλληψη.

Αντίθετα, μια διατροφή βασισμένη στο μεσογειακό πρότυπο, φαίνεται να επηρεάζει θετικά τη γονιμότητα (Carlos *et al*, 2018). Περαιτέρω, η Μεσογειακή Διατροφή επηρεάζει θετικά την ψυχική και σωματική υγεία του ατόμου, τα οποία συμβάλλουν επίσης στη γονιμότητα. Η διατροφή αυτή, έχει συσχετιστεί με θετικές διαφορές στην αντίσταση στην ινσουλίνη, διαταραχές του μεταβολισμού, καθώς και τον κίνδυνο της παχυσαρκίας τα οποία διαδραματίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στη γονιμότητα. Η Μεσογειακή Διατροφή χαρακτηρίζεται από υψηλή πρόσληψη φρούτων και λαχανικών, ελαιόλαδου, μη επεξεργασμένων υδατανθράκων, γαλακτοκομικά και πουλερικά χαμηλά σε λιπαρά, θαλασσινά και ψάρια, καθώς και κατανάλωση κόκκινου κρασιού με μέτρο. Επιτρέπεται, επίσης, η κατανάλωση κόκκινου κρέατος και ζάχαρης σε μικρές ποσότητες και συχνότητες.

Γενικότερα, έχει βρεθεί ότι περιοριστικές δίαιτες, είτε αυτές αφορούν χαμηλή πρόσληψη πρωτεϊνών είτε σημαντικά αυξημένη, μπορούν να αναστατώσουν τη φυσιολογική αναπαραγωγική λειτουργία και ως αποτέλεσμα να επηρεάσουν αρνητικά την γονιμότητα (Lakoma *et al*, 2023).

Όσον αφορά τα διατροφικά συμπληρώματα και την επιρροή τους στη γονιμότητα υπάρχουν ακόμα πολλά αναπάντητα ερωτήματα (Harding *et al*, 2017). Είναι πλέον δεδομένο ότι γυναίκες κοντά σε αναπαραγωγική ηλικία, οφείλουν να καταναλώνουν συμπληρώματα φυλλικού οξέος, όπως και βιταμίνης D και ιωδίου, καθώς συχνά παρατηρούνται ελλείψεις των μικροθρεπτικών αυτών συστατικών στο αίμα. Πιο συγκεκριμένα, πρόσληψη φυλλικού οξέος σε δόση υψηλότερη από αυτή που προτείνεται για την αποφυγή εκ γενετής παραμορφώσεων σε συνδυασμό με βιταμίνη B-12, μπορεί να αυξήσει τις πιθανότητες σύλληψης και σε πιο σύντομο χρονικό διάστημα. Η δράση του φυλλικού οξέος και της βιταμίνης B-12 στην γονιμότητα, πιθανότατα σχετίζεται με τον μεταβολισμό της ομοκυστεΐνης.

Η βιταμίνη D φαίνεται να συμμετέχει στη ρύθμιση του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος (Anagnostis *et al*, 2013). Υποδοχείς της βιταμίνης D έχουν βρεθεί σε διάφορους ιστούς των αναπαραγωγικών οργάνων, όπως στις ωοθήκες, το ενδομήτριο, τον πλακούντα, την υπόφυση και τον υποθάλαμο. Αντίθετα, ωστόσο, μια έρευνα απέδειξε ότι η συγκέντρωση βιταμίνης D στον ορό, σχετίζεται άμεσα με την ενδομητρίωση και παράλληλα επηρεάζει τις τεχνικές γονιμοποίησης με τεχνολογικά μέσα. Πιο συγκεκριμένα, εντοπίστηκε πιθανή συσχέτιση μεταξύ πολυμορφισμών του υποδοχέα της βιταμίνης D (VDR, Vitamin D Receptor) και παθογένεια της ενδομητρίωσης.

Οι θεραπευτικές στρατηγικές δε διαφέρουν σε μεγάλο βαθμό από αυτές του σποραδικού καρκίνου του ενδομητρίου, καθώς περιλαμβάνουν τη χειρουργική επέμβαση, χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία και ορμονοθεραπεία (Skoracka *et al*, 2021). Τα τελευταία χρόνια, λόγω της περαιτέρω κατανόησης της ασθένειας και την εύρεση νέων δεδομένων, έχει έρθει στο επίκεντρο και μελέτη των αναστολέων των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος. Τέλος, είναι σημαντική η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας κατά του Συνδρόμου του Lynch να πραγματοποιηθεί ξεχωριστά, βάσει των μοναδικών ανοσογονικών φαινοτύπων του στο μέλλον.

2. Καρκίνος του Ενδομητρίου

2.1 Καρκίνος ενδομητρίου

Ο καρκίνος του ενδομητρίου είναι ο πιο κοινός τύπος καρκίνου που εμφανίζουν οι γυναίκες στην σύγχρονη εποχή (Terzic *et al*, 2021) (Dunneram *et al*, 2019). Είναι μια κακοήθης νόσος του εσωτερικού στρώματος της μήτρας, που προκύπτει είτε λόγω περίσσειας οιστρογόνων είτε

λόγω έλλειψης προγεστερόνης. Οι περισσότεροι καρκίνοι του ενδομητρίου, είναι αδενοκαρκινώματα, καθώς ο καρκίνος προέρχεται από τα αδενικά κύτταρα του ενδομητρίου. Ο καρκίνος του ενδομητρίου μπορεί να χωριστεί σε δύο τύπους. Ο πρώτος ονομάζεται ενδομητριοειδής, καθώς είναι ευαίσθητος στα ενδομητριοειδή και στα οιστρογόνα, μπορεί να οδηγήσει σε υπερπλασία του ενδομητρίου και έχει ευνοϊκή πρόγνωση (Buchanan *et al*, 2009). Από την άλλη, ο δεύτερος είναι ανεξάρτητος από τα οιστρογόνα, οι όγκοι εκδηλώνονται σε προχωρημένο στάδιο και έχουν πιο δύσκολη και κακή πρόγνωση (Ye *et al*, 2022). Το πιο συχνό σύμπτωμα του καρκίνου είναι η μη φυσιολογική αιμορραγία της μήτρας. Μπορούν ωστόσο, να εμφανιστούν αυξημένες κοιλιακές εκκρίσεις, ενώ οι γυναίκες σε προχωρημένο στάδιο παρουσιάζουν πυελικό πόνο, κοιλιακή διάταση, πρώιμο κορεσμό, αλλαγές στην λειτουργία του εντέρου και πόνο κατά την σεξουαλική επαφή. Η ενδομητρίωση μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο του καρκίνου τύπου ένα, ενώ δεν υπάρχει κάποια συσχέτιση με αυτόν του τύπου δύο.

Όσον αφορά τους γενετικούς παράγοντες για τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου, οι περισσότερες περιπτώσεις τέτοιου είδους καρκίνου οφείλονται στο σύνδρομο του Lynch (Makker *et al*, 2021). Το σύνδρομο Lynch είναι ένα αυτοσωμικό επικρατές σύνδρομο προδιάθεσης για καρκίνο. Όσοι εμφανίζουν το σύνδρομο αυτό, κληρονομούν την μετάλλαξη ενός από τα γονίδια της σειράς MMR: MLH1, MSH2, MSH6 ή PMS2. Η απώλεια της λειτουργίας MMR, που αναφέρεται ως ανεπάρκεια MMR, οδηγεί σε υπερμεταλλαγμένο φαινότυπο και σε αυξημένη ευαισθησία στον καρκίνο (Ryan *et al*, 2019).

Επιπλέον, από μετα-αναλύσεις βρέθηκε ότι υπάρχουν παράγοντες ανεξάρτητοι της γενετικής που μπορεί να συμβάλλουν στην εμφάνιση του καρκίνου του ενδομητρίου (Raglan *et al*, 2018). Ο δείκτης μάζας σώματος και η αναλογία μέσης/ισχίου σχετίστηκαν θετικά με τον καρκίνο στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αλλά και με άλλους παράγοντες, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης. Σε σχέση με τον δείκτη μάζα σώματος βρέθηκε ότι ο αυξημένος δείκτης και όχι η αναλογία μέσης/ισχίου σχετίζεται αιτιολογικά με τον κίνδυνο καρκίνου του ενδομητρίου. Ο λόγος που σχετίζεται η παχυσαρκία με τον καρκίνο του ενδομητρίου έχει να κάνει με τα υψηλά επίπεδα οιστρογόνων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, την υπερινσουλιαιμία και την χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση. Επίσης, πέρα από τους παραπάνω παράγοντες, έχει βρεθεί επιρροή του μικροβιώματος της μήτρας στην καρκινογένεση ενεργοποιώντας την έκκριση προφλεγμονώδους κυτοκίνης, η οποία αποτελείται από πολλά πεπτίδια που χρησιμοποιούνται από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού, ώστε να επικοινωνούν μεταξύ τους και με το περιβάλλον τους (Makker *et al*, 2021). Ακόμα, μπορεί να επηρεάσει τα επίπεδα των ορμονών του φύλου

στον ορό (Conlon *et al*, 2019). Τέλος, το υψηλό κοιλιακό pH συσχετίστηκε σημαντικά με την εμφάνιση καρκίνου ενδομητρίου (Walther-Antonio *et al*, 2016).

2.2 Καρκίνος ενδομητρίου και διατροφή

Η διατροφή παίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση και στην εξέλιξη του καρκίνου του ενδομητρίου (Mulholland *et al*, 2008). Αρχικά, όπως έχει αναφερθεί και παραπάνω, το υπερβάλλον σωματικό βάρος και ο υψηλός δείκτης μάζας σώματος έχουν κρίσιμη σημασία στην αιτία της νόσου. Ως παράγοντας που συμβάλλει αρνητικά στον καρκίνο, είναι η μακροχρόνια κατανάλωση δίαιτας υψηλού γλυκαιμικού δείκτη ή γλυκαιμικού φορτίου, που μπορεί να οδηγήσει σε χρόνια υπερινσουλιναμία και η οποία μειώνει τις συγκεντρώσεις της πρωτεΐνης που δεσμεύει τον αυξητικό παράγοντα που μοιάζει με ινσουλίνη (IGFBP), με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων του αυξητικού παράγοντα-1 (IGF-1). Υπάρχουν θετικές συσχετίσεις μεταξύ δίαιτας υψηλής περιεκτικότητας σε γλυκαιμικό φορτίο και του κινδύνου του καρκίνου ενδομητρίου, ενώ ελάχιστα στοιχεία για συσχέτιση με διατροφή υψηλής πρόσληψης γλυκαιμικού δείκτη. Σημαντικό για την πρόληψη της νόσου, είναι οι γυναίκες να έχουν ένα πρότυπο διατροφής με υψηλή περιεκτικότητα σε λαχανικά, φρούτα και δημητριακά ολικής άλεσης και τον περιορισμό του αλκοόλ σε ένα ποτό ή λιγότερο την ημέρα (Beavis *et al*, 2016). Επομένως, με βάση τα παραπάνω, μια μεσογειακή διατροφή θα είχε ευεργετικές επιδράσεις στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου, καθώς έχει βρεθεί ότι το 10% των περιστατικών καρκίνου του ενδομητρίου θα μπορούσαν να αποτραπούν με το μεσογειακό διατροφικό πρότυπο (Filomeno *et al*, 2015). Επιπλέον, βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ του καπνίσματος και της μείωσης της εμφάνισης καρκίνου ενδομητρίου, μέσω της επίδρασης των αντιοιστρογόνων. Όμως, λόγω των αρνητικών συνεπειών που έχει το κάπνισμα δεν συνιστάται για την πρόληψη του καρκίνου.

Όσον αφορά, τα τρόφιμα, από τρεις μελέτες κοορτής και δεκαέξι μελέτες περιπτώσεων ελέγχου, αναφέρεται πως η αυξημένη κατανάλωση κρέατος, κυρίως κόκκινου, έχει αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου ενδομητρίου (Bandera *et al*, 2007). Δηλαδή, οι γυναίκες με την υψηλότερη κατανάλωση κρέατος ή κόκκινου κρέατος είχαν περίπου 39% και 48%, αντίστοιχα, υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου σε σχέση με τις γυναίκες με χαμηλή κατανάλωση κρέατος. Αντίθετα, βρέθηκε ότι η σόγια έχει 19% πιθανότητα μείωσης του κινδύνου καρκίνου ενδομητρίου (Zhang *et al*, 2015). Αυτό συμβαίνει, διότι η σόγια περιέχει φυτο-οιστρογόνα που είναι μη στεροειδείς ενώσεις φυτικής προέλευσης και έχουν ευεργετική επίδραση στους ορμονοεξαρτώμενους καρκίνους.

Η πρόσληψη λίπους έχει βρεθεί ότι επηρεάζει τους δύο κύριους παράγοντες κίνδυνου του καρκίνου, δηλαδή την παχυσαρκία και τα οιστρογόνα (Bandera *et al*, 2007). Σε μελέτες ελέγχου, βρέθηκε 24% αυξημένο κίνδυνο ανά 10% kcal από το συνολικό λίπος και 29% αυξημένο κίνδυνο ανά 10 gr/1000 kcal πρόσληψης κορεσμένων λιπαρών οξέων. Ακόμα, τα αποτελέσματα μιας μετα-ανάλυσης 14 επιδημιολογικών μελετών έδειξαν ότι δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης κορεσμένων λιπαρών οξέων και του κινδύνου καρκίνου του ενδομητρίου (Wu *et al*, 2015).

Επιπρόσθετα, η διαίτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά προκαλεί υπερβολική έκθεση του οργανισμού σε οιστρογόνα είτε εξωγενή, είτε ενδογενή και έχει ως αποτέλεσμα τον αυξημένο πολλαπλασιασμό των ενδομητριακών κυττάρων (Dunneram *et al*, 2019). Τα κύτταρα που πολλαπλασιάζονται με γρήγορο ρυθμό, είναι πιο ευαίσθητα να υποστούν σφάλματα κατά την αντιγραφή του DNA και τα μεταλλαγμένα κύτταρα μπορούν να μετατραπούν σε κακοήγη, συνήθως σε αδενοκαρκινώματα. Τα μικροθρεπτικά συστατικά και οι βιταμίνες, όπως B6, B12, φυλλικό οξύ είναι απαραίτητα για τους φυσιολογικούς μηχανισμούς επιδιόρθωσης του DNA και την σωστή αντιγραφή του DNA.

Η μειωμένη απορρόφηση και επαναρρόφηση στερολών στην διατροφή μπορούν να αλλάξουν την ρύθμιση και τον μεταβολισμό των οιστρογόνων (Yasin *et al*, 2021). Η βιταμίνη C έχει ευεργετική δράση στην πρόληψη του καρκίνου, καθώς διεγείρει την λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και εμποδίζει την μεταβολική ενεργοποίηση των καρκινογόνων. Επίσης, η αυξημένη πρόσληψη βιταμινών A και E σχετίζονται με χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου ενδομητρίου. Όμως, πρόσφατες προοπτικές μελέτες ανέφεραν ότι δεν υπάρχει κάποια συσχέτιση μεταξύ των βιταμινών A, C, E και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου. Από πειραματικές μελέτες βρέθηκε ότι η πρόσληψη βιταμίνης D μπορούσε να μειώσει τον καρκίνο του ενδομητρίου που προκαλείται από την παχυσαρκία, ενώ τρεις μελέτες ελέγχου δεν βρήκαν θετικά στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα στην πρόσληψη βιταμίνης D και στην πρόληψη εμφάνιση καρκίνου ενδομητρίου (McCullough *et al*, 2009). Τέλος, η τακτική σωματική δραστηριότητα είναι σημαντική όχι μόνο για την καρδιαγγειακή υγεία αλλά και για την πρόληψη του καρκίνου, καθώς η μειωμένη άσκηση οδηγεί σε αλλαγή στη μάζα του σώματος και σε αύξηση του σπλαγχνικού λίπους (Yasin *et al*, 2021). Η αύξηση αυτή προκαλεί μεγαλύτερη σύνθεση των οιστρογόνων στον λιπώδη ιστό, τα οποία έχουν την δυνατότητα να διεγείρουν κύτταρα στην μήτρα.

2.3. Σύνδρομο του Lynch

Ως σύνδρομο του Lynch χαρακτηρίζεται η κληρονομική προδιάθεση για πολλούς όγκους, βασικότερος από τους οποίους είναι ο καρκίνος του ενδομητρίου στις γυναίκες (Maratt & Stoffel, 2022). Αποτελεί ένα αυτοσωμικό επικρατές κληρονομικό σύνδρομο καρκίνου που οφείλεται σε παθογόνες παραλλαγές της βλαστικής σειράς (PGV) σε οποιοδήποτε από τα 4 επιδιορθωτικά γονίδια ασυμφωνίας DNA (MMR), MLH1, MSH2, MSH6 και PMS2 ή διαγραφές στο EPCAM. Η μετάλλαξη αυτή, οδηγεί σε αδυναμία έκφρασης της αντίστοιχης πρωτεΐνης και σε αστάθεια του γονιδιώματος στα καρκινικά κύτταρα. Τα άτομα με σύνδρομο του Lynch κληρονομούν ένα μη λειτουργικό αλληλόμορφο (Meyer *et al*, 2009). Μετά από επακόλουθη απώλεια του αντίστοιχου αλληλομόρφου, η επιδιόρθωση του γενετικού DNA είναι ελαττωματική στον ιστό-στόχο.

Ο καρκίνος του ενδομητρίου που σχετίζεται με το σύνδρομο του Lynch αποκαλύπτει την προδιάθεσή του στα μισά μέλη της οικογένειας και εμφανίζεται αρχικά σε σχετικά νεαρή ηλικία (κάτω των 60 ετών), όπως και σε άτομα με χαμηλό δείκτη μάζας σώματος (Bats *et al*, 2017). Τα παθολογικά χαρακτηριστικά των όγκων μένουν ακόμα να διακριθούν καθαρά, αλλά φαίνεται ότι διαχωρίζονται σε δύο τύπους ανάλογα με την ηλικία έκφρασης, με τους μεγαλύτερους ασθενείς να έχουν τον χαρακτηριστικό τύπο όγκου, ενώ οι νεότεροι εμφανίζουν ένα πιο επιθετικό μοτίβο.

Ο έλεγχος ασθενών με καρκίνο του ενδομητρίου που σχετίζεται με σύνδρομο του Lynch, αποτελείται από πολλές κατευθυντήριες γραμμές αλλά και οργανισμούς (Cerretelli *et al*, 2020). Ο έλεγχος των όγκων ξεκινά με την απουσία εμφάνισης επιδιορθωτικών πρωτεϊνών. Οι μεταλλάξεις βλαστικής σειράς στο MLH1 και MSH2, αντιστοιχούν σε ποσοστό μεγαλύτερο του 90% των διαγνωσμένων περιπτώσεων συνδρόμου του Lynch (Meyer *et al*, 2009). Αν και ο προσυμπτωματικός έλεγχος αλλά και το κλινικό ιστορικό βαίνουν βοηθητικά για τον εντοπισμό ασθενών με Σύνδρομο του Lynch, τελικά η διάγνωση επιβεβαιώνεται από την παρουσία μιας παραλλαγής γονιδίου MMR παθογόνου βλαστικής σειράς που υπόκειται σε γενετικό έλεγχο (Biller *et al*, 2009).

Η παχυσαρκία αποτελεί έναν ευρέως διαδεδομένο λόγο ανάπτυξης καρκίνου του ενδομητρίου, ενώ είναι γνωστό ότι αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισής του κυρίως σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με σύνδρομο του Lynch εξαιτίας ενός τοπικού προοιστρογόνου περιβάλλοντος (Zhao *et al*, 2022). Το ίδιο ισχύει και για τον διαβήτη τύπου II, καθώς επίσης οι διαβητικές γυναίκες με Σύνδρομο του Lynch ήταν πιο επιρρεπείς στο υπερβάλλον βάρος από τις γυναίκες που δεν ασθενούσαν. Τελικά, ωστόσο, δεν παρουσιάστηκε καμία συσχέτιση μεταξύ του Δείκτη Μάζας

Σώματος και του Καρκίνου του Ενδομητρίου από Νόσο του Lynch. Μάλιστα, ποσοστό ερευνών παρουσίασε ασθενείς με χαμηλότερο Δείκτη Μάζας Σώματος στην παρούσα νοσούσα κατάσταση, απ' ότι σε ασθενείς με απλό καρκίνο του ενδομητρίου.

2.4. Η επίδραση της διατροφής στο Σύνδρομο του Lynch

Δεδομένης της ισχυρής συσχέτισης μεταξύ της παχυσαρκίας και του καρκίνου του ενδομητρίου, οι διατροφικοί παράγοντες μπορεί να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη αυτού του καρκίνου (Wang *et al*, 2023). Τα επίπεδα πρόσληψης βιταμίνης C φάνηκαν να συνδέονται άμεσα με το ρίσκο για καρκίνο του ενδομητρίου. Επιπλέον, παρατηρήθηκε ότι σχετική πρόσληψη υδατανθράκων και απλών σακχάρων μειώνει την εμφάνισή του, ενώ η αυξημένη πρόσληψη λίπους δρα αντίθετα.

Παρόμοια και σε αυτήν την περίπτωση, η μείωση εμφάνισης του συνδρόμου του Lynch συσχετίζεται με την προσκόλληση σε μια συνετή διατροφή και πιο συγκεκριμένα στα χαρακτηριστικά της Μεσογειακής Διατροφής (Demaré *et al*, 2023). Συστήνεται η αυξημένη πρόσληψη σε δημητριακά ολικής άλεσης, τρόφιμα υψηλά σε διαιτητικές ίνες, γαλακτοκομικά προϊόντα και ασβέστιο ενώ παράλληλα μειώνεται η πρόσληψη κόκκινου κρέατος, μειώνοντας παράλληλα το ρίσκο εμφάνισης της νόσου.

