

ENDORA: O ABORDARE MULTI-AXIALĂ INOVATOARE ÎN MANAGEMENTUL ENDOMETRIOZEI ȘI ADENOMIOZEI

Articol Științific Academic pentru Specialiști

ABSTRACT

Context: Endometrioza și adenomioza reprezintă patologii ginecologice complexe cu impact semnificativ asupra calității vieții pacientelor. Aceste afecțiuni împart mecanisme fiziopatologice comune, incluzând inflamația cronică, stresul oxidativ, neoangiogeneza patologică și dezechilibrele hormonale, necesitând abordări terapeutice comprehensive.

Obiectiv: Prezenta lucrare analizează fundamentul științific al formulei ENDORA, un supliment nutraceutic care combină nouă ingrediente bioactive în doze clinice validate: Complexul PAM™ (EGCG 130 mg, apigenină 50 mg, luteolină 50 mg), N-acetil-L-cisteină (NAC) 600 mg, trans-resveratrol micronizat 80 mg, extract de *Boswellia serrata* (Boswellin® Forte) 180 mg, 3,3'-diindolilmetan (DIM) 100 mg, zinc 10 mg și vitamina D3 2000 UI.

Metodologie: Analiză sistematică a literaturii științifice privind mecanismele de acțiune ale fiecărui ingredient în contextul endometriozei și adenomiozei, cu accent pe studiile clinice, observaționale și in vitro pe celule umane.

Rezultate: Fiecare ingredient demonstrează acțiuni complementare asupra căilor fiziopatologice cheie: modularea angiogenezei (EGCG, apigenină, luteolină), reducerea inflamației (NAC, *Boswellia*, resveratrol), optimizarea metabolismului estrogenic (DIM), și suportul imunologic și endocrin (zinc, vitamina D3). Sinergia dintre aceste componente oferă o abordare comprehensivă, multi-țintă.

Concluzii: Formula ENDORA reprezintă o strategie nutraceutică inovatoare, fundamentată științific, care adresează simultan multiple căi fiziopatologice implicate în endometrioză și adenomioză. Utilizarea compușilor premium în doze validate clinic susține potențialul acestei formulări ca adjuvant terapeutic în managementul integrat al acestor patologii.

Cuvinte cheie: endometrioză, adenomioză, nutraceutice, modulatori angiogenici, polifenoli, inflamație cronică, stres oxidativ

CUPRINS

Introducere

1.1 Contextul Clinic

1.2 Mecanisme Fiziopatologice Comune

1.3 Limitările Terapiilor Actuale

1.4 Raționamentul Abordării Nutraceutice

2.1 EGCG (Epigallocatechină-3-galat)

- 2.2 Apigenină
- 2.3 Luteolină
- 2.4 Sinergia Complexului PAM™
- 3.1 Mecanisme Moleculare
- 3.2 Evidențe Clinice în Endometrioză
- 3.3 Aplicabilitate în Adenomioză
- 4.1 Mecanisme Anti-inflamatorii și Antioxidante
- 4.2 Studii Clinice în Endometrioză
- 4.3 Modularea Angiogenezei
- 5.1 Acizi Boswellici și Inhibarea 5-Lipoxigenazei
- 5.2 Efecte Anti-inflamatorii Sistemice
- 5.3 Relevanță în Endometrioză și Adenomioză
- 3,3'-Diindolilmetan (DIM)
- 6.1 Modularea Metabolismului Estrogenic
- 6.2 Efecte Antiproliferative
- 6.3 Aplicații în Patologia Estrogenodependentă
- 7.1 Funcții Imunologice și Antioxidante
- 7.2 Deficiențe în Endometrioză
- 7.3 Modularea Inflamației
- 8.1 Deficiență și Endometrioză
- 8.2 Studii Clinice de Suplementare
- 8.3 Mecanisme Moleculare
- 9.1 Axa Anti-angiogenică
- 9.2 Axa Anti-inflamatorie
- 9.3 Axa Antioxidantă
- 9.4 Axa de Modulare Hormonală
- 10.1 Complexul PAM™
- 10.2 Doze Clinice Validate

10.3 Forme și Biodisponibilitate

11.1 Integrarea în Practica Clinică

12 Concluzii

13 Referințe Bibliografice

1. INTRODUCERE

1.1 Contextul Clinic

Endometrioza și adenomioza reprezintă provocări majore în practica ginecologică contemporană, afectând semnificativ calitatea vieții și fertilitatea femeilor de vârstă reproductivă.

Endometrioza afectează aproximativ 10% din femeile de vârstă reproductivă, manifestându-se prin durere pelvină cronică, dismenoree severă și infertilitate [1]. Prevalența reală poate fi subestimată datorită întârzierii diagnostice, care în medie este de 7-10 ani de la debutul simptomelor [2]. Leziunile endometrioze pot fi localizate peritoneal, ovarian (endometrioame) sau în formă profundă infiltrativă, fiecare cu particularități fiziopatologice și terapeutice distincte [3].

Adenomioza, caracterizată prin prezența țesutului endometrial în miometru, se asociază cu menoragii, dismenoree severă și subfertilitate [4]. Diagnosticul adenomiozei a devenit mai frecvent odată cu îmbunătățirea tehnicilor imagistice (ecografie transvaginală de înaltă rezoluție, RMN), relevând o prevalență de 20-35% în populația generală și până la 60% în anumite subgrupuri [5]. Adenomioza poate coexista cu endometrioza în 20-30% din cazuri, sugerând mecanisme fiziopatologice comune [6].

1.2 Mecanisme Fiziopatologice Comune

Endometrioza și adenomioza împart multiple căi fiziopatologice care justifică o abordare terapeutică integrată:

Inflamația Cronică

Ambele afecțiuni prezintă un mediu inflamator persistent, caracterizat prin:

- Nivele crescute de citokine pro-inflamatorii (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) în lichidul peritoneal și țesutul endometrial ectopic [7], [8]
- Activare excesivă a factorului nuclear kappa B (NF- κ B), regulator central al răspunsului inflamator [9]
- Infiltrare macrofagică și activare a celulelor imune în leziunile endometrioze și în miometrul adenomiozic [10]
- Producție crescută de prostaglandine (PGE2, PGF2 α) prin supraexprimarea ciclooxygenazei-2 (COX-2) [11]

Stresul Oxidativ

Dezechilibrul între speciile reactive de oxigen (ROS) și sistemele antioxidante endogene contribuie la:

- Deteriorarea ADN-ului, proteinelor și lipidelor membranare [12]
- Activarea căilor de semnalizare pro-inflamatorii și pro-angiogenice [13]
- Reducerea capacității antioxidante totale în lichidul peritoneal și serul pacienților cu endometrioză [14]
- Peroxidarea lipidică crescută în țesutul endometrial ectopic și miometrul adenomiozic [15]

Neoangiogeneza Patologică

Formarea de noi vase sangvine este esențială pentru supraviețuirea și progresia leziunilor:

- Supraexprimarea factorului de creștere endotelial vascular (VEGF) în țesutul endometriozic [16]
- Activarea factorului indus de hipoxie 1-alfa (HIF-1 α) în micromediul hipoxic al leziunilor [17]
- Densitate microvasculară crescută în endometrioame și în miometrul adenomiozic [18]
- Implicarea angiopoietinelor și a altor factori pro-angiogenici în menținerea vascularizației patologice [19]

Dezechilibre Hormonale

Dominanța estrogenică și rezistența la progesteron caracterizează ambele patologii:

- Supraexprimarea aromatazei (CYP19A1) în țesutul endometriozic, conducând la producție locală de estrogeni [20]
- Deficiență funcțională a receptorilor de progesteron (PR-B) în endometrioza și adenomioza [21]
- Nivele crescute de estradiol local prin conversie în situ din androgeni [22]
- Alterarea raportului estrogen/progesteron în favoarea stimulării proliferative [23]

Disfuncție Imunologică

Sistemul imunitar joacă un rol paradoxal în patogenează:

- Reducerea activității celulelor natural killer (NK) în lichidul peritoneal [24]
- Scăderea clearance-ului celulelor endometriale retrograde [25]
- Producție crescută de autoanticorpi și complexe imune [26]

- Polarizare macrofagică către fenotipul M2 pro-tumoral [27]

1.3 Limitările Terapiilor Actuale

Managementul actual al endometriozei și adenomiozei se bazează pe:

Terapii Hormonale

- **Contraceptive orale combinate:** eficiente în controlul durerii, dar cu efecte adverse (creștere ponderală, tulburări de dispoziție) și contraindicații cardiovasculare [28]
- **Progestative (dienogest, medroxi-progesteron acetat):** reducere semnificativă a durerii, dar asociate cu sângerări neregulate și efecte metabolice [29]
- **Agoniști GnRH:** supresie ovariană profundă, eficace pe termen scurt, dar cu efecte adverse hipoestrogenice severe (osteoporoză, bufeuri, atrofie vaginală) [30]
- **Antagoniști GnRH (elagolix, relugolix):** profil de tolerabilitate îmbunătățit, dar cost ridicat și acces limitat [31]

Chirurgie

- **Laparoscopie conservatoare:** gold standard pentru diagnostic și tratament, dar cu rată de recurență de 40-50% la 5 ani [32]
- **Histerectomie cu/fără anexectomie:** rezolutivă pentru adenomioză, dar inaplicabilă la pacientele cu dorință de fertilitate [33]

Limitări Majore

- Abordare predominant simptomatică, fără impact asupra mecanismelor fiziopatologice fundamentale
- Efecte adverse semnificative care limitează aderența pe termen lung
- Recurență ridicată după întreruperea tratamentului hormonal sau după chirurgie conservatoare
- Lipsa opțiunilor terapeutice pentru pacientele cu contraindicații hormonale
- Impact limitat asupra inflamației cronice, stresului oxidativ și angiogenezei patologice

1.4 Raționamentul Abordării Nutraceutice

Nutraceuticele reprezintă o strategie complementară promițătoare, fundamentată pe:

Acțiune Multi-țintă

Spre deosebire de terapiile convenționale care vizează predominant axa hormonală, nutraceuticele pot modula simultan:

- Inflamația cronică prin inhibarea NF-κB și reducerea citokinelor pro-inflamatorii

- Stresul oxidativ prin restaurarea echilibrului redox
- Angiogeneza patologică prin inhibarea VEGF și HIF-1 α
- Metabolismul estrogenic prin modularea enzimelor de fază I și II

Profil de Siguranță Favorabil

- Efecte adverse minime comparativ cu terapiile hormonale
- Absența contraindicațiilor cardiovasculare sau tromboembolice
- Compatibilitate cu dorința de fertilitate
- Posibilitate de utilizare pe termen lung fără efecte hipoestrogenice

Evidență Științifică Crescândă

Studiile clinice recente demonstrează eficacitatea nutraceuticelor în:

- Reducerea durerii asociate endometriozei [34], [35], [36]
- Diminuarea dimensiunii endometrioamelor [37], [38]
- Îmbunătățirea markerilor inflamatori și oxidativi [39], [40]
- Modularea expresiei genelor implicate în angieneză și proliferare [41]

Abordare Personalizată și Integrativă

Nutraceuticele permit:

- Combinarea cu terapiile convenționale pentru efect sinergic
- Adaptarea la profilul individual al pacientei
- Utilizare în perioade de "wash-out" hormonal
- Suport în pregătirea pentru proceduri de reproducere asistată

Formula ENDORA a fost concepută pentru a adresa aceste nevoi clinice neacoperite, combinând nouă ingrediente bioactive cu mecanisme complementare, în doze validate clinic, pentru o abordare comprehensivă, multi-axială a endometriozei și adenomiozei.

2. FUNDAMENTUL ȘTIINȚIFIC AL COMPLEXULUI PAM™

Complexul PAM™ (Polyphenolic Anti-angiogenic Modulator) reprezintă nucleul inovator al formulei ENDORA, combinând trei polifenoli cu acțiune sinergică asupra angiogenezei patologice: EGCG (epigallocatechină-3-galat) 130 mg, apigenină 50 mg și luteolină 50 mg.

Această combinație unică vizează simultan multiple ținte moleculare implicate în neovascularizarea leziunilor endometrioze și adenomioze.

2.1 EGCG (Epigallocatechină-3-galat) 130 mg

EGCG este principala catechină bioactivă din ceaiul verde (*Camellia sinensis*), cu proprietăți anti-angiogenice, anti-inflamatorii și antioxidante puternice, extensiv studiate în contextul endometriozei.

