

# Prehrana i suplementacija žena oboljelih od endometrioze

---

Sedmak, Sara

Undergraduate thesis / Završni rad

2023

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Food Technology and Biotechnology / Sveučilište u Zagrebu, Prehrambeno-biotehnološki fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:159:812328>

*Rights / Prava:* [Attribution-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-16**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Food Technology and Biotechnology](#)



**Sveučilište u Zagrebu**  
**Prehrambeno-biotehnološki fakultet**  
**Sveučilišni prijediplomski studij Nutricionizam**

**Sara Sedmak**  
0058212465

**PREHRANA I SUPLEMENTACIJA ŽENA OBOLJELIH  
OD ENDOMETRIOZE**

**ZAVRŠNI RAD**

**Predmet: Kemija i biokemija hrane**

**Mentor: prof.dr.sc. Irena Landeka Jurčević**

**Zagreb, 2023.**

# TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Završni rad

Sveučilište u Zagrebu  
Prehrambeno-biotehnološki fakultet  
Sveučilišni prijediplomski sveučilišni studij Nutricionizam

Zavod za poznavanje i kontrolu sirovina i prehrambenih proizvoda  
Laboratorij za kemiju i biokemiju hrane

Znanstveno područje: Biotehničke znanosti  
Znanstveno polje: Nutricionizam

## Prehrana i suplementacija žena oboljelih od endometrioze

Sara Sedmak, 0058212465

**Sažetak:** Endometrioza je složeni klinički sindrom, multifaktorijalne etiologije i visoke prevalencije. Pogađa žene reproduktivne dobi te je okarakteriziran estrogen-ovisnim kroničnim upalnim procesom koji zahvaća prvenstveno tkivo zdjelice, uključujući jajnike. Uz hormonsku terapiju žene se okreću alternativnim metodama kontrole simptoma, kao što su promjena prehrambenih navika i uvođenje suplementacije. Cilj ovog završnog rada bio je prikupiti dostupne informacije o utjecaju određenih komponenti hrane i suplementacije na kliničke parametre. Postoji mnoštvo suplemenata na tržištu, no utjecaj na razvoj endometrioze nije u potpunosti ispitan i točne preporuke nisu određene. Iako postoji potencijal u ovim alternativnim metodama, potrebni su dodatni dokazi o učinku prehrane i suplemenata na poboljšanje kvalitete života oboljelih žena.

**Ključne riječi:** endometrioza, prehrana, suplementacija, upala, estrogen

**Rad sadrži:** 26 stranica, 1 tablica, 46 literaturnih navoda

**Jezik izvornika:** hrvatski

Rad je u tiskanom i elektroničkom obliku pohranjen u knjižnici Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb

**Mentor:** prof. dr. sc. Irena Landeka Jurčević

**Datum obrane:** 14. srpnja 2023.

## BASIC DOCUMENTATION CARD

Undergraduate thesis

University of Zagreb  
Faculty of Food Technology and Biotechnology  
University undergraduate study Nutrition

Department of Food Quality Control  
Laboratory for Food Chemistry and Biochemistry

Scientific area: Biotechnical Sciences  
Scientific field: Nutrition

### Title of the undergraduate thesis

Sara Sedmak, 0058212465

**Abstract:** Endometriosis is a complex clinical syndrome with multifactorial etiology and high prevalence. It affects women of reproductive age and is characterized by an estrogen-dependent chronic inflammatory process that primarily affects pelvic tissue, including the ovaries. Along with hormone therapy, women turn to alternative methods of symptom control, such as changing dietary habits and introducing supplementation. The goal of this undergraduate thesis was to gather available information on the influence of certain food components and supplementation on clinical parameters. There are many supplements on the market, but the impact on the development of endometriosis has not been fully tested and exact recommendations have not been determined. Although there is potential in these alternative methods, further evidence is needed on the effect of diet and supplements on improving the quality of life of affected women.

**Keywords:** endometriosis, diet, supplementation, inflammation, estrogen

**Thesis contains:** 26 pages, 1 table, 46 references

**Original in:** Croatian

Thesis is deposited in printed and electronic form in the Library of the Faculty of Food Technology and Biotechnology, University of Zagreb, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb

**Mentor:** PhD Irena Landeka Jurčević, Full professor

**Thesis defended:** July 14, 2023

## Sadržaj

1.UVOD .....	1
2.TEORIJSKI DIO.....	2
2.1..ENDOMETRIOZA .....	2
2.1.1. ETIOPATOGENEZA .....	3
2.1.2. KLASIFIKACIJA ENDOMETRIOZE .....	5
2.1.3. EPIDEMIOLOGIJA I FAKTORI RIZIKA .....	6
2.1.4. SIMPTOMI.....	7
2.1.5. DIJAGNOZA .....	8
2.1.6. LIJEČENJE.....	9
2.2. .PREHRANA.....	10
2.2.1. UTJECAJ ODREĐENIH KOMONENTI PREHRANE.....	11
2.2.1.1.  MASTI I UNOS CRVENOG MESA .....	11
2.2.1.2.  UNOS VOĆA I POVRĆA .....	13
2.2.1.3.  UNOS MLIJEKA I MLIJEČNIH PROIZVODA .....	14
2.2.1.4.  ANTIOKSIDANSI .....	14
2.2.2. ALTERNATIVNE DIJETE .....	15
2.3. .SUPLEMENTACIJA.....	16
2.3.1. VITAMIN D.....	17
2.3.2. VITAMIN E.....	18
2.3.3. OMEGA-3 MASNE KISELINE .....	19
2.3.4. RESVERATROL .....	19
2.3.5. KURKUMIN.....	20
3.ZAKLJUČCI.....	21
4.POPIS LITERATURE .....	22

## 1. UVOD

Endometrijoza je kronična, benigna bolest koju karakterizira ektopični rast endometrija ovisan o estrogenu povezan sa snažnim upalnim odgovorom, koji je očito uključen u razvoj i progresiju bolesti. Primarno se javlja kod žena reproduktivne dobi s vršnom incidencijom u četrdesetim godinama. Značajno je heterogena bolest te klinički ishodi variraju, od asimptomatskih do manifestacije intenzivne kronične boli i/ili smanjene plodnosti što posljedično dovodi do smanjene kvalitete života. Zbog varijabilnosti i nespecifičnosti simptoma, dijagnoza bolesti je često kasno postavljena ili je u potpunosti promašena.

Primarna intervencija u kontroli endometrijoze su lijekovi koji se temelje na hormonima, no samo liječenje zahtjeva multidisciplinarni pristup. Međutim, liječenje temeljeno na hormonima često ne uspijeva ublažiti simptome povezane s endometriozom i potrebno ga je prekinuti ukoliko žena namjerava zatrudnjeti. Stoga, pacijentice s endometriozom traže dodatne načine kontrole bolesti, najčešće promjenom načina života, odnosno uvođenjem novih prehrambenih navika.

Prehrana, kao promjenjivi čimbenik rizika, može biti uključena u progresiju i težinu bolesti. Učinak prehrane na endometriozu može biti rezultat promjena u koncentraciji estrogena i metabolizmu prostaglandina, kontraktilnosti glatkih mišića ili upalnih procesa (Piecuch i sur., 2022)

Cilj ovog završnog rada bio je proučiti učinke prehrane i korištenje suplemenata na razvoj, progresiju i upravljanje endometriozom.

## 2. TEORIJSKI DIO

### 2.1. ENDOMETRIOZA

Endometrioza definira prisutnost funkcionalnog tkiva sličnog endometriju izvan maternice, u zdjelčnoj šupljini ili čak izvan nje, s dokazima da su lezije stanično aktivne ili imaju učinak na normalnu fiziologiju. Može izazvati intenzivnu bol u području zdjelice i otežati začeće (Benagiano i sur., 2014).

Riječ je o složenom kliničkom sindromu koji pogađa žene reproduktivne dobi te je okarakteriziran estrogen-ovisnim kroničnim upalnim procesom koji zahvaća prvenstveno tkivo zdjelice, uključujući jajnike. Multifaktorijalna etiologija i visoka prevalencija endometrioze nalikuju drugim kroničnim upalnim poremećajima povezanim s boli u zdjelici, kao što su upalne bolesti crijeva i gastroezofagealna refluksna bolest (Bulun i sur., 2019).