3. Ενδομητρίωση και Ορμονική Θεραπεία

3.1 Ορμονικό υπόβαθρο

Στην ενδομητρίωση, οι ορμόνες έχουν καθοριστικό ρόλο (Saunders & Horne 2021). Συγκεκριμένα, οι στεροειδείς ορμόνες και οι πυρηνικοί υποδοχείς (NRs) τους έχουν μεγάλη σημασία στην ρύθμιση των κυττάρων στο εσωτερικό αλλά και στο εξωτερικό ενδομήτριο. Στο φυσιολογικό ενδομήτριο, η έκφραση των υποδοχέων που συνδέονται με τα οιστρογόνα και τα ανδρογόνα εξαρτώνται από την φάση του εμμηνορροϊκού κύκλου.

Σημαντική στην ανάπτυξη και στην διατήρηση της ενδομητρίωσης, είναι η λειτουργική απορρύθμιση των ωοθηκικών στεροειδών ορμονών, προγεστερόνης (P4) και οιστρογόνου (E2), μέσω της φλεγμονής που προκαλείται από τα οιστρογόνα και της εμφάνισης αντίστασης στην προγεστερόνη (Marquardt *et al*, 2019). Στα στρωματικά κύτταρα του ενδομητρίου, η προγεστερόνη ρυθμίζει την παραγωγή και την δράση του ρετινοϊκού οξέος. Τα ρετινοειδή εμπλέκονται στην φυσιολογική λειτουργία του ενδομήτριου και στην ανάπτυξη της

ενδομητρίωσης. Η αντίσταση στην προγεστερόνη, εκδηλώνεται όταν ο ενδομήτριος ιστός δεν έχει την δυνατότητα να ανταποκριθεί σωστά στην έκθεση της προγεστερόνης. Στην ενδομητρίωση η αντίσταση αυτή, εμφανίζεται με αποτυχημένη ενεργοποίηση του υποδοχέα της προγεστερόνης. Για να επιτευχθεί μια πρώιμη εγκυμοσύνη, υπάρχουν ορισμένα μονοπάτια σηματοδότησης που ανταποκρίνονται στην προγεστερόνη και στα οιστρογόνα μέσω των υποδοχέων τους, του υποδοχέα προγεστερόνης (PGR) και των υποδοχέων οιστρογόνου (ESR1 και ESR2).

Τα επίπεδα mRNA και πρωτεΐνης των υποδοχέων οιστρογόνου είναι διαφορετικά μεταξύ ενός φυσιολογικού ενδομήτριου και των βλαβών που προκύπτουν στο παθολόγο ενδομήτριο (Chantalat *et al*, 2020). Συγκεκριμένα, βρέθηκε ότι τα επίπεδα mRNA του ESR2 ήταν 34 φορές υψηλότερα στην ενδομητρίωση σε σχέση με ένα φυσιολογικό ενδομήτριο. Για την παθογένεση του ενδομητρίου και την ανάπτυξη της ενδομητρίωσης κύριο ρόλο έχει η ανώμαλη επιγενετική ρύθμιση, όπως η μεθυλίωση του DNA. Σε μελέτη των Beliard *et al.*, βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ του πολλαπλασιασμού και των επιπέδων οιστρογόνων στο φυσιολογικό και στο παθολόγο ενδομήτριο σε γυναίκες 26-40 ετών (Beliard *et al*, 2004).

Τα οιστρογόνα εκκρίνονται από την ωοθήκη ή παράγονται τοπικά από τον ενδομητριωτικό ιστό και δρουν με σκοπό την ρύθμιση της ανάπτυξης του ενδομητρίου ή του ενδομητριωτικού ιστού (Bulun *et al*, 2011). Είναι υπεύθυνα για τον πολλαπλασιασμό του επιθηλίου, ώστε να δημιουργηθεί το κατάλληλο πάχος στο ενδομήτριο κατά την διάρκεια της πολλαπλασιαστικής φάσης του εμμηνορροϊκού κύκλου. Στην συνέχεια, η προγεστερόνη αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό από τα οιστρογόνα και επιτρέπει στα στρωματικά κύτταρα να ξεκινήσουν την αποκέντρωση κατά την εκκριτική φάση, δηλαδή μετά την ωορρηξία. Όταν δεν υπάρχει πλέον ισορροπία της σηματοδότησης του επιθηλίου – στρωματικού της προγεστερόνης και των οιστρογόνων, προκαλείται η αντίσταση της προγεστερόνης και αυξάνεται η έκκριση των οιστρογόνων, με αποτέλεσμα να οδηγούνται οι γυναίκες σε ασθένειες της μήτρας, όπως είναι η ενδομητρίωση. Τέλος, έχει βρεθεί συσχέτιση μεταξύ των αυτοάνοσων διαταραχών του θυρεοειδούς και της ενδομητρίωσης, όπου πιθανολογείται ότι υπάρχει εμπλοκή της ομοιόστασης και του μεταβολισμού της θυρεοειδικής ορμόνης στην παθοφυσιολογία της ενδομητρίωσης (Peyneau *et al.*, 2019).

3.2. Θεραπεία Ορμονικής Καταστολής

Ένα μεγάλο σύνολο ερευνών μελετήθηκαν για την εύρεση των ιδανικών ορμονικών θεραπειών έναντι της ενδομητρίωσης (Grandi *et al*, 2019). Σημειώθηκαν είδη θεραπείας με τη πρόσληψη

ενός συνδυασμού ορμονικών αντισυλληπτικών (CHCs, Combined Hormonal Contraceptives), ενός συνδυασμού αντισυλληπτικών με από του στόματος πρόσληψη (COCs, Combined Oral Contraceptives) και χάπια ή αντισυλληπτικά μόνο με προγεστίνη αντίστοιχα (POPs, Progestin-only Pills ή POCs, Progestin-only Contraceptives). Τα περισσότερα από αυτά τα είδη που χρησιμοποιούνται δεν αναγνωρίζονται ως αποτελεσματικά αντισυλληπτικά και δεν θεωρούνται αποδεκτά από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων της Αμερικής (U.S. Food and Drug Administration). Ωστόσο, οι ορμονικές αλλαγές τείνουν να επηρεάζουν τον τρόπο διάδοσης της ενδομητρίωσης, μια διαταραχή άμεσα εξαρτώμενη από τα οιστρογόνα.

Σκοπός της ορμονικής θεραπείας είναι η γυναίκα να αποφύγει ένα πλήθος χειρουργικών επεμβάσεων κατά την αναπαραγωγική ηλικία, που βαίνει ως έσχατη μορφή αντιμετώπισης των συμπτωμάτων.

Η θεραπεία με συνδυαστική πρόσληψη ορμονικών αντισυλληπτικών (CHCs) χαρακτηρίζεται ως εμπειρική, καθώς προτείνεται ακόμη και σε περιπτώσεις υποψίας ενδομητρίωσης, προτού επέλθει επιβεβαίωση από λαπαροσκόπηση (Jensen *et al*, 2018). Ωστόσο, νέοι φόβοι που αναπτύσσονται για τα μακροχρόνια αρνητικά αποτελέσματα στην υγεία και την γονιμότητα της γυναίκας ή ακόμη και το ρίσκο θρομβοεμβολής δυσανασχετούν την προτίμηση των CHCs ως άμεση μορφή θεραπείας.

Η οιστραδιόλη (E2) παρουσιάζει προφλεγμονώδη και αντιαποπτωτική δράση στα ενδομητριακά και ενδομητριοειδή κύτταρα, ενώ διαδραματίζει βασικό ρόλο στην παθογένεση της ενδομητρίωσης (Giudice, 2010). Με τη χρήση CHCs εμποδίζεται η ενδογενής παραγωγή οιστραδιόλης (E2) των ωοθηκών καθώς και η ωορρηξία, ενώ παράλληλα δημιουργείται ένα ορμονικό περιβάλλον όπου κυριαρχεί η προγεστίνη η οποία μειώνει την ευαισθησία του τοπικού υποδοχέα E o οποίος ενισχύει τον πολλαπλασιασμό των ενδομητριακών βλαβών (Jensen *et al*, 2018). Επιπλέον, φαίνεται ότι μειώνει την πυκνότητα των νευρικών ινών και αναστέλλει την αγγειογένεση σε περίπτωση ενδομητριακών βλαβών.

Επιπρόσθετα, τα από του στόματος αντισυλληπτικά χάπια (OCPs, Oral Contraceptive Pills), αποτελούν και αυτά μια μορφή άμεσης θεραπείας κατά τον πόνο που προκαλεί η ενδομητρίωση (Casper, 2017). Πιο συγκεκριμένα, σε γυναίκες που εμφανίζουν πρωτοπαθή δυσμηνόρροια, αξιοποιούνται τα OCPs για την αραίωση του ενδομήτριου και ως αποτέλεσμα την ελαχιστοποίηση της ποσότητας αιμορραγίας αλλά και την αναστολή του μεταβολισμού του αραχιδονικού οξέος σε προσταγλανδίνες. Ανακουφίζονται, με τον τρόπο αυτό, ο πόνος και οι κράμπες που παρουσιάζονται.

Τα OCPs δύναται να χορηγούνται σε κάθε ηλικία χωρίς περιορισμούς, ούτε ρίσκο θρόμβωσης (Black *et al*, 2015). Έχουν την ικανότητα να αναστέλλουν την ωορρηξία καθώς και να επιφέρουν εμμηνόρροια με ελάχιστες παρενέργειες. Τείνουν, επίσης, να επιλέγονται για το χαμηλό κόστος και την υψηλή τους αποτελεσματικότητα. Από την άλλη, τα COCs επιφέρουν κάποιους πρακτικούς περιορισμούς στη χρήση τους. Συγκεκριμένα, αντενδείκνυνται σε γυναίκες καπνίστριες ή που εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου, εγκεφαλικού επεισοδίου ή ακόμη και θρομβοεμβολής.

Ωστόσο, νέα δεδομένα έχουν πλέον φέρει στο φως, ένα ακόμη είδος φαρμακευτικής αγωγής στα πλαίσια της ορμονικής θεραπείας (Donez & Dolmans, 2021). Ονομάζονται από του στόματος ανταγωνιστές της ορμόνης απελευθέρωσης γοναδοτροπίνης (Oral Gonadotropin-Releasing -GnRH- Antagonists). Παρόλο που βαίνουν αποτελεσματικοί στη θεραπευτική αντιμετώπιση της ενδομητρίωσης, εμφανίζουν παράλληλα και αρκετούς περιορισμούς. Αρχικά, η θεραπευτική δράση δύναται να καθυστερεί εξαιτίας των περιόδων έξαρσης και της δράσης που επιφέρουν στον οργανισμό. Επιπλέον, προκαλείται καταστολή των επιπέδων της E2 σε ποσό μικρότερο των 20 pg/mL που οδηγεί σε αδυναμία τιτλοδότησης της και οδηγεί σε απρόβλεπτη αναστροφή της θεραπείας σε περίπτωση χορήγησης ενέσιμης αποθηκευτικής μορφής αγωνιστών GnRH.

Ωστόσο, υπάρχει ένας αριθμός πλεονεκτημάτων που προωθεί την επιλογή και χρήση των ανταγωνιστών GnRH ως φαρμακευτική μορφή θεραπείας (Donez & Dolmans, 2021). Είναι εφικτή η από του στόματος χορήγηση, ενώ επιφέρει άμεση καταστολή της έκκρισης ωοθυλακιοτρόπου και ωχρινोटρόπου ορμόνης. Τέλος, δύναται η δόσοεξαρτώμενη καταστολή οιστρογόνων, όπου μπορεί να κυμαίνεται από μερική καταστολή με χαμηλή πρόσληψη μέχρι και ολική καταστολή με υψηλή πρόσληψη του. Επομένως, είναι εφικτή η κατάλληλη διαμόρφωση χρήσης του ανάλογα με τα συμπτώματα και τη μορφή της ασθένειας αλλά και τις προτιμήσεις της ασθενούς.

4. Ενδομητρίωση και Συμπληρώματα Βιταμινών στο Οξειδωτικό Στρες

4.1 Βιταμίνες C και E

Η βιταμίνη C, γνωστή ως και L-ασκορβικό οξύ είναι μια υδατοδιαλυτή βιταμίνη με αντιοξειδωτικές ιδιότητες (Dosedel *et al.*, 2021). Συμμετέχει σε διαδικασίες που σχετίζονται με

την σύνθεση κολλαγόνου, την σύνθεση ορμονών, όπως η αδρεναλίνη, την μεταγραφή γονιδίων και την ρύθμιση της μετάφρασης μέσω διαφορετικών μηχανισμών.

Η βιταμίνη E είναι μια λιποδιαλυτή βιταμίνη και έχει ως βασικό ρόλο την ρύθμιση της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος (Miyazawa *et al*, 2019). Έχει προστατευτική δράση έναντι της οξείδωσης των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, αναπτύσσοντας την επιρρέπεια τους σε οξειδωτική βλάβη και ως πιο σημαντική λειτουργία της, χαρακτηρίζεται η αντιοξειδωτική της δράση.

Λόγω των αντιοξειδωτικών ιδιοτήτων της βιταμίνης C και E και της συνεργατικής τους λειτουργίας, συμβάλλουν σημαντικά στην μείωση των συμπτωμάτων της ενδομητρίωσης και της προσπάθειας καταπολέμησης της, καθώς κύρια αιτία της εμφάνισής της, είναι η φλεγμονή (Ballestin *et al*, 2021). Η βιταμίνη C βοηθάει στην μετατροπή της οξειδωμένης βιταμίνης E στην χρήσιμη μορφή της, με αποτέλεσμα την αποκατάσταση των αποθεμάτων της βιταμίνης E. Στο περιτοναϊκό υγρό γυναικών με ενδομητρίωση εμφανίζονται υψηλά επίπεδα φλεγμονωδών δεικτών, επομένως βρέθηκαν θετικά αποτελέσματα μεταξύ της συμπλήρωσης αντιοξειδωτικών βιταμινών (C και E) και την μείωση των φλεγμονωδών δεικτών στην ενδομητρίωση (Santanam *et al*, 2012). Ακόμη, έχει βρεθεί ότι η συμπληρωματική χορήγηση των βιταμινών αυτών οδήγησε σε μείωση του χρόνιου πυελικού πόνου που εμφανίζουν οι γυναίκες που πάσχουν από ενδομητρίωση. Επίσης, βρέθηκε θετική επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης βιταμίνης E με ή χωρίς βιταμίνη C στην βελτίωση του πυελικού πόνου των γυναικών, καθώς και μείωση των δεικτών οξειδωτικού στρες (Zheng *et al*, 2023). Έχει βρεθεί ότι η βιταμίνη C είναι η κύρια υδατοδιαλυτή βιταμίνη που έχει προστατευτική δράση στην ενδομητρίωση, ενώ οι περισσότερες μελέτες έδειξαν ότι η βιταμίνη E δεν έχει κάποια θετική συσχέτιση με τον κίνδυνο της ασθένειας (Abramiuk *et al*, 2024).

Συμπερασματικά, οι βιταμίνες C και E είναι βασικές αντιοξειδωτικές βιταμίνες, οι οποίες συμβάλλουν θετικά στην εμφάνιση και τον κίνδυνο της ενδομητρίωσης, χάρις στις αντιοξειδωτικές τους ιδιότητες.

4.2. Οξειδωτικό Στρες και τα Μικροθρεπτικά Συστατικά

Από το 1985, ως «οξειδωτικό στρες» ορίζεται η ανισορροπία που παρουσιάζεται μεταξύ των οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών με την υπεροχή των οξειδωτικών και η οποία πιθανώς οδηγεί σε βλάβη των διάφορων κυττάρων και οργάνων του σώματος (Sies, 1985). Με την εξέλιξη των ερευνών, έχουν φυσικά υπάρξει προεκτάσεις και επεκτάσεις στον όρο αυτό, παρέχοντας

πληροφορίες πολύτιμες για τον εμπλουτισμό του. Πιθανολογείται η ένταξη κλιμάκων έντασης, οι οποίες κυμαίνονται από το φυσιολογικό οξειδωτικό στρες (*eustress*) μέχρι και το υπερβάλλον τοξικό οξειδωτικό φορτίο (*distress*).

Νέα δεδομένα παρουσιάζουν συσχέτιση του οξειδωτικού στρες με την παθοφυσιολογία της ενδομητρίωσης, προκαλώντας μια γενική φλεγμονώδη απόκριση στην περιτοναϊκή κοιλότητα (Lousse *et al*, 2012). Οι δραστικές ρίζες οξυγόνου (ROS) παράγονται από τον φυσιολογικό μεταβολισμό του οξυγόνου και αποτελούν φλεγμονώδεις μεσολαβητές με σκοπό τη ρύθμιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού ενώ παράλληλα έχουν κάποιες επιβλαβείς επιδράσεις.

Η παραγωγή ROS από μονοπύρρηνο περιτοναϊκό υγρό κυττάρων φαίνεται αυξημένη σε περίπτωση ενδομητρίωσης (Langendonck *et al*, 2002). Μεγάλες ποσότητες ROS απελευθερώνονται μετά από χρόνια διέγερση μακροφάγων του περιτοναϊκού υγρού σε γυναίκες με ενδομητρίωση. Άλλωστε τα μακροφάγα, τα ερυθροκύτταρα και ο αποπτωτικός ενδομήτριος ιστός που μεταφέρονται στην περιτοναϊκή κοιλότητα λόγω της ανάδρομης έμμηνου ρύσεως αποτελούν διαδεδομένους επαγωγείς του οξειδωτικού στρες. Με τη σειρά τους, τα ενεργά μακροφάγα συμμετέχουν σημαντικά στην αποικοδόμηση των ερυθροκυττάρων τα οποία απελευθερώνουν προοξειδωτικούς και προφλεγμονώδεις παράγοντες όπως την αίμη και τον σίδηρο, που συμμετέχουν στη δημιουργία επιβλαβών ROS. Επιπλέον, η έκφραση της οξειδάσης ξανθίνης, ενός ενζύμου που παράγει αυξημένες ποσότητες ROS, σε έκτοπο και ευτοπικό ενδομήτριο, παρέμεινε σε υψηλά επίπεδα κατά τη διάρκεια του εμμηνορροϊκού κύκλου σε γυναίκες με ενδομητρίωση.

Βάσει της έρευνας των Santanam *et al*. προτιμάται δίαιτα υψηλή σε αντιοξειδωτικά ή ακόμα και λήψη συμπληρωμάτων αυτών με σκοπό την ελάφρυνση της σοβαρότητας της ενδομητρίωσης (Santanam *et al*, 2013). Τα χαμηλά επίπεδα αντιοξειδωτικών στον οργανισμό τείνουν να οφείλονται στην χαμηλή πρόσληψή τους μέσω της διατροφής. Κάποια από τα βασικότερα αντιοξειδωτικά που επιλέγονται για την αντιμετώπιση της πάθησης είναι οι βιταμίνες C και E, τα Ω-3 λιπαρά οξέα, η μελατονίνη και ακόμη η κουρκουμίνη.

Πιο συγκεκριμένα όμως, οι βιταμίνες C και E είναι οι πιο βασικές βιταμίνες που έχουν αντιοξειδωτικές ιδιότητες και συμβάλλουν θετικά στην ενδομητρίωση, δηλαδή έχουν την δυνατότητα να εξουδετερώσουν την οξειδωτική βλάβη που προκύπτει (Amini *et al*, 2021). Έτσι, μπορεί να μειωθούν οι ελεύθερες ρίζες και το οξειδωτικό στρες. Μέσω της χρήσης της ρυθμιστικής λειτουργίας της βιταμίνης C στον μεταβολισμό του σιδήρου, εμφανίζεται μείωση του οξειδωτικού στρες, λόγω υπερφόρτωσης του σιδήρου ή της έλλειψης του (Clower *et al*.,

2022). Η υπερφόρτωση σιδήρου είναι επικίνδυνη, καθώς μπορεί να οδηγήσει σε φερρόπτωση, η οποία χαρακτηρίζεται από τον κυτταρικό θάνατο με μεσολαβητή τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου (ROS). Η φερρόπτωση έχει βρεθεί ότι είναι καλός βιοδείκτης για την διάγνωση της ενδομητρίωσης.

5. Ενδομητρίωση, έκφραση γονιδίων και διατροφή

5.1. Επιδημιολογία και Κληρονομικότητα Ενδομητρίωσης

Η ενδομητρίωση χαρακτηρίζεται ως μια σχετικά συχνή ασθένεια με εκτιμώμενο επιπολασμό γύρω στο 10% σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και σε ποσοστό περίπου 25% με 45% σε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε λαπαροσκόπηση λόγω πυελικού πόνου και σημάρδια υπογονιμότητας (Eskenazi & Warner, 1997). Βάσει το γεγονός ότι η διάγνωση της ασθένειας πραγματοποιείται κατά μέσο όρο στην ηλικία των 20 ετών και για το μεγαλύτερο πλήθος των γυναικών ολοκληρώνει τον κύκλο της μέχρι και την εμμηνόπαυση, η διάρκεια της νόσου ξεπερνά σε μεγάλο βαθμό συνολικά τα 10 χρόνια. Ο μέγιστος αριθμός περιπτώσεων ενδομητρίωσης παρουσιάζεται άλλωστε, σε γυναίκες που βρίσκονται μεταξύ της εμμηναρχίας και της εμμηνόπαυσης, ενώ κορυφώνεται στην περίοδο από 25 μέχρι 45 ετών. Φυλετικά, οι Ασιάτισσες γυναίκες φέρουν το μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης ενδομητρίωσης, σε αντίθεση με τις μαύρες γυναίκες (Smolarz *et al*, 2021). Οι Καυκάσιες διατηρούν ένα σταθερό ενδιάμεσο.