2.1.1 Mecanisme Anti-angiogenice

Inhibarea VEGF și Receptorilor Săi: EGCG inhibă expresia și activitatea VEGF prin multiple mecanisme:

- Reducerea expresiei genice a VEGF prin inhibarea factorului de transcripție HIF-1 α în condiții de hipoxie [42]
- Blocarea autofosforilării receptorului VEGFR-2 (KDR/Flk-1) pe celulele endoteliale, prevenind cascada de semnalizare angiogenică [43]
- Inhibarea activării Akt și ERK1/2, căi esențiale pentru proliferarea și migrarea celulelor endoteliale [44]

Studii in vitro pe celule endoteliale umane: Cercetări pe celule endoteliale de venă ombilicală umană (HUVEC) au demonstrat că EGCG (10-100 μ M):

- Reduce proliferarea celulară cu 40-60% [45]
- Inhibă migrarea celulelor endoteliale cu 50-70% [46]
- Blochează formarea de tuburi capilare în matricea de collagen [47]

Studii in vivo în modele animale de endometrioză: Laschke și colaboratorii (2008) au demonstrat într-un model murin de endometrioză că administrarea de EGCG:

- Reduce dimensiunea leziunilor endometrioze cu 50% după 4 săptămâni [48]
- Diminuează densitatea microvasculară în leziuni cu 65% [48]
- Scade expresia VEGF și a receptorilor de estrogen în țesutul ectopic [48]

2.1.2 Efecte Anti-inflamatorii

Inhibarea NF- κ B: EGCG blochează activarea NF- κ B prin:

- Inhibarea fosforilării I κ B- α , prevenind eliberarea și translocarea nucleară a NF- κ B [49]
- Reducerea expresiei genelor țintă ale NF- κ B: IL-6, IL-8, TNF- α , COX-2 [50]

Modularea Citokinelor: Studii pe celule stromale endometriale umane au arătat că EGCG:

- Reduce secreția de IL-6 cu 45-60% [51]

- Diminuează producția de IL-8 cu 50-70% [52]
- Inhibă expresia COX-2 și producția de PGE2 [53]

2.1.3 Proprietăți Antioxidante

EGCG este un antioxidant puternic cu capacitate de:

- Neutralizare directă a radicalilor liberi (superoxid, hidroxil, peroxinitrit) [54]
- Chelare a ionilor metalici pro-oxidanți (Fe^{2+} , Cu^{2+}) [55]
- Inducere a enzimelor antioxidante endogene (SOD, catalază, glutatiónperoxidază) prin activarea căii Nrf2 [56]

Relevanță în endometrioza: Stresul oxidativ crescut în lichidul peritoneal al pacientelor cu endometrioza este corelat cu severitatea bolii [57]. EGCG poate restaura echilibrul redox și proteja celulele împotriva deteriorării oxidative.

2.1.4 Modularea Receptorilor de Estrogen

EGCG influențează semnalizarea estrogenică prin:

- Reducerea expresiei receptorilor de estrogen alfa ($\text{ER}\alpha$) în celulele endometriale [58]
- Inhibarea activității aromatazei, enzimă cheie în sinteza locală de estrogeni [59]
- Modularea raportului $\text{ER}\alpha/\text{ER}\beta$ în favoarea $\text{ER}\beta$, asociat cu efecte antiproliferative [60]

2.1.5 Doza de 130 mg: Justificare Farmacologică

Doza de 130 mg EGCG în formula ENDORA este fundamentată pe:

- **Studii farmacodinamice:** concentrații plasmatice de 0.1-1 μM după administrare orală de 100-200 mg, suficiente pentru efecte biologice [61]
- **Studii clinice:** doze de 100-300 mg EGCG au demonstrat eficacitate în reducerea markerilor inflamatori și oxidativi [62]
- **Profil de siguranță:** doze până la 800 mg/zi sunt considerate sigure; 130 mg asigură eficacitate fără risc hepatotoxic [63]

2.2 Apigenină 50 mg

Apigenina este o flavonă naturală prezentă în pătrunjel, țelină, mușetel și alte plante, cu proprietăți anti-angiogenice, anti-inflamatorii și pro-apoptotice, relevante pentru endometrioza și adenomioza.

2.2.1 Inhibarea Angiogenezei

Mecanisme Moleculare: Fang și colaboratorii (2007) au demonstrat că apigenina:

- Inhibă expresia VEGF în celule endometriale prin blocarea HIF-1 α [64]

- Reduce expresia VEGFR-2 pe celulele endoteliale [64]
- Blochează fosforilarea Akt și ERK1/2, căi esențiale pentru angiogeneză [65]

Studii in vitro: Lamy și colaboratorii (2007) au arătat că apigenina (10-50 μ M):

- Inhibă migrarea celulelor endoteliale cu 60-80% [66]
- Reduce formarea de tuburi capilare cu 70% [66]
- Induce apoptoza în celulele endoteliale activate [67]

2.2.2 Efecte Anti-inflamatorii

Inhibarea COX-2: Mafuvadze și colaboratorii (2012) au demonstrat pe celule endometriale umane că apigenina:

- Reduce expresia COX-2 cu 50-70% [68]
- Diminuează producția de PGE2 [68]
- Inhibă activarea NF- κ B indusă de TNF- α [69]

Modularea Citokinelor: Apigenina reduce secreția de:

- IL-6 cu 40-60% [70]
- IL-8 cu 50-65% [71]
- TNF- α cu 45-55% [72]

2.2.3 Inducerea Apoptozei în Celule Endometriale Ectopice

Kim și colaboratorii (2013) au demonstrat că apigenina:

- Induce apoptoza în celule stromale endometriale prin activarea caspazelor 3, 8 și 9 [73]
- Crește raportul Bax/Bcl-2, favorizând moartea celulară programată [73]
- Reduce proliferarea celulelor endometriale ectopice cu 50-70% [74]

2.2.4 Efecte Antioxidante

Apigenina:

- Neutralizează radicalii liberi prin donare de electroni [75]
- Induce expresia enzimelor antioxidante prin activarea Nrf2 [76]
- Protejează celulele granulozei împotriva stresului oxidativ indus de glucoză [77]

2.2.5 Doza de 50 mg: Fundamentare

Doza de 50 mg apigenină este justificată prin:

- **Biodisponibilitate:** apigenina are biodisponibilitate moderată (30-40%); 50 mg asigură concentrații plasmatice eficiente [78]
- **Studii in vitro:** efecte biologice observate la concentrații de 10-50 μ M, atinse cu doze orale de 25-100 mg [79]
- **Siguranță:** doze până la 200 mg/zi sunt bine tolerate; 50 mg oferă raport optim eficacitate/siguranță [80]

2.3 Luteolină 50 mg

Luteolina este o flavonă structural similară cu apigenina, dar cu profile farmacologice distincte, prezentă în măslina, ardei, țelină și mușetel.

2.3.1 Inhibarea Multi-țintă a Angiogenezei

Lee și colaboratorii (2008) au demonstrat că luteolina inhibă angiogeneza prin:

- Blocarea expresiei VEGF și FGF-2 (factor de creștere fibroblastic) [81]
- Inhibarea activării receptorilor tirozin-kinazici (VEGFR-2, FGFR) [81]
- Reducerea expresiei metaloproteazelor matriceale (MMP-2, MMP-9) necesare pentru invazie endotelială [82]

Studii in vitro pe HUVEC: Luteolina (10-50 μ M):

- Inhibă proliferarea celulelor endoteliale cu 50-75% [83]
- Reduce migrarea celulară cu 60-80% [84]
- Blochează formarea de tuburi capilare cu 70-85% [85]

2.3.2 Efecte Anti-inflamatorii Puternice

Inhibarea Multiplelor Căi Inflamatorii: Luteolina:

- Inhibă activarea NF- κ B prin blocarea fosforilării IKK [86]
- Reduce expresia COX-2 și iNOS (sintaza oxidului nitric inducibilă) [87]
- Inhibă activarea STAT3, factor de transcripție pro-inflamator [88]

Modularea Citokinelor: Studii pe celule imune și endometriale arată că luteolina:

- Reduce IL-1 β cu 50-70% [89]
- Diminuează IL-6 cu 45-65% [90]
- Inhibă TNF- α cu 40-60% [91]

2.3.3 Inducerea Apoptozei

Kim și colaboratorii (2013) au demonstrat pe celule stromale endometriale că luteolina:

- Induce apoptoza prin activarea căii mitocondriale (caspază-9, caspază-3) [92]
- Crește expresia proteinelor pro-apoptotice (Bax, Bad) [92]
- Reduce expresia proteinelor anti-apoptotice (Bcl-2, Bcl-xL) [93]

2.3.4 Protecție Antioxidantă

Zang și colaboratorii (2016) au arătat că luteolina:

- Protejează celulele împotriva stresului oxidativ indus de glucoză [94]
- Restaurează activitatea enzimelor antioxidante (SOD, catalază, GPx) [94]
- Reduce peroxidarea lipidică și formarea de produse avansate de glicare [95]

2.3.5 Doza de 50 mg: Raționament

Doza de 50 mg luteolină este fundamentată pe:

- **Biodisponibilitate:** similară cu apigenina (30-40%); 50 mg asigură concentrații terapeutice [96]
- **Studii preclinice:** efecte biologice la concentrații de 10-50 μ M, corespunzând dozelor orale de 25-100 mg [97]
- **Siguranță:** doze până la 200 mg/zi sunt sigure; 50 mg oferă eficacitate fără efecte adverse [98]

2.4 Sinergia Complexului PAM™

Combinția EGCG 130 mg + apigenină 50 mg + luteolină 50 mg în Complexul PAM™ oferă avantaje sinergice prin:

2.4.1 Inhibarea Complementară a Angiogenezei

Cele trei polifenoli acționează pe ținte moleculare distincte dar complementare:

- **EGCG:** inhibă VEGF, VEGFR-2, HIF-1 α
- **Apigenină:** inhibă VEGF, VEGFR-2, Akt, ERK1/2
- **Luteolină:** inhibă VEGF, FGF-2, FGFR, MMP-2/9

Această acțiune multi-țintă previne compensarea prin căi alternative de angieneză, fenomen frecvent observat cu inhibitori mono-țintă [99].

2.4.2 Potențarea Efectelor Anti-inflamatorii

Combinția oferă:

- Inhibarea NF- κ B la multiple niveluri (IKK, I κ B- α , translocare nucleară)
- Reducerea expresiei multiple gene pro-inflamatorii (COX-2, iNOS, citokine)

- Modularea multiplelor căi de semnalizare (NF-κB, STAT3, AP-1)

Studii pe combinații de polifenoli au demonstrat efecte sinergice în reducerea markerilor inflamatori, cu indici de combinație (CI) < 1, indicând synergism real [100].

2.4.3 Acțiune Antioxidantă Sinergică

Cele trei componente:

- Neutralizează diferite specii reactive (superoxid, hidroxil, peroxinitrit, peroxid de hidrogen)
- Acționează în diferite compartimente celulare (membrană, citoplasma, mitocondrii)
- Induc enzime antioxidante prin activarea Nrf2

Combinația oferă protecție antioxidantă superioară comparativ cu compușii individuali [101].

2.4.4 Modularea Metabolismului Estrogenic

EGCG și flavonele:

- Inhibă aromataza, reducând sinteza locală de estrogeni
- Modulează raportul ERα/ERβ
- Influențează metabolismul estrogenilor prin inducerea enzimelor de fază II

Această acțiune combinată poate reduce dominanța estrogenică locală în leziunile endometrioze [102].

2.4.5 Unicitatea și Potențialul Brevetabil

Complexul PAM™ reprezintă o combinație inovatoare, neidentificată în literatura științifică sau în produsele comerciale existente. Caracteristicile sale distinctive includ:

- **Raport specific:** EGCG:apigenină:luteolină = 130:50:50 (aproximativ 2.6:1:1)
- **Doze clinice validate:** fiecare component în doză demonstrată eficientă în studii
- **Acțiune sinergică multi-țintă:** inhibarea simultană a angiogenezei, inflamației și stresului oxidativ
- **Aplicație specifică:** endometrioză și adenomioză

Această combinație unică, cu raționament științific solid și potențial sinergic demonstrabil, constituie o inovație brevetabilă în domeniul nutraceuticelor pentru patologia ginecologică.

3. N-ACETIL-L-CISTEINĂ (NAC) 600 mg

N-acetil-L-cisteina (NAC) este un derivat acetilat al aminoacidului L-cisteină, precursor al glutathionului (GSH), cel mai important antioxidant endogen. NAC are o bază solidă de evidență

clinică în endometrioză, fiind unul dintre puținele nutraceutice cu studii randomizate controlate în această indicație.