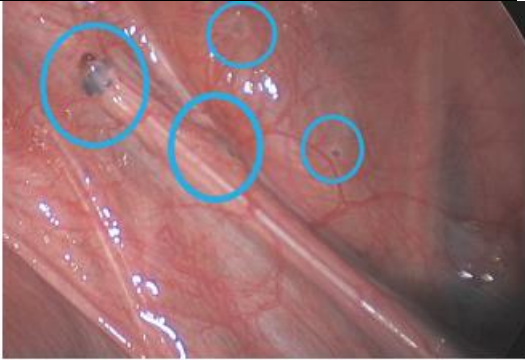
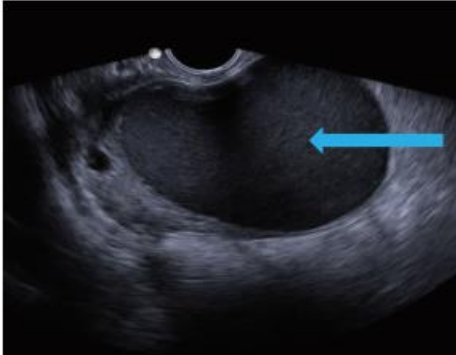
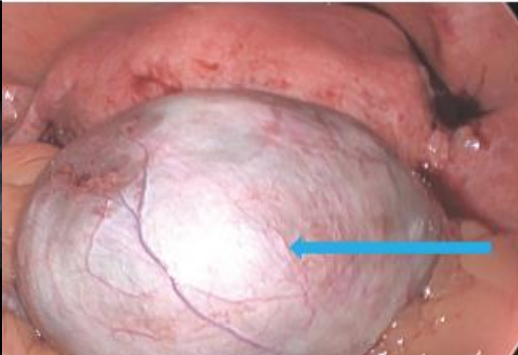


Prevalencija u ženskoj populaciji reproduktivne dobi iznosi 5–10 %, dok je kod 35–50 % bolesnica koje se žale na bol, neplodnost ili oboje, prisutna i endometrioza. U barem 25–50 % neplodnih bolesnica pri laparoskopskom zahvatu naći ćemo endometrioza (Mišan i Severinski, 2013).

Prijavljena je prevalencija od 20–50 % u žena s neplodnosti i 30–80 % s kroničnim bolovima u zdjelici (Rafique i DeCherney, 2017).

Poznata su tri podtipa zdjelčne endometrioze te ih je važno prepoznati jer mogu utjecati na pojavu simptoma i način dijagnoze (Tablica 1):

1. Prvi i najčešći podtip jest površinska peritonealna endometrioza te se sastoji od lezija različitih boja koje se nalaze na površini peritoneuma.
2. Drugi podtip su endometriomi ili ovarijske endometriotičke ciste, a karakteriziraju ga ciste jajnika koje sadrže tamnu tekućinu ispunjenu krvlju („čokoladne ciste“).
3. Posljednja jest duboka endometrioza poznatija kao duboka infiltrirajuća endometrioza te se prepoznaje po lezijama koje se šire izvan peritoneuma, a te su lezije često nodularne i fibrotične te imaju sposobnost širenja na susjedne organe (Allaire i sur., 2023).

**Tablica 1.** Prikaz ultrazvuka i laparoskopskog nalaza podtipova endometrioze (Allaire i sur., 2023).

Podtipovi endometrioze	Transvaginalni ultrazvuk	Laparoskopski nalaz
površinska peritonealna endometrijoza	nema	
ovarijske endometriotičke ciste		
duboka infiltrirajuća endometrijoza		

### 2.1.1. Etiopatogeneza

Pretjerane upalne reakcije, zajedno s prekomjernom proizvodnjom estrogena, i otpornost na progesteron neki su od ključnih mehanizama koji dovode do razvijanja simptoma endometrioze. Studije su pokazale da endometrijske lezije imaju poremećenu



molekularnu i imunološku funkciju, što posljedično dovodi do povećane proizvodnje estrogena, proupalnih citokina, prostaglandina i metaloproteinaza te neuspješnog odgovora stanica imunološkog sustava na suzbijanje i uklanjanje upalnog odgovora (Rafique and DeCherney, 2017).

Stalna opskrba estrogenom ključna je za rast i postojanost endometrijskih lezija. Tri glavna izvora estrogena za endometriozu jesu jajnici, masno tkivo i endometrijsko tkivo koje ima aktivnost aromataze. Endometrij je bogat receptorima za prostaglandine i aktivacijom tih receptora dolazi do aktivacije cikličkog AMP-a što rezultira povećanom ekspresijom steroidnih gena i aktivnosti aromataze koja dovodi do povećane proizvodnje estradiola (Rafique and DeCherney, 2017).

Ektopično endometrijsko tkivo prekomjerno eksprimira estrogenski receptor, ER- $\beta$ , što rezultira supresijom estrogenskog receptora ER- $\alpha$ , te posljedično dovodi do smanjene indukcije receptora progesterona posredovane ER- $\alpha$ . U konačnici, ER- $\beta$  potiče preživljavanje stanica i održava upalu (Taylor i sur., 2021).

Endometriozna je jedinstveno stanje u kojem dolazi do otpornosti progesterona zbog nedostatka receptora progesterona (PR) u endometrijskom tkivu, odnosno endometrijskim stromalnim stanicama. Endometrijske stromalne stanice lokalno proizvode velike količine progesterona što je i u skladu s rezistencijom progesterona koja proizlazi iz nedostatka receptora (PR) (Bulun i sur., 2019).

U istraživanju Rafique i DeCherney (2017) pokazano je da endometrijsko tkivo ima nisku koncentraciju receptora progesterona. Progesteron je važan za aktivaciju ključnog enzima 17-betahidroksi-steroid-dehidrogenaze 2, koji pomaže u pretvaranju estradiola u estron, koji je manje biološki aktivan.

Endometriozna se smatra kroničnim upalnim procesom povezanim s imunološki procesima. Poremećaji imunološkog sustava prate gotovo svaku fazu razvoja endometrioze. Zna se da makrofagi sudjeluju u prepoznavanju stranih stanica i njihovo predstavljanje T-stanicama. Povećan broj aktiviranih makrofaga sa smanjenom sposobnošću fagocitoze u peritonealnoj šupljini karakteristična je za žene s endometriozom (Smolarz i sur., 2021).

Do sada točan mehanizam nastanka endometrioze nije objašnjen, no postoji nekoliko teorija koja nude moguće mehanizme. Najraširenija je teorija retrogradne menstruacije koja objašnjava da fragmenti endometrija za vrijeme menstruacije putem jajovoda dolaze u peritonealnu šupljinu gdje dolazi do implantacije do koje dolazi zbog poremećenog lokalnog mehanizma da spriječi adheziju. Posljedica je povećana proizvodnja citokina makrofaga,

uključujući faktor tumorske nekroze  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) i interleukina (Smolarz i sur., 2021).

Pobornici još jedne hipoteze zagovaraju mehanizam u kojem putem menstruacije tkivo iz endometrija dopire do zdjelice ili drugih udaljenih dijelova tijela putem vena ili limfe. Osim toga, predložena je teorija da cirkulirajuće krvne stanice koje potječu iz koštane srži diferenciraju u endometrijsko tkivo na različitim mjestima u tijelu (Bulun i sur., 2019).

Još jedan moguća teorija nazvana, Mayer teorija, ukazuje na nenormalnu diferencijaciju ili migracija Müllerovih kanala koji uzrokuju širenje stanica u migracijskom putu fetalne organogeneze preko stražnjeg dijela dna zdjelice (Varellini i sur., 2014). Ova teorija je posebno korisna u objašnjavanju postojanja endometrioze u različitim dijelovima tijela gdje postoji mezotel, npr. pleuralna šupljina (Smolarz i sur., 2021).

Posljednja teorija je celomske metaplazije pri čemu se normalno peritonealno tkivo (mezotel) transformira metaplazijom u ektopično tkivo slično endometriju (Allaire i sur., 2023).

### 2.1.2. Klasifikacija endometrioze

Endometrioza je bolest koju je teško klasificirati, poznato je da postoje različiti fenotipovi i manifestacije bolesti te različiti simptomi bez jasne povezanosti s fenotipom ili manifestacijom bolesti. Štoviše, prirodno napredovanje bolesti nije poznato. Postoji uočena potreba za validiranjem klasifikacija ili opisnih sustava za endometrioze koja bi podržala daljnji napredak u definiranju podskupina i što je još važnije usmjeravanju terapijskih opcija za žene s kroničnom boli i/ili neplodnošću (Vermeulen i sur., 2021)

Razvijeno je nekoliko sustava klasifikacija endometrioze, a u posljednjih nekoliko godina na globalnoj razini koristi se sustav klasifikacije revidiranog Američkog društva za reproduktivnu medicinu (eng. *revised American Society for Reproductive Medicine - rASRM*). Jedinstven pristup je predložilo Američko društvo za plodnost (eng. *American Fertility Society - AFS*) 1979. godine, a sustav bodovanja se temeljio na veličini endometrijskih lezija u jajnicima, peritoneumu i jajovodima, i ozbiljnost adhezije na svakom od gore navedenih mjesta. Klasifikacija je revidirana 1985. pa je sustav stupnjevanja podijeljen u četiri skupine: stadij I (minimalan), stadij II (blagi), stadij III (umjeren) i stadij IV (težak). Ovaj sustav je jednostavan za korištenje i od velike pomoći liječnicima u objašnjavanju stadija bolesti pacijentima. Međutim, postoji nekoliko nedostataka kao što su razlika između histološki dijagnosticirane endometrioze i vizualno dijagnosticiranog stadija

bolesti te nema pozitivne korelacije između intenziteta boli i neplodnosti sa stadijem bolesti (Lee i sur., 2020).

Kasnije je razvijena ENZIAN klasifikacija koja detaljno opisuje duboku infiltrirajuću endometriozu te nekoliko studija upravo iz tog razloga potvrđuje njezinu vrijednost (Lee i sur., 2020).