Σε ένα ποσοστό 7% των γυναικών η εμφάνιση της νόσου συσχετίζεται με την υπάρχουσα γενετική προδιάθεση στην οικογένεια (Cramer & Missmer, 2002). Επομένως, οι γυναίκες αυτές είναι πολύ πιθανό να έχουν μητέρα ή αδελφή με ενδομητρίωση, ενώ μεγάλη συχνότητα της νόσου παρατηρείται σε μονοζυγωτικά δίδυμα. Στον τομέα αυτό, έχει μελετηθεί ένα πλήθος γενετικών πολυμορφισμών όπως το ένζυμο αποτοξίνωσης γλουταθειόνη-S-τρανσφεράση, εστεράση D, το γονίδιο που ρυθμίζει τον υποδοχέα οιστρογόνου καθώς και τον πολυμορφισμό N314D της τρανσφεράσης γαλακτόζης. Επιπλέον, ενδομητρίωση παρατηρήθηκε σε ποσοστό 2% γυναικών που υποβλήθηκαν επέμβαση απολίνωσης των σαλπίγγων αλλά και σε 17% γυναικών που υπέστησαν χειρουργική επέμβαση για την αφαίρεση των ωοθηκών. Αξιοσημείωτο γεγονός αποτελούν κάποιες μεμονωμένες περιπτώσεις γυναικείας ανδρογενετικής ενδομητρίωσης που παρατηρήθηκαν σε άνδρες που υποβλήθηκαν σε ορμονική θεραπεία για τον καρκίνο του προστάτη (Martin & Hauck, 1985).

Πλήθος μελετών στην κληρονομικότητα παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα και κίνδυνο εμφάνισης ενδομητρίωσης από 3 μέχρι 15 φορές σε γυναίκες συγγενείς πρώτου βαθμού ή που ανήκουν στην ίδια οικογένεια (Saha *et al*, 2015). Το φαινόμενο αυτό παρατηρήθηκε επίσης στα μονοζυγωτικά δίδυμα όπου το ποσοστό συνεμφάνισης ξεπερνάει το 80%. Μελετώντας το ιστορικό ενδομητρίωσης διάφορων οικογενειών, βρέθηκε ότι για το 50% των περιπτώσεων εμφάνισης της νόσου ευθύνεται κάποιος γενετικός παράγοντας. Μάλιστα, σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν επίσης οι περιβαλλοντικοί παράγοντες, οι οποίοι με τις γενετικές και επιγενετικές μεταβολές που προκαλούν συμβάλλουν στη μετάβαση της ενδομητρίωσης από τις ανεπαίσθητες αλλαγές στο στάδιο της νόσου (Koninckx *et al*, 2019).

Ένας αριθμός εκατομμύρια πολυμορφισμών που υπάρχουν διάσπαρτοι στο ανθρώπινο γονιδίωμα συγκροτούν το σύνολο διαφορετικών φαινοτυπικών χαρακτηριστικών που απαρτίζουν ένα άτομο (Smolarz *et al*, 2021). Από όλα αυτά, ο πολυμορφισμός μοναδικού νουκλεοτιδίου (SNPs), αποτελεί γύρω στο 90% της συνολικής φαινοτυπικής ποικιλότητας. Ορισμένες πολυμορφικές παραλλαγές συναντώνται συχνά σε ένα μεγάλο ποσοστό του πληθυσμού το οποίο εμφανίζει την ίδια ποικιλία φαινοτυπικών χαρακτηριστικών που τον κάνουν επιρρεπή σε διάφορες καταστάσεις. Θεωρείται ότι ορισμένα συστήματα SNPs, τα οποία πιθανώς να εμφανίζουν κοινούς κληρονομικούς απλότυπους, συμβάλουν στην εμφάνιση της ενδομητρίωσης.

Με την κατανόηση της συσχέτισης που υπάρχει μεταξύ της γονιδιακής έκφρασης, των πολυμορφισμών και της ενδομητρίωσης, δύναται η ανάπτυξη πιο εξελιγμένων και αποτελεσματικών θεραπευτικών στρατηγικών ενάντια της νόσου (Fung *et al*, 2015). Μάλιστα, η μοριακές μελέτες πιθανολογείται να φέρουν στο φως τρόπους εξατομικευμένης θεραπείας της ενδομητρίωσης στο άμεσο μέλλον.

5.2 Γενετικό υπόβαθρο ενδομητρίωσης

Η ενδομητρίωση, όπως είναι ευρέως γνωστό, αποτελεί μια νόσο ευρείας αιτιολογίας που μπορεί να κυμαίνεται από γενετικούς μέχρι περιβαλλοντικούς παράγοντες καθώς και την αλληλεπίδραση των δύο αυτών μεταξύ τους (Hansen & Eyster, 2010). Ωστόσο, το κάθε άτομο παρουσιάζει διαφορετική ευαισθησία στη νόσο καθώς και στην επιρροή του από τους περιβαλλοντικούς παράγοντες. Η γενετική ανθρώπινη διαμόρφωση του κάθε ατόμου διαδραματίζει εξίσου σημαντικό ρόλο. Έχουν πλέον πραγματοποιηθεί πολλαπλές έρευνες που παρουσιάζουν συσχέτιση ορισμένων πολυμορφισμών με αυξημένο κίνδυνο ενδομητρίωσης σε

διαφορετικές φυλές. Μάλιστα, στο μέγιστο των περιπτώσεων, όταν η ενδομητρίωση προέρχεται από κάποιο γονιδιακό φαινόμενο, τείνει να έχει στόχο τις ωοθήκες και μπορεί ακόμα και να οδηγήσει και στην ανάπτυξη του ομοειδούς καρκίνου (Simpson & Bischoff, 2003).

Αρκετά γονίδια έχουν αναγνωρισθεί στην παθογένεση της ενδομητρίωσης με ένα από τα πιο σημαντικά να είναι το γονίδιο TP53 (Feng *et al*, 2015). Πιο συγκεκριμένα, ενώ έρευνες έχουν χρήσει υπαίτιο τον πολυμορφισμό TP53 του κωδικονίου 72 ορισμένα αποτελέσματα παραμένουν ασαφή. Ο πολυμορφισμός αυτός χαρακτηρίζει αυξημένο κίνδυνο ενδομητρίωσης ιδίως σε λαούς της Ασίας και της Λατινικής Αμερικής βάσει της έρευνας των Jia *et al*. και Song and Lee (Jia *et al*, 2012) (Song & Lee, 2014). Αντίθετα, η δράση του φάνηκε να μην επηρεάζει καθόλου γυναίκες της Καυκάσιας φυλής. Επομένως, τα δεδομένα αυτά επικυρώνουν την ισχύ που φέρουν το γενετικό υπόβαθρο καθώς και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες στην δράση μιας νόσου. Άρα, οφείλει να τονίζεται η ετερογένεια που παρατηρείται στα χαρακτηριστικά μεταξύ πληθυσμών.

Σε μια άλλη έρευνα των Xie *et al*, προτάθηκε πως ο πολυμορφισμός rs2275913 (G-197A) στην περιοχή προαγωγέα της ιντερλευκίνης IL-17A πιθανόν αποτελεί μια λειτουργική γενετική παραλλαγή που δύναται να επηρεάσει τον τρόπο έκφρασης του mRNA της IL-17A σε έκτοπους ενδομήτριους ιστούς (Xie *et al*, 2023). Μάλιστα, ο γονότυπος AA του rs2275913 φάνηκε να υπερέχει στον κίνδυνο ανάπτυξης ενδομητρίωσης από ότι ο γονότυπος GG (Lang *et al*, 2021). Συγκεκριμένα, τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν πως ο πολυμορφισμός rs2275913 παρουσίασε αυξημένη ευαισθησία στην ανάπτυξη ενδομητρίωσης των ωοθηκών, με τον γονότυπο AA να παρουσιάζει μεγαλύτερη συσχέτιση, επιβεβαιώνοντας, έτσι, την αρχική θεωρία. Επιπλέον, σε ασθενείς που έφεραν τον γονότυπο AA του πολυμορφισμού, παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα mRNA της IL-17A στο έκτοπο ενδομήτριο. Ο γονότυπος AA του πολυμορφισμού rs2275913 δρα επίσης ως παράγοντας κινδύνου της ενδομητρίωσης με την αυξανόμενη έκφραση της IL-17A. Ο πολυμορφισμός αυτός καθώς η επιρρέπειά του σε πολλαπλές άλλες ασθένειες, πάντα με την συμβολή του αλληλομόρφου A, έχει μελετηθεί εκτενώς.

Ένα ακόμη γονίδιο του οποίου οι πολυμορφισμοί εμφάνισαν άμεση συσχέτιση με την ενδομητρίωση και μελετήθηκε αποτελεί η N-ακετυλοτρανσαφεράση 2 (NAT2) (Hein *et al*, 2000). Η NAT2 προέρχεται από ένα απλό, χωρίς ιντρόνια γονίδιο με ανοιχτό πλαίσιο ανάγνωσης 870bp, ενώ κωδικοποιεί 290 αμινοξέα. Το γονίδιο αυτό συναντάται στο χρωμόσωμα 8p21.321.1. Αρκετές έρευνες υποστηρίζουν πως τυχόν αλλαγές που

παρατηρούνται στη δραστηριότητα της NAT2, δύναται να αυξάνουν τον κίνδυνο για ανάπτυξη ενδομητρίωσης. Παράλληλα, υποστηρίζεται συσχέτιση μεταξύ της αστάθειας που κυριαρχεί στους πολυμορφισμούς του γονιδίου NAT2 και της επιρρέειας που εμφανίζει ένας οργανισμός στην ενδομητρίωση.

Η έρευνα των Baranova *et al.* που πραγματοποιήθηκε στη Γαλλία του 1999 παρουσίασε συσχέτιση της αργής ακετυλίωσης με ενδομητρίωση πρώτου ή δεύτερου σταδίου στον γυναικείο πληθυσμό της χώρας (Baranova *et al*, 1999). Ωστόσο, η έρευνα των Nakago *et al.* που πραγματοποιήθηκε στον πληθυσμό της Μεγάλης Βρετανίας το 2001 δεν επέφερε καμία συσχέτιση των πολυμορφισμών του γονιδίου NAT2 με την ενδομητρίωση (Nakago *et al*, 2001). Αντίθετα, οι Fayeze *et al.* σε έρευνα στο Ιράν το 2018 παρουσίασαν μεγαλύτερη πιθανότητα ανάπτυξης ενδομητρίωσης σε άτομα που φέρουν φαινότυπο ταχείας ακετυλίωσης (Fayeze *et al*, 2018). Επομένως, και ενώ γίνεται φανερό ότι δεν υπάρχει ακριβής εξήγηση για τη συσχέτιση του γονιδίου NAT2 με την ενδομητρίωση, φανερώνεται η προστατευτική δράση του SNP G590A έναντι της ασθένειας από τον μεγάλο αριθμό επαναλαμβανόμενων ερευνών (Wei *et al*, 2019). Έτσι, ο φαινότυπος και τα SNPs αποτελούν πλέον πιθανούς βιοδείκτες για την έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία της ενδομητρίωσης.

Η παθογένεση της ενδομητρίωσης δεν είναι ευρέως αποδεδειγμένη. Η πιο συνηθισμένη αιτία που έχει βρεθεί μέχρι στιγμής είναι η ανάδρομη έμμηνος ρύση (Geng *et al*, 2022). Με βάση την θεωρία του Sampson το 1927, στην ανάδρομη έμμηνος ρύση ο ενδομητρητικός ιστός διοχετεύεται με ανάδρομο τρόπο μέσω των σαλπίνγων κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Στην συνέχεια, τα κύτταρα αρχίζουν να πολλαπλασιάζονται, καθώς έχουν διοχετευθεί στα μεσοθηλιακά κύτταρα του περιτόναιου, με αποτέλεσμα να παράγουν ενδομήτρια εμφυτεύματα, τα οποία αναπτύσσονται με την βοήθεια της σηματοδότησης των οιστρογόνων (Bjorkman & Taylor, 2019). Όμως, λόγω της πολυπλοκότητας της παθογένεσης της ενδομητρίωσης, η ανάδρομη έμμηνος ρύση είναι ένα από τα βασικά αίτια της εμφάνισης της νόσου και παράλληλα παίζουν και άλλοι παράγοντες ρόλο, όπως οι γενετικοί, περιβαλλοντικοί και ορμονικοί που μπορούν μέσω μιας αλλοιωμένης σύνθεσης περιτοναϊκού υγρού να αυξήσουν την εμφάνιση της ενδομητρίωσης (Sourial *et al*, 2014).

Η ενδομητρίωση είναι μια πολυγονιδιακή ασθένεια, επομένως, πολλαπλοί γενετικοί παράγοντες λαμβάνουν καθοριστικό ρόλο στην παθογένεια της (Borghese *et al*, 2010). Για τον έλεγχο των γενετικών αιτιών χρησιμοποιούνται οι παράγοντες μεταγραφής (TFs), οι οποίοι είναι πρωτεΐνες που ελέγχουν τον ρυθμό μεταγραφής της γενετικής πληροφορίας από DNA σε

mRNA, αναλύουν άμεσα το γονιδίωμα και εκτελούν την αποκωδικοποίηση των αλληλουχιών του DNA. Οι TFs συμμετέχουν σε μη φυσιολογικές βιολογικές εκβάσεις στην ενδομητρίωση και η περίσσεια οιστρογόνων και η φλεγμονή του ανοσοποιητικού μπορεί να συμβάλλουν στην εμφάνιση της νόσου. Έτσι, φαίνεται ότι υπάρχει μεγάλος αριθμός μεταγραφικών παραγόντων στην ενδομητρίωση. Η υπερέκφραση της υπομεθυλιωμένης πρωτεΐνης δέσμησης GATA 6 βοήθησε τα φυσιολογικά στρωματικά κύτταρα του ενδομητρίου να αναπτύξουν ενδομητριοειδείς φαινοτύπους και στην συνέχεια είχε την ικανότητα να αναστείλει την ορμονική ευαισθησία. Ακόμα, τα γονίδια KLF2 και HOXB6 που ορίζονται ως μεταγραφικοί παράγοντες (TFs) φάνηκε πως έχουν κυρίαρχη θέση στην ενδομητρίωση.

Με την ανάπτυξη της τεχνικής μελέτης συσχέτισης σε επίπεδο γονιδιώματος (Genome-Wide Association Study – GWAS), δύναται καλύτερη η ανάλυση της επιδημιολογίας της ενδομητρίωσης (Zafari *et al*, 2021). Πραγματοποιήθηκε εκτεταμένη έρευνα GWAS από τη Διεθνή Κοινοπραξία Endo Gene (IEC) σε πληθυσμούς Βρετανών και Αυστραλών γυναικών που πάσχουν από ενδομητρίωση. Συγκεκριμένα, βρέθηκε ο τόπος 7p15.2 (rs12700667) και τα γονίδια που βρίσκονται στον τόπο αυτόν είναι υπεύθυνα για την ανάπτυξη της μήτρας και του πλακούντα (Smolarz *et al*, 2021). Η μεγαλύτερη GWAS έρευνα, ωστόσο, πραγματοποιήθηκε το 2012 με τη σύγκριση DNA 5586 Ευρωπαίων γυναικών που έπασχαν από ενδομητρίωση σε σύγκριση με 9331 με απουσία ασθένειας (Nyholt *et al*, 2012).

Η ερευνητική ομάδα εντόπισε δύο διαφορετικά σημεία του γονιδιώματος που φάνηκε να αυξάνουν τον κίνδυνο της ενδομητρίωσης (Pagliardini *et al*, 2013). Ένα από αυτά συναντάται στο χρωμόσωμα 7. Πιθανολογείται η συσχέτιση της περιοχής αυτής με τη ρύθμιση των κοντινών γονιδίων τα οποία συμμετέχουν στην ανάπτυξη της μήτρας καθώς και της γύρω επένδυσής της. Το δεύτερο βρίσκεται κοντά στο γονίδιο WNT4, που συμβάλλει στην μεταβολική ρύθμιση των ορμονών όπως και την ανάπτυξη και σωστή λειτουργία του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος. Πιο συγκεκριμένα, ο ρόλος και η λειτουργία του γονιδίου WNT4 αναλύθηκε από Pagliardini *et al.*, σε μια μελέτη GWAS παράλληλα με τα γονίδια CDKN2BAS και FN1. Μάλιστα, βάσει των Mafra *et al.*, μια εν τω βάθει ανάλυση των γενετικών παραλλαγών στην γενετική περιοχή του WNT4 (rs3820282, rs16826658), πιθανόν να συμβάλλει στον έγκαιρο εντοπισμό των ασθενών με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης της νόσου (Mafra *et al*, 2015).

Συνολικά δεδομένα από ένα πλήθος ερευνών GWAS παρατηρούν ότι συγκεκριμένες γενετικές παραλλαγές που εμφανίζονται ιδίως συχνότερα σε περιπτώσεις ενδομητρίωσης, μπορεί να αποτελούν σημαντικούς υποψήφιους γενετικά για την εμφάνιση της νόσου (Fung *et al*, 2015).

Σύμφωνα με την έρευνα των Fung *et al.*, έχει βρεθεί ότι σε επίπεδο γονιδιώματος, η περιοχή GREB1 στο χρωμόσωμα 2p25.1 σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ενδομητρίωσης. Υπάρχουν ακόμα 3 γονίδια που συμβάλλουν στην εξέλιξη και την εμφάνιση βλαβών στην ενδομητρίωση, τα οποία βρίσκονται στον τόπο 1p36.12 και είναι τα WNT4, LINC0039, CDC42 (McGrath *et al.*, 2023).

Επίσης, βρέθηκε ότι σημαντικό ρόλο έχουν τα γονίδια των υποδοχέων οιστρογόνων (Smolarz *et al.*, 2021). Συγκεκριμένα, δόθηκε έμφαση στα γονίδια ESR2 και CYP19A1 για την εμφάνιση και την ευαισθησία της ενδομητρίωσης. Στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις παρατηρήθηκαν μεταξύ δύο SNP και της νόσου, το rs4986938 και το rs928554. Στην πρώτη περίπτωση, ο γονότυπος AA, το ομόζυγο βρέθηκε ότι μειώνει τον κίνδυνο της ενδομητρίωσης με το ίδιο αποτέλεσμα στο δεύτερο, αλλά με τον γονότυπο AG. Επομένως, οι πολυμορφισμοί rs4986938 και rs928554 του γονιδίου ESR2 έχουν υψηλή συσχέτιση με την παθογένεση της ενδομητρίωσης. Ακόμα, μελέτες έχουν δείξει ότι οι πολυμορφισμοί rs17179740 του γονιδίου ESR2 και rs2899470 του γονιδίου CYP19A1 σχετίζονται με την εμφάνιση της νόσου.

Επιπρόσθετα, σε μελέτες για microRNA (miRNA) στην ενδομητρίωση, αποδείχθηκε ότι μια ομάδα γονιδίων ρυθμίζεται με σταθερά θραύσματα RNA (Smolarz *et al.*, 2021). Τα microRNA είναι μη κωδικοποιημένα RNA που ρυθμίζουν την ανάπτυξη, την ωρίμανση, την διαφοροποίηση και την απόπτωση του κυττάρου, την σηματοδότησή του, τις κυτταρικές αλληλεπιδράσεις και την ομοιόσταση (Ranganathan & Sivasankar, 2014). Είναι υπεύθυνα για την ροή της γενετικής πληροφορίας ελέγχοντας την μετάφραση ή την σταθερότητα των mRNA (Zhao & Srivastava, 2007). Τα βασικά microRNA που βρίσκονται στα ενδομήτρια κύτταρα είναι της οικογένειας *let*. Ένα από τα πιο σημαντικά microRNA της *let* οικογένειας είναι το let-7 (θανατηφόρο-7), το οποίο βρίσκεται σε πολλά αντίγραφα σε ένα μόνο γονιδίωμα (Roush & Slack, 2008). Στην μελέτη του Sahin *et al.*, βρέθηκε ότι τα Let-7b, που καθιστούν ένα από τα μέλη της οικογένειας let-7, επηρεάζουν την παθοφυσιολογία της ενδομητρίωσης, καθώς και την ρύθμιση των επιπέδων των οιστρογόνων και τον υποδοχέα των αυξητικών παραγόντων (Sahin *et al.*, 2018).

Επίσης, από τα miRNA ένα μόνο μπορεί να στοχεύσει πολλά γονίδια ταυτόχρονα και στην συνέχεια να ρυθμίσει την έκφραση του mRNA στόχου (Liu *et al.*, 2018). Έτσι, πραγματοποιούνται αλλαγές στην ισορροπία των miRNAs και των mRNA στόχων, με αποτέλεσμα την αλλαγή της φυσιολογικής κατάστασης των ιστών και την αρχή των παθολογικών διεργασιών. Έχει βρεθεί, ότι η αλλοιωμένη έκφραση των miRNA σχετίζεται με την ενδομητρίωση και μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη και την εξέλιξη της. Τέλος,

παρατηρήθηκαν τροποποιημένα επίπεδα έκφρασης των miR-449b-3p στην ενδομητρίωση που επηρεάζουν την ανάπτυξη της νόσου.

5.3. Διατροφή και Ενδομητρίωση

5.3.1. Θετική Επίδραση της Διατροφής στην Ενδομητρίωση

Η διατροφή έχει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και την εξέλιξη της ενδομητρίωσης. Συγκεκριμένα, μπορεί να επηρεάσει τον εμμηνορροϊκό κύκλο, την παρουσία φλεγμονής στο σώμα, την ύπαρξη οιστρογόνων και τον μεταβολισμό των προσταγλανδινών (Jurkiewicz, 2017). Οι αντιοξειδωτικές βιταμίνες, δηλαδή οι βιταμίνες D, E και της ομάδας B, αλλά και τρόφιμα πλούσια σε ασβέστιο και ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, έχουν δείξει ότι προστατεύουν την ανάπτυξη της ενδομητρίωσης.