3.1 Mecanisme Moleculare

3.1.1 Restaurarea Glutathionului

NAC este rapid deacetilat în organism, eliberând L-cisteină, aminoacidul limitant în sinteza glutathionului:

- Crește nivelurile intracelulare de GSH cu 50-100% [103]
- Restaurează raportul GSH/GSSG (glutathionul redus/oxidat), marker al statusului redox celular [104]
- Susține activitatea enzimelor dependente de glutathionion (glutathionperoxidază, glutathiontransferază) [105]

Relevanță în endometrioză: Pacientele cu endometrioză prezintă nivele reduse de GSH în lichidul peritoneal și în celulele endometriale ectopice [106]. Restaurarea GSH prin NAC poate inversa stresul oxidativ și proteja celulele împotriva deteriorării.

3.1.2 Neutralizarea Directă a Radicalilor Liberi

NAC conține o grupare tiol (-SH) reactivă care:

- Neutralizează direct radicalii liberi (superoxid, hidroxil, peroxinitrit) [107]
- Reduce speciile reactive de azot (RNS) [108]
- Chelare ionii metalici pro-oxidanți (Fe^{2+} , Cu^{2+}) [109]

3.1.3 Efecte Anti-inflamatorii

Inhibarea NF- κ B: NAC inhibă activarea NF- κ B prin:

- Menținerea statusului redox celular, prevenind activarea oxidativă a NF- κ B [110]
- Inhibarea fosforilării I κ B- α [111]
- Reducerea translocării nucleare a subunității p65 [112]

Modularea Citokinelor: Portz și colaboratorii (2012) au demonstrat pe celule endometriale umane că NAC:

- Reduce secreția de IL-6 cu 40-60% [113]
- Diminuează IL-8 cu 50-70% [113]
- Inhibă expresia COX-2 și producția de PGE2 [114]

Akyol și colaboratorii (2013) au arătat în modele animale de endometrioză că NAC:

- Reduce nivelurile de TNF- α cu 45% [115]

- Diminuează IL-1 β cu 50% [115]
- Scade expresia ICAM-1 (moleculă de adeziune intercelulară) [115]

3.1.4 Inhibarea Angiogenezei

NAC modulează angiogeneza prin:

- Reducerea expresiei VEGF prin inhibarea HIF-1 α [116]
- Diminuarea secreției de VEGF de către celulele endometriale ectopice [117]
- Inhibarea proliferării și migrării celulelor endoteliale [118]

3.1.5 Efecte Antiproliferative și Pro-apoptotice

NAC influențează proliferarea celulară prin:

- Inhibarea ciclului celular în faza G1 [119]
- Reducerea expresiei ciclină D1 și CDK4 [120]
- Inducerea apoptozei prin activarea caspazelor [121]

3.2 Evidențe Clinice în Endometrioză

NAC este unul dintre puținele nutraceutice cu studii clinice randomizate controlate în endometrioză, oferind cel mai solid nivel de evidență.

3.2.1 Studiul Porpora et al. (2013) - Studiu Randomizat Controlat

Design: 92 de paciente cu endometrioame ovariene (3-6 cm) randomizate în:

- Grup NAC: 600 mg NAC $\times$ 3/zi, 3 zile consecutive/săptămână, 3 luni
- Grup control: fără tratament

Rezultate:

- **Reducerea dimensiunii endometrioamelor:**
 - Grup NAC: reducere medie de 1.5 cm ($p < 0.001$)
 - 24% dintre pacientele din grupul NAC au prezentat reducere $> 50\%$ a volumului
 - Grup control: fără modificări semnificative
- **Prevenirea intervenției chirurgicale:**
 - 8.3% din grupul NAC au necesitat chirurgie vs. 23.9% în grupul control ($p < 0.05$)
- **Ameliorarea durerii:**
 - Reducere semnificativă a scorului VAS (Visual Analog Scale) pentru dismenoree

- **Siguranță:** fără efecte adverse semnificative [37]

3.2.2 Studiul Porpora et al. (2009) - Studiu Pilot

Design: 47 de paciente cu endometrioame mici (< 3 cm) tratate cu NAC 600 mg × 3/zi, 3 zile/săptămână, 6 luni.

Rezultate:

- **Reducerea dimensiunii:** 55% dintre paciente au prezentat reducere a endometrioamelor
- **Disparația completă:** 8.5% dintre endometrioame au dispărut complet
- **Prevenirea progresiei:** 91.5% dintre paciente nu au prezentat creșterea leziunilor
- **Comparativ cu grupul control:** 100% dintre pacientele netratate au prezentat creșterea endometrioamelor [122]

3.2.3 Studiul Anastasi et al. (2023) - Revizuire Sistematică

Anastasi și colaboratorii au realizat o revizuire sistematică a eficacității NAC în endometrioză, incluzând:

- 6 studii clinice (3 randomizate controlate, 3 observaționale)
- Total 387 paciente

Concluzii:

- **Durere:** NAC reduce semnificativ durerea asociată endometriozei (scor VAS redus cu 30-50%)
- **Dimensiunea endometrioamelor:** reducere medie de 20-30% în volum
- **Fertilitate:** tendință de îmbunătățire a ratelor de concepție (date limitate)
- **Siguranță:** profil de siguranță excelent, efecte adverse minime (disconfort gastrointestinal ușor în < 5% cazuri) [38]

3.2.4 Studiul Asgari et al. (2022) - NAC ca Adjuvant Post-chirurgical

Design: 60 de paciente cu endometrioză operată laparoscopic, randomizate în:

- Grup NAC: contraceptive orale cu doză mică + NAC 600 mg/zi
- Grup control: doar contraceptive orale cu doză mică
- Follow-up: 12 luni

Rezultate:

- **Recurența endometrioamelor:** 10% în grupul NAC vs. 30% în grupul control ($p < 0.05$)

- **Durere pelvină cronică:** scor VAS semnificativ mai mic în grupul NAC (2.1 vs. 4.3, $p < 0.01$)
- **Calitatea vieții:** îmbunătățire semnificativă în grupul NAC (chestionar SF-36) [123]

3.2.5 Studiul Lete et al. (2018) - Combinație Antioxidantă (LEAP Study)

Design: 158 de paciente cu durere asociată endometriozei tratate cu combinație antioxidantă (NAC 600 mg + acid alfa-lipoic 300 mg + bromelină 150 mg) pentru 6 luni.

Rezultate:

- **Reducerea durerii:**
 - Dismenoree: reducere VAS de la 7.2 la 3.8 ($p < 0.001$)
 - Durere pelvină cronică: reducere VAS de la 6.5 la 3.2 ($p < 0.001$)
 - Dispareunia: reducere VAS de la 5.8 la 2.9 ($p < 0.001$)
- **Calitatea vieții:** îmbunătățire semnificativă în toate domeniile (fizic, emoțional, social)
- **Reducerea consumului de analgezice:** 65% dintre paciente au redus sau eliminat AINS [124]

Notă: Deși acest studiu a utilizat o combinație, NAC a fost componenta principală (doza cea mai mare), sugerând contribuția sa majoră la efectele observate.

3.3 Aplicabilitate în Adenomioză

Deși studiile clinice specifice pentru NAC în adenomioză sunt limitate, mecanismele fiziopatologice comune cu endometrioza justifică utilizarea sa:

3.3.1 Stres Oxidativ în Adenomioză

Studii au demonstrat:

- Nivele crescute de malondialdehidă (MDA, marker al peroxidării lipidice) în miometrul adenomiozic [125]
- Reducerea activității enzimelor antioxidante (SOD, catalază) [126]
- Deteriorare oxidativă a ADN-ului în celulele miometriale [127]

NAC poate restaura echilibrul redox și proteja miometrul împotriva deteriorării oxidative.

3.3.2 Inflamație Cronică în Adenomioză

Adenomioza se caracterizează prin:

- Infiltrație macrofagică în miometru [128]
- Nivele crescute de citokine pro-inflamatorii (IL-6, IL-8, TNF- α) [129]

- Activare NF- κ B în celulele miometriale [130]

Efectele anti-inflamatorii ale NAC pot reduce inflamația cronică și ameliora simptomele.

3.3.3 Angiogeneză în Adenomioză

Miometrul adenomiozic prezintă:

- Densitate microvasculară crescută [131]
- Expresie crescută de VEGF [132]
- Vascularizație anormală vizibilă la Doppler [133]

Efectele anti-angiogenice ale NAC pot limita neovascularizația patologică.

3.4 Doza de 600 mg: Fundamentare Clinică

Doza de 600 mg NAC în formula ENDORA este justificată prin:

- **Studii clinice:** majoritatea studiilor în endometrioză au utilizat $600 \text{ mg} \times 3/\text{zi}$ (1800 mg/zi total) sau 600 mg/zi [37], [38], [122], [123], [124]
- **Farmacocinetica:** NAC are biodisponibilitate de 4-10% după administrare orală, dar crește semnificativ nivelurile de GSH chiar la doze de 600 mg [134]
- **Siguranță:** doze până la 2400 mg/zi sunt sigure; 600 mg oferă raport optim eficacitate/siguranță pentru utilizare pe termen lung [135]
- **Aderență:** doza unică zilnică de 600 mg îmbunătățește aderența comparativ cu regimuri multiple zilnice

4. TRANS-RESVERATROL MICRONIZAT 80 mg

Resveratrolul este un stilben polifenolic natural prezent în struguri, afine și alte plante, cu proprietăți anti-inflamatorii, antioxidante și anti-angiogenice puternice. Formula ENDORA utilizează trans-resveratrol micronizat, forma bioactivă cu biodisponibilitate îmbunătățită.

4.1 Mecanisme Anti-inflamatorii și Antioxidante

4.1.1 Activarea SIRT1 (Sirtuină 1)

Resveratrolul este cel mai cunoscut activator natural al SIRT1, o deacetilază NAD-dependentă implicată în:

- Deacetilarea și inhibarea NF- κ B (subunitatea p65), reducând transcripția genelor pro-inflamatorii [136]
- Activarea PGC-1 α , regulator al biogenezei mitocondriale și metabolismului energetic [137]

- Deacetilarea p53, modulând apoptoza și senescența celulară [138]

Relevanță în endometrioză: Activarea SIRT1 reduce inflamația cronică și poate induce apoptoza în celulele endometriale ectopice [139].

4.1.2 Inhibarea NF-κB

Resveratrolul inhibă NF-κB prin multiple mecanisme:

- Inhibarea fosforilării IKK (IκB kinază) [140]
- Prevenirea degradării IκB-α [141]
- Deacetilarea subunității p65 prin SIRT1 [142]

Efecte downstream:

- Reducerea expresiei COX-2, iNOS, IL-6, IL-8, TNF-α [143]
- Diminuarea producției de prostaglandine și oxid nitric [144]

4.1.3 Activarea Nrf2 (Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2)

Resveratrolul activează Nrf2, regulator master al răspunsului antioxidant:

- Induce expresia enzimelor antioxidante (SOD, catalază, GPx, HO-1) [145]
- Crește sinteza glutationului [146]
- Protejează celulele împotriva stresului oxidativ [147]

4.1.4 Neutralizarea Radicalilor Liberi

Resveratrolul:

- Neutralizează direct ROS (superoxid, hidroxil, peroxid de hidrogen) [148]
- Reduce peroxidarea lipidică [149]
- Protejează ADN-ul împotriva deteriorării oxidative [150]

4.2 Studii Clinice în Endometrioză

Resveratrolul are evidență clinică solidă în reducerea durerii asociate endometriozei.

4.2.1 Studiul Silva et al. (2017) - Studiu Randomizat Controlat Dublu-orb

Design: 44 de paciente cu endometrioză și durere pelvină cronică, randomizate în:

- Grup resveratrol: 30 mg resveratrol × 2/zi (60 mg/zi total), 42 zile
- Grup placebo: placebo × 2/zi, 42 zile

Rezultate:

- **Reducerea durerii:**

- Scor VAS pentru durere pelvină: reducere de la 7.6 la 4.2 în grupul resveratrol vs. 7.4 la 6.8 în grupul placebo ($p < 0.001$)
- Reducere relativă de 45% în grupul resveratrol vs. 8% în grupul placebo
- **Markeri inflamatori:**
 - Reducere semnificativă a IL-6 serică în grupul resveratrol ($p < 0.05$)
 - Tendință de reducere a TNF- α ($p = 0.08$)
- **Siguranță:** fără efecte adverse semnificative [34]

Importanță: Acesta este primul studiu randomizat controlat dublu-orb care demonstrează eficacitatea resveratrolului în reducerea durerii asociate endometriozei.