Endometriosis fertility indeks (EFI) razvijen je u svrhu predviđanja stope trudnoće u pacijentica s kirurški dijagnosticiranom endometriozom koje se bore s neplodnošću (Vermeulen i sur., 2021).

### 2.1.3. Epidemiologija i faktori rizika

Većina žena koja boluje od endometrioze prijavljuje prve simptome za vrijeme adolescencije, stoga rano upućivanje, dijagnoza, prepoznavanje bolesti i liječenje može ublažiti bol, spriječiti napredovanje bolesti i tako očuvati plodnost (Parasar i sur., 2017).

Endometrioza pogađa 5-10% žena reproduktivne dobi. Endometrioza se javlja u 50-80% žena koje prijavljuju bolove u zdjelici i do 50% žena s neplodnošću. Na globalnoj razini zahvaća više od 176 milijuna žena. Unatoč visokoj prevalenciji, prepoznavanje bolesti je neadekvatno, a vremenski rasponi dijagnoze se kreću od 4 do 11 godina, pri čemu je 65% žena u početku pogrešno dijagnosticirano (Taylor i sur., 2021).

Nekoliko reproduktivnih čimbenika je povezano s rizikom od endometrioze, što ukazuje na to da hormonalne varijacije mogu imati značajan utjecaj na rizik od razvoja endometrioze. Neki od tih čimbenika koji povećavaju rizik su rana dob menstruacije i kratka duljina menstrualnog ciklusa, dok uporaba oralnih kontraceptiva smanjuje rizik. Koncentracije cirkulirajućeg estradiola i estrona, koji stimuliraju ektopično i eutopično tkivo endometrija, više su među ženama s ranijom dobi menarhe i u žena koje nisu rađale. Iako nije čimbenik reproduktivnog rizika, uočena je i dosljedna negativna povezanost između indeksa tjelesne mase (BMI) i endometrioze što može biti povezano s hormonskim razlikama između mršavih žena i žena s prekomjernom tjelesnom masom (Parasar i sur., 2017).

Još neki od važnijih čimbenika jesu dob, socio-ekonomski status, obiteljska anamneza te životni stil. Istraživanja su pokazala da se endometrioza rijetko javlja prije menarhe i da se simptomi smanjuju nakon menopauze (Vigano i sur., 2004).

Rizik od razvoja endometrioze najmanji je kod Afroamerikanki, a najveći kod Azijatkinja. Bjelkinje imaju veći rizik da se razbole nego Afroamerikanke (Smolarz i sur.,

2021).

Žene s endometriozom s pozitivnom obiteljskom anamnezom imaju značajno veću vjerojatnost prijavljivanja boli jačeg intenziteta i smanjenu stopu začeca u usporedbi sa sporadičnim slučajevima. Štoviše, ponavljajuća endometrioza pokazala je veći postotak teških kliničkih manifestacija kod žena s izraženijom obiteljskom tendencijom, te smanjenu stopu spontanog začeca nego kod žena s dijagnosticiranom primarnom endometriozom (Xu i sur., 2023).

Odnos između povećanog rizika od endometrioze i alkohola, kave, pušenje ili prehrane bogate zasićenim mastima analizirana je u nekoliko studija, no rezultati su kontroverzni (Vigano i sur., 2004). Istraživanje provedeno od strane Chaprona i sur. (2010) pokazuje da pušenje nije neovisni čimbenik rizika razvoja endometrioze u populaciji s histološki dokazanom, uglavnom, teškom endometriozom. Studije pružaju dokaze za značajnu pozitivnu povezanost između alkohola konzumacija i rizik od endometrioze, iako točan uzrok treba biti još razjašnjen (Parazzini i sur., 2013). Konzumacija velikih količina masti povezana je s oksidativnim stresom i upalom, koji predstavljaju dvije ključne značajke endometrioze (Habib i sur., 2022).

#### 2.1.4. Simptomi

Simptomi endometrioze mogu varirati i mogu se mijenjati kroz vrijeme. Endometrioza se ponekad dijagnosticira slučajno tijekom operacije koja se provodi za druge indikacije, bez da je pacijentica prije prijavila simptome. Bez obzira na podtip, većina (90%) simptomatskih pacijentica pate od sekundarne dismenoreje (bolovi prilikom menstrualnog krvarenja), koja može biti izrazito intenzivna i predstavlja trenutačni problem. Duboka dispareunija (udarajuća bol, koja se osjeća u gornjem vaginalnom dijelu za vrijeme spolnog odnosa), kronična bol u zdjelici i neplodnost također su uobičajeni simptomi i mogu se javljati zajedno s dismenorejom. Rjeđe, bilo koji od ova tri simptoma može biti glavni prisutni problem bez prisutnosti dismenoreje (Allaire i sur., 2023).

Bolovi se često pogoršavaju tijekom vremena i mogu promijeniti karakter. Nerijetko, žene prijavljuju osjećaj pečenja ili preosjetljivosti, simptomi koji upućuju na neuropatsku komponentu. Simptomi se preklapaju s nekoliko drugih ginekoloških stanja i neginekoloških stanja i čimbenika pa je postavljanje dijagnoze izazovno (Giudice, 2004).

Iako je kronična zdjelčna bol danas široko prepoznata kao ključni simptom

endometriozе, ostali zabilježeni simptomi jesu umor, gastrointestinalni problemi, nadutost i niz alergijskih bolesti, no oni još uvijek nisu široko prepoznati kao simptomi endometriozе. Iako je 87% žena identificiralo 'umor, iscrpljenost, nedostatak energije' kao drugi najčešći simptom nakon dismenoreje. Treću najčešću skupinu simptoma predstavljaju proljev, bolno pražnjenje crijeva ili druge crijevne tegobe u vrijeme menstruacije te nadutost trbuha, a to su simptomi koji mogu ukazivati na ozbiljne alergije (osobito na hranu i hormone). Preko 60% prijavilo je teško ili nepravilno krvarenje, bol tijekom ili nakon spolnog odnosa, mučninu i želučane tegobe u vrijeme menstruacije te vrtoglavicu i glavobolje u vrijeme menstruacije (Ballweg, 2004).

Većina pacijenata navodi da su njihovi simptomi počeli u adolescenciji i da su se povukli u menopauzi, iako neke pacijentice osjećaju bolove nakon menopauze. Poboljšanje u menopauzi je vjerojatno posljedica pada koncentracije estrogena (Allaire i sur., 2023).

#### 2.1.5. Dijagnoza

Mnogi čimbenici pridonose kašnjenju dijagnoze, uključujući varijabilnost simptoma, neoptimalnu svijest i znanje liječnika i pacijenata o ovom stanju, stigmatu oko razgovora o ginekološkim simptomima i društvene normalizacije ženske boli. Za prevladavanje ovih čimbenika, potreban je uvid u preciznu povijest menstrualnih simptoma i kronične zdjelne boli te njihov utjecaj na kvalitetu života žena. Iako kirurški zahvat može dati konačnu histopatološku dijagnozu, većina međunarodnih smjernica preporučuje nekirurške dijagnostičke pristupe koji se temelje na simptomima, fizičkom pregledu i slikovnim metodama u svrhu smanjenja kašnjenja početka liječenja (Allaire i sur., 2023).

S izuzetkom vaginalne endometriozе, dobivanje histološke dijagnoze zahtijeva operaciju i, u tom trenutku, uklanjanje lezija je neizbježno. Zapravo, terapijska početna točka većine žena s endometriozom je kirurški zahvat. Međutim, kad god je to moguće, dijagnoza i operacija endometriozе trebale bi biti jasno istaknuti (Vercellini i sur., 2014).

Neinvazivni dijagnostički pristupi kao što su transvaginalni ultrazvuk i magnetska rezonancija (MRI) loše otkrivaju adhezije i površinsku peritonealnu endometriozu. Međutim, obje slikovne metode imaju dobre rezultate u otkrivanju endometrioma jajnika. Zbog niže cijene, transvaginalni ultrazvuk ima prednost u odnosu na MRI u dijagnostici endometrioma (Giudice, 2010).

Adhezije i površinska peritonealna endometriozа zahtijevaju operaciju da bi se

potvrdili, ali endometriomi jajnika i duboki čvorovi mogu se pouzdano identificirati uz pomoć neinvazivnih dijagnostičkih alata (Vercellini i sur., 2014).

Računalna tomografija i MRI služe u otkrivanju duboke endometrioze i isključenju proširenosti bolesti na mokraćni i gastrointestinalni sustav. Definitivno postavljanje dijagnoze endometrioze omogućava kirurška metoda laparoskopija. Ukoliko tijekom zahvata postoji nesigurnost u prisutnost endometrioze, potrebna je daljnja histološka analiza. Što se tiče laboratorijskih nalaza, u procjeni prisutnosti endometrioze koristi se povišena vrijednost tumorskog markera CA 125 (Mišan i Severinski, 2013)

Kombinacija simptoma, znakova i slikovnih nalaza općenito je pouzdana u nekirurškoj dijagnozi endometrioze. U dvojbenim slučajevima, empirijsko dijagnostičko ispitivanje s agonistima gonadotropin-otpustajućeg hormona (GnRH) mogu se razmotriti prije pribjegavanja laparoskopiji. Zapravo, simptomi uzrokovani endometriozom općenito nestaje odmah tijekom liječenja agonistima GnRH-a, zbog induciranog hipoestrogenizma. Međutim, ublažavanje simptoma ukazuje na „hormonalno osjetljivu zdjelichnu bol“, a ne nužno na endometriozu, jer i druga stanja reagiraju na hipoestrogenizam. Ovo samo dokazuje da je važna dijagnoza isključenja važna jer ukoliko nema ublažavanja boli, smanjuje se vjerojatnost endometrioze kao uzrok simptoma (Vercellini i sur., 2014).