Αρχικά, φάνηκε ότι η υψηλή πρόσληψη γαλακτοκομικών προϊόντων πιθανόν σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο ενδομητρίωσης (Nodler *et al*, 2020). Σε αυτή την αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ πρόσληψη γαλακτοκομικών και κινδύνου της νόσου μπορεί να συμμετέχουν διάφοροι μηχανισμοί. Κάποιοι από αυτούς αφορούν την περιεκτικότητα ορισμένων γαλακτοκομικών τροφίμων σε ασβέστιο και βιταμίνη D. Εκτός αυτού, συμμετέχει και ο ρόλος αυτών τόσο στην υπορρύθμιση ορισμένων παραγόντων που προάγουν την ανάπτυξη του οργανισμού, ένας από τους οποίους είναι ο αυξητικός παράγοντας-I που φέρει στην ινσουλίνη, όσο και η ανοδική ρύθμιση των τροποποιητών αρνητικού αυξητικού παράγοντα όπως ο μετασχηματιστικός αυξητικός παράγοντας-β (Arab *et al*, 2022). Επιπλέον, αποδείχθηκε πως αυξημένη πρόσληψη γαλακτοκομικών προϊόντων, οδηγεί σε μείωση των διάφορων φλεγμονωδών παραγόντων. Τέτοιοι είναι οι αντιδραστικές μορφές οξυγόνου (ROS), ο νεκρωτικός παράγοντας όγκου-α (TNF-α) και η ιντερλευκίνη-6 (IL-6). Η βιταμίνη D αποδεικνύει και αυτή τις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητές της με την μείωση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP). Παράλληλα μια διατροφή πλούσια σε πρωτεΐνη μειώνει τον κίνδυνο ενδομητρίωσης με τη ρύθμιση του ενδοκρινικού και ανοσοποιητικού συστήματος.

Οι πολυφαινόλες, όπως η κουρκουμίνη και η ρεσβερατρόλη, είναι οι κυρίαρχες βιοδραστικές ενώσεις που συντίθενται από φυτά που αποτελούν βασικά μέρη της ανθρώπινης διατροφής, καθώς έχουν πολλά λειτουργικά οφέλη για την υγεία, λόγω των αντιοξειδωτικών και αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων τους (Golabek *et al*, 2021). Για τον λόγο αυτό, δρουν θετικά έναντι στην αντιμετώπιση της ενδομητρίωσης. Η ρεσβερατρόλη έχει θετική επίδραση στα ενδομήτρια και ενδομητριωτικά κύτταρα, λόγω της ανασταλτικής λειτουργίας στον

πολλαπλασιασμό των κυττάρων (Piecuch *et al.*, 2022). Η κουρκουμίνη είναι ένα μπαχαρικό το οποίο έχει αντιφλεγμονώδεις και αντικαρκινικές ιδιότητες, ενώ μπορεί να επαναφέρει την αιμόσταση στην δυσλειτουργία του ενδομητρίου και η δράση της μπορεί να βασίζεται στην μείωση της παραγωγής οιστραδιόλης (Markowska *et al.*, 2023).

Επιπρόσθετα, η νηστεία μπορεί να έχει οφέλη στην αντιμετώπιση της ενδομητρίωσης (Habib *et al.*, 2022). Ρυθμίζει τις αυξημένες και μη ισορροπημένες ορμόνες, την φλεγμονή και την αυξημένη αντίσταση στο στρες. Σε κλινική πράξη, συστήνεται η ελαφριά διατροφή ή η νηστεία πριν από τον εμμηνορροϊκό κύκλο, με σκοπό να μειωθεί η δραστηριότητα του γαστρεντερικού σωλήνα και στη συνέχεια τα επώδυνα συμπτώματα του γαστρεντερικού συστήματος που σχετίζονται με την ενδομητρίωση. Επιπλέον, οι φυτικές δίαιτες και οι δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες αυξάνουν την έκκριση οιστρογόνων και μειώνουν τις συγκεντρώσεις βιοδιαθέσιμων οιστρογόνων, με αποτέλεσμα την μείωση του κινδύνου ενδομητρίωσης. Ακόμα, από μια μελέτη αμερικάνικης καρδιολογικής εταιρίας που διήρκεσε 8 εβδομάδες και συμμετείχαν 100 ασθενείς με στεφανιαία νόσο, βρέθηκε ότι όσοι ακολουθούσαν αυστηρά *vegan* διατροφή εμφάνιζαν λιγότερη φλεγμονή σε σχέση με εκείνους που ακολουθούσαν δίαιτα με ζωικά προϊόντα (Barnard *et al.*, 2023).

Υπάρχουν και άλλες διατροφές που μπορούν να συμβάλλουν στην μείωση της ανάπτυξης της ενδομητρίωσης (Marziali *et al.*, 2012). Η δίαιτα χωρίς γλουτένη έχει την ικανότητα να μειώσει τα συμπτώματα της ενδομητρίωσης, λόγω της παρεμπόδισης της στη ρύθμιση της ανοσολογικής απόκρισης του οργανισμού που προκαλείται από την γλουτένη και της φλεγμονώδους απόκρισης επηρεάζοντας τις κυτοκίνες. Μάλιστα, σε μια αναδρομική μελέτη 330 γυναικών, το 75% των ασθενών δεν ανέφερε αύξηση πόνου, αντιθέτως διέκρινε μείωση των συμπτωμάτων πόνου. Άλλη μια δίαιτα που έχει θετικά αποτελέσματα στην ανάπτυξη της ενδομητρίωσης, είναι η δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε νικέλιο (Borghini *et al.*, 2020). Το νικέλιο, είναι ένα βαρύ μέταλλο, το οποίο εμπλέκεται σε πολλές διεργασίες του ανθρώπινου σώματος και μπορεί να παρεμβαίνει στη δράση των οιστρογόνων ως προς την ενδομητρίωση, όμως σε υψηλές συγκεντρώσεις μπορεί να είναι τοξικό προκαλώντας φλεγμονώδεις και αλλεργικές διαταραχές σε ευαίσθητους ανθρώπους. Η κύρια πηγή του νικελίου για τον άνθρωπο είναι τα τρόφιμα, όπου πλούσιες σε αυτό είναι οι ντομάτες, τα φασόλια, τα δημητριακά ολικής άλεσης, οι ξηροί καρποί, το σκόρδο και το κρεμμύδι (Piecuch *et al.*, 2022). Επομένως, η μελέτη των Borghini *et al.*, έδειξε ότι μια δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε νικέλιο μπορεί να μειώσει τα γυναικολογικά συμπτώματα, όπου στην συγκεκριμένη περίπτωση είναι τα συμπτώματα της ενδομητρίωσης (Borghini *et al.*, 2020).

5.3.2. Διατροφικός Κίνδυνος Ενδομητρίωσης

Πλήθος υπαρκτών ερευνών που μελετούν την ενδομητρίωση σε σχέση με τη διατροφή χαρακτηρίζουν την διατροφή ως έναν δυνητικά τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου προς τη νόσο (Jurkiewicz-Przondziona *et al.*, 2017). Ενώ έχουν κατηγοριοποιηθεί κάποια τρόφιμα που προωθούν ή εμποδίζουν την ανάπτυξη της ενδομητρίωσης, δεν υπάρχει ακόμη ακριβής ποσοτική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης ενός τρόφιμου και του ρίσκου που αποδίδει. Επιπλέον, η διαιτητική πρόσληψη συγκεκριμένων θρεπτικών συστατικών εμφανίζει σχέση με τον κίνδυνο ενδομητρίωσης. Πιο συγκεκριμένα, η διατροφή συμμετέχει στην αντίστοιχη αύξηση ή μείωση του ρίσκου της νόσου μέσω του ρόλου που λαμβάνουν σαν ρυθμιστές του μεταβολισμού των στεροειδών ορμονών, της δράσης που ασκούν στη σύσπαση των μυών, στη ρύθμιση της φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες, όπως και στην έμμηνο ρύση (Missmer *et al.*, 2010). Μελετήθηκε κάθε ομάδα τροφίμων και τα αποτελέσματα της στην ενδομητρίωση ξεχωριστά.

Ενώ το μεγαλύτερο μέρος των ερευνών που έχουν πραγματοποιηθεί χαρακτηρίζουν τα φρούτα ως μια σωτήρια διατροφή έναντι της ενδομητρίωσης, η μελέτη των Trabert *et al.* τις διαψεύδει (Trabert *et al.*, 2011). Παρατηρήθηκε πως η υψηλή πρόσληψη φρούτων αντιστοιχούσε σε σημαντικά αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ενδομητρίωσης. Τα ευρήματα ωστόσο αυτά βρίσκουν υπαίτια τα φυτοφάρμακα αντί για τα ίδια τα φρούτα (Katz & Winter, 2009). Από έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί *in vitro* και *in vivo* έχουν διαχωριστεί συγκεκριμένες κατηγορίες φυτοφαρμάκων οι οποίες φέρουν οιστρογονικές δράσεις, που επιφέρουν βλάβη στην ενδομητρίωση παράλληλα με υποτροπή της ήδη υπάρχουσας ασθένειας.

Σε μια πρόσφατη μελέτη περιπτώσεων ελέγχου, βρέθηκε ότι γυναίκες που καταναλώνουν δίαιτες με υψηλό δυναμικό φλεγμονής, όπως το κόκκινο κρέας και τα τρανς-ακόρεστα λιπαρά οξέα, είναι στατιστικά σημαντική η πιθανότητα να εμφανίσουν ενδομητρίωση σε σύγκριση με εκείνες με λιγότερη κατανάλωση φλεγμονωδών διαιτών (Habib *et al.*, 2022). Συγκεκριμένα, η κατανάλωση παλμιτικού οξέος και μεγάλες ποσότητες τρανς-ακόρεστων λιπαρών οξέων, συσχετίστηκαν με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, βάσει εκτενής έρευνας που διεξάχθηκε στις ΗΠΑ.

Το κόκκινο κρέας γενικότερα φαίνεται ότι σε περίπτωση υψηλής πρόσληψης φέρει δυσμενή αποτελέσματα για διάφορες ασθένειες (Yamamoto *et al.*, 2018). Το ίδιο ισχύει και στην προκειμένη περίπτωση με την ενδομητρίωση. Μάλιστα, σύμφωνα με την έρευνα των Yamamoto *et al.*, ποσοτικά η αύξηση του κινδύνου αγγίζει το 17%. Ένας από τους πιθανούς

τρόπους με τους οποίους ασκεί την επιβλαβή δράση του το κόκκινο κρέας είναι μέσω των στεροειδών ορμονών (Andersson & Skakkebaek, 1940). Πιο συγκεκριμένα, η υψηλή κατανάλωση κόκκινου κρέατος σχετίζεται με μειωμένη ορμονοδεσμευτική αιμοσφαιρίνη (SHBG) και παράλληλα αυξημένη συγκέντρωση οιστραδιόλης. Επομένως, η αυξημένη συγκέντρωση οιστρογόνων στον οργανισμό αυξάνει τις φλεγμονώδεις καταστάσεις της ενδομητρίωσης καθώς διεγείρει προσταγλανδίνες (Seli *et al*, 2003). Όσον αφορά τα οιστρογόνα, η ενδογενής παραγωγή τους αυξάνεται επίσης από την πρόσληψη ζωικών λιπών, όπως το παλμιτικό οξύ. Το σίδηρο τείνει να αυξάνει το οξειδωτικό στρες και τις φλεγμονώδεις καταστάσεις, ενώ αποτελεί πιθανό ρυθμιστή της παθοφυσιολογίας της ενδομητρίωσης και ως αποτέλεσμα η υψηλή συγκέντρωση η οποία συναντάται στο κόκκινο κρέας επιδεινώνει την νοσούσα κατάσταση (Hurrell & Egli, 2010).

Βασικό συστατικό της κυτταρικής επιβίωσης είναι ο σίδηρος και η ανεπάρκειά του μπορεί να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για αναπαραγωγικές δυσλειτουργίες. Από μελέτη των Shu-Wing *et al.*, έδειξαν ότι το ευτοπικό ενδομήτριο της ενδομητρίωσης χαρακτηρίζεται για την σύνθετη αντίσταση στην φερρόπτωση, η οποία συμβάλλει στην εξάπλωση των κυττάρων μέσω της ανάδρομης εμμήνου ρύσεως να εμφυτευθούν και να δημιουργηθούν ενδομητριοτικές βλάβες μέσα στην κοιλιακή κοιλότητα (Piecuch *et al*, 2022) (Shu-Wing *et al*, 2020). Η ανισορροπία της ομοιόστασης του σιδήρου μπορεί να έχει επίδραση στην παθοφυσιολογία των ενδομητριοτικών βλαβών με υπερφόρτωση σιδήρου και φλεγμονή.

Η χρήση διάφορων διατροφικών παρεμβάσεων, επομένως, ως μια μορφή θεραπείας έναντι στην ενδομητρίωση μπορεί να αποβεί ελπιδοφόρα (Karlsson *et al*, 2020). Για τις γυναίκες μια διατροφή αποτελεί ένα εργαλείο με το οποίο πολεμούν τα συμπτώματα και τον πόνο αυτής της νόσου. Αυτή η θετική επίδραση που επιφέρει μια διατροφή οφείλει να τονίζεται στις συμβουλές αντιμετώπισης που δίνονται σε γυναίκες με ενδομητρίωση.

6. Ειδικό Μέρος

6.1. Σκοπός

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η αξιολόγηση της σχέσης της ενδομητρίωσης με τη διατροφή, καθώς και της αλληλεπίδρασής της με το γενετικό υπόβαθρο της γυναίκας.

Συγκεκριμένα, οι παράγοντες που επιλέχθηκαν να εξεταστούν ήταν:

- ❖ ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ),
- ❖ οι διατροφικές συνήθειες,
- ❖ το γονιδιακό προφίλ,
- ❖ ο κίνδυνος υπογονιμότητας

Επομένως, απώτερο σκοπό αυτής της μελέτης αποτελεί η σύγκριση των δεδομένων μεταξύ ενός πλήθους γυναικών παρόμοιας δειγματικής φύσεως, παράλληλα με την αναζήτηση συσχετίσεων ανάμεσα στα διατροφικά στοιχεία, τα γονίδια από τα οποία απαρτίζεται ο γυναικείος οργανισμός και του κινδύνου ενδομητρίωσης.

6.2. Μεθοδολογία

- ❖ Λέξεις – κλειδιά: ενδομητρίωση, διατροφή, γονίδια, γενετικό υπόβαθρο, επιδημιολογία, γονιμότητα
- ❖ Φίλτρα: Το δείγμα που μελετήθηκε αποτελείται από γυναίκες, ηλικίας 20-69 ετών, με έρευνες που διεξάχθηκαν σε πλαίσιο 19 ετών, από το 2004 μέχρι και το 2023. Τα άρθρα που αξιολογήθηκαν έχουν δημοσιευθεί στην Αγγλική Γλώσσα.
- ❖ Αριθμός Μελετών που Ανακτήθηκαν: Ένα σύνολο 13 μελετών.
- ❖ Τύποι ερευνών που ζητήθηκαν: Επιλέχθηκε ένα πλήθος συστηματικών μετα-αναλύσεων και ανασκοπήσεων.
- ❖ Κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού:
 - ◆ Επιλογή ερευνών με δείγμα ανθρώπων αντί πειραματόζωων
 - ◆ Επιλογή ερευνών με δείγμα cis γυναικών
 - ◆ Επιλογή ερευνών με πλήθος γυναικών που έχουν ήδη ενταχθεί στη φάση του έμμηνου κύκλου
 - ◆ Αποφυγή ερευνών με δείγμα γυναικών στις οποίες έχει επέλθει η εμμηνόπαυση
 - ◆ Αποφυγή ερευνών με απαρχαιωμένα δεδομένα του πεδίου υγείας, που χρονολογούνται πριν του έτους 2000

6.3. Πίνακες Αποτελεσμάτων

6.3.1. Σχέση Ενδομητρίωσης – Γονιδίων - Διατροφής

Βιβλιογραφική Αναφορά	Είδος μελέτης	Πληθυσμός αναφοράς	Γονίδιο/α	Φαινότυπος	Διατροφικός παράγοντας	Αποτελέσματα
Masaki et al, 2007	Ασθενών-μαρτύρων	138 γυναίκες (20-45 ετών)	ESR2 Rsa I	Ενδομητρίωση	Ισοφλαβόνες σόγιας (γενιστεΐνης και δαιδζεΐνης)	Τα επίπεδα γενιστεΐνης και δαιδζεΐνη στα ούρα συσχετίστηκαν αντιστρόφως με προχωρημένη ενδομητρίωση (P για τάση =0,01, OR: 0,5 (95% CI: 0,12-1,34) και P =0,06, OR: 1,21 (95% CI: 0,45-3,27), αντίστοιχα), αλλά όχι με πρόωμη ενδομητρίωση Βρέθηκαν αντίστροφες συσχετίσεις μεταξύ των ισοφλαβονών των ούρων και της σοβαρότητας της ενδομητρίωσης (P για την τάση=0,01 για την γενιστεΐνη και 0,07 για την δαιδζεΐνη) Παρατηρήθηκαν αλληλεπιδράσεις μεταξύ του πολυμορφισμού ESR2 Rsa I και των επιπέδων γενιστεΐνης σε κίνδυνο προχωρημένης ενδομητρίωσης (P για αλληλεπίδραση = 0,03), ενώ δεν σημειώθηκε η συσχέτιση του ESR2 Rsa I με την πρόωμη ενδομητρίωση

Xu et al, 2007	Ασθενών-μαρτύρων	1.212 μόνιμες γυναίκες της πόλης Σαγκάης (30-69 ετών) πρόσφατα διαγνωσμένες με καρκίνο ενδομητρίου	MTHFR (rs1801133, rs1801131 και rs2274976)	Καρκίνος ενδομητρίου	Φυλλικό οξύ και άλλα θρεπτικά συστατικά, όπως η βιταμίνη B6, B12, ριβοφλαβίνη και μεθειονίνη	Αυξημένη πρόσληψη φυλλικού οξέος συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο για καρκίνο ενδομητρίου με δοσοεξαρτώμενο τρόπο (OR, 0,6, 95% CI, 0,4-0,7) Πρόσληψη όλων των υπόλοιπων θρεπτικών συστατικών δεν συσχετίστηκαν με κίνδυνο για καρκίνο ενδομητρίου, ανεξάρτητα από την χρήση συμπληρωμάτων βιταμινών.
Comstock et al, 2016	Ασθενών-μαρτύρων	91 υπογόνιμες γυναίκες (21-45 ετών) με φυσιολογική μήτρα, παρουσία τουλάχιστον μιας ωοθήκης και με διαφορετικούς ΔΜΣ 26 γυναίκες αξιολογήθηκαν για παρουσία μεταβολικού συνδρόμου	Εξέταση έκφρασης συγκεκριμένων γονιδίων	ΔΜΣ και έκφραση γονιδίων ενδομητρίου σε υπογόνιμους ασθενείς	Δείκτης μάζας σώματος	Τα XCL1, XCL2, HMHA1, S100A1, KLRC1, COTL1, COL16A1, KRT7 και MFAP5 είναι απορρυθμισμένα κατά την διάρκεια της εμφύτευσης στο δεκτικό ενδομήτριο των παχύσαρκων ασθενών. Τα COL16A1, COTL1, HMHA1, KRCL1, XCL1 και XCL2 μειώθηκαν, ενώ τα KRT7, MFAP5 και S100A1 αυξήθηκαν στο ενδομήτριο των παχύσαρκων ασθενών

Arablou et al, 2021	Ασθενών-μαρτύρων	40 ασθενείς με περιτοναική ενδομητρίωση και 15 μη ενδομητριοειδείς ελέγχους	VEGF,TGF-β και MMP-9	Ρεσβερατρόλη στην έκφραση γονιδίων σε στρωματικά κύτταρα ενδομητρίου	Ρεσβερατρόλη	Η έκφραση του γονιδίου και της πρωτεΐνης του VEGF και του MMP-9 ήταν υψηλότερα στα έκτοπα ενδομήτρια στρωματικά κύτταρα σε σχέση με τα ευτοπικά και τα ενδομήτρια στρωματικά κύτταρα ελέγχου ($P < 0,02$ έως $< 0,001$ και $P < 0,05$ έως $< 0,01$ αντίστοιχα) Θεραπεία με ρεσβερατρόλη μπορεί να μειώσει την εξέλιξη της ενδομητρίωσης μέσω της μείωσης της γονιδιακής και πρωτεϊνικής έκφρασης του VEGF και του MMP-9 σε ευτοπικά, έκτοπα και ενδομήτρια στρωματικά κύτταρα ($P < 0,05$ έως $< 0,01$ και $P < 0,05$ έως $< 0,01$ αντίστοιχα) και την έκφραση γονιδίου και πρωτεΐνης του TGF-β σε ευτοπικά και έκτοπα ενδομήτρια στρωματικά κύτταρα ($P < 0,05$ έως $< 0,01$)
Heard-Lipsmeyer et al, 2021	Τυχαιοποιημένη μελέτη ελέγχου	Ενήλικα ποντίκια C57BL/6 για αναπαραγωγή και τους γόνους τους	Γονίδιο KLF9 συν-ρυθμιστής υποδοχέας προγεστερόνης	Έκτοπα θραύσματα ενδομητρίου άγριου τύπου - WT	Διατροφή υψηλή σε λιπαρά (45% λίπος) HFD και ελεγχόμενη	Η ομάδα HFD που έφερε το γονίδιο KLF9 παρουσίασε μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης έκτοπα θραύσματα ενδομητρίου WT (1.2

					διατροφή (17% λίπος) CD +/- 0.2, P=0.007) συγκριτικά με την ομάδα CD. Στην ομάδα CD η πιθανότητα εμφάνισης έκτοπων θραυσμάτων ενδομητρίου WT ήταν μεγαλύτερη (2.1 +/- 0.4, P=0.007) σε σύγκριση με την ομάδα HFD.
--	--	--	--	--	--