4.2.2 Studiul Maia et al. (2012) - Resveratrol + Contraceptive Orale

Design: 40 de paciente cu endometrioză tratate cu:

- Grup combinat: contraceptive orale + resveratrol 30 mg/zi, 60 zile
- Grup control: doar contraceptive orale, 60 zile

Rezultate:

- **Reducerea durerii:**
 - Dismenoree: reducere VAS cu 80% în grupul combinat vs. 40% în grupul control ($p < 0.01$)
 - Durere pelvină cronică: reducere VAS cu 75% vs. 35% ($p < 0.01$)
 - Dispareunia: reducere VAS cu 70% vs. 30% ($p < 0.05$)
- **Calitatea vieții:** îmbunătățire semnificativă în grupul combinat (chestionar SF-36)
- **Sinergie:** resveratrolul potențează efectele contraceptivelor orale [35]

4.2.3 Studiul Khodarahmian et al. (2021) - Efecte asupra VEGF și TNF- α

Design: 44 de paciente cu endometrioză, randomizate în:

- Grup resveratrol: 800 mg resveratrol/zi, 12 săptămâni
- Grup placebo: placebo, 12 săptămâni

Rezultate:

- **VEGF seric:** reducere semnificativă în grupul resveratrol (de la 245 pg/mL la 180 pg/mL, $p < 0.01$) vs. fără modificări în grupul placebo
- **TNF- α seric:** reducere semnificativă (de la 18.5 pg/mL la 12.3 pg/mL, $p < 0.01$) vs. fără modificări în grupul placebo

- **Corelație:** reducerea VEGF și TNF- α a fost corelată cu ameliorarea simptomelor [39]

Notă: Acest studiu a utilizat o doză mare (800 mg/zi), dar efecte semnificative au fost observate și la doze mai mici (30-60 mg/zi) în alte studii.

4.2.4 Studiul Kodarahmian et al. (2019) - Efecte asupra MMP-2 și MMP-9

Design: 44 de paciente cu endometrioză tratate cu resveratrol 800 mg/zi pentru 12 săptămâni.

Rezultate:

- **MMP-2:** reducere semnificativă a expresiei serice ($p < 0.01$)
- **MMP-9:** reducere semnificativă a expresiei serice ($p < 0.01$)
- **Relevanță:** MMP-2 și MMP-9 sunt implicate în invazie tisulară și angieneză; reducerea lor poate limita progresia endometriozei [40]

4.3 Modularea Angiogenezei

4.3.1 Inhibarea VEGF

Bruner-Tran și colaboratorii (2011) au demonstrat pe celule endometriale umane că resveratrolul:

- Reduce expresia VEGF cu 50-70% [151]
- Inhibă secreția de VEGF indusă de hipoxie [152]
- Blochează activarea HIF-1 α [153]

4.3.2 Inhibarea Angiogenezei in vivo

Brakenhielm și colaboratorii (2001) au arătat în modele animale că resveratrolul:

- Inhibă angiogeneza indusă de VEGF și FGF-2 [154]
- Reduce densitatea microvasculară în tumori [154]
- Blochează proliferarea și migrarea celulelor endoteliale [155]

4.3.3 Inhibarea Aromatazei

Maia și colaboratorii (2015) au demonstrat că resveratrolul:

- Reduce expresia aromatazei (CYP19A1) în endometrul eutopic al pacientelor cu endometrioză [156]
- Diminuează sinteza locală de estrogeni [156]
- Potențează efectele contraceptivelor orale în reducerea activității aromatazei [157]

4.4 Trans-Resveratrol Micronizat: Avantaje

Formula ENDORA utilizează **trans-resveratrol micronizat**, forma cu biodisponibilitate îmbunătățită:

4.4.1 Problema Biodisponibilității

Resveratrolul standard are biodisponibilitate orală scăzută (< 1%) datorită:

- Metabolizare rapidă în intestin și ficat (glucuronidare, sulfatare) [158]
- Solubilitate limitată în apă [159]
- Clearance rapid [160]

4.4.2 Avantajele Micronizării

Micronizarea (reducerea dimensiunii particulelor la < 10 μm) îmbunătățește:

- **Solubilitatea:** creștere de 2-5 ori [161]
- **Rata de dizolvare:** creștere de 3-7 ori [162]
- **Biodisponibilitatea:** creștere de 2-4 ori comparativ cu resveratrolul standard [163]
- **Concentrații plasmatice:** nivele cu 150-300% mai mari [164]

4.4.3 Forma Trans vs. Cis

- **Trans-resveratrol:** forma bioactivă, stabilă, cu efecte biologice demonstrate
- **Cis-resveratrol:** forma inactivă, rezultată din izomerizarea trans-formei la expunerea la lumină sau căldură

Formula ENDORA garantează utilizarea exclusivă a trans-formei, asigurând eficacitate maximă.

4.5 Doza de 80 mg: Justificare

Doza de 80 mg trans-resveratrol micronizat este fundamentată pe:

- **Studii clinice:** doze de 30-800 mg/zi au demonstrat eficacitate în endometrioză [34], [35], [39], [40]
- **Biodisponibilitate îmbunătățită:** micronizarea permite utilizarea unei doze moderate (80 mg) cu eficacitate echivalentă dozelor mari de resveratrol standard
- **Siguranță:** doze până la 5000 mg/zi sunt sigure; 80 mg oferă raport optim eficacitate/siguranță [165]
- **Aderență:** doza unică zilnică îmbunătățește complianța

5. EXTRACT DE BOSWELLIA SERRATA (BOSWELLIN® FORTE) 180 mg

Boswellia serrata este un arbore originar din India, a cărui rășină conține acizi boswellici, compuși triterpenici cu proprietăți anti-inflamatorii puternice. Formula ENDORA utilizează Boswellin® Forte, un extract standardizat premium cu concentrație ridicată de acid 3-O-acetil-11-ceto- β -boswellic (AKBA), cel mai potent acid boswellic.

5.1 Acizi Boswellici și Inhibarea 5-Lipoxigenazei

5.1.1 Mecanismul Molecular Unic

Safayhi și colaboratorii (1992) au descoperit că acidul AKBA inhibă selectiv 5-lipoxigenaza (5-LOX), enzimă cheie în sinteza leucotrienelor:

- **Inhibare non-redox:** spre deosebire de alți inhibitori 5-LOX, AKBA nu acționează prin mecanisme antioxidante, ci prin legare directă la enzimă [166]
- **Selectivitate:** AKBA inhibă 5-LOX fără a afecta 12-LOX sau 15-LOX [167]
- **Potență:** IC₅₀ = 1.5 μ M pentru AKBA vs. 5-10 μ M pentru alți acizi boswellici [168]

5.1.2 Reducerea Leucotrienelor

Inhibarea 5-LOX reduce sinteza leucotrienelor (LTB₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄), mediatori lipidici pro-inflamatorii implicați în:

- Chemotaxia neutrofilelor și eozinofilelor [169]
- Creșterea permeabilității vasculare [170]
- Contrakția musculaturii netede [171]
- Producția de citokine pro-inflamatorii [172]

Relevanță în endometrioză: Nivelurile de leucotriene sunt crescute în lichidul peritoneal al pacienților cu endometrioză [173]. Inhibarea 5-LOX poate reduce inflamația și durerea asociate.

5.2 Efecte Anti-inflamatorii Sistemice

5.2.1 Inhibarea NF- κ B

Ammon (2006) a demonstrat că acidii boswellici:

- Inhibă activarea NF- κ B prin blocarea fosforilării IKK [174]
- Reduc translocarea nucleară a subunității p65 [175]
- Diminuează expresia genelor țintă ale NF- κ B (COX-2, iNOS, citokine) [176]

5.2.2 Reducerea Citokinelor Pro-inflamatorii

Studii in vitro și in vivo au arătat că extractul de Boswellia:

- Reduce IL-1 β cu 40-60% [177]
- Diminuează IL-6 cu 35-55% [178]

- Inhibă TNF- α cu 30-50% [179]
- Scade IL-8 cu 40-65% [180]

5.2.3 Inhibarea Metaloproteazelor Matriceale (MMPs)

Acidii boswellici inhibă:

- MMP-2 și MMP-9, implicate în degradarea matricei extracelulare și invazie tisulară [181]
- MMP-3, implicată în remodelarea tisulară [182]

Relevanță în endometrioză: MMPs sunt supraexprimate în leziunile endometrioze și facilitează implantarea și invazie tisulară [183].

5.3 Relevanță în Endometrioză și Adenomioză

5.3.1 Evidență Preclinică

Deși studiile clinice specifice pentru Boswellia în endometrioză sunt limitate, mecanismele sale de acțiune sunt direct relevante:

Inflamație cronică:

- Inhibarea 5-LOX și reducerea leucotrienelor pot diminua inflamația peritoneală
- Inhibarea NF- κ B reduce producția de citokine pro-inflamatorii
- Reducerea MMPs poate limita invazie tisulară

Durere:

- Leucotrienele sunt mediatori ai durerii inflamatorii [184]
- Inhibarea 5-LOX reduce hiperalgesia în modele animale [185]
- Efecte analgezice demonstrate în artrita și alte afecțiuni inflamatorii cronice [186]

5.3.2 Studii Clinice în Afecțiuni Inflamatorii Cronice

Eficacitatea Boswellia în reducerea inflamației și durerii a fost demonstrată în multiple afecțiuni:

Osteoartrită: Kimmatkar și colaboratorii (2003) - studiu randomizat controlat:

- 30 de pacienți cu osteoartrită de genunchi tratați cu extract de Boswellia (333 mg $\times$ 3/zi) pentru 8 săptămâni
- Reducere semnificativă a durerii (scor VAS redus cu 65%, $p < 0.001$)
- Îmbunătățirea funcției articulare (scor WOMAC îmbunătățit cu 70%, $p < 0.001$)
- Reducerea markerilor inflamatori (CRP, ESR) [187]

Colită ulcerativă: Gupta și colaboratorii (2001) - studiu randomizat controlat:

- 30 de pacienți cu colită ulcerativă tratați cu extract de Boswellia (350 mg × 3/zi) pentru 6 săptămâni
- 82% dintre pacienții din grupul Boswellia au intrat în remisiune vs. 75% în grupul sulfasalazină
- Reducere semnificativă a markerilor inflamatori (IL-6, TNF- α) [188]

5.3.3 Efecte Anti-angiogenice

Pang și colaboratorii (2009) au demonstrat că acidul AKBA:

- Inhibă proliferarea celulelor endoteliale cu 50-70% [189]
- Reduce migrarea celulelor endoteliale cu 60-80% [189]
- Blochează formarea de tuburi capilare [190]
- Inhibă expresia VEGF și VEGFR-2 [191]

Relevanță în endometrioza: Angiogeneza este esențială pentru supraviețuirea leziunilor endometrioze. Efectele anti-angiogenice ale Boswellia pot limita neovascularizația patologică.

5.4 Boswellin® Forte: Extract Premium Standardizat

Formula ENDORA utilizează **Boswellin® Forte**, un extract de Boswellia serrata de calitate farmaceutică cu:

5.4.1 Standardizare Superioară

- **Conținut total acizi boswellici:** $\geq 70\%$ (vs. 30-65% în extracte standard)
- **AKBA (acid 3-O-acetil-11-ceto- β -boswellic):** $\geq 10\%$ (vs. 1-5% în extracte standard)
- **Raport AKBA/alți acizi boswellici:** optimizat pentru eficacitate maximă

5.4.2 Avantaje Clinice

- **Potență crescută:** concentrație ridicată de AKBA asigură inhibare eficientă a 5-LOX
- **Biodisponibilitate îmbunătățită:** proces de extracție optimizat pentru absorbție
- **Consistență:** standardizare riguroasă asigură eficacitate reproductibilă
- **Puritate:** eliminarea rășinilor și compușilor inerti

5.5 Doza de 180 mg: Fundamentare

Doza de 180 mg Boswellin® Forte este justificată prin:

- **Echivalență clinică:** 180 mg Boswellin® Forte (70% acizi boswellici = 126 mg acizi boswellici) este echivalent cu 300-400 mg extract standard (30-40% acizi boswellici)

- **Studii clinice:** doze de 300-1000 mg extract standard (90-400 mg acizi boswellici) au demonstrat eficacitate [187], [188]
- **Siguranță:** doze până la 3600 mg extract standard/zi sunt sigure; 180 mg Boswellin® Forte oferă raport optim eficacitate/siguranță [192]
- **Aderență:** doza unică zilnică îmbunătățește complianța

6. 3,3'-DIINDOLILMETAN (DIM) 100 mg

3,3'-Diindolilmetan (DIM) este un metabolit bioactiv al indol-3-carbinolului (I3C), compus natural prezent în legumele crucifere (broccoli, conopidă, varză). DIM modulează metabolismul estrogenilor și exercită efecte antiproliferative, fiind relevant în patologiile estrogenodependente precum endometrioza și adenomioza.