Unatoč istraživanju biomarkera, nijedna krvna pretraga ne može pouzdano dijagnosticirati endometrioza. Laparoskopiska vizualizacija endometrijskih lezija s histopatološkom potvrdom dugo su se smatrale zlatnim standardom za dijagnozu, no nedavne smjernice zagovaraju nekiruršku (kliničku) dijagnozu temeljenu na simptomima te nalazima fizikalnog pregleda i snimanja (Allaire i sur., 2023).

#### 2.1.6. Liječenje

Kod žena s kroničnim bolovima u zdjelici povezanim s endometriozom mogu se primijeniti medicinski ili kirurški pristupi. Na izbor između dviju alternativa utječe nekoliko čimbenika, uključujući prisutnost velikog endometrioma jajnika ili ciste sa sumnjivim ultrazvučnim karakteristikama, kao i stenozi uretre ili crijeva. Štoviše, želja za spontanom trudnoćom ključna je za donošenje konačne odluke jer upravo svi dostupni hormonski pripravci koji se koriste za liječenje endometrioze ometaju ovulaciju. Jedna od glavnih indikacija za operaciju jest privremeno olakšanje od bolova kod žena koje žele spontano začće (Vercellini i sur., 2014).

Medikamentozno liječenje pokazalo se učinkovitim u slučajevima kroničnih bolova u zdjelici uzrokovanih endometrioza, u regulaciji menstrualnog ciklusa i u smislu poboljšanja kvalitete života. Većinom se radi o lijekovima koji snižavaju serumske vrijednosti estrogena i progesterona, suzbijajući ciklične hormonske promjene, pa i menstruaciju. Zadaća većine njih je inhibicija ovulacije, tj. kontracepcijski učinak (Mišan i Severinski, 2013)

Liječenje endometrioze usmjereno je prema kontroli boli i supresiji hormonski aktivnog endometrijskog tkiva. Ne-steroidni protuupalni lijekovi (NSAID) u početku mogu pomoći u kontroli boli povezane s dismenorejom. Hormonske terapije koje se oslanjaju na supresiju endometrijskog tkiva uključuju kombinirane oralne kontraceptive, kontraceptive koji sadrže samo progesteron, agoniste gonadotropin-oslobađajućeg hormona (GnRH), inhibitore aromataze i danazol. Iako su dosta uspješni, izazivaju neželjene nuspojave zbog hormonalne supresije te ih je potrebno pažljivo pratiti (Rafique i DeCherney, 2017).

Cilj kirurškog liječenja jest smanjenje boli povezane s endometrioza i vraćanje normalne anatomije. Za razliku od terapije lijekovima, kirurško liječenje može se razmotriti kod endometrioze povezane s neplodnošću. Kirurški pristup poboljšava plodnost u žena s blagim do umjerenim oblici bolesti. Laparoskopija predstavlja zlatni standard u kirurškom liječenju zbog minimalne invazivnosti i dobre vizualizacije endometriotičnih žarišta, a cilj je uklanjanje lezija ablacijom i izrezivanjem (Taylor i sur., 2021).

## **2.2. PREHRANA**

Uloga prehrane u nastanku i progresiji endometrioze nedavno je postala tema od posebnog interesa, ponajviše zbog činjenice da su neki fiziološki i patološki procesi, kao što su upala, aktivnost estrogena, promjene menstrualnog ciklusa i metabolizam prostaglandina, pod utjecajem prehrane. Istraživanja su pokazala da specifične prehrambene navike imaju umjeren utjecaj na neke upalne markere koji su povećavani kod endometrioze (Parazzini i sur., 2013).

U nizozemskoj online eksplorativnoj opservacijskoj studiji mjeren je Dutch Healthy Diet 2015 indeks (DHD-15), indeks zdrave prehrane, i procjena kvalitete života (QoL) upitnikom Endometriosis Health Profile-30 (EHP-30). Žene koje su se pridržavale određenog prehrambenog obrasca imale su viši ukupni rezultat DHD-15 u usporedbi s onima koji nisu bili na dijeti. Kvaliteta prehrane nije bila povezana s QoL. Zabilježeno je da specifične promjene u prehrani, poput uklanjanja glutena, mliječnih proizvoda ili soje, smanjuju

simptome boli povezane s endometriozom. Rezultati sugeriraju da žene osjećaju potrebu prilagoditi svoju prehranu kako bi kontrolirale bol izazvanu endometriozom i smatraju da prilagodbe prehrane imaju pozitivan učinak na njihove simptome (Krabbenborg i sur., 2021).

Prema Armour i sur. (2019) prehrana ima značajnu ulogu u kontroli bolesti, a iz prikupljenih podataka zabilježena je značajna raznolikost dijeta koje su žene primjenjivale u svakodnevnom životu. Neke od najčešćih zabilježenih alternativnih dijeta jesu paleo, veganska, bezglutenska, mediteranska i FODMAP.

Prema rezultatima istraživanja zabilježeno je da žene s endometriozom konzumiraju manje povrća, omega-3 masnih kiselina i mliječnih proizvoda te više crvenog mesa, kave i trans masnih kiselina, no ovi rezultati nisu bili dosljedno replicirani (Parazzini i sur., 2013). Nedavne studije potvrdile su pozitivnu korelaciju između hrane bogate protuupalnim sastojcima i ublažavanja progresije endometrioze (Saguyod i sur., 2018).

Uloga estrogena i upalnih procesa značajna je u patofiziologiji endometrioze. Dokazi sugeriraju da neke komponente prehrane imaju važne učinke na obje domene. Konzumacija trans masti, palmitinske kiseline i crvenog mesa je povezana je s povećanim rizikom od endometrioze, dok komponente u hrani biljnog podrijetla, posebice vlakna i antioksidansi, te vitamin D mogu imati korisne učinke u prevenciji i liječenju endometrioze (Barnard i sur., 2023).

## 2.2.1. Utjecaj određenih komponenti prehrane

### 2.2.1.1. Masti i unos crvenog mesa

Masti su bitna komponenta uravnotežene prehrane, a izvor su energije i hranjivih tvari, a bioaktivne masne kiseline mogu utjecati na metabolizam stanica. Dokazano je da specifične masne kiseline utječu na cirkulirajuće razine upalnih markera kao što su interleukin-6 (IL-6) i drugi, koji su prisutni u višim koncentracijama kod žena s endometriozom. Prema Europskoj agenciji za sigurnost hrane (EFSA) preporuka za unos masti iznosi 20-35% ukupnog energetskeg unosa. Visoki unos masti može povećati oksidativni stres i upalu, što su glavna obilježja endometrioze. Trenutno dostupni rezultati studija ne daju jasne preporuke u vezi s ukupnim unosom masti za žene s endometriozom. Povezanost između unosa masti u prehrani i rizika od razvoja endometrioze ostaju nejasni (Marcinkowska i Górnicka, 2023).



Studije su pokazale značajan utjecaj povećanog unosa masti (45% ukupnih dnevnih potreba) na lezije endometrioze, povećavajući koncentraciju proupalnih citokina i oksidativni stres. Budući da upalni proces igra ključnu ulogu u patogenezi i progresiji endometrioze, regulacija ili praćenje kvantitativnog i kvalitativnog unosa masti može se preporučiti u liječenje bolesti (Cirillo i sur., 2023).

Zasićene masne kiseline (SFA) sadrže samo jednostruke veze, a primjer su miristinska kiselina, palmitinska kiselina i stearinska kiselina. U životinjskim proizvodima prevladavaju zasićene masne kiseline, a njihovi izvori su maslac, crveno meso, sir i mlijeko, te neka biljna ulja, poput palminog ulja, ulje palminih koštica i kokosovo ulje. Palmitat je glavna komponenta palminog ulja, a može se naći i u mliječnim proizvodima i mesu. SFA su najzastupljenija komponenta visoko prerađene hrane, često korištene u prehrambenoj industriji te su povezane sa štetnim učincima na zdravlje (Marcinkowska i Górnicka, 2023).

Preporuka je ograničiti unos zasićenih masnih kiselina u svrhu prevencije bolesti povezanih s prehranom i metaboličkih poremećaja. Prema Arab i sur. (2022) postoji značajna povezanost unosa zasićenih masnih kiselina i rizika od endometrioze.