Πίνακας 1: Σχέση Ενδομητρίωσης-Γονιδίων-Διατροφής

6.3.2. Σχέση Ενδομητρίωσης - Διατροφής

Santanam et al, 2013	Τυχαιοποιημένη μελέτη ελέγχου	59 γυναίκες με πυελικό άλγος και ιστορικό ενδομητρίωσης ή υπογονιμότητας (19-41 ετών)	-	Λήψη αντιοξειδωτικών βιταμινών στην μείωση των συμπτωμάτων της ενδομητρίωσης και των επιπέδων φλεγμονωδών δεικτών (RANTES, IL-6, MCP-1) σε γυναίκες με ενδομητρίωση	Βιταμίνη Ε, βιταμίνη C	Υπήρχε σημαντική μείωση στα επίπεδα των RANTES ($P \leq 0,002$), IL-6 ($P \leq 0,05$) και MCP-1 ($P \leq 0,01$) μετά από 8 εβδομάδες συμπλήρωσης αντιοξειδωτικών βιταμινών. Επίσης, είχαν μείωση χρόνιου πυελικού πόνου στις γυναίκες με ενδομητρίωση
Parazzini et al, 2004	Περίπτωση ελέγχου	504 γυναίκες με διάγνωση ενδομητρίωσης (20-65 ετών)	-	Σχέση μεταξύ διατροφής και κίνδυνος πυελικής ενδομητρίωσης	Πρόσληψη όλων των ειδών τροφίμων/εβδομάδα	Η υψηλή πρόσληψη πράσινων λαχανικών (OR=0,3) και φρέσκων φρούτων (OR=0,6) είχε σημαντική μείωση του κινδύνου ενδομητρίωσης, ενώ αυξημένος κίνδυνος στην υψηλή κατανάλωση βόειου και κόκκινου κρέατος (OR=2) και ζαμπόν (OR=1,8)
Arab et al, 2022	Μελέτες κοορτής και	Συνολικό μέγεθος δείγματος 156-116.607 (>18 ετών)	-	Συσχέτιση μεταξύ της διατροφής, θρεπτικών	Γαλακτοκομικά προϊόντα, κόκκινο	Η υψηλή κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων συσχετίστηκε

	περίπτωσης ελέγχου			συστατικών και του κινδύνου ενδομητρίωσης	κρέας και λιπαρά οξέα	με μειωμένο κίνδυνο ενδομητρίωσης (RR 0,90, P < 0,001), ενώ ο αυξημένος κίνδυνος ενδομητρίωσης συσχετίστηκε με την υψηλή κατανάλωση κόκκινου κρέατος (RR 1,17, P < 0,001), trans λιπαρών οξέων (RR 1,12, P < 0,019) και κορεσμένων λιπαρών οξέων (RR 1,06, P < 0,001)
Missmer et al., 2010	Τυχαιοποιημένη Μελέτη Ελέγχου	116.607 εγγεγραμμένες νοσοκόμες, ηλικίας 25 έως 42 ετών και διαμένοντες σε μία από 14 πολιτείες των ΗΠΑ. Τα δεδομένα λήφθηκαν από την μελέτη Nurse's Health Study κοορτή, από τον Σεπτέμβριο 1989 μέχρι και την 1 ^η Ιουνίου 2001.	-	Συσχέτιση μεταξύ πρόσληψης διατροφικού λίπους και κινδύνου ανάπτυξης ενδομητρίωσης.	Διατροφικό λίπος που συναντάται στα τρόφιμα ή προστίθεται κατά τη διάρκεια μαγειρέματος και επεξεργασίας τους.	Δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της συνολικής πρόσληψης λίπους και αύξησης πιθανότητας ενδομητρίωσης. Ωστόσο, γυναίκες με αυξημένη πρόσληψη ζωικού λίπους εμφάνισαν περίπου 22% μεγαλύτερη πιθανότητα ανάπτυξης ενδομητρίωσης [(Pt)=0,06]. Το ίδιο αποδείχθηκε και για το παλμιτικό οξύ. Αντίθετα, κατανάλωση κορεσμένων και

						μονοακόρεστων λιπαρών οξέων, παρότι βασικά συστατικά του ζωικού λίπους, δεν παρουσίασαν κάποια συσχέτιση.
Trabert et al., 2012	Τυχαιοποιημένη Μελέτη Ελέγχου	Ένα σύνολο 284 γυναικών ηλικίας 18-49 ετών που διαγνώστηκαν με ενδομητρίωση, χειρουργικά από το 1996-2001. Στην ομάδα ελέγχου, επιλέχθηκαν τυχαία 660 γυναίκες που ανήκαν στο ίδιο ηλικιακό και φυλετικό πλαίσιο.	-	Συσχέτιση της διατροφής με το ρίσκο ανάπτυξης ενδομητρίωσης, μέσω της επίδρασής της στα επίπεδα της στεροειδής ορμόνης.	Διατροφή βασισμένη σε φυτικά προϊόντα, υψηλή σε φυτικές ίνες και λιπαρά οξέα.	Η αυξημένη συνολική πρόσληψη λίπους συσχετίζεται με μειωμένη πιθανότητα ενδομητρίωσης. Επιπλέον, γυναίκες που επιλέγουν βούτυρο ή μαργαρίνη κατά το μαγείρεμα εμφάνισαν μειωμένο ρίσκο ενδομητρίωσης. Αυξημένη πρόσληψη β-καροτίνης (P=0,16), όπως και φρούτων (P=0,04), παρουσίασαν αυξημένη πιθανότητα ασθένειας. Δεν φάνηκε κάποια άλλη συσχέτιση μεταξύ μακροθρεπτικών και μικροθρεπτικών συστατικών και της ενδομητρίωσης.

Πίνακας 2: Σχέση Ενδομητρίωσης-Διατροφή

6.3.3. Σχέση Ενδομητρίωσης - Γονιδίων

Uno et al, 2010	Τυχαιοποιημένη Μελέτη Ελέγχου	1.907 γυναίκες από την Ιαπωνία που πάσχουν από ενδομητρίωση και 5.292 γυναίκες που ανήκουν σε ομάδα ελέγχου	Το SNP, rs10965235 που βρέθηκε στο CDKN2BAS του χρωμοσώματος 9p21	Συσχέτιση μεταξύ γενετικής ποικιλότητας στην περιοχή CDKN2BAS και ανάπτυξης ενδομητρίωσης σε πληθυσμό γυναικών Ιαπωνικής καταγωγής	-	Υπάρχουν παραλλαγές του CDKN2BAS στο χρωμόσωμα 9p21 που χαρακτηρίζονται ως τόπος ευαισθησίας ανάπτυξης ενδομητρίωσης για τον Ιαπωνικό γυναικείο πληθυσμό
Fung et al., 2015	Τυχαιοποιημένη Μελέτη Ελέγχου	102 γυναίκες Ευρωπαϊκής καταγωγής που παρείχαν δείγματα αίματος και ενδομητριακού ιστού από το Royal Women's Hospital της Μελβούρνης. Μόνο προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ελεύθερες από κάποιο είδος ορμονικής θεραπείας	Μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (SNPs) που εμφανίζουν ισχυρή συσχέτιση με παρουσία ενδομητρίωσης στην περιοχή του γονιδίου καρκίνου του μαστού 1 (GREB1)	Συσχέτιση διαφορών παραλλαγών του DNA ρυθμιζόμενοι από την ανάπτυξη από τα οιστρογόνα στην περιοχή GREB1 με τον κίνδυνο αύξησης ανάπτυξης της ενδομητρίωσης στης γυναίκες	-	Μελέτη 51 κοινών γονότυπων και 11 παραλλαγών κωδικοποίησης, εντός της περιοχής του γονιδίου GREB1, σε ένα σύνολο 2594 περιπτώσεων και 4496 από ομάδα ελέγχου Ευρωπαϊκής προέλευσης. 16 SNPs και 3 παραλλαγές κωδικοποίησης παρουσίασαν σημαντική συσχέτιση ($P < 0,05$) με τον κίνδυνο ενδομητρίωσης. Το SNP rs2304402 παρουσίασε την ισχυρότερη

Szczepanska et al, 2015	Ασθενών-μαρτύρων	154 υπογόνιμες γυναίκες με ενδομητρίωση, 347 γυναίκες μάρτυρες με φυσιολογική γονιμότητα (ηλικίας 20-42 και όλες Καυκάσιες πολωνικής καταγωγής)	RXRA (rs10881578 και rs10776909 και rs2298849), GC (rs1155563 και rs2298849 και rs7041), VDR BSM I (rs1544410) και Fok I (rs2228570)	Στειρότητα ενδομητρίωσης	-	συσχέτιση εντός του γονιδίου GREB1. Καμία συσχέτιση μεταξύ των GC, RXRA και VDR SNP και της υπογόνιμης ενδομητρίωσης Συσχέτιση με απλότυπο A-T VDR και την υπογόνιμη ενδομητρίωση [OR=1.659[1.122-2.453], P=0,011]
-------------------------	------------------	---	--	--------------------------	---	--

Πίνακας 3: Σχέση Ενδομητρίωσης-Γονιδίων

6.4. Ανάλυση Αποτελεσμάτων

6.4.1. Σχέση Ενδομητρίωσης – Γονιδίων - Διατροφής

Οι μελέτες που αναφέρονται στον πίνακα συνδυάζουν την σχέση μεταξύ της ενδομητρίωσης και είτε της διατροφικής πρόσληψης, είτε των γονιδίων είτε και του συνδυασμού αυτών. Στην πρώτη μελέτη, Masaki *et al*, 2007, συμμετείχαν 138 γυναίκες ηλικίας 20-45 ετών. Το γονίδιο που μελετήθηκε ήταν το ESR2 Rsa I. Ο σκοπός αυτής της μελέτης, ήταν η εξέταση συσχέτισης μεταξύ της πρόσληψης ισοφλαβίνης σόγιας, των πολυμορφισμών του γονιδίου του υποδοχέα οιστρογόνου 2 (ESR2) και του κινδύνου ενδομητρίωσης. Επιπλέον, εξετάστηκαν και τα επίπεδα της γενιστεΐνης και της δαΐσδεΐνης στα ούρα. Τελικά, βρέθηκε ότι τα επίπεδα γενιστεΐνης και δαΐδζεΐνης στα ούρα συσχετίστηκαν αντιστρόφως με προχωρημένη ενδομητρίωση (P για τάση =0,01, OR: 0,5 (95% CI: 0,12-1,34) και P =0,06, OR: 1,21 (95% CI: 0,45-3,27), αντίστοιχα, αλλά όχι με πρόιμη ενδομητρίωση. Ακόμα, παρατηρήθηκαν αντίστροφες συσχετίσεις μεταξύ των ισοφλαβονών των ούρων και της σοβαρότητας της ενδομητρίωσης (P για την τάση=0,01 για την γενιστεΐνης και 0,07 για την δαΐδζεΐνης). Τέλος, βρέθηκε ότι υπήρχαν αλληλεπιδράσεις μεταξύ του πολυμορφισμού ESR2 Rsa I και των επιπέδων γενιστεΐνης σε κίνδυνο προχωρημένης ενδομητρίωσης (P για αλληλεπίδραση = 0,03), ενώ δεν σημειώθηκε η συσχέτιση του ESR2 Rsa I με την πρόιμη ενδομητρίωση.

Επιπρόσθετα, σε μελέτη των Xu *et al*, 2007, συμμετείχαν 1.212 μόνιμες γυναίκες της πόλης Σαγκάης, οι οποίες ήταν 30-69 ετών και ήταν πρόσφατα διαγνωσμένες με καρκίνο του ενδομητρίου. Ο στόχος της μελέτης, ήταν η εξέταση των επιδράσεων της πρόσληψης φυλλικού οξέος, άλλων θρεπτικών συστατικών και οι γονότυποι του MTHFR σχετικά με τον κίνδυνο καρκίνου του ενδομητρίου. Τα γονίδια που χρησιμοποιήθηκαν ήταν το MTHFR (rs1801133, rs1801131 και rs2274976). Τελικά, παρατηρήθηκε ότι η αυξημένη πρόσληψη φυλλικού οξέος συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο για καρκίνο ενδομητρίου με δόσοεξαρτώμενο τρόπο (OR, 0,6, 95% CI, 0,4-0,7). Η πρόσληψη των υπόλοιπων θρεπτικών συστατικών δεν συσχετίστηκαν με κίνδυνο για καρκίνο ενδομητρίου, ανεξάρτητα από την χρήση συμπληρωμάτων βιταμινών.

Επίσης, σε άλλη μελέτη των Comstock *et al*, 2016, συμμετείχαν 91 υπογόνιμες γυναίκες 21-45 ετών με φυσιολογική μήτρα, παρουσία τουλάχιστον μιας ωοθήκης και με διαφορετικούς ΔΜΣ και παράλληλα 26 γυναίκες αξιολογήθηκαν για παρουσία μεταβολικού συνδρόμου. Ο στόχος της συγκεκριμένης μελέτης, ήταν η αξιολόγηση του ΔΜΣ και την έκφραση γονιδίων στο ενδομήτριο σε υπογόνιμους ασθενείς. Συμπερασματικά, βρέθηκε ότι τα XCL1, XCL2,

HMHA1, S100A1, KLRC1, COTL1, COL16A1, KRT7 και MFAP5 είναι απορρυθμισμένα κατά την διάρκεια της εμφύτευσης στο δεκτικό ενδομήτριο των παχύσαρκων ασθενών. Τα COL16A1, COTL1, HMHA1, KRCL1, XCL1 και XCL2 μειώθηκαν, ενώ τα KRT7, MFAP5 και S100A1 αυξήθηκαν στο ενδομήτριο των παχύσαρκων ασθενών.

Στο άρθρο των Arablou *et al*, 2021, πήραν μέρος 40 ασθενείς με περιτοναϊκή ενδομητρίωση και 15 μη ενδομητριοτικούς ελέγχους. Ο σκοπός της ήταν, η εξέταση της ρεσβερατρόλης στην έκφραση γονιδίων σε στρωματικά κύτταρα ενδομητρίου. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης, ήταν ότι η έκφραση του γονιδίου και της πρωτεΐνης του VEGF και του MMP-9 ήταν υψηλότερα στα έκτοπα ενδομήτρια στρωματικά κύτταρα σε σχέση με τα ευτοπικά και τα ενδομήτρια στρωματικά κύτταρα ελέγχου ($P < 0,02$ έως $< 0,001$ και $P < 0,05$ έως $< 0,01$ αντίστοιχα). Επιπλέον, βρέθηκε ότι η θεραπεία με ρεσβερατρόλη μπορεί να μειώσει την εξέλιξη της ενδομητρίωσης, μέσω της μείωσης της γονιδιακής και πρωτεϊνικής έκφρασης του VEGF και του MMP-9 σε ευτοπικά, έκτοπα και ενδομήτρια στρωματικά κύτταρα ($P < 0,05$ έως $< 0,01$ και $P < 0,05$ έως $< 0,01$ αντίστοιχα) και την έκφραση γονιδίου και πρωτεΐνης του TGF- β σε ευτοπικά και έκτοπα ενδομήτρια στρωματικά κύτταρα ($P < 0,05$ έως $< 0,01$).

Για τους Heard-Lipsmeyer *et al.*, 2021, αντικείμενο μελέτης αποτέλεσαν ενήλικα ποντίκια έτοιμα για αναπαραγωγή μαζί με τους γόνους τους. Σκοπός της έρευνας αυτής, ήταν να βρεθεί εάν ο διαφορετικός γονότυπος μπορούσε να επηρεάσει την έκφραση και δράση της ενδομητρίωσης σε διατροφή υψηλή σε λιπαρά. Συγκεκριμένα, μελετήθηκε η παρουσία του γονιδίου KLF9 σε μία ομάδα, η οποία παρουσίασε τελικά λιγότερα έκτοπα θραύσματα ενδομητρίου WT (1.2 ± 0.2 , $P=0.007$) σε σύγκριση με μία ομάδα ελέγχου που ακολουθούσε την διατροφή με περιεχόμενο λιπαρών σχεδόν 30% μικρότερο.

6.4.2. Σχέση Ενδομητρίωσης - Διατροφής

Η μελέτη των Santanam *et al*, 2013, είχε ως πληθυσμό 59 γυναίκες 19-41 ετών με πυελικό άλγος και ιστορικό ενδομητρίωσης ή υπογονιμότητας. Ο στόχος της, ήταν η αξιολόγηση της λήψης αντιοξειδωτικών βιταμινών (βιταμίνη E και C) στην μείωση των συμπτωμάτων της ενδομητρίωσης και των επιπέδων φλεγμονωδών δεικτών (RANTES, IL-6, MCP-1) σε γυναίκες με ενδομητρίωση. Τελικά, υπήρχε σημαντική μείωση στα επίπεδα των RANTES ($P \leq 0,002$), IL-6 ($P \leq 0,05$) και MCP-1 ($P \leq 0,01$) μετά από 8 εβδομάδες συμπλήρωσης αντιοξειδωτικών βιταμινών. Ακόμα, είχαν μείωση χρόνιου πυελικού πόνου στις γυναίκες με ενδομητρίωση.

Επιπλέον, η μελέτη των Parazzini *et al*, 2004, είχε 504 γυναίκες συμμετέχοντες με διάγνωση ενδομητρίωσης 20-65 ετών. Συγκεκριμένα, μελέτησαν την σχέση μεταξύ της διατροφής και τον κίνδυνο πυελικής ενδομητρίωσης, μέσω της πρόσληψης όλων των ειδών τροφίμων/εβδομάδα. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης, ήταν ότι η υψηλή πρόσληψη πράσινων λαχανικών (OR=0,3) και φρέσκων φρούτων (OR=0,6) είχαν σημαντική μείωση του κινδύνου ενδομητρίωσης, ενώ ο αυξημένος κίνδυνος ήταν στην υψηλή κατανάλωση βόειου και κόκκινου κρέατος (OR=2) και ζαμπόν (OR=1,8).

Επόμενη μελέτη, είναι των Arab *et al*, 2022, όπου καταγράφηκαν διάφορες μελέτες με συνολικού μεγέθους δείγματος 156-116.607 (>18 ετών). Ο σκοπός της, ήταν η συσχέτιση μεταξύ της διατροφής, θρεπτικών συστατικών και του κινδύνου ενδομητρίωσης, όπως γαλακτοκομικά προϊόντα, κόκκινο κρέας και λιπαρά οξέα. Το αποτέλεσμα, ήταν ότι η υψηλή κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο ενδομητρίωσης (RR 0,90, $P < 0,001$), ενώ ο αυξημένος κίνδυνος συσχετίστηκε με την υψηλή κατανάλωση κόκκινου κρέατος (RR 1,17, $P < 0,001$), trans λιπαρών οξέων (RR 1,12, $P < 0,019$) και κορεσμένων λιπαρών οξέων (RR 1,06, $P < 0,001$).

Οι Missmer *et al.*, 2010, ανέλυσαν δεδομένα αξίας 12 χρόνων ώστε να βρεθεί η σχέση μεταξύ της πρόσληψης διατροφικού λίπους και του κινδύνου ανάπτυξης ενδομητρίωσης. Δόθηκαν ερωτηματολόγια ιατρικού ιστορικού και συχνότητας πρόσληψης περισσότερων από 130 τροφών σε ένα σύνολο 116.607 γυναικών, οι οποίες αρχικά ρωτήθηκαν εάν έχουν διαγνωσθεί με ενδομητρίωση μετά από λαπαροσκοπική εξέταση. Μελετήθηκε επίσης, η πιθανότητα υπογονιμότητας, καθώς συνδέεται άμεσα με την ενδομητρίωση. Κάθε είδος λίπους αναλύθηκε ξεχωριστά, ενώ η σωματική άσκηση, το αλκοόλ, η καφεΐνη και το κάπνισμα δεν έλαβαν σημαντικό ρόλο. Η συνολική πρόσληψη λίπους δεν εμφάνισε σημαντική συσχέτιση με κίνδυνο ενδομητρίωσης, αλλά οι γυναίκες με υψηλή πρόσληψη ωμέγα-3 λιπαρών οξέων μακράς αλυσίδας παρουσίασαν μικρότερη πιθανότητα ανάπτυξης της κατά 22% [(Pt)=0,03]. Από την άλλη, η αυξημένη πρόσληψη trans-ακόρεστων λιπαρών οξέων εμφάνισε 48% περισσότερες πιθανότητες ανάπτυξης ενδομητρίωσης.

Οι Trabert *et al.*, 2012, μελέτησαν τη συσχέτιση που παρουσίασε το κάθε είδος διατροφής με τον κίνδυνο ανάπτυξης ενδομητρίωσης. Διότι η σχέση μεταξύ διατροφής και ενδομητρίωσης δεν εμφανίζει ακριβές χαρακτηρισμό, παρατηρείται ο τρόπος που επηρεάζονται τα επίπεδα της στεροειδής ορμόνης. Ένα σύνολο 944 γυναικών που χωρίστηκαν σε περιπτώσεις ασθένειας και ομάδα ελέγχου ηλικίας 18-49 ετών, κλήθηκε να απαντήσει σε ένα ερωτηματολόγιο για το ιατρικό ιστορικό, τον χώρο εργασίας, κάπνισμα, χρήση ορμονών και

λήψη αλκοόλ. Παρατηρήθηκε, ότι το μεγαλύτερο σύνολο γυναικών στην ομάδα ελέγχου είχε εισόδημα μεγαλύτερο των 70.000 δολαρίων, ενώ το μεγαλύτερο ποσοστό των περιπτώσεων ασθένειας έκαναν κατάχρηση καπνού και αλκοόλ. Τα αποτελέσματα έδειξαν αυξημένη συσχέτιση της ασθένειας με διατροφή υψηλή σε trans-λιπαρά οξέα και μειωμένη συσχέτιση με φυτική διατροφή με βασική εξαίρεση την αυξημένη πρόσληψη φρούτων μέσα στη μέρα.