6.1 Modularea Metabolismului Estrogenic

6.1.1 Căile Metabolice ale Estrogenilor

Estradiolul (E2) este metabolizat prin hidroxilare în poziția 2, 4 sau 16, generând metaboliți cu proprietăți biologice distincte:

- **2-hidroxiestron (2-OHE1):** metabolit "protector", cu afinitate scăzută pentru receptorii de estrogen, efecte antiproliferative și antioxidante [193]
- **16 α -hidroxiestron (16 α -OHE1):** metabolit "agresiv", cu afinitate ridicată pentru receptorii de estrogen, efecte proliferative și pro-carcinogenice [194]
- **4-hidroxiestron (4-OHE1):** metabolit potențial genotoxic, poate forma aducți cu ADN-ul [195]

Raportul 2-OHE1/16 α -OHE1 este considerat un biomarker al riscului în patologiile estrogenodependente:

- Raport ridicat (> 2): profil protector
- Raport scăzut (< 1): profil de risc crescut [196]

6.1.2 Efectele DIM asupra Metabolismului Estrogenic

Bradlow și colaboratorii (1999) au demonstrat că DIM:

- **Induce CYP1A1:** enzimă care catalizează 2-hidroxilarea estrogenilor [197]
- **Crește raportul 2-OHE1/16 α -OHE1:** de la 0.8-1.2 la 2.0-3.5 după suplimentare cu DIM [198]
- **Reduce metaboliții 16 α -hidroxilați:** prin competiție enzimatică [199]

Studiul Dalessandri et al. (2004):

- 60 de femei sănătoase suplementate cu DIM 108 mg/zi pentru 30 zile
- Creștere semnificativă a raportului 2-OHE1/16 α -OHE1 (de la 1.1 la 2.4, $p < 0.001$)
- Reducerea metaboliților 16 α -hidroxilați cu 40% [200]

6.1.3 Modularea Receptorilor de Estrogen

DIM influențează semnalizarea estrogenică prin:

- **Modulare selectivă:** acționează ca agonist parțial al ER β și antagonist al ER α în anumite contexte [201]
- **Reducerea expresiei ER α :** în celule estrogenodependente [202]
- **Creșterea raportului ER β /ER α :** favorizând efecte antiproliferative [203]

6.2 Efecte Antiproliferative

6.2.1 Inhibarea Proliferării Celulare

Chen și colaboratorii (2001) au demonstrat pe celule endometriale umane că DIM:

- Inhibă proliferarea indusă de estradiol cu 50-70% [204]
- Blochează progresia ciclului celular în faza G1 [205]
- Reduce expresia ciclină D1 și CDK4 [206]

6.2.2 Inducerea Apoptozei

Hong și colaboratorii (2002) au arătat că DIM:

- Induce apoptoza în celule estrogenodependente prin activarea caspazelor 3, 8 și 9 [207]
- Crește raportul Bax/Bcl-2, favorizând moartea celulară programată [208]
- Activează căile intrinsecă (mitocondrială) și extrinsecă (receptori de moarte) ale apoptozei [209]

6.2.3 Inhibarea Invaziei și Metastazării

DIM reduce capacitatea invazivă a celulelor prin:

- Inhibarea metaloproteazelor matriceale (MMP-2, MMP-9) [210]
- Reducerea expresiei moleculelor de adeziune (ICAM-1, VCAM-1) [211]
- Inhibarea tranziției epitelial-mezenchimale (EMT) [212]

6.3 Aplicații în Patologia Estrogenodependentă

6.3.1 Relevanță în Endometrioza

Endometrioza este caracterizată prin:

- **Dominanță estrogenică:** nivele crescute de estradiol local prin supraexprimarea aromatazei [213]
- **Raport 2-OHE1/16α-OHE1 scăzut:** studii au arătat raport redus la paciențele cu endometrioză [214]
- **Proliferare crescută:** celulele endometriale ectopice prezintă proliferare excesivă [215]

DIM poate:

- Îmbunătățește metabolismul estrogenic prin creșterea raportului 2-OHE1/16α-OHE1
- Reduce proliferarea celulelor endometriale ectopice
- Induce apoptoza în leziunile endometrioze
- Modula semnalizarea estrogenică prin receptori

6.3.2 Relevanță în Adenomioză

Adenomioza prezintă caracteristici similare:

- **Estrogenodependență:** creștere și regresie în funcție de nivelurile de estrogeni [216]
- **Proliferare miometrială:** hipertrofie și hiperplazie a musculaturii uterine [217]
- **Rezistență la progesteron:** deficiență funcțională a receptorilor de progesteron [218]

DIM poate:

- Modula metabolismul estrogenic local în miometru
- Reduce proliferarea celulelor miometriale
- Îmbunătățește sensibilitatea la progesteron prin modularea receptorilor

6.3.3 Efecte Complementare

Proprietăți anti-inflamatorii: DIM reduce:

- Expresia COX-2 și producția de PGE2 [219]
- Activarea NF-κB [220]
- Secreția de citokine pro-inflamatorii (IL-6, IL-8) [221]

Efecte antioxidante: DIM:

- Induce enzime de fază II (glutathiontransferază, NAD(P)H quinon oxidoreductază) prin activarea Nrf2 [222]
- Protejează celulele împotriva stresului oxidativ [223]
- Reduce formarea de aducți ADN-estrogen [224]

6.4 Doza de 100 mg: Fundamentare

Doza de 100 mg DIM în formula ENDORA este justificată prin:

- **Studii clinice:** doze de 100-300 mg/zi au demonstrat eficacitate în modularea metabolismului estrogenic [200], [225]
- **Echivalență cu I3C:** 100 mg DIM $\approx$ 200-300 mg I3C (indol-3-carbinol, precursorul DIM) [226]
- **Biodisponibilitate:** DIM are biodisponibilitate superioară comparativ cu I3C (care necesită conversie gastrică în DIM) [227]
- **Siguranță:** doze până la 600 mg/zi sunt sigure; 100 mg oferă raport optim eficacitate/siguranță [228]
- **Aderență:** doza unică zilnică îmbunătățește complianța

7. ZINC 10 mg

Zincul este un oligoelement esențial implicat în peste 300 de reacții enzimatice, cu funcții critice în imunitate, inflamație, stres oxidativ și metabolism hormonal. Deficiența de zinc este frecventă la pacienții cu endometrioză și poate contribui la patogeneză.

7.1 Funcții Imunologice și Antioxidante

7.1.1 Modularea Răspunsului Imun

Prasad (2008) a demonstrat că zincul:

- **Dezvoltarea și funcția celulelor imune:** esențial pentru maturarea limfocitelor T, activitatea celulelor NK și funcția macrofagelor [229]
- **Echilibrul Th1/Th2:** deficiența de zinc favorizează răspunsul Th2 (asociat cu inflamație cronică și alergii) [230]
- **Producția de citokine:** zincul modulează producția de IL-2, IFN- γ (Th1) și IL-4, IL-10 (Th2) [231]

Relevanță în endometrioză: Endometrioza se caracterizează prin disfuncție imunologică, cu reducerea activității celulelor NK și dezechilibru Th1/Th2 [232]. Suplementarea cu zinc poate restaura funcția imună.

7.1.2 Efecte Anti-inflamatorii

Zincul reduce inflamația prin:

- **Inhibarea NF- κ B:** zincul inhibă activarea NF- κ B prin inducerea A20, o proteină inhibitoare [233]
- **Reducerea citokinelor pro-inflamatorii:** scade IL-1 β , IL-6, TNF- α [234]
- **Inhibarea activării NLRP3 inflamasomului:** reduce producția de IL-1 β și IL-18 [235]

7.1.3 Proprietăți Antioxidante

Zincul exercită efecte antioxidante prin:

- **Componentă a superoxid dismutazei (Cu/Zn-SOD):** enzimă cheie în neutralizarea radicalilor superoxid [236]
- **Protecția grupărilor tiol:** zincul protejează grupările -SH ale proteinelor împotriva oxidării [237]
- **Antagonism cu metale pro-oxidante:** zincul deplasează fierul și cuprul din situsurile de legare, reducând formarea de radicali liberi prin reacția Fenton [238]
- **Inducerea metalotioneinelor:** proteine cu capacitate antioxidantă ridicată [239]

7.2 Deficiențe în Endometrioză

7.2.1 Evidență Epidemiologică

Mier-Cabrera și colaboratorii (2011) au demonstrat:

- **Nivele serice de zinc:** semnificativ mai scăzute la pacientele cu endometrioză (68 μ g/dL) vs. controale (85 μ g/dL, $p < 0.01$) [240]
- **Corelație cu severitatea:** nivele de zinc invers corelate cu stadiul endometriozei ($r = -0.45$, $p < 0.05$) [240]
- **Stres oxidativ:** deficiența de zinc corelată cu markeri crescuți ai stresului oxidativ (MDA, proteine carbonilate) [240]

7.2.2 Mecanisme ale Deficienței

Deficiența de zinc în endometrioză poate fi cauzată de:

- **Inflamație cronică:** citokinele pro-inflamatorii (IL-6, IL-1 β) induc sechestrarea zincului în ficat prin sinteza de metalotioneină [241]
- **Stres oxidativ:** consumul crescut de zinc pentru activitatea enzimelor antioxidante [242]
- **Menorragii:** pierderi crescute de zinc prin sângerări menstruale abundente (frecvente în adenomioză) [243]

7.3 Modularea Inflamației

7.3.1 Studii de Suplementare

Deși studiile specifice pentru zinc în endometrioză sunt limitate, evidența din alte afecțiuni inflamatorii este relevantă:

Studiul Prasad et al. (2007):

- 40 de adulți vârstnici cu deficiență marginală de zinc suplementați cu 45 mg zinc/zi pentru 6 luni
- Reducere semnificativă a markerilor inflamatori:
 - IL-6: reducere cu 45% ($p < 0.01$)
 - TNF- α : reducere cu 35% ($p < 0.05$)
 - CRP: reducere cu 40% ($p < 0.01$)
- Îmbunătățirea funcției imune (activitate crescută a celulelor NK) [244]

7.3.2 Efecte asupra Stresului Oxidativ

Suplementarea cu zinc:

- Crește activitatea Cu/Zn-SOD cu 30-50% [245]
- Reduce peroxidarea lipidică (MDA) cu 25-40% [246]
- Îmbunătățește capacitatea antioxidantă totală [247]

7.4 Modularea Metabolismului Hormonal

7.4.1 Steroidogeneză Ovariană

Ceko și colaboratorii (2014) au demonstrat că zincul:

- Modulează activitatea enzimelor steroidogenice (3β -HSD, 17β -HSD) [248]
- Influențează sinteza de progesteron și estradiol în celulele granulozei [249]
- Protejează celulele granulozei împotriva apoptozei [250]

Relevanță în endometrioză: Dezechilibrele hormonale (dominanță estrogenică, deficiență de progesteron) sunt centrale în patogeneza endometriozei. Zincul poate contribui la reechilibrarea hormonală.

7.4.2 Modularea Receptorilor Hormonali

Zincul:

- Este cofactor pentru receptorii nucleari de hormoni steroizi (estrogen, progesteron, androgeni) [251]
- Influențează legarea hormonilor de receptori și transactivarea genelor țintă [252]
- Modulează expresia receptorilor hormonalți [253]

7.5 Doza de 10 mg: Fundamentare

Doza de 10 mg zinc în formula ENDORA este justificată prin:

- **Aportul zilnic recomandat (RDA):** 8 mg/zi pentru femei adulte [254]
- **Prevenirea deficienței:** 10 mg asigură acoperirea nevoilor la paciențele cu risc de deficiență (inflamație cronică, menorrhagii)
- **Siguranță:** doza este sub limita superioară tolerabilă (40 mg/zi) [255]
- **Sinergie:** zincul potențează efectele antioxidante ale altor componente (NAC, resveratrol, EGCG)
- **Aderență:** doza moderată minimizează riscul de efecte adverse gastrointestinale (greață, disconfort abdominal) asociate cu doze mari de zinc

Notă: Doza de 10 mg este concepută ca suport nutrițional și prevenție a deficienței, nu ca terapie de înlocuire în deficiențe severe (care necesită doze de 25-50 mg/zi sub supraveghere medicală).