Mononezasićene masne kiseline (MUFA) su kemijski klasificirane kao masne kiseline koje sadrže jednu dvostruku vezu, primarno dobivene iz repičinog ulja, maslinovog ulja, orašastih plodova i proizvoda od punomasnog mlijeka. Najčešće su u prehrani zastupljene oleinska kiselina i palmitoleinska kiselina (Marcinkowska i Górnicka, 2023). Oleinska kiselina, koja je sastavni dio maslinovog ulja, poznata je po svom antiupalnom djelovanju, no trenutni rezultati istraživanja ne daju snažne dokaze o utjecaju MUFA-e na rizik od endometrioze (Parazzini i sur., 2013).

Polinenezasićene masne kiseline (PUFA) sadrže višestruke dvostruke veze, a klasificirane su kao omega-6 (n-6) ili omega-3 (n-3) masne kiseline, ovisno o položaju prve dvostruke veze i metilne skupine. Linoleinska kiselina, prekursor n-6 PUFA, esencijalna je masna kiselina koju ne mogu sintetizirati sisavci, a prevladava u biljnim uljima, orašastim plodovima i sjemenkama.  $\alpha$ -Linolenska kiselina (ALA) pripada u n-3 PUFA i također je esencijalna masna kiselina, a proizvodi u kojima je zastupljena su lisnato povrće, orašasti plodovi, soja, lanene sjemenke, chia sjemenke i biljna ulja. ALA se metabolizira u eikosapentaensku kiselinu (EPA) i, konačno, u dokozaheksaensku kiselinu (DHA) (Marcinkowska i Górnicka, 2023). EFSA (2010) preporučuje minimalni unos od 4% ukupnog energetskeg unosa LA, odnosno 0,5 % ALA. Uz to, odraslima se preporučuje 250 mg EPA i DHA. Omega-6 masne kiseline dobivene iz prehrane su prekursori proupalnih

prostaglandina PGE2 i PGF2 $\alpha$ , koji vjerojatno povećavaju grčeve endometrija i uzrokuju bolne simptome endometrioze. S druge strane, antioksidativni vitamini (D, E i vitamini B skupine), kao i hrana bogata kalcijem i omega-3 masnim kiselinama, može zaštititi od razvoja endometrioze iako proupalne omega-6 masne kiseline mogu povećati bol povezanu s endometrioziom, antioksidativni vitamini i omega-3 masne kiseline imaju zaštitnu ulogu (Habib i sur., 2022).

Prema Piecuch i sur. (2022) pacijentice s višim razinama EPA u serumu za 82% su manje izložene riziku od razvoja endometrioze suprotnosti s pacijenticama s niskim razinama EPA, dok nema povezanosti između ukupne PUFA, ukupnih omega-3 ili omega-6 masnih kiselina i endometrioze.

Trans masne kiseline, s jednom ili više dvostrukih veza u trans konfiguraciji umjesto uobičajene cis konfiguracije, mogu se naći u mesu i mliječnim proizvodima kao rezultat anaerobne bakterijske fermentacije u preživača. Međutim, većina ih nastaje tijekom industrijske prerade biljnih ulja tijekom procesa hidrogenacije te su uglavnom kategorizirane kao štetne za ljudsko zdravlje (Marcinkowska i Górnicka, 2023).

Čini da visok unos trans masnih kiselina pogoduje razvoju endometrioze i upalnih procesa, također je povezan s pojačanom menstrualnom boli te autoimunim i hormonalnim poremećajima (Cirillo i sur., 2023).

Prehrambene smjernice upućuju da unos trans-nezasićenih masnih kiselina bude manji od 1% ukupnog dnevnog unosa (EFSA, 2010).

Studije su pokazale značajnu korelaciju između konzumacije crvenog mesa (neprerađenog i prerađenog) i rizika od razvoja endometrioze. Žene koje konzumiraju više od dvije porcije crvenog mesa dnevno imaju 56% veći rizik od razvoja endometrioze, u usporedbi s onima koji konzumiraju manje od jedne porcije crvenog mesa tjedno. Konzumacija crvenog mesa može biti povezana s višim razinama estradiola i estrona. Nadalje, konzumacija crvenog mesa može pospješiti ekspresiju proupalnih markera, koji su upleteni u patogenezu i progresiju endometrioze (Bernard i sur., 2023).

#### 2.2.1.2. Unos voća i povrća

Brojna istraživanja daju čvrste dokaze o pozitivnim zdravstvenim učincima prehrane bogate povrćem i voćem, zbog postojanja bioaktivnih biljnih spojeva, posebno polifenola. Polifenoli imaju dokazana antikancerogena, protuupalna, antiaterosklerotična, antioksidativna

antihipertenzivna svojstva. Protuupalni potencijal prirodnih prehrambenih polifenola može se koristiti u liječenju endometrioze kao jeftino, netoksično i lako dostupno sredstvo (Piecuch i sur., 2022).

Konzumiranje većih količina voća i povrća smanjuje razinu cirkulirajućih upalnih markera i poboljšava antioksidativni status u serumu. Slično tome, povećana konzumacija povrća je povezana sa smanjenim rizikom od endometrioze. Nasuprot tome, čini se da je visok unos voća značajno povezan s povećanim rizikom od endometrioze, no ovi nalazi su hipotetski i pripisuje se pesticidima prisutnim u voću (Arab i sur., 2022).

#### 2.2.1.3. Unos mlijeka i mliječnih proizvoda

Mliječni proizvodi su dobar izvor progesterona, estrogena, kalcija, vitamina D, protuupalnih i antikancerogenih sastojaka, polinezasićenih masnih kiselina (PUFA) i maslačne kiseline (Piecuch i sur., 2022).

Potencijalni mehanizmi povezani s obrnutim odnosom između unosa mliječnih proizvoda i rizika endometriozom mogu biti povezani s kalcijem i vitaminom D u mliječnim proizvodima i njihovom potencijalnom ulogom u smanjenju regulacije faktora koji potiču rast, kao što je inzulinu sličan faktor rasta I i pojačana regulacija negativnih modulatora čimbenika rasta, kao što je transformirajući čimbenik rasta beta. Konzumacija mliječnih proizvoda bogatih kalcijem može imati utjecaj u smanjenju upale i oksidativnog stresa smanjujući faktore upale kao što su reaktivne vrste kisika (ROS), tumorski faktor nekroze- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) i IL-6. Protuupalni učinak vitamina D također je pokazao smanjenje C-reaktivnog proteina (CRP) (Arab i sur., 2022).

#### 2.2.1.4. Antioksidansi

Slobodni radikali nastaju kroz fiziološke procese i izloženosti okolišnim čimbenicima te uzrokuju oksidativni stres, što često rezultira oštećenjem ili smrću stanica. Suprotno tome, antioksidansi su molekule koje se bore protiv slobodnih radikala i mogu biti endogeno sintetizirane ili egzogeno konzumirane. Zbog uloge koju upala ima kod endometrioze, istraživanja su se bavila potencijalnom ulogom unosa antioksidansa. Studije su pokazale da žene s endometriozom imaju 30% manji unos vitamina C i 40% manji unos vitamina E, u usporedbi sa ženama koje nisu imale endometriozu (Bernard i sur., 2023).

Vitamin C je jedan od najvažnijih antioksidansa koji snažno smanjuje koncentracije slobodnih radikala. Čovjek nije sposoban sam sintetizirati vitamin C pa ga treba unositi hranom ili u obliku dodataka. Paprika, citrusi, kivi, brokula, rajčica, krumpir i jagode neki su od proizvoda poznatih po visokom sadržaju vitamin C. Vitamin C ima značajan učinak na smanjenje indukcije i rasta lezija endometrija, poboljšanje funkcije plodnosti jajnika te posljedično prevenciju karcinoma povezanih s endometriozom (Hoorsan i sur., 2022).

### 2.2.2. Alternativne dijete

**Meditersku prehranu** karakterizira velika konzumacija voća, povrća, žitarica, orašastih plodova, mahunarki, ribe i maslinovog ulje, te niska konzumacija mesa, mliječnih proizvoda i prerađene hrane, te se povezuje sa širokim rasponom dobrobiti za zdravlje (Molina i sur., 2023). Mediteranska prehrana ima dobro poznato antioksidativno djelovanje upravo zbog međudjelovanja svih komponenti prehrane, te na taj način može poboljšati bol povezanu s endometriozom putem dodatnih mehanizama. Riblja ulja, kao i ekstra djevičansko maslinovo ulje, sadrže aktivnu tvar oleokantal zaslužnu za inhibiciju ciklooksigenaze te posljedično smanjenje kronične boli (Nirgianakis i sur., 2022). Povećana količina vlakana osigurava bolju pokretljivost crijeva i probavljivost. Hrana s visokim udjelom magnezija, kao što su žitarice, može spriječiti povećanje unutarstanične razine kalcija koji je neophodan za mišićnu kontrakciju, a time može smanjiti kroničnu bol u zdjelici (Szmidt i sur., 2023). Neke studije su pokazale značajno ublažavanje kronične boli, dismenoreje i dispareunije, no potrebna su daljnja randomizirana kontrolirana ispitivanja za određivanje dugoročne učinkovitosti (Nirgianakis i sur., 2022).