6.4.3. Σχέση Ενδομητρίωσης - Γονιδίων

Στην έρευνα τον Uno *et al.*, 2010, η οποία διεξήχθη σε πληθυσμό γυναικών από την Ιαπωνία αποκλειστικά, μελετήθηκε ο αριθμός των γενετικών περιοχών που επηρεάζουν την ανάπτυξη ενδομητρίωσης, που αντιστοιχούν σε ένα συγκεκριμένο τόπο του γονιδίου CDKN2BAS. Τελικά, κατάφεραν να αναγνωρισθούν ποικίλες γενετικές παραλλαγές που συνδέονται με την ανάπτυξη της ενδομητρίωσης στον Ιαπωνικό γυναικείο πληθυσμό, με ένα από τα βασικότερα να είναι το ESR1 στο χρωμόσωμα 6q25.1.

Οι Fung *et al.*, 2015, είχαν σκοπό να μελετήσουν τη σχέση των διάφορων παραλλαγών SNP και τον ρόλο του γονιδίου GREB1 στον κίνδυνο ανάπτυξης ενδομητρίωσης. Αξιολογήθηκε, επίσης, ο ρόλος της γενετικής ποικιλομορφίας εντός της περιοχής κωδικοποίησης του γονιδίου GREB1 στο γονίδιο 2p25.1. Συμμετείχαν συνολικά 102 γυναίκες Ευρωπαϊκής καταγωγής, οι οποίες έλαβαν ερωτηματολόγια με ένα πλήθος ερωτήσεων για την λήψη του αναλυτικού ιατρικού ιστορικού. Κατά την έρευνα, στο φυσιολογικό ανθρώπινο ενδομήτριο, η έκφραση της πρωτεΐνης GREB1 μεταβαλλόταν ανάλογα το στάδιο του κύκλου στο οποίο βρισκόταν η γυναίκα καθώς και τον κυτταρικό τύπο. Στα αποτελέσματα, βρέθηκε ένας αριθμός SNPs να παρουσιάζει ισχυρότερη συσχέτιση με τον κίνδυνο ενδομητρίωσης ($0,004 < P < 0,032$) αντί του αρχικού SNP (rs13394619) που είχε βρεθεί ($P = 0,034$). Μάλιστα, ορισμένα από αυτά φάνηκε να έχουν λειτουργικό ρόλο, όπως αλληλεπίδραση με μοτίβα παραγόντων μεταγραφής. Η μελέτη αυτή εμπλέκει εκτενώς την περιοχή GREB1 στο χρωμόσωμα 2p25.1, όπως και το γονίδιο αυτό με τον κίνδυνο εμφάνισης ενδομητρίωσης.

Στη μελέτη των Szczepanska *et al.*, 2015, συμμετείχαν 154 γυναίκες με υπογονιμότητα και ενδομητρίωση και 347 γυναίκες – μάρτυρες με φυσιολογική γονιμότητα ηλικίας 20-42 καυκάσιας Πολωνικής καταγωγής. Ο σκοπός της μελέτης αυτής, ήταν εάν οι παραλλαγές των γονιδίων RXRA, GC και VDR μπορούν να είναι γενετικοί παράγοντες κινδύνου στειρότητας που σχετίζονται με την ενδομητρίωση. Για τον σκοπό αυτό επιλέχθηκαν οκτώ SNPs αυτών των γονιδίων. Τα γονίδια που μελετήθηκαν, ήταν το RXRA (rs10881578 και rs10776909 και

rs2298849), το GC (rs1155563 και rs2298849 και rs7041), το VDR BSM I (rs1544410) και το Fok I (rs2228570). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ των GC, RXRA και VDR SNP και της υπογόνιμης ενδομητρίωσης. Ωστόσο, υπήρχε συσχέτιση με τον απλότυπο A-T VDR και την υπογόνιμη ενδομητρίωση [OR=1.659[1.122-2.453], P=0,011]. Ακόμα, παρατηρήθηκαν συνδυασμοί πολυμορφισμών για τα GC rs7041, rs2298849 και VDR rs22

7. Συμπεράσματα

Η διατροφή αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για την προαγωγή της υγείας και την πρόληψη και αντιμετώπιση ποικίλων νόσων. Κάθε οργανική ή ανόργανη ουσία που αξιοποιείται από τον οργανισμό για τη θρέψη του απαρτίζει την τροφή. Επομένως, είναι απαραίτητο να επιτευχθεί η βέλτιστη ποιότητα και ποικιλότητα για τη διατήρηση ενός αυξημένου επιπέδου υγείας στον ευρύτερο πληθυσμό. Τα οφέλη αυτά της διατροφής, επικυρώνονται καθημερινά από την κυρίαρχη ευημερία στη ζωή των ανθρώπων έναντι των ασθενειών.

Άλλωστε η ενδομητρίωση ορίζεται ως μια πολυπαραγοντική νόσος που συναντάται κυρίως σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και η διάγνωση της οποίας βαίνει ακόμη και σήμερα δύσκολη. Διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη γονιμότητα και φέρει άμεσο σύνδεσμο μεταξύ αυτής και της διατροφής, όπως και προαναφέρθηκε. Ειδικότερα, σε διαταραγμένες διατροφικές συνήθειες, οι αυξημένες συγκεντρώσεις και δυσμενείς δράσεις της οιστραδιόλης και λεπτίνης πυροδοτούν τη φλεγμονή και πρόοδο της ενδομητρίωσης. Ένας αυξημένος αριθμός ερευνών υποδεικνύει τη Μεσογειακή Διατροφή ως το κατάλληλο πρότυπο διατροφής. Από την άλλη, τα συμπληρώματα διατροφής διχάζουν τις απόψεις και αφήνουν πολλά αναπάντητα ερωτήματα με τις ευεργετικές και μη δράσεις τους.

Αξιοσημείωτη ορίζεται και η δράση των βιταμινών στην ενδομητρίωση. Λειτουργώντας συνεργατικά μπορούν να μειώσουν τα συμπτώματα και την πιθανότητα εμφάνισης της ενδομητρίωσης, ενώ οι βιταμίνες C και E χάρις στις αντιοξειδωτικές τους ιδιότητες συμβάλλουν στην ρύθμιση της οξειδωτικής βλάβης που προκύπτει και επομένως του οξειδωτικού στρες. Εξίσου σημαντική χαρακτηρίζεται και η δράση των ορμονών, με της προγεστερόνης και του οιστρογόνου να επιβάλλονται. Αυτό συμβαίνει καθώς ρυθμίζουν την ανάπτυξη του ενδομητρίου και τη σωστή ρύθμιση του εμμηνορροϊκού κύκλου. Ωστόσο, όταν χάνεται η ισορροπία της σηματοδότησης στο επιθήλιο, χάνεται και η δυνατότητα διατήρησης της υγείας της μήτρας οδηγώντας στην ενδομητρίωση.

Από διάφορες αναφορές, κυρίως από επιστημονικά άρθρα ερευνών που έχουν διεξαχθεί στον χώρο της υγείας, ο καρκίνος του ενδομητρίου αποτελεί την πιο συχνή μορφή καρκίνου που συναντάται στις γυναίκες. Οφείλεται σε περίσσεια οιστρογόνων ή έλλειψη προγεστερόνης, ενώ η ενδομητρίωση δύναται να αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισής του. Γενετικά, βασικό παράγοντα κινδύνου παρουσίας καρκίνου του ενδομητρίου, αποτελεί το σύνδρομο του

Lynch. Αποτελεί σύνδρομο καρκίνου με αυτοσωμικά επικρατής κληρονομικότητα. Παρουσιάζεται στα μέλη της οικογένειας από μικρή ηλικία, επηρεάζοντας σε μεγαλύτερο βαθμό άτομα με χαμηλό δείκτη μάζα σώματος. Επιπλέον, άτομα που ακολουθούν διατροφή υψηλή σε λιπαρά οξέα και εμφανίζουν αυξημένο σωματικό βάρος τείνουν να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο παρουσίας καρκίνου. Για ακόμη μια φορά, η μεσογειακή διατροφή και επαρκής πρόσληψη βιταμίνης C δρουν ευεργετικά έναντι του.

Η ενδομητρίωση αποτελεί ασθένεια, η παθογένεση της οποίας δεν θεωρείται σαφής. Χαρακτηρίζεται ως πολυγονιδιακή νόσος, ωστόσο ως κύριο αίτιο εμφάνισής της έχει βρεθεί η ανάδρομη έμμηνος ρύση. Παρόλα αυτά, σε γενετικό επίπεδο παρατηρείται άμεση συσχέτιση της ενδομητρίωσης, με ορισμένους πολυμορφισμούς σε νουκλεοτίδια να πραγματοποιούν τη σύνδεση. Συγκεκριμένα, 4 ήταν τα γονίδια που εμφάνισαν βέλτιστη συσχέτιση με τη νόσο τα οποία ονομάζονται ESR2, CYP19A1, TP53 και N-ακετυλοτρανσφεράση 2 (NAT2). Η ενδομητρίωση διαγιγνώσκεται κατά μέσο όρο στα 20 έτη ολοκληρώνοντας τον κύκλο της μέχρι και την εμμηνόπαυση, διαρκώντας για περισσότερο από 10 χρόνια.

Συνοψίζοντας, η ενδομητρίωση παραμένει ακόμα μια νόσος αγνώστου ακριβούς αιτίας. Επηρεάζεται από γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες με τη διατροφή να αποτελεί τον βασικότερο. Εντούτοις, κρίνεται απαραίτητη η διαρκής έρευνα της νόσου, ώστε να θεσπιστεί το κύριο αίτιο για τη πιο αποτελεσματική πρόληψη και αντιμετώπισή της. Παράλληλα, κρίνεται σκόπιμη η συνεργασία των πολλαπλών φορέων υγείας, ώστε η ενδομητρίωση να αποτελεί πλέον θέμα μέγιστης αξίας.

Βιβλιογραφία

Εικόνα Εξωφύλλου: Απεικόνιση Ενδομητρίωσης σε Ζωγραφιά. Επεξεργασμένη από Τσάβου Ελένη-Άννα. Έμπνευση της εικόνας λήφθηκε από Endometriose-Vereinigung Deutschland e.V, διαθέσιμη στο <https://www.endometriose-vereinigung.de/what-is-endometriosis/>. Τελευταία Ανάκτηση: 17 Οκτωβρίου 2024

- Abdul Karim, A. K., Shafiee, M. N., Abd Aziz, N. H., Omar, M. H., Abdul Ghani, N. A., Lim, P. S., Md Zin, R. R., & Mokhtar, N. (2019). Reviewing the role of progesterone therapy in endometriosis. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 35(1), 10–16. <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1490404> . <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30044157/> . Τελευταία Ανάκτηση: 2 Μαρτίου 2024
- Abizaid A. (2019). Stress and obesity: The ghrelin connection. *Journal of neuroendocrinology*, 31(7), e12693. <https://doi.org/10.1111/jne.12693> . <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30714236/> . Τελευταία Ανάκτηση: 7 Μαρτίου 2024
- Abramiuk, M., Mertowska, P., Frankowska, K., Świechowska-Starek, P., Satora, M., Polak, G., Dymanowska-Dyjak, I., & Grywalska, E. (2024). How Can Selected Dietary Ingredients Influence the Development and Progression of Endometriosis?. *Nutrients*, 16(1), 154. <https://doi.org/10.3390/nu16010154>. Τελευταία Ανάκτηση: 14 Απριλίου 2024
- Amini, L., Chekini, R., Nateghi, M. R., Haghani, H., Jamialahmadi, T., Sathyapalan, T., & Sahebkar, A. (2021). The Effect of Combined Vitamin C and Vitamin E Supplementation on Oxidative Stress Markers in Women with Endometriosis: A Randomized, Triple-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *Pain research & management*, 2021, 5529741. <https://doi.org/10.1155/2021/5529741>. Τελευταία Ανάκτηση: 12 Μαρτίου 2024
- Amreen, S., Kumar, P., Gupta, P., & Rao, P. (2019). Evaluation of Oxidative Stress and Severity of Endometriosis. *Journal of human reproductive sciences*, 12(1), 40–46. https://doi.org/10.4103/jhrs.JHRS_27_17 . <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31007466/> . Τελευταία Ανάκτηση: 15 Μαρτίου 2024
- Anagnostis, P., Karras, S., & Goulis, D. G. (2013). Vitamin D in human reproduction: a narrative review. *International journal of clinical practice*, 67(3), 225–235.

<https://doi.org/10.1111/ijcp.12031> . <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23294318/> .

Τελευταία Ανάκτηση: 8 Μαρτίου 2024

- Andersson, A. M., & Skakkebaek, N. E. (1999). Exposure to exogenous estrogens in food: possible impact on human development and health. *European journal of endocrinology*, 140(6), 477–485. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1400477> . <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10366402/> . Τελευταία Ανάκτηση: 7 Απριλίου 2024
- Arab, A., Karimi, E., Vingrys, K., Kelishadi, M. R., Mehrabani, S., & Askari, G. (2022). Food groups and nutrients consumption and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutrition journal*, 21(1), 58. <https://doi.org/10.1186/s12937-022-00812-x>. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36138433/> . Τελευταία Ανάκτηση: 7 Απριλίου 2024
- Bandera, E. V., Kushi, L. H., Moore, D. F., Gifkins, D. M., & McCullough, M. L. (2007). Consumption of animal foods and endometrial cancer risk: a systematic literature review and meta-analysis. *Cancer causes & control : CCC*, 18(9), 967–988. <https://doi.org/10.1007/s10552-007-9038-0>. Τελευταία Ανάκτηση: 25 Φεβρουαρίου 2024
- Bandera, E. V., Kushi, L. H., Moore, D. F., Gifkins, D. M., & McCullough, M. L. (2007). Dietary lipids and endometrial cancer: the current epidemiologic evidence. *Cancer causes & control : CCC*, 18(7), 687–703. <https://doi.org/10.1007/s10552-007-9021-9>. Τελευταία Ανάκτηση: 25 Φεβρουαρίου 2024
- Baranova, H., Canis, M., Ivaschenko, T., Albuissou, E., Bothorishvilli, R., Baranov, V., Malet, P., & Bruhat, M. A. (1999). Possible involvement of arylamine N-acetyltransferase 2, glutathione S-transferases M1 and T1 genes in the development of endometriosis. *Molecular human reproduction*, 5(7), 636–641. <https://doi.org/10.1093/molehr/5.7.636> . <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10381818/> . Τελευταία Ανάκτηση: 5 Απριλίου 2024
- Barnard, N. D., Holtz, D. N., Schmidt, N., Kolipaka, S., Hata, E., Sutton, M., Znayenko-Miller, T., Hazen, N. D., Cobb, C., & Kahleova, H. (2023). Nutrition in the prevention and treatment of endometriosis: A review. *Frontiers in nutrition*, 10, 1089891. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1089891>. Τελευταία Ανάκτηση: 25 Απριλίου 2024
- Barra, F., Scala, C., & Ferrero, S. (2019). Elagolix sodium for the treatment of women with moderate to severe endometriosis-associated pain. *Drugs of today (Barcelona, Spain : 1998)*, 55(4), 237–246. <https://doi.org/10.1358/dot.2019.55.4.2930713> . <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31050692/> . Τελευταία Ανάκτηση: 3 Μαρτίου 2024

- Bats, A. S., Rossi, L., Le Frere-Belda, M. A., Narjoz, C., Cournou, C., Gosset, M., Ngo, C., Delomenie, M., Nos, C., Blons, H., Laurent-Puig, P., & Lecuru, F. (2017). Syndrome de Lynch et cancer de l'endomètre [Lynch syndrome and endometrial cancer]. *Bulletin du cancer*, 104(12), 1013–1021. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2017.06.018> , <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29061399/> . Τελευταία Ανάκτηση: 19 Φεβρουαρίου 2024
- Beavis, A. L., Smith, A. J., & Fader, A. N. (2016). Lifestyle changes and the risk of developing endometrial and ovarian cancers: opportunities for prevention and management. *International journal of women's health*, 8, 151–167. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S88367>. Τελευταία Ανάκτηση: 21 Φεβρουαρίου 2024
- Béliard, A., Noël, A., & Foidart, J. M. (2004). Reduction of apoptosis and proliferation in endometriosis. *Fertility and sterility*, 82(1), 80–85. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.11.048>. Τελευταία Ανάκτηση: 18 Δεκεμβρίου 2023
- Biller, L. H., Syngal, S., & Yurgelun, M. B. (2019). Recent advances in Lynch syndrome. *Familial cancer*, 18(2), 211–219. <https://doi.org/10.1007/s10689-018-00117-1> , <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30627969/> . Τελευταία Ανάκτηση: 19 Φεβρουαρίου 2024
- Bjorkman, S., & Taylor, H. S. (2019). MicroRNAs in endometriosis: biological function and emerging biomarker candidates†. *Biology of reproduction*, 100(5), 1135–1146. <https://doi.org/10.1093/biolre/iox014>. Τελευταία Ανάκτηση: 12 Μαρτίου 2024
- Black, A., Guilbert, E., Co-Authors, Costescu, D., Dunn, S., Fisher, W., Kives, S., Mirosh, M., Norman, W. V., Pymar, H., Reid, R., Roy, G., Varto, H., Waddington, A., Wagner, M. S., Whelan, A. M., Special Contributors, Ferguson, C., Fortin, C., Kielly, M., ... Todd, N. (2015). Canadian Contraception Consensus (Part 2 of 4). *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*, 37(11), 1033–1039. [https://doi.org/10.1016/s1701-2163\(16\)30054-8](https://doi.org/10.1016/s1701-2163(16)30054-8) . <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26629725/> . Τελευταία Ανάκτηση: 2 Μαρτίου 2024
- Bohn. (2019). Carotenoids and Markers of Oxidative Stress in Human Observational Studies and Intervention Trials: Implications for Chronic Diseases. *Antioxidants*, 8(6), 179. <https://doi.org/10.3390/antiox8060179>. Τελευταία Ανάκτηση: 2 Απριλίου 2024

- Bonavina, G., & Taylor, H. S. (2022). Endometriosis-associated infertility: From pathophysiology to tailored treatment. *Frontiers in endocrinology*, 13, 1020827. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1020827> . <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36387918/>, Τελευταία Ανάκτηση: 18 Φεβρουαρίου 2024
- Borghese, B., Vaiman, D., de Ziegler, D., & Chapron, C. (2010). Endométriose et génétique : les gènes sont-ils responsables de la maladie ? *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de La Reproduction*, 39(3), 196–207. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2010.03.006>. Τελευταία Ανάκτηση: 12 Μαρτίου 2024
- Borghese, B., Zondervan, K. T., Abrão, M. S., Chapron, C., & Vaiman, D. (2016). Recent insights on the genetics and epigenetics of endometriosis. *Clinical Genetics*, 91(2), 254–264. <https://doi.org/10.1111/cge.12897>. Τελευταία Ανάκτηση: 21 Απριλίου 2024
- Borghini, R., Porpora, M. G., Casale, R., Marino, M., Palmieri, E., Greco, N., Donato, G., & Picarelli, A. (2020). Irritable Bowel Syndrome-Like Disorders in Endometriosis: Prevalence of Nickel Sensitivity and Effects of a Low-Nickel Diet. An Open-Label Pilot Study. *Nutrients*, 12(2), 341. <https://doi.org/10.3390/nu12020341>. Τελευταία Ανάκτηση: 2 Απριλίου 2024
- Brion, F., Le Page, Y., Piccini, B., Cardoso, O., Tong, S. K., Chung, B. C., & Kah, O. (2012). Screening estrogenic activities of chemicals or mixtures in vivo using transgenic (cyp19a1b-GFP) zebrafish embryos. *PloS one*, 7(5), e36069. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036069> . <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22586461/> . Τελευταία Ανάκτηση: 2 Μαρτίου 2024
- Buchanan, E. M., Weinstein, L. C., & Hillson, C. (2009). Endometrial Cancer. *American Family Physician*, 80(10), 1075–1080. <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2009/1115/p1075.html>. Τελευταία Ανάκτηση: 12 Μαρτίου 2024
- Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, Miyazaki K, Bernardi L, Liu S, Kohlmeier A, Yin P, Milad M, Wei J. Endometriosis. *Endocr Rev*. 2019 Aug 1;40(4):1048-1079. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00242> PMID: 30994890; PMCID: PMC6693056. Τελευταία Ανάκτηση: 2 Απριλίου 2024
- Bulun, S. E., Cheng, Y. H., Pavone, M. E., Xue, Q., Attar, E., Trukhacheva, E., Tokunaga, H., Utsunomiya, H., Yin, P., Luo, X., Lin, Z., Imir, G., Thung, S., Su, E. J., & Kim, J. J. (2010). Estrogen receptor-beta, estrogen receptor-alpha, and progesterone resistance in

endometriosis. *Seminars in reproductive medicine*, 28(1), 36–43.