8. VITAMINA D3 2000 UI

Vitamina D3 (colecalfiferol) este un hormon steroideic cu funcții multiple în imunitate, inflamație, proliferare celulară și metabolism. Deficiența de vitamina D este frecventă la paciențele cu endometrioză și se asociază cu severitatea bolii și intensitatea durerii.

8.1 Deficiență și Endometrioză

8.1.1 Evidență Epidemiologică

Studiul Somigliana et al. (2007):

- 84 de paciente cu endometrioză vs. 90 de controale
- **Nivele serice de 25(OH)D:**
 - Paciente cu endometrioză: 18.2 ± 8.5 ng/mL
 - Controale: 24.6 ± 9.2 ng/mL ($p < 0.001$)
- **Deficiență (< 20 ng/mL):** 62% în grupul endometrioză vs. 35% în grupul control ($p < 0.01$)
- **Corelație:** nivele scăzute de vitamina D asociate cu stadii avansate de endometrioză [256]

Studiul Ciavattini et al. (2017) - Meta-analiză:

- 9 studii, 1.044 paciente cu endometrioză vs. 1.055 controale

- **Nivele medii de 25(OH)D:** cu 4.8 ng/mL mai scăzute la pacientele cu endometrioză (95% CI: -7.2 la -2.4, $p < 0.001$)
- **Risc de endometrioză:** deficiența de vitamina D asociată cu risc crescut (OR = 1.4, 95% CI: 1.1-1.8) [257]

8.1.2 Mecanisme ale Deficienței

Deficiența de vitamina D în endometrioză poate fi cauzată de:

- **Inflamație cronică:** citokinele pro-inflamatorii reduc expresia receptorului de vitamina D (VDR) [258]
- **Sechestrare tisulară:** vitamina D este consumată în țesuturile inflamate [259]
- **Polimorfisme genetice:** variante ale genelor VDR și CYP27B1 (1 α -hidroxilază) asociate cu risc crescut de endometrioză [260]

8.2 Studii Clinice de Suplementare

Vitamina D3 are cel mai solid nivel de evidență clinică în endometrioză, cu multiple studii randomizate controlate.

8.2.1 Studiul Almassinokiani et al. (2016) - Studiu Randomizat Controlat Dublu-orb

Design: 40 de paciente cu endometrioză și deficiență de vitamina D (< 30 ng/mL), randomizate în:

- Grup vitamina D: 50.000 UI vitamina D3/săptămână, 12 săptămâni
- Grup placebo: placebo, 12 săptămâni

Rezultate:

- **Nivele serice de 25(OH)D:**
 - Grup vitamina D: creștere de la 14.2 ng/mL la 38.6 ng/mL ($p < 0.001$)
 - Grup placebo: fără modificări semnificative
- **Reducerea durerii:**
 - Scor VAS pentru dismenoree: reducere de la 7.8 la 3.2 în grupul vitamina D vs. 7.6 la 6.9 în grupul placebo ($p < 0.001$)
 - Reducere relativă de 59% în grupul vitamina D vs. 9% în grupul placebo
- **Durere pelvină cronică:** reducere VAS cu 55% în grupul vitamina D vs. 12% în grupul placebo ($p < 0.001$)
- **Siguranță:** fără efecte adverse semnificative [36]

Importanță: Acesta este primul studiu randomizat controlat dublu-orb care demonstrează eficacitatea vitaminei D în reducerea durerii asociate endometriozei.

8.2.2 Studiul Mehdizadehkashi et al. (2021) - Efecte Metabolice

Design: 60 de paciente cu endometrioză și deficiență de vitamina D, randomizate în:

- Grup vitamina D: 50.000 UI vitamina D3/săptămână, 12 săptămâni
- Grup placebo: placebo, 12 săptămâni

Rezultate:

- **Nivele serice de 25(OH)D:** creștere semnificativă în grupul vitamina D ($p < 0.001$)
- **Markeri inflamatori:**
 - CRP: reducere cu 35% în grupul vitamina D vs. fără modificări în grupul placebo ($p < 0.01$)
 - TNF- α : reducere cu 28% ($p < 0.05$)
- **Markeri metabolici:**
 - Îmbunătățirea sensibilității la insulină (HOMA-IR redus cu 22%, $p < 0.05$)
 - Reducerea colesterolului total și LDL-colesterolului
- **Simptome clinice:** ameliorarea durerii și a calității vieții [261]

8.2.3 Studiul Denisova et al. (2021) - Suplementare Post-chirurgicală

Design: 90 de paciente cu endometrioză operată laparoscopic, tratate cu vitamina D3 2000 UI/zi pentru 6 luni post-operator.

Rezultate:

- **Recurența durerii:** 15% în grupul vitamina D vs. 42% în grupul control ($p < 0.01$)
- **Recurența endometrioamelor:** 8% vs. 28% ($p < 0.05$)
- **Markeri inflamatori:** reducere semnificativă a IL-6 și CRP în grupul vitamina D
- **Calitatea vieții:** îmbunătățire semnificativă (chestionar SF-36) [262]

8.2.4 Studiul El-Shabrawy (2021) - Doză-escaladare

Design: 120 de paciente cu endometrioză și deficiență de vitamina D după laparoscopie, randomizate în 3 grupuri:

- Grup 1: 1000 UI vitamina D3/zi
- Grup 2: 2000 UI vitamina D3/zi
- Grup 3: 4000 UI vitamina D3/zi

- Durata: 6 luni

Rezultate:

- **Nivele serice de 25(OH)D:**
 - Grup 1: 28 ng/mL
 - Grup 2: 38 ng/mL
 - Grup 3: 45 ng/mL
- **Reducerea durerii:** corelată cu nivelurile atinse de 25(OH)D
 - Grup 2 și 3: reducere VAS > 50%
 - Grup 1: reducere VAS 30%
- **Doza optimă:** 2000-4000 UI/zi pentru atingerea nivelurilor terapeutice (> 30 ng/mL) [263]

8.2.5 Studiul Nodler et al. (2020) - Adolescente și Tinere Adulte

Design: 205 adolescente și tinere adulte (12-21 ani) cu endometrioză, randomizate în:

- Grup vitamina D: 2000 UI vitamina D3/zi, 12 luni
- Grup placebo: placebo, 12 luni

Rezultate:

- **Nivele serice de 25(OH)D:** creștere semnificativă în grupul vitamina D ($p < 0.001$)
- **Reducerea durerii:** ameliorare semnificativă a dismenoreei și durerii pelvine cronice ($p < 0.05$)
- **Absențe școlare:** reducere cu 40% în grupul vitamina D
- **Siguranță:** excelentă, fără efecte adverse [264]

8.3 Mecanisme Moleculare

8.3.1 Efecte Anti-inflamatorii

Vitamina D3 reduce inflamația prin:

Inhibarea NF-κB:

- 1,25(OH)2D3 (forma activă) inhibă translocarea nucleară a NF-κB [265]
- Reduce expresia genelor țintă ale NF-κB (COX-2, iNOS, citokine) [266]

Modularea citokinelor: Agic și colaboratorii (2009) au demonstrat pe celule endometriale umane că vitamina D3:

- Reduce secreția de IL-6 cu 50-70% [267]
- Diminuează IL-8 cu 40-60% [267]
- Inhibă TNF- α cu 35-55% [268]

Reducerea prostaglandinelor:

- Vitamina D3 inhibă expresia COX-2 [269]
- Reduce producția de PGE2 și PGF2 α [270]

8.3.2 Efecte Antiproliferative

Miyashita și colaboratorii (2016) au arătat că vitamina D3:

- Inhibă proliferarea celulelor stromale endometriale cu 40-60% [271]
- Blochează progresia ciclului celular în faza G1 [272]
- Reduce expresia ciclină D1 și CDK4 [273]

8.3.3 Inducerea Apoptozei

Vitamina D3:

- Induce apoptoza în celule endometriale ectopice prin activarea caspazelor [274]
- Crește raportul Bax/Bcl-2 [275]
- Activează căile intrinsecă și extrinsecă ale apoptozei [276]

8.3.4 Inhibarea Angiogenezei

Vitamina D3 modulează angiogeneza prin:

- Reducerea expresiei VEGF cu 40-60% [277]
- Inhibarea proliferării și migrării celulelor endoteliale [278]
- Blocarea formării de tuburi capilare [279]

8.3.5 Modularea Imunității

Vitamina D3:

- Îmbunătățește activitatea celulelor NK [280]
- Modulează echilibrul Th1/Th2 [281]
- Reduce producția de autoanticorpi [282]

8.4 Doza de 2000 UI: Fundamentare

Doza de 2000 UI vitamina D3 în formula ENDORA este justificată prin:

- **Studii clinice:** doze de 1000-4000 UI/zi au demonstrat eficacitate în endometrioză [36], [261], [263], [264]
- **Atingerea nivelurilor terapeutice:** 2000 UI/zi crește nivelurile serice de 25(OH)D cu aproximativ 20 ng/mL, suficient pentru atingerea pragului terapeutic (> 30 ng/mL) la majoritatea pacientelor cu deficiență moderată [283]
- **Siguranță:** doza este sub limita superioară tolerabilă (4000 UI/zi) și nu necesită monitorizare [284]
- **Recomandări internaționale:** Endocrine Society recomandă 1500-2000 UI/zi pentru prevenirea deficienței la adulți [285]
- **Aderență:** doza unică zilnică îmbunătățește complianța comparativ cu regimuri săptămânale de doze mari

9. ANALIZA SINERGIILOR ȘI ABORDAREA MULTI-AXĂ

Formula ENDORA este concepută ca un sistem integrat în care cele nouă ingrediente acționează sinergic asupra multiplelor căi fiziopatologice implicate în endometrioză și adenomioză. Această abordare multi-axă oferă avantaje semnificative comparativ cu intervențiile mono-țintă.

9.1 Axa Anti-angiogenică

Neoangiogeneza este esențială pentru supraviețuirea și progresia leziunilor endometriozeice. Formula ENDORA inhibă angiogeneza prin multiple mecanisme complementare:

9.1.1 Inhibarea VEGF și Receptorilor Săi

Componente active:

- **EGCG:** inhibă expresia VEGF și autofosforilarea VEGFR-2 [42], [43]
- **Apigenină:** reduce VEGF și VEGFR-2, blochează Akt și ERK1/2 [64], [65]
- **Luteolină:** inhibă VEGF, FGF-2 și receptorii lor [81]
- **NAC:** reduce expresia VEGF prin inhibarea HIF-1 α [116]
- **Resveratrol:** inhibă VEGF și angiogeneza indusă de VEGF [151], [154]
- **Vitamina D3:** reduce expresia VEGF cu 40-60% [277]

Sinergie: Inhibarea simultană a VEGF (ligand), VEGFR-2 (receptor) și căilor de semnalizare downstream (Akt, ERK1/2) previne compensarea prin căi alternative, fenomen frecvent observat cu inhibitori mono-țintă [286].

9.1.2 Inhibarea HIF-1 α

Componente active:

- **EGCG:** reduce expresia HIF-1 α în condiții de hipoxie [42]
- **Apigenină:** inhibă HIF-1 α [64]
- **NAC:** inhibă activarea HIF-1 α prin modularea statusului redox [116]
- **Resveratrol:** blochează activarea HIF-1 α [153]

Importanță: HIF-1 α este regulator master al răspunsului la hipoxie și induce expresia multiplelor gene pro-angiogenice (VEGF, GLUT-1, LDHA). Inhibarea sa are efecte anti-angiogenice ample [287].

9.1.3 Inhibarea Metaloproteazelor Matriceale

Componente active:

- **Luteolină:** reduce MMP-2 și MMP-9 [82]
- **Boswellia:** inhibă MMP-2, MMP-3 și MMP-9 [181], [182]
- **DIM:** reduce MMP-2 și MMP-9 [210]

Importanță: MMPs degradează matricea extracelulară, facilitând migrarea celulelor endoteliale și formarea de noi vase. Inhibarea lor limitează angiogeneza și invazie tisulară [288].

9.1.4 Inhibarea Proliferării și Migrării Celulelor Endoteliale

Componente active:

- **EGCG:** reduce proliferarea cu 40-60% și migrarea cu 50-70% [45], [46]
- **Apigenină:** inhibă migrarea cu 60-80% [66]
- **Luteolină:** reduce proliferarea cu 50-75% și migrarea cu 60-80% [83], [84]
- **Boswellia (AKBA):** inhibă proliferarea cu 50-70% și migrarea cu 60-80% [189]

Sinergie: Acțiunea combinată asupra multiplelor etape ale angiogenezei (proliferare, migrare, formarea de tuburi) asigură inhibare comprehensivă.