**FODMAP** je akronim za fermentabilne oligosaharide, disaharide, monosaharide i poliole, skupinu kratkolančanih ugljikohidrata koji se nalaze u raznim vrstama voća, povrća i žitarice. FODMAP-ovi su slabo apsorbirane, male molekule koje bakterije lako fermentiraju. Njihovo osmotsko djelovanje i proizvodnja plinova uzrokuje distenziju lumena crijeva izazivajući bol i nadutost u bolesnika s visceralnom preosjetljivošću sa sekundarnim učincima na pokretljivost crijeva. Visceralna preosjetljivost je obilježje sindroma iritabilnog crijeva, IBS-a, a također je prisutan u žena s endometriozom, što sugerira da bi prehrana s niskim sadržajem FODMAP-a mogla biti korisna terapija u ovoj skupini (Moore i sur., 2017). Dijeta s niskim sadržajem FODMAP-a bila je korisna kod znatno većeg udjela pacijentica s dijagnosticiranom endometriozom i IBS-om, nego u onih kod kojih je takva dijagnoza nije

postavljena (Deepak Kumar i sur., 2023). Valja naglasiti da ova dijeta, zbog svojih nutritivnih ograničenja, nije pogodan za dugotrajnu primjenu. Standardno se koristi nekoliko tjedana, a zatim se namirnice postupno vraćaju, eliminirajući samo one koji pogoršavaju crijevne simptome (Piecuch i sur., 2022).

**Bezglutenska prehrana** propisana je za pacijente s celijakijom uzrokovana preaktivnom mrežom citokina. Štoviše, žene s celijakijom pokazale su povećan rizik od endometrioze i neplodnosti. Dakle, ovaj režim prehrane može biti jednako koristan u ublažavanju pojačanog upalnog statusa povezanog s endometriozom. (Saguyod i sur., 2018). Prema Habib i sur. (2022) bezglutenska prehrana je učinkovita u poboljšanju simptoma endometrioze nakon 12 mjeseci primjene, 75% pacijenata prijavilo je značajno ublažavanje simptoma boli. Nijedna žena nije prijavila pojačanu bol. Zbog ograničenog broja dostupnih rezultata istraživanja, potrebne su daljnje kontrolirane studije za predlaganje točnih smjernica o prehrani bez glutena za pacijentice koje pate od endometrioze (Deepak Kumar i sur., 2023).

**Vegetarijanstvo/veganstvo** je okarakterizirano unosom velikih količina voća, povrća i ljekovitog bilja te, s druge strane, eliminacijom konzumacije mesa i namirnica životinjskog podrijetla. Studije su pokazale da vegetarijanska prehrana može dovesti do povećanja razine globulina koji veže spolne hormone (SHBG) i smanjene razine estrogena kod žena. Iz čega proizlazi smanjenja estrogenska stimulacija endometrija i smanjenje proliferacije tkiva koja proizvode prostaglandine (Piecuch i sur., 2022).

**Paleo dijeta** je usmjerena na ograničen unos žitarica, mliječnih proizvoda i svih rafiniranih namirnica. Sastoji se uglavnom od mesa, povrća, voća, gljiva i orašastih plodova, a isključuje žitarice, mahunarke i mliječne proizvode te ograničava rafinirane šećere, škrobove, prerađenu hranu i ulja. Ukratko, paleo dijeta ima relativno visok sadržaj vitamina B, vitamina D, E i K, koenzima Q10, alfa-lipoične kiseline (ALA), polifenola, karotenoida, višestruko nezasićenih masnih kiselina, te elementa kao što su selen i cink (Frączek i sur., 2021). Trenutno nema rezultata koji bi pokazivali značajan učinak paleo dijetete kod endometrioze te su potrebne daljnja kontrolirana ispitivanja (Armour i sur., 2019).

### **2.3. SUPLEMENTACIJA**

U Republici Hrvatskoj Pravilnik o dodacima prehrani (Pravilnik, 2013) navodi uvjete u vezi sastava, označavanja i stavljanja na tržište dodataka prehrani te naglašava da je njihova svrha dodatno obogatiti uobičajenu prehranu u cilju održavanja zdravlja.

Kako se nastavlja potraga za optimalnom terapijom za endometriozu, pomoć dodataka prehrani dobiva sve više pažnje. Suplementi se mogu koristiti zbog svojih protuupalnih, antioksidativnih, antiproliferativnih i imunomodulatornih karakteristika (Yalçın Bahat i sur., 2021).

Istraživanje je pokazalo da konzumacija dodatnih antioksidansa, također kao kombinacija vitamina i minerala ima pozitivan učinak na simptome povezane s endometriozom. Suplementacija vitaminima i mineralima uspješna je kod žena oboljelih od endometriozе, jer može smanjiti kroničnu bol putem protuupalnog djelovanja, jača imunitet i sprječava napredak endometriozе (Roshanzadeh i sur., 2023).

### 2.3.1. Vitamin D

Vitamin D je vitamin topiv u mastima koji je prirodno prisutan u masnoj ribi (losos, tuna i skuša), jetri, žumanjaku i siru u obliku vitamina D3 i njegovog metabolita 25(OH)D3. 1,25-dihidroksivitamin-D3 ima imunomodulatorne učinke na diferencijaciju stanica i proliferaciju u svim vrstama stanica (Yalçın Bahat i sur., 2021).

Receptori vitamina D i metabolizirajući enzimi nalaze se u endometriju i jajnicima žena s i bez endometriozе, a pretpostavlja se da bi kolekalciferol mogao utjecati na imunološke stanice u lokalnom okruženju (Piecuch i sur., 2022).

Vitamin D može igrati ulogu u prevenciji i liječenju endometriozе. Rezultati meta-analiza otkrivaju da žene s endometriozom imaju niže razine vitamina D u usporedbi s kontrolama i negativnu korelaciju između razine vitamina D i ozbiljnosti simptoma. Osim toga, hipovitaminoza D vitaminom je potencijalni faktor rizika za endometriozu. Stoga, vitamin D kao dodatak mliječnim proizvodima može imati blagotvoran učinak u liječenju endometriozе (Qiu i sur., 2020).

Talijanska studija koristila je jednu visoku dozu kolekalciferola (300 000 IU/mL), inače neaktivnog oblika i sigurnog prekursora kalcitriola, u liječenju dismenoreje. Rezultati dobiveni ovom studijom podupiru upotrebu kolekalciferola, osobito kod žena sa zabilježenom niskom razinom 25(OH)D3 u serumu, u cilju smanjenja bolova (Lasco i sur., 2012).

U dvostruko slijepoj, randomiziranoj, placebo kontroliranoj studiji žene oboljele od endometriozе dobivale su 2000 IU vitamina D3 (kolekalciferol) dnevno ili placebo tableta koje su uzimale oralno 6 mjeseci, a primarni ishod bilo je mjerenje boli vizualnom -

analognom skalom (VAS). Rezultati ukazuju na statistički značajno poboljšanje kronične boli u zdjelici, međutim rezultati se nisu razlikovali u važnosti od učinka zabilježenog u kontrolnoj studiji (Nodler i sur., 2020).

Mehdizadehkashi i sur. (2021) proveli su randomizirano, placebo kontrolirano ispitivanje u žena s endometriozom, 50 000 IU vitamina D svaka 2 tjedna tijekom 12 tjedana, o učincima suplementacije vitaminom D na kliničke simptome i metaboličke profile. Rezultati su pokazali smanjenje boli u zdjelici za 1,12 bodova na ljestvici samoprocjene, što je povezano sa smanjenom visokom osjetljivošću C-reaktivnog proteina i povećanjem ukupnog antioksidativnog kapaciteta, koji sugeriraju na antioksidativno i protuupalno djelovanje.

### 2.3.2. Vitamin E

Vitamin E, koji se nalazi u biljnim uljima, orašastim plodovima, sjemenkama, voću i povrću, sastoji se od tokoferola i tokotrienola. Nakon što se vitamin E unose hranom, apsorbira se preko crijevnih resica i transportiraju u jetru pomoću hilomikrona. Alfa-tokoferoli se vežu za specifične proteine i prenose se u cirkulaciju. Alfa-tokoferol (vitamin E) inhibira peroksidaciju lipida i inhibira oksidativni stres. In vivo studije su pokazale niže razine vitamina E kod pacijentica oboljelih od endometrioze (Yalçın Bahat i sur., 2021).

Rezultati studije koju su proveli Darling i sur. (2013) sugeriraju da sudionici s najvećim unosom vitamina E imaju 30% manji rizik od razvoja endometrioze, no uzimanje dodataka prehrani nije pokazalo značajnu povezanost s endometriozom. Razlika u nalazima o unosu iz hrane i unosa iz dodataka prehrani mogla bi sugerirati da povezanost uočena s ovim antioksidativnim mikronutrijentom možda nije povezana sa samim nutrijentom, već s drugim čimbenicima prisutnim u prehranbenim obrascima bogatim vitaminom E koji se nisu mogli identificirati u ovoj studiji.

U trostruko slijepom, placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju ispitivali su ulogu suplementacije antioksidativnim vitaminima na indekse oksidativnog stresa kao i na jačinu boli u žena s endometriozom. Sudionici ispitivanja dobili su kombinaciju vitamina C (1000 mg/dan, 2 tablete od 500 mg) i vitamina E (800 IU/dan, 2 tablete od 400 IU) dnevno tijekom 8 tjedana, a rezultati su pokazali da suplementacija vitaminima C i E učinkovito smanjuje težinu dismenoreje i jačinu boli u zdjelici te poboljšava dispareuniju (Amini i sur., 2021).