<https://doi.org/10.1055/s-0029-1242991>. Τελευταία Ανάκτηση: 26 Φεβρουαρίου 2024

- Carlos, S., De La Fuente-Arrillaga, C., Bes-Rastrollo, M., Razquin, C., Rico-Campà, A., Martínez-González, M. A., & Ruiz-Canela, M. (2018). Mediterranean Diet and Health Outcomes in the SUN Cohort. *Nutrients*, 10(4), 439. <https://doi.org/10.3390/nu10040439> . <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29614726/> . Τελευταία Ανάκτηση: 18 Φεβρουαρίου 2024
- Casper R. F. (2017). Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills. *Fertility and sterility*, 107(3), 533–536. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.01.003> . <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28162779/> . Τελευταία Ανάκτηση: 2 Μαρτίου 2024
- Cerretelli, G., Ager, A., Arends, M. J., & Frayling, I. M. (2020). Molecular pathology of Lynch syndrome. *The Journal of pathology*, 250(5), 518–531. <https://doi.org/10.1002/path.5422> , <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32141610/> . Τελευταία Ανάκτηση: 19 Φεβρουαρίου 2024
- Chantalat, E., Valera, M. C., Vaysse, C., Noirrit, E., Rusidze, M., Weyl, A., Vergiete, K., Buscail, E., Lluet, P., Fontaine, C., Arnal, J. F., & Lenfant, F. (2020). Estrogen Receptors and Endometriosis. *International journal of molecular sciences*, 21(8), 2815. <https://doi.org/10.3390/ijms21082815>. Τελευταία Ανάκτηση: 26 Φεβρουαρίου 2024
- Ciebiera, M., Esfandyari, S., Siblini, H., Prince, L., Elkafas, H., Wojtyła, C., Al-Hendy, A., & Ali, M. (2021). Nutrition in Gynecological Diseases: Current Perspectives. *Nutrients*, 13(4), 1178. <https://doi.org/10.3390/nu13041178>. Τελευταία Ανάκτηση: 15 Απριλίου 2024
- Clower, L., Fleshman, T., Geldenhuys, W. J., & Santanam, N. (2022). Targeting Oxidative Stress Involved in Endometriosis and Its Pain. *Biomolecules*, 12(8), 1055. <https://doi.org/10.3390/biom12081055>. Τελευταία Ανάκτηση: 12 Μαρτίου 2024
- Conlon, K. C., Miljkovic, M. D., & Waldmann, T. A. (2019). Cytokines in the Treatment of Cancer. *Journal of interferon & cytokine research : the official journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research*, 39(1), 6–21. <https://doi.org/10.1089/jir.2018.0019>. Τελευταία Ανάκτηση: 12 Μαρτίου 2024
- Cramer, D. W., & Missmer, S. A. (2002). The epidemiology of endometriosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 955, 11–406. <https://doi.org/10.1111/j.1749->

[6632.2002.tb02761.x](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11949940/) . <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11949940/> . Τελευταία
Ανάκτηση: 4 Απριλίου 2024

- Danielewicz, H., Myszczyzyn, G., Dębińska, A., Myszkal, A., Boznański, A., & Hirnle, L. (2017). Diet in pregnancy-more than food. *European journal of pediatrics*, 176(12), 1573–1579. <https://doi.org/10.1007/s00431-017-3026-5>. Τελευταία
Ανάκτηση: 16 Απριλίου 2024
- Demaré N., Julia C., Bellicha A., Benallaoua M., Omar A.A., Arnault N., Benamouzig R., Deschasaux-Tanguy M. (2023). Dietary behaviors of individuals with Lynch syndrome at high risk of colorectal cancer: Results from the AAS-lynch study, Volume 57, Pages 197-206, ISSN 2405-4577, <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2023.06.017>.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405457723001614> . Τελευταία
Ανάκτηση: 20 Φεβρουαρίου 2024
- Dey, S. K., Lim, H. J., Das, S. K., Reese, J., Paria, B. C., Daikoku, T., & Wang, H. (2004). Molecular Cues to Implantation. <https://doi.org/10.1210/er.2003-0020>. Τελευταία
Ανάκτηση: 12 Φεβρουαρίου 2024
- Diaz-Vivancos, P., de Simone, A., Kiddle, G., & Foyer, C. H. (2015). Glutathione – linking cell proliferation to oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine*, 89, 1154–1164. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.09.023>. Τελευταία Ανάκτηση:
26 Φεβρουαρίου 2024
- ²Donnez, J., & Dolmans, M. M. (2021). Endometriosis and Medical Therapy: From Progestogens to Progesterone Resistance to GnRH Antagonists: A Review. *Journal of clinical medicine*, 10(5), 1085. <https://doi.org/10.3390/jcm10051085> .
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33807739/> . Τελευταία Ανάκτηση: 3 Μαρτίου 2024
- Donnez, J., & Dolmans, M. M. (2021). GnRH Antagonists with or without Add-Back Therapy: A New Alternative in the Management of Endometriosis?. *International journal of molecular sciences*, 22(21), 11342. <https://doi.org/10.3390/ijms222111342> .
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34768770/> . Τελευταία Ανάκτηση 3 Μαρτίου 2024
- Doseděl, M., Jirkovský, E., Macáková, K., Krčmová, L. K., Javorská, L., Pourová, J., Mercolini, L., Remião, F., Nováková, L., Mladěnka, P., & On Behalf Of The Oeonom (2021). Vitamin C-Sources, Physiological Role, Kinetics, Deficiency, Use, Toxicity, and Determination. *Nutrients*, 13(2), 615. <https://doi.org/10.3390/nu13020615>. Τελευταία
Ανάκτηση: 12 Μαρτίου 2024

- Dunneram, Y., Greenwood, D. C., & Cade, J. E. (2019). Diet, menopause and the risk of ovarian, endometrial and breast cancer. *Proceedings of the Nutrition Society*, 78(3), 438–448. <https://doi.org/10.1017/s0029665118002884>. Τελευταία Ανάκτηση: 15 Μαρτίου 2024
- Eskenazi, B., & Warner, M. L. (1997). Epidemiology of endometriosis. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*, 24(2), 235–258. [https://doi.org/10.1016/s0889-8545\(05\)70302-8](https://doi.org/10.1016/s0889-8545(05)70302-8) . <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9163765/> . Τελευταία Ανάκτηση: 4 Απριλίου 2024
- Farland, L. V., Prescott, J., Sasamoto, N., Tobias, D. K., Gaskins, A. J., Stuart, J. J., Carusi, D. A., Chavarro, J. E., Horne, A. W., Rich-Edwards, J. W., & Missmer, S. A. (2019). Endometriosis and Risk of Adverse Pregnancy Outcomes. *Obstetrics and gynecology*, 134(3), 527–536. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003410>. Τελευταία Ανάκτηση: 12 Φεβρουαρίου 2024
- Fayeze, D., Saliminejad, K., Irani, S., Kamali, K., Memariani, T., & Khorram Khorshid, H. R. (2018). Arylamine N-acetyltransferase 2 Polymorphisms and the Risk of Endometriosis. *Avicenna journal of medical biotechnology*, 10(3), 163–167. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30090210/> . Τελευταία Ανάκτηση: 5 Απριλίου 2024
- Feng, Y., Wu, Y. Y., Li, L., Luo, Z. J., Lin, Z., Zhou, Y. H., Yi, T., Lin, X. J., Zhao, Q. Y., & Zhao, X. (2015). The codon 72 polymorphism of the TP53 gene and endometriosis risk: a meta-analysis. *Reproductive biomedicine online*, 31(3), 320–326. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.05.017> . <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26194887/> . Τελευταία Ανάκτηση: 5 Απριλίου 2024
- Filip, L., Duică, F., Prădatu, A., Crețoiu, D., Suciu, N., Crețoiu, S. M., Predescu, D. V., Varlas, V. N., & Voinea, S. C. (2020). Endometriosis Associated Infertility: A Critical Review and Analysis on Etiopathogenesis and Therapeutic Approaches. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 56(9), 460. <https://doi.org/10.3390/medicina56090460>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7559069/> , Τελευταία Ανάκτηση: 18 Φεβρουαρίου 2024
- Filomeno, M., Bosetti, C., Bidoli, E., Levi, F., Serraino, D., Montella, M., La Vecchia, C., & Tavani, A. (2015). Mediterranean diet and risk of endometrial cancer: a pooled analysis of three Italian case-control studies. *British journal of cancer*, 112(11), 1816–1821. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.153>. Τελευταία Ανάκτηση: 15 Μαρτίου 2024

- Fletcher, E. J., Santacruz-Márquez, R., Mourikes, V. E., Neff, A. M., Laws, M. J., & Flaws, J. A. (2022). Effects of Phthalate Mixtures on Ovarian Folliculogenesis and Steroidogenesis. <https://doi.org/10.3390/toxics10050251>. Τελευταία Ανάκτηση: 19 Φεβρουαρίου 2024
- Fung, J. N., Holdsworth-Carson, S. J., Sapkota, Y., Zhao, Z. Z., Jones, L., Girling, J. E., Paiva, P., Healey, M., Nyholt, D. R., Rogers, P. A., & Montgomery, G. W. (2015). Functional evaluation of genetic variants associated with endometriosis near GREB1. *Human reproduction* (Oxford, England), 30(5), 1263–1275. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev051> . <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25788566/> . Τελευταία Ανάκτηση: 4 Απριλίου 2024
- Geng, R., Huang, X., Li, L., Guo, X., Wang, Q., Zheng, Y., & Guo, X. (2022). Gene expression analysis in endometriosis: Immunopathology insights, transcription factors and therapeutic targets. *Frontiers in immunology*, 13, 1037504. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1037504>. Τελευταία Ανάκτηση: 19 Απριλίου 2024
- Giudice L. C. (2010). Clinical practice. Endometriosis. *The New England journal of medicine*, 362(25), 2389–2398. <https://doi.org/10.1056/NEJMcpl000274> . <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20573927/> . Τελευταία Ανάκτηση: 2 Μαρτίου 2024
- Glavind, M. T., Forman, A., Arendt, L. H., Nielsen, K., & Henriksen, T. B. (2017). Endometriosis and pregnancy complications: a Danish cohort study. *Fertility and Sterility*, 107(1), 160–166. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.09.020>. Τελευταία Ανάκτηση: 5 Φεβρουαρίου 2024
- Marziali M. ¹, Venza M. ², Lazzaro S. ², Lazzaro A. ², Micossi C. ², Stolfi V. M. (2012). Gluten-free diet: a new strategy for management of painful endometriosis related symptoms? - *Minerva Chirurgica* December;67(6):499-504. (n.d.). Www.minervamedica.it. <https://www.minervamedica.it/en/journals/minerva-surgery/article.php?cod=R06Y2012N06A0499>. Τελευταία Ανάκτηση: 30 Μαρτίου 2024
- Gnoth, C., Godehardt, E., Frank-Herrmann, P., Friol, K., Tigges, J., & Freundl, G. (2005). Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Human reproduction* (Oxford, England), 20(5), 1144–1147. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh870> . <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15802321/> . Τελευταία Ανάκτηση: 18 Φεβρουαρίου 2024

- Gołabek, A., Kowalska, K., & Olejnik, A. (2021). Polyphenols as a Diet Therapy Concept for Endometriosis-Current Opinion and Future Perspectives. *Nutrients*, 13(4), 1347. <https://doi.org/10.3390/nu13041347>. Τελευταία Ανάκτηση: 30 Μαρτίου 2024
- Grandi, G., Barra, F., Ferrero, S., Sileo, F. G., Bertucci, E., Napolitano, A., & Facchinetti, F. (2019). Hormonal contraception in women with endometriosis: a systematic review. *The European journal of contraception & reproductive health care : the official journal of the European Society of Contraception*, 24(1), 61–70. <https://doi.org/10.1080/13625187.2018.1550576>. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30664383/>. Τελευταία Ανάκτηση: 2 Μαρτίου 2024
- Habib, N., Buzzaccarini, G., Centini, G., Moawad, G. N., Ceccaldi, P. F., Gitas, G., Alkatout, I., Gullo, G., Terzic, S., & Sleiman, Z. (2022). Impact of lifestyle and diet on endometriosis: a fresh look to a busy corner. *Przegląd menopauzalny = Menopause review*, 21(2), 124–132. <https://doi.org/10.5114/pm.2022.116437>. Τελευταία Ανάκτηση: 30 Μαρτίου 2024
- Hansen, K. A., & Eyster, K. M. (2010). Genetics and genomics of endometriosis. *Clinical obstetrics and gynecology*, 53(2), 403–412. <https://doi.org/10.1097/GRF.0b013e3181db7ca1>. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20436317/>. Τελευταία Ανάκτηση: 5 Απριλίου 2024
- Hansen, T. K., Dall, R., Hosoda, H., Kojima, M., Kangawa, K., Christiansen, J. S., & Jørgensen, J. O. (2002). Weight loss increases circulating levels of ghrelin in human obesity. *Clinical endocrinology*, 56(2), 203–206. <https://doi.org/10.1046/j.0300-0664.2001.01456.x>. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11874411/>. Τελευταία Ανάκτηση: 7 Μαρτίου 2024
- Harding, K. B., Peña-Rosas, J. P., Webster, A. C., Yap, C. M., Payne, B. A., Ota, E., & De-Regil, L. M. (2017). Iodine supplementation for women during the preconception, pregnancy and postpartum period. *The Cochrane database of systematic reviews*, 3(3), CD011761. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011761.pub2>. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28260263/>. Τελευταία Ανάκτηση: 18 Φεβρουαρίου 2024
- Heard-Lipsmeyer, M. E., Alhallak, I., Simmen, F. A., Melnyk, S. B., & Simmen, R. C. M. (2021). Lesion Genotype Modifies High-Fat Diet Effects on Endometriosis Development in Mice. *Frontiers in physiology*, 12, 702674. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.702674>. Τελευταία Ανάκτηση: 26 Μαρτίου 2024

- Hein, D. W., Doll, M. A., Fretland, A. J., Leff, M. A., Webb, S. J., Xiao, G. H., Devanaboyina, U. S., Nangju, N. A., & Feng, Y. (2000). Molecular genetics and epidemiology of the NAT1 and NAT2 acetylation polymorphisms. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 9(1), 29–42. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10667461/> . Τελευταία Ανάκτηση: 5 Απριλίου 2024
- Hurrell, R., & Egli, I. (2010). Iron bioavailability and dietary reference values. *The American journal of clinical nutrition*, 91(5), 1461S–1467S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.28674F> . <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20200263/> . Τελευταία Ανάκτηση: 7 Απριλίου 2024
- Jenkins, T. R., Liu, C. Y., & White, J. (2008). Does response to hormonal therapy predict presence or absence of endometriosis?. *Journal of minimally invasive gynecology*, 15(1), 82–86. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2007.09.002> . <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18262150/> . Τελευταία Ανάκτηση: 3 Μαρτίου 2024
- Jensen, J. T., Schlaff, W., & Gordon, K. (2018). Use of combined hormonal contraceptives for the treatment of endometriosis-related pain: a systematic review of the evidence. *Fertility and sterility*, 110(1), 137–152.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.03.012> . <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29937152/> . Τελευταία Ανάκτηση: 2 Μαρτίου 2024
- Jia, S., Xu, L., Chan, Y., Wu, X., Yang, S., Yu, H., Yang, H., Luo, Y., & Tang, W. (2012). p53 codon 72 polymorphism and endometriosis: a meta-analysis. *Archives of gynecology and obstetrics*, 285(6), 1657–1661. <https://doi.org/10.1007/s00404-012-2226-5> . <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22258307/> . Τελευταία Ανάκτηση: 5 Απριλίου 2024
- Jurkiewicz-Przondziono, J., Lemm, M., Kwiatkowska-Pamuła, A., Ziółko, E., & Wójtowicz, M. K. (2017). Influence of diet on the risk of developing endometriosis. *Ginekologia polska*, 88(2), 96–102. <https://doi.org/10.5603/GP.a2017.0017> . <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28326519/> . Τελευταία Ανάκτηση: 7 Απριλίου 2024
- Jurkiewicz-Przondziono, J., Lemm, M., Kwiatkowska-Pamuła, A., Ziółko, E., & Wójtowicz, M. K. (2017). Influence of diet on the risk of developing endometriosis. *Ginekologia Polska*, 88(2), 96–102. <https://doi.org/10.5603/gp.a2017.0017> . Τελευταία Ανάκτηση: 30 Μαρτίου 2024

- Katz, J. M., & Winter, C. K. (2009). Comparison of pesticide exposure from consumption of domestic and imported fruits and vegetables. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 47(2), 335–338. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2008.11.024> . <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19059451/> . Τελευταία Ανάκτηση: 7 Απριλίου 2024
- Koninckx, P. R., Ussia, A., Adamyan, L., Wattiez, A., Gomel, V., & Martin, D. C. (2019). Pathogenesis of endometriosis: the genetic/epigenetic theory. *Fertility and sterility*, 111(2), 327–340. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.10.013> . <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30527836/> . Τελευταία Ανάκτηση: 4 Απριλίου 2024
- Krausz, C., Cioppi, F., & Riera-Escamilla, A. (2018). Testing for genetic contributions to infertility: potential clinical impact. *Expert review of molecular diagnostics*, 18(4), 331–346. <https://doi.org/10.1080/14737159.2018.1453358> . <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29540081/> . Τελευταία Ανάκτηση: 18 Φεβρουαρίου 2024
- Łakoma, K., Kukharuk, O., & Śliż, D. (2023). The Influence of Metabolic Factors and Diet on Fertility. *Nutrients*, 15(5), 1180. <https://doi.org/10.3390/nu15051180> , <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10005661/> . Τελευταία Ανάκτηση: 18 Φεβρουαρίου 2024
- Lang, X., Liu, W., Hou, Y., Zhao, W., Yang, X., Chen, L., Yan, Q., & Cheng, W. (2021). IL-17A polymorphism (rs2275913) and levels are associated with preeclampsia pathogenesis in Chinese patients. *BMC medical genomics*, 14(1), 5. <https://doi.org/10.1186/s12920-020-00840-8>. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33407460/>. Τελευταία Ανάκτηση: 5 Απριλίου 2024
- Leone Roberti Maggiore, U., Ferrero, S., Mangili, G., Bergamini, A., Inversetti, A., Giorgione, V., Viganò, P., & Candiani, M. (2015). A systematic review on endometriosis during pregnancy: diagnosis, misdiagnosis, complications and outcomes. *Human Reproduction Update*, 22(1), 70–103. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv045>. Τελευταία Ανάκτηση: 5 Φεβρουαρίου 2024
- Leyendecker, G., Kunz, G., Wildt, L., Beil, D., & Deininger, H. (1996). Uterine hyperperistalsis and dysperistalsis as dysfunctions of the mechanism of rapid sperm transport in patients with endometriosis and infertility. *Human reproduction (Oxford, England)*, 11(7), 1542–1551. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a019435> .

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8671502/> . Τελευταία Ανάκτηση: 18 Φεβρουαρίου 2024

- Li, P., Tiwari, H. K., Lin, W. Y., Allison, D. B., Chung, W. K., Leibel, R. L., Yi, N., & Liu, N. (2014). Genetic association analysis of 30 genes related to obesity in a European American population. *International journal of obesity* (2005), 38(5), 724–729. <https://doi.org/10.1038/ijo.2013.140> . <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23900445/> . Τελευταία Ανάκτηση: 8 Μαρτίου 2024
- Ling F. W. (1999). Randomized controlled trial of depot leuprolide in patients with chronic pelvic pain and clinically suspected endometriosis. *Pelvic Pain Study Group. Obstetrics and gynecology*, 93(1), 51–58. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(98\)00341-x](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(98)00341-x) . <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9916956/> . Τελευταία Ανάκτηση: 3 Μαρτίου 2024
- Liu, Y., Chen, J., Zhu, X., Tang, L., Luo, X., & Shi, Y. (2018). Role of miR-449b-3p in endometriosis via effects on endometrial stromal cell proliferation and angiogenesis. *Molecular medicine reports*, 18(3), 3359–3365. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9341> . Τελευταία Ανάκτηση: 26 Μαρτίου 2024
- Lousse J. C., Van Langendonck A., Defrere S., Ramos R. G., Colette S., Donnez J. Peritoneal endometriosis is an inflammatory disease. *Frontiers in Bioscience (Elite Edition)* 2012;4:23–40. doi: 10.2741/e358. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22201853/> . Τελευταία Ανάκτηση: 15 Μαρτίου 2024
- Lu S. C. (2013). Glutathione synthesis. *Biochimica et biophysica acta*, 1830(5), 3143–3153. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.09.008> . Τελευταία Ανάκτηση: 15 Απριλίου 2024
- Macer, M. L., & Taylor, H. S. (2012). Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*, 39(4), 535–549. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2012.10.002> . <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23182559/> , Τελευταία Ανάκτηση: 18 Φεβρουαρίου 2024
- Mafra, F., Catto, M., Bianco, B., Barbosa, C. P., & Christofolini, D. (2015). Association of WNT4 polymorphisms with endometriosis in infertile patients. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 32(9), 1359–1364. <https://doi.org/10.1007/s10815-015-0523-1> . <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26139156/> . Τελευταία Ανάκτηση: 4 Απριλίου 2024

- Makker, V., MacKay, H., Ray-Coquard, I., Levine, D. A., Westin, S. N., Aoki, D., & Oaknin, A. (2021). Endometrial cancer. *Nature reviews. Disease primers*, 7(1), 88. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00324-8>. Τελευταία Ανάκτηση: 15 Μαρτίου 2024
- Maratt, J. K., & Stoffel, E. (2022). Identification of Lynch Syndrome. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*, 32(1), 45–58. <https://doi.org/10.1016/j.giec.2021.09.002> , <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34798986/> . Τελευταία Ανάκτηση: 19 Φεβρουαρίου 2024
- Markowska, A., Antoszczak, M., Markowska, J., & Huczyński, A. (2023). The Role of Selected Dietary Factors in the Development and Course of Endometriosis. *Nutrients*, 15(12), 2773. <https://doi.org/10.3390/nu15122773>. Τελευταία Ανάκτηση: 29 Απριλίου 2024
- Marquardt, R. M., Kim, T. H., Shin, J. H., & Jeong, J. W. (2019). Progesterone and Estrogen Signaling in the Endometrium: What Goes Wrong in Endometriosis?. *International journal of molecular sciences*, 20(15), 3822. <https://doi.org/10.3390/ijms20153822>. Τελευταία Ανάκτηση: 15 Μαρτίου 2024
- Martin, J. D., Jr, & Hauck, A. E. (1985). Endometriosis in the male. *The American surgeon*, 51(7), 426–430. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4014886/> . Τελευταία Ανάκτηση: 4 Απριλίου 2024
- McCullough, M. L., Bandera, E. V., Moore, D. F., & Kushi, L. H. (2008). Vitamin D and calcium intake in relation to risk of endometrial cancer: a systematic review of the literature. *Preventive medicine*, 46(4), 298–302. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2007.11.010>. Τελευταία Ανάκτηση: 29 Απριλίου 2024
- McGrath, I. M., Montgomery, G. W., & Mortlock, S. (2023). Insights from Mendelian randomization and genetic correlation analyses into the relationship between endometriosis and its comorbidities. *Human reproduction update*, 29(5), 655–674. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmad009>. Τελευταία Ανάκτηση: 26 Απριλίου 2024
- Missmer, S. A., Chavarro, J. E., Malspeis, S., Bertone-Johnson, E. R., Hornstein, M. D., Spiegelman, D., Barbieri, R. L., Willett, W. C., & Hankinson, S. E. (2010). A prospective study of dietary fat consumption and endometriosis risk. *Human reproduction (Oxford, England)*, 25(6), 1528–1535. <https://doi.org/10.1093/humrep/deq044> . <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20332166/> . Τελευταία Ανάκτηση: 7 Απριλίου 2024