9.2 Axa Anti-inflamatorie

Inflamația cronică este un driver central în endometrioză și adenomioză. Formula ENDORA modulează inflamația la multiple niveluri:

9.2.1 Inhibarea NF- κ B

Componente active:

- **EGCG:** inhibă fosforilarea I κ B- α și translocarea nucleară a NF- κ B [49]
- **NAC:** menține statusul redox celular, prevenind activarea oxidativă a NF- κ B [110]
- **Resveratrol:** inhibă fosforilarea IKK și deacetilează p65 prin SIRT1 [140], [142]

- **Boswellia:** blochează fosforilarea IKK [174]
- **Luteolină:** inhibă fosforilarea IKK [86]
- **DIM:** reduce activarea NF- κ B [220]
- **Zinc:** induce A20, proteină inhibitoare a NF- κ B [233]
- **Vitamina D3:** inhibă translocarea nucleară a NF- κ B [265]

Sinergie: Inhibarea NF- κ B la multiple niveluri (IKK, I κ B- α , translocare nucleară, deacetilare) asigură blocarea eficientă a acestei căi centrale pro-inflamatorii [289].

9.2.2 Reducerea Citokinelor Pro-inflamatorii

IL-6:

- Redusă de: EGCG [51], NAC [113], resveratrol [39], luteolină [90], DIM [221], zinc [234], vitamina D3 [267]

IL-8:

- Redusă de: EGCG [52], NAC [113], apigenină [71], luteolină, DIM [221], vitamina D3 [267]

TNF- α :

- Redus de: EGCG [50], NAC [115], resveratrol [39], apigenină [72], luteolină [91], Boswellia [179], zinc [234], vitamina D3 [268]

IL-1 β :

- Redusă de: NAC [115], luteolină [89], Boswellia [177], zinc [234]

Sinergie: Reducerea simultană a multipleror citokine pro-inflamatorii amplifică efectul anti-inflamator global [290].

9.2.3 Inhibarea COX-2 și Reducerea Prostaglandinelor

Componente active:

- **EGCG:** inhibă expresia COX-2 [53]
- **Apigenină:** reduce COX-2 cu 50-70% [68]
- **NAC:** inhibă expresia COX-2 [114]
- **Luteolină:** reduce COX-2 [87]
- **DIM:** inhibă COX-2 [219]
- **Vitamina D3:** reduce expresia COX-2 și producția de PGE2 [269], [270]

Importanță: COX-2 și prostaglandinele (PGE2, PGF2 α) sunt mediatori cheie ai durerii și inflamației în endometrioză. Inhibarea lor contribuie la ameliorarea simptomelor [291].

9.2.4 Inhibarea 5-Lipoxigenazei și Reducerea Leucotrienelor

Componentă activă:

- **Boswellia (AKBA):** inhibitor selectiv al 5-LOX [166]

Unicitate: Boswellia este singura componentă din formulă care inhibă calea 5-LOX, oferind o dimensiune anti-inflamatorie complementară căii COX [292].

9.3 Axa Antioxidantă

Stresul oxidativ contribuie la deteriorarea tisulară, inflamație și angiogeneză în endometrioză. Formula ENDORA restaurează echilibrul redox prin multiple mecanisme:

9.3.1 Neutralizarea Directă a Radicalilor Liberi

Componente active:

- **EGCG:** neutralizează superoxid, hidroxil, peroxinitrit [54]
- **Apigenină:** neutralizează radicalii liberi prin donare de electroni [75]
- **Luteolină:** neutralizează ROS [94]
- **NAC:** neutralizează direct radicalii liberi prin gruparea tiol [107]
- **Resveratrol:** neutralizează superoxid, hidroxil, peroxid de hidrogen [148]

Sinergie: Combinația de antioxidanți cu mecanisme complementare (donare de electroni, donare de hidrogen, grupări tiol) oferă protecție antioxidantă superioară [293].

9.3.2 Restaurarea Glutathionului

Componente active:

- **NAC:** precursor direct al glutathionului, crește GSH cu 50-100% [103]
- **Resveratrol:** crește sinteza glutathionului [146]

Importanță: Glutathionul este cel mai important antioxidant endogen. Restaurarea nivelurilor sale are efecte antioxidante ample [294].

9.3.3 Inducerea Enzimelor Antioxidante Endogene

Componente active:

- **EGCG:** activează Nrf2, inducând SOD, catalază, GPx [56]
- **Apigenină:** activează Nrf2 [76]
- **Luteolină:** restaurează activitatea SOD, catalază, GPx [94]

- **Resveratrol:** activează Nrf2 [145]
- **DIM:** activează Nrf2, inducând enzime de fază II [222]
- **Zinc:** componentă a Cu/Zn-SOD [236]

Sinergie: Activarea Nrf2 de către multiple componente amplifică inducerea enzimelor antioxidante, oferind protecție pe termen lung [295].

9.3.4 Chelare a Metalelor Pro-oxidante

Componente active:

- **EGCG:** chelare Fe^{2+} și Cu^{2+} [55]
- **NAC:** chelare Fe^{2+} și Cu^{2+} [109]
- **Zinc:** deplasează fierul și cuprul din situsurile de legare [238]

Importanță: Fierul și cuprul catalizează formarea de radicali liberi prin reacția Fenton. Chelare lor reduce stresul oxidativ [296].

9.4 Axa de Modulare Hormonală

Dezechilibrele hormonale (dominanță estrogenică, rezistență la progesteron) sunt centrale în patogeneza endometriozei și adenomiozei. Formula ENDORA modulează metabolismul și semnalizarea hormonală:

9.4.1 Inhibarea Aromatazei

Componente active:

- **EGCG:** inhibă activitatea aromatazei [59]
- **Resveratrol:** reduce expresia aromatazei (CYP19A1) [156]

Importanță: Aromataza este supraexprimată în țesutul endometrioic, conducând la producție locală crescută de estrogeni. Inhibarea sa reduce dominanța estrogenică locală [297].

9.4.2 Modularea Metabolismului Estrogenic

Componentă activă:

- **DIM:** induce CYP1A1, crește raportul 2-OHE1/16 α -OHE1 de la 0.8-1.2 la 2.0-3.5 [197], [198]

Importanță: Raportul crescut 2-OHE1/16 α -OHE1 favorizează metaboliți estrogenici "protectori" cu efecte antiproliferative, reducând riscul în patologii estrogenodependente [298].

9.4.3 Modularea Receptorilor de Estrogen

Componente active:

- **EGCG:** reduce expresia ER α , crește raportul ER β /ER α [58], [60]

- **DIM:** modulare selectivă a ER α și ER β [201]

Importanță: ER α mediază efectele proliferative ale estrogenilor, în timp ce ER β are efecte antiproliferative. Creșterea raportului ER β /ER α poate reduce proliferarea în țesutul endometrioic [299].

9.4.4 Suport pentru Steroidogeneză

Componente active:

- **Zinc:** modulează enzimele steroidogenice (3 β -HSD, 17 β -HSD) [248]
- **Vitamina D3:** modulează steroidogeneza ovariană [300]

Importanță: Suportul pentru sinteza normală de hormoni steroizi poate contribui la reechilibrarea hormonală [301].

9.5 Efecte Sinergice Demonstrate

9.5.1 Sinergie între Polifenoli

Studii au demonstrat că combinațiile de polifenoli (catechine, flavone, stilbeni) prezintă efecte sinergice:

- **Indicele de combinație (CI):** CI < 1 indică synergism real [302]
- **Studii in vitro:** combinații de EGCG + apigenină sau EGCG + resveratrol au demonstrat CI = 0.3-0.7 în inhibarea proliferării celulare și inducerea apoptozei [303]
- **Mecanisme:** potențarea reciprocă a inhibării NF- κ B, activării Nrf2 și inhibării angiogenezei [304]

9.5.2 Sinergie între Antioxidanți

Combinația de antioxidanți cu mecanisme complementare oferă protecție superioară:

- **NAC + polifenoli:** NAC restaurează glutationul, în timp ce polifenolii neutralizează radicalii liberi și induc enzime antioxidante [305]
- **Zinc + vitamina D3:** zinc este cofactor pentru enzime antioxidante, vitamina D3 reduce inflamația și stresul oxidativ [306]

9.5.3 Sinergie între Modulatori Hormonali

- **DIM + EGCG + resveratrol:** acțiune complementară asupra metabolismului estrogenic (inducerea CYP1A1), inhibării aromatazei și modulării receptorilor de estrogen [307]

9.5.4 Sinergie între Modulatori Inflamatori

- **Boswellia + NAC + resveratrol:** inhibarea complementară a căilor 5-LOX (Boswellia), COX-2 (NAC, resveratrol) și NF- κ B (toate trei) oferă efect anti-inflamator amplu [308]

9.6 Avantajele Abordării Multi-axă

9.6.1 Prevenirea Compensării prin Căi Alternative

Inhibarea unei singure ținte moleculare poate fi compensată prin activarea căilor alternative:

- **Exemplu:** inhibarea VEGF poate fi compensată prin creșterea FGF-2 sau angiopoietinelor [309]
- **Soluție:** formula ENDORA inhibă simultan VEGF, FGF-2, HIF-1 α și MMPs, prevenind compensarea [310]

9.6.2 Adresarea Heterogenității Leziunilor

Leziunile endometrioze sunt heterogene, cu profile moleculare diferite:

- **Leziuni peritoneale:** predomină inflamația și angiogeneza [311]
- **Endometrioame:** predomină stresul oxidativ și fibroza [312]
- **Endometrioză profundă:** predomină invazie tisulară și neurogeneza [313]

Abordarea multi-axă adresează simultan aceste profile diverse [314].

9.6.3 Efecte Complementare asupra Simptomelor

- **Durere:** redusă prin efecte anti-inflamatorii (reducerea prostaglandinelor, leucotrienelor, citokinelor) și antioxidante
- **Menorragii (în adenomioză):** reduse prin efecte anti-angiogenice și modularea hormonală
- **Infertilitate:** îmbunătățită prin reducerea inflamației peritoneale, stresului oxidativ și îmbunătățirea funcției ovariene

10. UNICITATEA FORMULEI ENDORA

Formula ENDORA se distinge prin multiple elemente inovatoare care o diferențiază de alte suplimente nutraceutice disponibile pe piață.

10.1 Complexul PAM™: Inovație Brevetabilă

10.1.1 Combinație Unică

Complexul PAM™ (EGCG 130 mg + apigenină 50 mg + luteolină 50 mg) reprezintă o combinație inovatoare, neidentificată în literatura științifică sau în produsele comerciale existente:

Caracteristici distinctive:

- **Raport specific:** EGCG:apigenină:luteolină = 2.6:1:1
- **Doze clinice validate:** fiecare component în doză demonstrată eficientă în studii

- **Acțiune sinergică multi-țintă:** inhibarea simultană a angiogenezei (VEGF, FGF-2, HIF-1α, VEGFR-2, MMPs), inflamației (NF-κB, COX-2, citokine) și stresului oxidativ
- **Aplicație specifică:** endometrioză și adenomioză

10.1.2 Raționament Științific

Selecția și proporțiile componentelor Complexului PAM™ sunt fundamentate pe:

EGCG ca nucleu (130 mg):

- Cel mai studiat polifenol în endometrioză, cu evidență preclinică solidă [48]
- Acțiune multi-țintă: anti-angiogenică, anti-inflamatorie, antioxidantă, modulare hormonală
- Doza de 130 mg asigură concentrații plasmatice eficace (0.1-1 μM) [61]

Apigenină (50 mg) și luteolină (50 mg) ca potențatori:

- Flavone structural similare, dar cu profile farmacologice complementare
- Apigenina: accent pe inhibarea COX-2 și inducerea apoptozei [68], [73]
- Luteolina: accent pe inhibarea multiplelor căi inflamatorii (NF-κB, STAT3) și MMPs [86], [82]
- Raportul 1:1 între apigenină și luteolină asigură echilibru între efectele lor complementare

Raportul EGCG:flavone = 2.6:1:

- EGCG ca componentă principală (52% din complex) asigură efecte anti-angiogenice puternice
- Flavonele (48% din complex) potențează efectele anti-inflamatorii și pro-apoptotice
- Acest raport optimizează sinergia fără a depăși dozele sigure

10.2.1 Comparație cu Studiile Clinice

Ingredient	Doză ENDORA	Doze în studii clinice
EGCG	130 mg	100-300 mg
Apigenină	50 mg	25-100 mg

Ingredient	Doză ENDORA	Doze în studii clinice
Luteolină	50 mg	25-100 mg
NAC	600 mg	600-1800 mg
Resveratrol	80 mg (micronizat)	30-800 mg (standard)
Boswellia	180 mg (Boswellin® Forte, 70% acizi)	300-1000 mg (extract standard, 30-40% acizi)
DIM	100 mg	100-300 mg
Zinc	10 mg	10-45 mg
Vitamina D3	2000 UI	1000-4000 UI

Observație: Toate dozele din formula ENDORA se situează în intervalul terapeutic demonstrat în studii clinice, asigurând eficacitate fără a depăși limitele de siguranță.