Vitamin E djeluje antioksidativno, posebno na lipidnu peroksidaciju. Za pacijentice s

teškim oblikom endometrioze i neplodnošću, suplementacija bi mogla biti korisna kao komplementarni tretman. Međutim, prikladnije bi bilo koristiti kombinaciju vitamina E i vitamina C za ublažavanje bolova (Yalçın Bahat i sur., 2021).

### 2.3.3. Omega-3 masne kiseline

Omega-3 masne kiseline, alfa-linolenska kiselina (ALA) uglavnom biljnog podrijetla i eikozapentaenska (EPA) te dokozaheksaenska kiselina, posljednjih su godina stekle veliki interes zbog svojih antiproliferativnih, antiangiogenih, protuupalnih i antiapoptotičkih učinaka (Yalçın Bahat i sur., 2021). Također, igraju ulogu u regulaciji fiziologije prostaglandina i citokina. Izmijenjen prehrambeni unos omega-3 ima važne učinke na sintezu i biološku aktivnost citokina kao što su interleukin 1, 2 i 6 i faktor nekroze tumora. Promjenama u prehranbenom unosu izravno dovode do smanjenje sinteze prostaglandina E2 (Parazzini i sur., 2013).

Nodler i sur. (2021) proveli su istraživanje o utjecaju suplementacije omega-3 masnim kiselinama na ublažavanje boli i kvalitetu života mladih žena s endometriozom. Sudionice su dobivale 1000 mg ribljeg ulja, 720 mg omega-3 masnih kiselina, uključujući 488 mg EPA i 178 mg DHA dnevno u razdoblju od 6 mjeseci. Ovo istraživanje je pokazalo da izloženost ribljem ulju smanjenje osjećaj boli, mjereno vizualnom-analognom skalom boli (VAS), ali taj rezultat nije statistički značajan. Promjena tijekom 6 mjeseci nije se značajno razlikovala između sudionika i onih u kontrolnoj skupini.

U sljedećem istraživanju, eksperimentalno je inducirana endometrioza te je liječena omega-3 masnim kiselinama, a nakon toga su proučavane makroskopske i histološke promjene u implantatima endometrija kao i promjene razina citokina u peritonealnoj tekućini. Rezultati ove studije pokazali su da omega-3 masne kiseline značajno potiču regresiju veličine i histoloških parametara eksperimentalno induciranih endometrijskih implantata u štakora. Ovi su nalazi potkrijepljeni značajnim smanjenjem peritonealne razine IL-6, TNF-a i VEGF (Akyol i sur., 2016).

Kada se gleda iz perspektive javnog zdravstva, potrebna su daljnja eksperimentalna istraživanja kako bi se razjasnili blagotvorni učinci nekih nutritivnih elemenata na endometriozu.

### 2.3.4. Resveratrol



Resveratrol (3,5,4'-trihidroksistilben) je prirodni fitoestrogen koji sintetiziraju biljke, poput tamnog grožđa, borovnica, jagoda i oraha, nakon izlaganja UV zračenju (Yalçın Bahat i sur., 2021). Upotreba resveratrola je predložena za liječenje endometriozе, zbog njegovog antiproliferativnog djelovanja na endometrijske implantate u in vitro i životinjskim modelima. Mehanizam djelovanja resveratrola u liječenju endometriozе nije očit, ali vjerojatno odražava promjene u reakciji na estrogen. Resveratrol se veže na estrogenske receptore (ESR1 i ESR2) i može djelovati kao agonist ili antagonist, ovisno o kliničkom kontekstu (Piecuch i sur., 2022).

Silva i sur. (2017) su u svojoj randomiziranoj kliničkoj studiji istraživali hoće li 40 mg/dan resveratrola u kombinaciji s monofaznim kontracepcijskim pilulama smanjiti intenzitet kronične boli nakon 42 dana primjene kod žena s endometriozom, u usporedbi s placebo skupinom koja je uzimala samo kontracepcijske pilule te su došli do zaključka da nije došlo do smanjenja boli.

Prikupljeni dokazi potvrđuju da je resveratrol relativno siguran i dobro podnošljiv ljude, ali također je i neučinkovito sredstvo zbog svoje brze metaboličke brzine in vivo. Resveratrol je učinkovit i ima potencijala za tretiranje endometriozе, nagađanja su da bi resveratrol mogao biti novi dodatni i pomoćni lijek za liječenje endometriozе. Međutim, točni molekularni mehanizmi nisu u potpunosti razjašnjeni, a većina studija je provedena in vitro i na životinjskim modelima, te su potrebne dodatne kliničke studije (Jiang i sur., 2023).

#### 2.3.5. Kurkumin

Kurkumin (diferuloilmetan), najaktivniji polifenol u indijskom začinu kurkumi (*Curcuma longa*), snažno je protuupalno sredstvo, a njegova uloga u prevenciji i liječenju različitih vrsta raka izrazito je istražena (Hipólito-Reis i sur., 2022).

Dosadašnje studije pokazuju da kurkumin poboljšava folikulogenezu endometriozе i dovodi do smanjene proizvodnje estrogena, te tako inhibira razvoj endometriozе. Tretman kurkuminom smanjuje upalu smanjujući ekspresiju proupalnih citokina, te također inhibira invaziju, pričvršćivanje i angiogenezu endometrijskih lezija (Yalçın Bahat i sur., 2021).

Prema Cao i sur. (2017) rezultati in vitro studije pokazuju da tretman kurkuminom mijenja morfologiju ljudskih endometrijskih stanica i stromalnim stranicama endometrija, smanjuje staničnu proliferaciju i staničnu diobu. Potrebne su daljnje studije kako bi se u

potpunosti razjasnili molekularni mehanizmi koji leže u pozadini učinaka kurkumina, te istražio njegov potencijal u liječenju endometrioze.

### 3. ZAKLJUČCI

1. Potrebni su sveobuhvatni i interdisciplinarni pristupi liječenju endometrioze te edukacija pacijentica i povećanje svijesti populacije kako bi se omogućila brza i točna dijagnoza i liječenje. Samim time bi se omogućio napredak u otkrivanju svih mogućih učinkovitih farmakoloških i alternativnih intervencija.
2. Promjena prehrambenih navika kod endometrioze nije dovoljno proučena. Nužne su dodatne studije o učincima prehrambenih intervencija na endometriozu. Dostupna saznanja ukazuju na opravdanost uvođenja namirnica koji sadrže značajne količine antioksidansa i polinezasićenih masnih kiselina te izbjegavanje procesirane hrane, crvenog mesa i zasićenih masti. U nekim slučajevima, korištenje alternativnih dijeta, kao što su dijeta s niskim unosom FODMAP-a i bezglutenska dijeta, moraju biti prilagođene pojedincu. Mediteranska dijeta, koja je među najzdravijim dijetama, također se čini kao adekvatno rješenje za žene s endometriozom.
3. Točne preporuke za unos suplemenata trenutno ne postoje jer je većina potencijalnih suplemenata u fazama ispitivanja. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se razjasnili mehanizmi kojima hrana s visokim sadržajem određenih mikronutrijenata može utjecati na endometriozu. Također, potreban je oprez u primjeni i odabiru suplemenata, te je preporuka posavjetovati se s liječnikom ili nutricionistom.

#### 4. POPIS LITERATURE

- Akyol A, Şimşek M, İlhan R, Can B, Baspınar M, Akyol H, i sur. (2016) Efficacies of vitamin D and omega-3 polyunsaturated fatty acids on experimental endometriosis. *Taiwan J Obstet Gynecol* **55**, 835–839. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2015.06.018>
- Allaire C, Bedaiwy MA, Yong PJ (2023) Diagnosis and management of endometriosis. *CMAJ* **195**, E363-E371. <https://doi.org/10.1503/cmaj.220637>
- Amini L, Chekini R, Nateghi MR, 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 Res Manag* 5529741. <https://doi.org/10.1155/2021/5529741>
- Arab A, Karimi E, Vingrys K, Kelishadi MR, Mehrabani S, Askari G (2022) Food groups and nutrients consumption and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr J* **21**, 58. <https://doi.org/10.1186/s12937-022-00812-x>
- Armour M, Sinclair J, Chalmers KJ, Smith CA (2019) Self-management strategies amongst Australian women with endometriosis: a national online survey. *BMC Complement Altern Med* **19**, 17. <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2431-x>
- Ballweg ML (2004) Impact of endometriosis on women's health: comparative historical data show that the earlier the onset, the more severe the disease. Best practice & research. *Clin Obset Gynaecol* **18**, 201–218. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2004.01.003>
- Barnard ND, Holtz DN, Schmidt N, Kolipaka S, Hata E, Sutton M, i sur. (2023).+ Nutrition in the prevention and treatment of endometriosis: A review. *Fronti Nutr* **10**. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1089891>