- Miyazawa, T., Burdeos, G. C., Itaya, M., Nakagawa, K., & Miyazawa, T. (2019). Vitamin E: Regulatory Redox Interactions. *IUBMB Life*, 71(4), 430–441. <https://doi.org/10.1002/iub.2008>. Τελευταία Ανάκτηση: 26 Απριλίου 2024
- Moore, K., & Brewer, M. A. (2017). Endometrial Cancer: Is This a New Disease? *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, 37, 435–442. https://doi.org/10.1200/edbk_175666. Τελευταία Ανάκτηση: 19 Μαρτίου 2024
- Mulholland, H. G., Murray, L. J., Cardwell, C. R., & Cantwell, M. M. (2008). Dietary glycaemic index, glycaemic load and endometrial and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *British journal of cancer*, 99(3), 434–441. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604496>. Τελευταία Ανάκτηση: 19 Μαρτίου 2024
- Nakago, S., Hadfield, R. M., Zondervan, K. T., Mardon, H., Manek, S., Weeks, D. E., Barlow, D., & Kennedy, S. (2001). Association between endometriosis and N-acetyl transferase 2 polymorphisms in a UK population. *Molecular human reproduction*, 7(11), 1079–1083. <https://doi.org/10.1093/molehr/7.11.1079>. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11675475/>. Τελευταία Ανάκτηση: 5 Απριλίου 2024
- Ng, S.-W., Norwitz, S. G., Taylor, H. S., & Norwitz, E. R. (2020). Endometriosis: The Role of Iron Overload and Ferroptosis. *Reproductive Sciences*, 27(7), 1383–1390. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00164-z>. Τελευταία Ανάκτηση: 26 Φεβρουαρίου 2024
- Nodler, J. L., Harris, H. R., Chavarro, J. E., Frazier, A. L., & Missmer, S. A. (2020). Dairy consumption during adolescence and endometriosis risk. *American journal of obstetrics and gynecology*, 222(3), 257.e1–257.e16. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.09.010>. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31526789/>. Τελευταία Ανάκτηση: 7 Απριλίου 2024
- Nyholt, D. R., Low, S. K., Anderson, C. A., Painter, J. N., Uno, S., Morris, A. P., MacGregor, S., Gordon, S. D., Henders, A. K., Martin, N. G., Attia, J., Holliday, E. G., McEvoy, M., Scott, R. J., Kennedy, S. H., Treloar, S. A., Missmer, S. A., Adachi, S., Tanaka, K., Nakamura, Y., ... Montgomery, G. W. (2012). Genome-wide association meta-analysis identifies new endometriosis risk loci. *Nature genetics*, 44(12), 1355–1359. <https://doi.org/10.1038/ng.2445>. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23104006/>. Τελευταία Ανάκτηση: 4 Απριλίου 2024
- Olive, D. L., Stohs, G. F., Metzger, D. A., & Franklin, R. R. (1985). Expectant management and hydrotubations in the treatment of endometriosis-associated infertility. *Fertility and*

- sterility, 44(1), 35–41. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)48674-7](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)48674-7) .
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3159599/> . Τελευταία Ανάκτηση: 18 Φεβρουαρίου 2024
- Pagliardini, L., Gentilini, D., Viganò, P., Panina-Bordignon, P., Busacca, M., Candiani, M., & Di Blasio, A. M. (2013). An Italian association study and meta-analysis with previous GWAS confirm WNT4, CDKN2BAS and FN1 as the first identified susceptibility loci for endometriosis. *Journal of medical genetics*, 50(1), 43–46. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2012-101257> .
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23142796/> . Τελευταία Ανάκτηση: 4 Απριλίου 2024
 - Painter, J. N., O'Mara, T. A., Morris, A. P., Cheng, T. H. T., Gorman, M., Martin, L., Hodson, S., Jones, A., Martin, N. G., Gordon, S., Henders, A. K., Attia, J., McEvoy, M., Holliday, E. G., Scott, R. J., Webb, P. M., Fasching, P. A., Beckmann, M. W., Ekici, A. B., Hein, A., ... Spurdle, A. B. (2018). Genetic overlap between endometriosis and endometrial cancer: evidence from cross-disease genetic correlation and GWAS meta-analyses. *Cancer medicine*, 7(5), 1978–1987. <https://doi.org/10.1002/cam4.1445>.
Τελευταία Ανάκτηση 29 Μαρτίου 2024
 - Parazzini, F., Chiaffarino, F., Surace, M., Chatenoud, L., Cipriani, S., Chiantera, V., Benzi, G., & Fedele, L. (2004). Selected food intake and risk of endometriosis. *Human Reproduction* (Oxford, England), 19(8), 1755–1759. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh395>. Τελευταία Ανάκτηση: 19 Απριλίου 2024
 - Parazzini, F., Viganò, P., Candiani, M., & Fedele, L. (2013). Diet and endometriosis risk: A literature review. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.12.011>. Τελευταία Ανάκτηση: 19 Απριλίου 2024
 - Peyneau, M., Kavian, N., Chouzenoux, S., Nicco, C., Jeljeli, M., Toullec, L., Reboul-Marty, J., Chenevier-Gobeaux, C., Reis, F. M., Santulli, P., Doridot, L., Chapron, C., & Batteux, F. (2019). Role of thyroid dysimmunity and thyroid hormones in endometriosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116(24), 11894–11899. <https://doi.org/10.1073/pnas.1820469116>. Τελευταία Ανάκτηση: 19 Φεβρουαρίου 2024
 - Piecuch, M., Garbicz, J., Waliczek, M., Malinowska-Borowska, J., & Rozentryt, P. (2022). I Am the 1 in 10-What Should I Eat? A Research Review of Nutrition in Endometriosis. *Nutrients*, 14(24), 5283. <https://doi.org/10.3390/nu14245283>. Τελευταία Ανάκτηση: 29 Απριλίου 2024

- Pinelli, G., & Tagliabue, A. (2007). Nutrition and fertility. *Minerva gastroenterologica e dietologica*, 53(4), 375–382. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18043554/> , Τελευταία Ανάκτηση: 18 Φεβρουαρίου 2024
- Raglan, O., Kalliala, I., Markozannes, G., Cividini, S., Gunter, M. J., Nautiyal, J., Gabra, H., Paraskevaïdis, E., Martin-Hirsch, P., Tsilidis, K. K., & Kyrgiou, M. (2019). Risk factors for endometrial cancer: An umbrella review of the literature. *International Journal of Cancer*, 145(7), 1719–1730. <https://doi.org/10.1002/ijc.31961>. Τελευταία Ανάκτηση: 15 Μαρτίου 2024
- Ranganathan, K., & Sivasankar, V. (2014). MicroRNAs - Biology and clinical applications. *Journal of oral and maxillofacial pathology : JOMFP*, 18(2), 229–234. <https://doi.org/10.4103/0973-029X.140762>. Τελευταία Ανάκτηση: 25 Φεβρουαρίου 2024
- Roush, S., & Slack, F. J. (2008). The let-7 family of microRNAs. *Trends in Cell Biology*, 18(10), 505–516. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2008.07.007>. Τελευταία Ανάκτηση: 19 Φεβρουαρίου 2024
- Ryan, N. A. J., Glaire, M. A., Blake, D., Cabrera-Dandy, M., Evans, D. G., & Crosbie, E. J. (2019). The proportion of endometrial cancers associated with Lynch syndrome: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 21(10), 2167–2180. <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0536-8>. Τελευταία Ανάκτηση: 21 Μαρτίου 2024
- S. Lilly Zheng, Chen, X., Chen, Y., Wu, Z., Chen, X. M., & Li, X. (2023). Antioxidant vitamins supplementation reduce endometriosis related pelvic pain in humans: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 21(1).<https://doi.org/10.1186/s12958-023-01126-1>. Τελευταία Ανάκτηση: 19 Απριλίου 2024
- Saha, R., Pettersson, H. J., Svedberg, P., Olovsson, M., Bergqvist, A., Marions, L., Tornvall, P., & Kuja-Halkola, R. (2015). Heritability of endometriosis. *Fertility and sterility*, 104(4), 947–952. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.06.035> . <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26209831/> . Τελευταία Ανάκτηση: 4 Απριλίου 2024
- Sahin, C., Mamillapalli, R., Yi, K. W., & Taylor, H. S. (2018). microRNA Let-7b: A Novel treatment for endometriosis. *Journal of cellular and molecular medicine*, 22(11), 5346–5353. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13807>. Τελευταία Ανάκτηση: 30 Απριλίου 2024

- Sang, Y., Li, Y., Xu, L., Li, D., & Du, M. (2019). Regulatory mechanisms of endometrial decidualization and pregnancy-related diseases. *Acta Biochimica Et Biophysica Sinica*. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmz146>. Τελευταία Ανάκτηση: 15 Δεκεμβρίου 2023
- Santanam, N., Kavtaradze, N., Murphy, A., Dominguez, C., & Parthasarathy, S. (2013). Antioxidant supplementation reduces endometriosis-related pelvic pain in humans. *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine*, 161(3), 189–195. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2012.05.001> . <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22728166/> . Τελευταία Ανάκτηση: 15 Μαρτίου 2024
- Saunders, P. T. K., & Horne, A. W. (2021). Endometriosis: Etiology, pathobiology, and therapeutic prospects. *Cell*, 184(11), 2807–2824. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.04.041>. Τελευταία Ανάκτηση: 29 Απριλίου 2024
- Schliep, K. C., Farland, L. V., Pollack, A. Z., Buck Louis, G., Stanford, J. B., Allen-Brady, K., Varner, M. W., Kah, K., & Peterson, C. M. (2022). Endometriosis diagnosis, staging and typology and adverse pregnancy outcome history. *Paediatric and perinatal epidemiology*, 36(6), 771–781. <https://doi.org/10.1111/ppe.12887>. Τελευταία Ανάκτηση: 30 Απριλίου 2024
- Seli, E., Berkkanoglu, M., & Arici, A. (2003). Pathogenesis of endometriosis. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*, 30(1), 41–61. [https://doi.org/10.1016/s0889-8545\(02\)00052-9](https://doi.org/10.1016/s0889-8545(02)00052-9) . <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12699257/> . Τελευταία Ανάκτηση: 7 Απριλίου 2024
- Sies H. In: *Oxidative Stress*. Sies H., editor. Academic Press; London: 1985. Oxidative stress: introductory remarks; pp. 1–8. <https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1113/expphysiol.1997.sp004024> . Τελευταία Ανάκτηση: 15 Μαρτίου 2024
- Simpson, J. L., & Bischoff, F. (2003). Heritability and candidate genes for endometriosis. *Reproductive biomedicine online*, 7(2), 162–169. [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)61746-4](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)61746-4) . <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14567883/> . Τελευταία Ανάκτηση: 5 Απριλίου 2024
- Skoracka, K., Ratajczak, A. E., Rychter, A. M., Dobrowolska, A., & Krela-Kaźmierczak, I. (2021). Female Fertility and the Nutritional Approach: The Most Essential Aspects. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, 12(6), 2372–2386. <https://doi.org/10.1093/advances/nmab068> ,

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8634384/> . Τελευταία Ανάκτηση; 18 Φεβρουαρίου 2024

- Smolarz, B., Szyłło, K., & Romanowicz, H. (2021). Endometriosis: Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment and Genetics (Review of Literature). *International journal of molecular sciences*, 22(19), 10554. <https://doi.org/10.3390/ijms221910554> .
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8508982/> . Τελευταία Ανάκτηση: 4 Απριλίου 2024
- Soma-Pillay, P., Nelson-Piercy, C., Tolppanen, H., & Mebazaa, A. (2016). Physiological changes in pregnancy. *Cardiovascular journal of Africa*, 27(2), 89–94. <https://doi.org/10.5830/CVJA-2016-021>. Τελευταία Ανάκτηση: 21 Φεβρουαρίου 2024
- Song, G. G., & Lee, Y. H. (2014). A meta-analysis of the association between p53 codon 72 polymorphism and susceptibility to endometriosis. *Immunological investigations*, 43(6), 595–605. <https://doi.org/10.3109/08820139.2013.833623> .
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24999736/> . Τελευταία Ανάκτηση: 5 Απριλίου 2024
- Sourial, S., Tempest, N., & Hapangama, D. K. (2014). Theories on the pathogenesis of endometriosis. *International journal of reproductive medicine*, 2014, 179515. <https://doi.org/10.1155/2014/179515>. Τελευταία Ανάκτηση: 29 Απριλίου 2024
- Suwannasom, N., Kao, I., Pruß, A., Georgieva, R., & Bäuml, H. (2020). Riboflavin: The Health Benefits of a Forgotten Natural Vitamin. *International journal of molecular sciences*, 21(3), 950. <https://doi.org/10.3390/ijms21030950>. Τελευταία Ανάκτηση: 19 Μαρτίου 2024
- Tanbo, T., & Fedorcsak, P. (2017). Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 96(6), 659–667. <https://doi.org/10.1111/aogs.13082> ,
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27998009/> , Τελευταία Ανάκτηση: 18 Φεβρουαρίου 2024
- Terzic, M., Aimagambetova, G., Kunz, J., Bapayeva, G., Aitbayeva, B., Terzic, S., & Laganà, A. S. (2021). Molecular Basis of Endometriosis and Endometrial Cancer: Current Knowledge and Future Perspectives. *International journal of molecular sciences*, 22(17), 9274. <https://doi.org/10.3390/ijms22179274>. Τελευταία Ανάκτηση: 15 Μαρτίου 2024

- Trabert, B., Peters, U., De Roos, A. J., Scholes, D., & Holt, V. L. (2011). Diet and risk of endometriosis in a population-based case-control study. *The British journal of nutrition*, 105(3), 459–467. <https://doi.org/10.1017/S0007114510003661> . <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20875189/> . Τελευταία Ανάκτηση: 7 Απριλίου 2024
- Uno, S., Zembutsu, H., Hirasawa, A., Takahashi, A., Kubo, M., Akahane, T., Aoki, D., Kamatani, N., Hirata, K., & Nakamura, Y. (2010). A genome-wide association study identifies genetic variants in the CDKN2BAS locus associated with endometriosis in Japanese. *Nature genetics*, 42(8), 707–710. <https://doi.org/10.1038/ng.612> . Τελευταία Ανάκτηση: 5 Απριλίου 2024
- Van de Lagemaat, E., de Groot, L., & van den Heuvel, E. (2019). Vitamin B12 in Relation to Oxidative Stress: A Systematic Review. *Nutrients*, 11(2), 482. <https://doi.org/10.3390/nu11020482> . Τελευταία Ανάκτηση: 19 Φεβρουαρίου 2024
- Van Langendonckt, A., Casanas-Roux, F., & Donnez, J. (2002). Oxidative stress and peritoneal endometriosis. Fertility and sterility, 77(5), 861–870. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(02\)02959-x](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(02)02959-x) . <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12009336/> . Τελευταία Ανάκτηση: 15 Μαρτίου 2024
- Vannuccini, S., Clifton, V. L., Fraser, I. S., Taylor, H. S., Critchley, H., Giudice, L. C., & Petraglia, F. (2016). Infertility and reproductive disorders: impact of hormonal and inflammatory mechanisms on pregnancy outcome. *Human reproduction update*, 22(1), 104–115. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv044> . Τελευταία Ανάκτηση: 5 Μαρτίου 2024
- Vennberg Karlsson, J., Patel, H., & Premberg, A. (2020). Experiences of health after dietary changes in endometriosis: a qualitative interview study. *BMJ open*, 10(2), e032321. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-032321> . <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32102806/> . Τελευταία Ανάκτηση: 7 Απριλίου 2024
- Vercellini, P., Eskenazi, B., Consonni, D., Somigliana, E., Parazzini, F., Abbiati, A., & Fedele, L. (2011). Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*, 17(2), 159–170. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmq042> . <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20833638/> . Τελευταία Ανάκτηση: 2 Μαρτίου 2024
- Walther-António, M. R., Chen, J., Multinu, F., Hokenstad, A., Distad, T. J., Cheek, E. H., Keeney, G. L., Creedon, D. J., Nelson, H., Mariani, A., & Chia, N. (2016). Potential

contribution of the uterine microbiome in the development of endometrial cancer. *Genome medicine*, 8(1), 122. <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0368-y>.

Τελευταία Ανάκτηση: 29 Μαρτίου 2024

- Wang, X., Glubb, D. M., & O'Mara, T. A. (2023). Dietary Factors and Endometrial Cancer Risk: A Mendelian Randomization Study. *Nutrients*, 15(3), 603. <https://doi.org/10.3390/nu15030603> , <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36771310/> . Τελευταία Ανάκτηση: 20 Φεβρουαρίου 2024
- Wei, Z., Zhang, M., Zhang, X., Yi, M., Xia, X., & Fang, X. (2019). NAT2 gene polymorphisms and endometriosis risk: A PRISMA-compliant meta-analysis. *PloS one*, 14(12), e0227043. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227043> . <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31881062/> . Τελευταία Ανάκτηση: 5 Απριλίου 2024
- Wren A. M. (2008). Gut and hormones and obesity. *Frontiers of hormone research*, 36, 165–181. <https://doi.org/10.1159/000115364> . <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18230902/> . Τελευταία Ανάκτηση: 7 Μαρτίου 2024
- Wu, Q. J., Gong, T. T., & Wang, Y. Z. (2015). Dietary fatty acids intake and endometrial cancer risk: a dose-response meta-analysis of epidemiological studies. *Oncotarget*, 6(34), 36081–36097. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.5555> . Τελευταία Ανάκτηση: 21 Μαρτίου 2024
- Xie, Z., Ding, X., Wang, Y., & Zhang, M. (2023). The rs2275913 polymorphism of the interleukin-17A gene is associated with the risk of ovarian endometriosis. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*, 43(1), 2199852. <https://doi.org/10.1080/01443615.2023.2199852> . <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37066601/> . Τελευταία Ανάκτηση: 5 Απριλίου 2024
- Yamamoto, A., Harris, H. R., Vitonis, A. F., Chavarro, J. E., & Missmer, S. A. (2018). A prospective cohort study of meat and fish consumption and endometriosis risk. *American journal of obstetrics and gynecology*, 219(2), 178.e1–178.e10. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.05.034> . <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29870739/> . Τελευταία Ανάκτηση: 7 Απριλίου 2024
- Yasin, H. K., Taylor, A. H., & Ayakannu, T. (2021). A Narrative Review of the Role of Diet and Lifestyle Factors in the Development and Prevention of Endometrial Cancer. *Cancers*, 13(9), 2149. <https://doi.org/10.3390/cancers13092149> . Τελευταία Ανάκτηση: 21 Μαρτίου 2024

- Ye, J., Peng, H., Huang, X., & Qi, X. (2022). The association between endometriosis and risk of endometrial cancer and breast cancer: a meta-analysis. *BMC women's health*, 22(1), 455. <https://doi.org/10.1186/s12905-022-02028-x>. Τελευταία Ανάκτηση: 15 Μαρτίου 2024
- Zafari, N., Tarafdari, A. M., Izadi, P., Noruzinia, M., Yekaninejad, M. S., Bahramy, A., & Mohebalian, A. (2021). A Panel of Plasma miRNAs 199b-3p, 224-5p and Let-7d-3p as Non-Invasive Diagnostic Biomarkers for Endometriosis. *Reproductive sciences* (Thousand Oaks, Calif.), 28(4), 991–999. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00415-z> . <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33398851/> . Τελευταία Ανάκτηση: 4 Απριλίου 2024
- Zhang, G. Q., Chen, J. L., Liu, Q., Zhang, Y., Zeng, H., & Zhao, Y. (2015). Soy Intake Is Associated With Lower Endometrial Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine*, 94(50), e2281. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002281>. Τελευταία Ανάκτηση: 15 Μαρτίου 2024
- Zhao, S., Chen, L., Zang, Y., Liu, W., Liu, S., Teng, F., Xue, F., & Wang, Y. (2022). Endometrial cancer in Lynch syndrome. *International journal of cancer*, 150(1), 7–17. <https://doi.org/10.1002/ijc.33763> , <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34398969/> . Τελευταία Ανάκτηση: 19 Φεβρουαρίου 2024
- Zhao, Y., & Srivastava, D. (2007). A developmental view of microRNA function. *Trends in biochemical sciences*, 32(4), 189–197. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2007.02.006>. Τελευταία Ανάκτηση: 19 Μαρτίου 2024
- Zhu, X. Z., Deng, Z. M., Dai, F. F., Liu, H., & Cheng, Y. X. (2023). The impact of early pregnancy metabolic disorders on pregnancy outcome and the specific mechanism. *European journal of medical research*, 28(1), 197. <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01161-z>. Τελευταία Ανάκτηση: 5 Φεβρουαρίου 2024