- Benagiano G, Brosens I, Lippi D (2014) The history of endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* **78**, 1-9. <https://doi.org/10.1159/000358919>
- Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, Miyazaki K, Bernardi L, Liu S, i sur. (2019) Endometriosis. *Endocr Rev* **40**, 1048–1079. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00242>
- Cao H, Wei YX, Zhou Q, Zhang Y, Guo XP, Zhang J (2017) Inhibitory effect of curcumin in human endometriosis endometrial cells via downregulation of vascular endothelial growth factor. *Mol Med Rep* **16**, 5611–5617. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7250>
- Chapron C, Souza C, De Ziegler D, Lafay-Pillet MC, Ngô C, Bijaoui G, i sur. (2010) Smoking habits of 411 women with histologically proven endometriosis and 567 unaffected women. *Ferti Steril* **94**, 2353–2355. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.04.020>
- Cirillo M, Argento FR, Attanasio M, Becatti M, Ladisa I, Fiorillo C, Coccia ME, Fatini C (2023) Atherosclerosis and Endometriosis: The Role of Diet and Oxidative Stress in a Gender-Specific Disorder. *Biomedicines* **11**, 450. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11020450>
- Darling AM, Chavarro JE, Malspeis S, Harris HR, Missmer SA (2013) A prospective cohort study of vitamins B, C, E, and multivitamin intake and endometriosis. *JEPPD* **5**, 17-26. <https://doi.org/10.5301/je.5000151>
- Deepak Kumar K, Appleby-Gunnill B, Maslin K.(2023) Nutritional practices and dietetic provision in the endometriosis population, with a focus on functional gut symptoms. *J Hum Nutr Diet* **10**, 1111. <https://doi.org/10.1111/jhn.13158>
- EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA) (2010) Scientific Opinion on Dietary Reference Values for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, trans fatty acids, and cholesterol. *EFSA Journal* **8**, 107. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2010.1>
- Frączek B, Pięta A, Burda A, Mazur-Kurach P, Tyrała F (2021) Paleolithic Diet-Effect on the Health Status and Performance of Athletes? *Nutrients* **13**, 1019. <https://doi.org/10.3390/nu13031019>
- Giudice LC (2010) Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med* **362**, 2389–2398. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1000274>
- Habib N, Buzzaccarini G, Centini G, Moawad GN, Ceccaldi P, Gitas G, i sur. (2022) Impact of lifestyle and diet on endometriosis: A fresh look to a busy corner. *Prz Menopauzalny* **21**, 124-132. <https://doi.org/10.5114/pm.2022.116437>

- Hipólito-Reis M, Neto AC, Neves D (2022) Impact of curcumin, quercetin, or resveratrol on the pathophysiology of endometriosis: A systematic review. *Phytother Re* **36**, 2416–2433. <https://doi.org/10.1002/ptr.7464>
- Hoorsan H, Simbar M, Tehrani FR, Fathi F, Mosaffa N, Riazi H, i sur. (2022) The effectiveness of antioxidant therapy (vitamin C) in an experimentally induced mouse model of ovarian endometriosis. *Women's health* **18**, 17455057221096218. <https://doi.org/10.1177/17455057221096218>
- Jiang T, Chen Y, Gu X, Miao M, Hu D, Zhou H, i sur. (2023) Review of the Potential Therapeutic Effects and Molecular Mechanisms of Resveratrol on Endometriosis. *Int J Women's Health* **15**, 741–763. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S404660>
- Krabbenborg I, De Roos N, Van der Grinten P, Nap A (2021) Diet quality and perceived effects of dietary changes in Dutch endometriosis patients: an observational study. *Reprod Biomed Online* **43**, 952–961. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2021.07.011>
- Lasco A, Catalano A, Benvenga S (2012) Improvement of primary dysmenorrhea caused by a single oral dose of vitamin D: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Intern Med* **172**, 366–367. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.715>
- Lee SY, Koo YJ, Lee DH (2021) Classification of endometriosis. *Yeungnam Univ J Med* **38**, 10–18. <https://doi.org/10.12701/yujm.2020.00444>
- Marcinkowska A, Górnicka M (2023) The role of dietary fats in the development and treatment of endometriosis. *Life* **13**, 654. <https://doi.org/10.3390/life13030654>
- Markanović Mišan M, Smiljan Severinski N (2013) Endometrioza i neplodnost. *Med Flum* **49**, 157-166. <https://hrcak.srce.hr/103481>
- Mechsner S (2022). Endometriosis, an ongoing Pain—Step-by-Step treatment. *J Clinl Med* **11**, 467. <https://doi.org/10.3390/jcm11020467>
- Mehdizadehkashi A, Rokhgireh S, Tahermanesh K, Eslahi N, Minaeian S, Samimi M (2021) The effect of vitamin D supplementation on clinical symptoms and metabolic profiles in patients with endometriosis. *Gynecol Endocrinol* **37**, 640–645. <https://doi.org/10.1080/09513590.2021.1878138>
- Mendes da Silva D, Gross LA, Neto EPG, Lessey BA, Savaris RF (2017) The Use of Resveratrol as an Adjuvant Treatment of Pain in Endometriosis: A Randomized Clinical Trial. *J Endocrine Soc* **1**, 359–369. <https://doi.org/10.1210/js.2017-00053>

- Molina NM, Jurado-Fasoli L, Sola-Leyva A, Sevilla-Lorente R, Canha-Gouveia A, Ruiz-Durán S, i sur. (2023) Endometrial whole metabolome profile at the receptive phase: influence of Mediterranean Diet and infertility. *Front endocrinol* **14**, 1120988. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1120988>
- Moore JS, Gibson PR, Perry RE, Burgell RE (2017) Endometriosis in patients with irritable bowel syndrome: Specific symptomatic and demographic profile, and response to the low FODMAP diet. *ANZJOG* **57**, 201–205. <https://doi.org/10.1111/ajo.12594>
- Nirgianakis K, Egger K, Kalaitzopoulos DR, Lanz S, Bally L, Mueller MD (2022) Effectiveness of Dietary Interventions in the Treatment of Endometriosis: a Systematic Review. *Reprod Sci* **29**, 26–42. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00418-w>
- Nodler JL, DiVasta AD, Vitonis AF, Karevicius S, Malsch M, Sarda V, Fadayomi A, Harris HR, Missmer SA (2020) Supplementation with vitamin D or  $\omega$ -3 fatty acids in adolescent girls and young women with endometriosis (SAGE): a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* **112**, 229–236. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa096>
- Parasar P, Ozcan P, Terry KL (2017) Endometriosis: Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management. *Curr Obstet Gynecol reports* **6**, 34–41. <https://doi.org/10.1007/s13669-017-0187-1>
- Parazzini F, Viganò P, Candiani M, Fedele L (2013) Diet and endometriosis risk: a literature review. *Reprod Biomed Online* **26**, 323–336. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.12.011>
- 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**, 5283. <https://doi.org/10.3390/nu14245283>
- Pravilnik (2013) Pravilnik o dodacima prehrani. Narodne novine 126, Zagreb. [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013\\_10\\_126\\_2740.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_10_126_2740.html). Pristupljeno 27 lipnja 2023.
- Qiu Y, Yuan S, Wang H (2020) Vitamin D status in endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* **302**, 141–152. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05576-5>
- Rafique S, Decherney AH (2017) Medical Management of Endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* **60**, 485–496. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000292>

- Roshanzadeh G, Jahanian Sadatmahalleh S, Moini A, Mottaghi A, Rostami F (2023) The relationship between dietary micronutrients and endometriosis: A case-control study. *IJRM* **21**, 333–342. <https://doi.org/10.18502/ijrm.v21i4.13272>
- Saguyod SJ, Kelley AS, Velarde MC, Simmen RC (2018) Diet and endometriosis-revisiting the linkages to inflammation. *JEPPD* **10**, 51-58.
- Szmídt MK, Granda D, Madej D, Sicinska E, Kaluza J (2023) Adherence to the mediterranean diet in women and reproductive health across the lifespan: A narrative review. *Nutrients* **15**, 2131. <https://doi.org/10.3390/nu15092131>
- Taylor HS, Kotlyar AM, Flores VA (2021) Endometriosis is a chronic systemic disease: Clinical challenges and novel innovations. *Lancet* **397**, 839-852. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00389-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00389-5)
- Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L (2014) Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* **10**, 261–275. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.255>
- Vermeulen N, Abrao MS, Einarsson JI, Horne AW, Johnson NP, Lee TT, i sur. (2021) Endometriosis Classification, Staging and Reporting Systems: A Review on the Road to a Universally Accepted Endometriosis Classification. *J Minim Invasive Gynecol* **28**, 1822–1848. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2021.07.023>
- Yalçın Bahat P, Ayhan I, Üreyen Özdemir E, İnceboz Ü, Oral E (2022) Dietary supplements for treatment of endometriosis: A review. *Acta Biomed* **93**, 2022159. <https://doi.org/10.23750/abm.v93i1.11237>

## Izjava o izvornosti

Ja SARA SEDMAK izjavljujem da je ovaj završni rad izvorni rezultat mojeg rada te da se u njegovoj izradi nisam koristio/la drugim izvorima, osim onih koji su u njemu navedeni.

*Sara Sedmak*

---

Vlastoručni potpis