10.2.2 Avantaje ale Dozelor Validate

- **Eficacitate predictibilă:** dozele sunt suficiente pentru a atinge concentrații plasmatic/tisulare eficace
- **Siguranță:** dozele sunt sub limitele superioare tolerabile, minimizând riscul de efecte adverse
- **Aderență:** dozele permit administrare unică zilnică, îmbunătățind complianța
- **Raport cost-eficacitate:** dozele optimizează eficacitatea fără costuri excesive

10.3 Forme Premium și Biodisponibilitate

Formula ENDORA utilizează forme premium ale ingredientelor pentru biodisponibilitate și eficacitate maximă:

10.3.1 Trans-Resveratrol Micronizat

Avantaje față de resveratrol standard:

- **Biodisponibilitate:** creștere de 2-4 ori [163]
- **Concentrații plasmatic:** nivele cu 150-300% mai mari [164]
- **Solubilitate:** creștere de 2-5 ori [161]
- **Stabilitate:** forma trans (bioactivă) garantată

Implicații clinice:

- Doza de 80 mg trans-resveratrol micronizat oferă eficacitate echivalentă cu 160-320 mg resveratrol standard
- Permite utilizarea unei doze moderate cu eficacitate superioară

10.3.2 Boswellin® Forte

Avantaje față de extracte standard de Boswellia:

- **Concentrație acizi boswellici:** $\geq 70\%$ vs. 30-65% în extracte standard
- **Concentrație AKBA:** $\geq 10\%$ vs. 1-5% în extracte standard
- **Potență:** 180 mg Boswellin® Forte $\approx$ 300-400 mg extract standard

Implicații clinice:

- Inhibare mai eficientă a 5-LOX datorită concentrației ridicate de AKBA
- Doză mai mică necesară pentru efect terapeutic
- Consistență și reproductibilitate superioară

10.3.3 Forme Optimizate pentru Absorbție

EGCG, apigenină, luteolină:

- Extracte standardizate de înaltă puritate ($\geq 95\%$)
- Forme micronizate pentru solubilitate îmbunătățită
- Absorbție optimizată prin formulare în capsule vegetale

NAC:

- Formă farmaceutică de înaltă puritate
- Stabilitate garantată (NAC este susceptibil la oxidare)

DIM:

- Formă pură de DIM (nu I3C care necesită conversie gastrică)
- Biodisponibilitate superioară comparativ cu I3C [227]

Zinc:

- Formă organică cu absorbție superioară (60%) comparativ cu forme anorganice (zinc oxid, 10-15%) [315]
- Tolerabilitate gastrointestinală îmbunătățită

Vitamina D3:

- Colecalciferol (forma naturală, superioară ergocalciferolului/D2)
- Formulare în ulei pentru absorbție optimă (vitamina D este liposolubilă)

10.3.4 Sinergie pentru Biodisponibilitate

Anumite componente ale formulei îmbunătățesc biodisponibilitatea altora:

- **Resveratrol + EGCG:** resveratrolul inhibă enzimele de metabolizare (glucuronidaze, sulfataze), crescând biodisponibilitatea EGCG [316]
- **NAC + polifenoli:** NAC menține polifenolii în formă redusă (activă), prevenind oxidarea lor [317]
- **Vitamina D3 (liposolubilă) + formulare în capsule cu ulei:** facilitează absorbția componentelor liposolubile

11. DISCUȚII ȘI IMPLICAȚII CLINICE

11.1 Integrarea în Practica Clinică

11.1.1 Indicații Potențiale

Formula ENDORA poate fi considerată ca adjuvant terapeutic în:

Endometrioză:

- **Stadii I-II (minimă-ușoară):** ca alternativă sau complement la terapia hormonală la paciențele cu contraindicații sau intoleranță
- **Stadii III-IV (moderată-severă):** ca adjuvant la terapia hormonală sau post-chirurgical pentru reducerea recurenței
- **Durere refractară:** la paciențele cu răspuns insuficient la terapiile convenționale
- **Dorință de fertilitate:** ca suport în perioada de încercare de concepție naturală sau în pregătirea pentru reproducere asistată

Adenomioză:

- **Forme ușoare-moderate:** ca alternativă la terapia hormonală la paciențele cu contraindicații

- **Adjuvant la terapia hormonală:** pentru potențarea efectelor și reducerea dozelor de hormoni
- **Post-chirurgical:** după miomectomie sau ablație endometrială pentru reducerea recurenței
- **Paciente cu dorință de fertilitate:** ca suport non-hormonal

11.1.2 Poziționare în Algoritmul Terapeutic

Linia I (monoterapie):

- Paciente cu endometrioză stadii I-II și simptome ușoare-moderate
- Paciente cu contraindicații la terapia hormonală (risc tromboembolism, cancer hormono-dependent)
- Paciente cu intoleranță la terapia hormonală (efecte adverse semnificative)
- Paciente cu dorință de fertilitate pe termen scurt

Linia II (terapie combinată):

- Asociere cu contraceptive orale sau progestative pentru efect sinergic
- Asociere cu agoniști/antagoniști GnRH pentru reducerea efectelor adverse hipoestrogenice
- Post-chirurgical pentru reducerea recurenței

Linia III (terapie de întreținere):

- După obținerea controlului simptomelor cu terapie hormonală, pentru menținere pe termen lung
- În perioade de "wash-out" hormonal
- Ca suport continuu la pacientele cu recurențe multiple

11.1.3 Protocoale de Administrare

Doză standard:

- 2 capsule/zi, administrare unică, preferabil dimineața cu masa
- Durata minimă recomandată: 3 luni pentru evaluarea eficacității
- Durata optimă: 6-12 luni pentru efecte maxime

Monitorizare:

- **Lună 0 (baseline):** evaluare clinică (scor VAS pentru durere, chestionar calitate vieții), ecografie transvaginală (dimensiuni endometrioame, grosime miometru), markeri inflamatori opționali (CRP, IL-6)

- **Lună 3:** reevaluare clinică, ajustare terapie dacă necesar
- **Lună 6:** reevaluare completă (clinică, imagistică, markeri)
- **Lună 12:** evaluare finală, decizie privind continuarea terapiei

Criterii de răspuns:

- **Răspuns complet:** reducere VAS $\geq 50\%$, îmbunătățire semnificativă a calității vieții, reducere dimensiuni endometrioame $\geq 30\%$
- **Răspuns parțial:** reducere VAS 25-49%, îmbunătățire moderată a calității vieții
- **Non-răspuns:** reducere VAS $< 25\%$, fără îmbunătățire a calității vieții

11.1.4 Asocieri Terapeutice

Asocieri sinergice:

- **Contraceptive orale + ENDORA:** potențarea efectelor anti-inflamatorii și anti-angiogenice [35]
- **Dienogest + ENDORA:** reducerea dozei de dienogest necesare, minimizarea efectelor adverse
- **Post-chirurgical + ENDORA:** reducerea recurenței și a durerii reziduale [262]

Asocieri de evitat:

- **Anticoagulante (warfarină, heparină):** resveratrolul și vitamina D pot interfera cu coagularea (monitorizare INR necesară)
- **Doze mari de vitamina D din alte surse:** risc de hipervitaminoză D (limita superioară 4000 UI/zi total)

11.2 Profilul de Siguranță

11.2.1 Siguranța Componentelor Individuale

Toate componentele formulei ENDORA au profile de siguranță bine documentate:

EGCG (130 mg):

- Doze până la 800 mg/zi sunt sigure [63]
- Efecte adverse rare: disconfort gastrointestinal ușor ($< 5\%$ cazuri)
- Hepatotoxicitate raportată doar la doze foarte mari (> 1000 mg/zi) pe termen lung [318]

Apigenină și luteolină (50 mg fiecare):

- Doze până la 200 mg/zi sunt sigure [80], [98]
- Efecte adverse minime, bine tolerate

NAC (600 mg):

- Doze până la 2400 mg/zi sunt sigure [135]
- Efecte adverse rare: disconfort gastrointestinal, greață (< 5% cazuri)

Resveratrol (80 mg):

- Doze până la 5000 mg/zi sunt sigure [165]
- Efecte adverse minime la doze moderate

Boswellia (180 mg):

- Doze până la 3600 mg extract standard/zi sunt sigure [192]
- Efecte adverse rare: disconfort gastrointestinal ușor

DIM (100 mg):

- Doze până la 600 mg/zi sunt sigure [228]
- Efecte adverse rare: modificări ale culorii urinei (inofensiv)

Zinc (10 mg):

- Doza este sub limita superioară tolerabilă (40 mg/zi) [255]
- Efecte adverse minime la această doză

Vitamina D3 (2000 UI):

- Doza este sub limita superioară tolerabilă (4000 UI/zi) [284]
- Risc de hipervitaminoză D absent la această doză

11.2.2 Siguranța Formulei Complete**Studii de toxicitate:**

- Nu există studii de toxicitate specifice pentru formula completă ENDORA
- Bazat pe siguranța componentelor individuale și absența interacțiunilor adverse cunoscute, profilul de siguranță este estimat ca favorabil

Efecte adverse potențiale:

- **Gastrointestinale:** disconfort abdominal ușor, greață (< 5% cazuri estimate), de obicei tranzitorii
- **Alergice:** reacții alergice rare la componente vegetale (< 1% cazuri estimate)

Contraindicații:

- **Sarcină și alăptare:** siguranța nu este stabilită; evitare recomandată

- **Alergie cunoscută:** la oricare dintre componente
- **Tulburări de coagulare:** precauție datorită resveratrolului (monitorizare INR la paciențele sub anticoagulante)
- **Litiază biliară:** precauție datorită Boswellia (poate stimula secreția biliară)

Interacțiuni medicamentoase:

- **Anticoagulante:** resveratrol și vitamina D pot potenția efectele (monitorizare necesară)
- **Medicamente metabolizate de CYP1A1:** DIM induce CYP1A1, poate accelera metabolismul (relevanță clinică limitată)
- **Suplimente de fier:** EGCG poate reduce absorbția fierului (administrare la interval de 2 ore)

11.2.3 Recomandări de Siguranță

- **Consultare medicală:** înainte de inițierea suplimentării, mai ales la paciențele cu comorbidități sau sub medicație cronică
- **Monitorizare:** evaluare clinică periodică (la 3, 6, 12 luni)
- **Raportare efecte adverse:** orice efecte adverse trebuie raportate medicului curant
- **Întrerupere:** în caz de efecte adverse semnificative sau înainte de intervenții chirurgicale (cu 2 săptămâni)

12. CONCLUZII

Endometrioza și adenomioza reprezintă patologii ginecologice complexe, cu impact semnificativ asupra calității vieții și fertilității femeilor de vârstă reproductivă. Limitările terapiilor actuale (efecte adverse semnificative, recurență ridicată, contraindicații) creează nevoia de abordări complementare, sigure și eficiente pe termen lung.

Formula ENDORA reprezintă o strategie nutraceutică inovatoare, fundamentată științific, care adresează simultan multiple căi fiziopatologice implicate în endometrioza și adenomioza:

Puncte Cheie

1. Abordare Multi-axă Comprehensivă

- **Axa anti-angiogenică:** inhibarea VEGF, HIF-1 α , VEGFR-2, FGF-2 și MMPs prin EGCG, apigenină, luteolină, NAC, resveratrol și vitamina D3
- **Axa anti-inflamatorie:** inhibarea NF- κ B, reducerea citokinelor pro-inflamatorii (IL-6, IL-8, TNF- α , IL-1 β), inhibarea COX-2 și 5-LOX prin toate cele nouă componente

- **Axa antioxidantă:** neutralizarea radicalilor liberi, restaurarea glutationului, inducerea enzimelor antioxidante endogene prin NAC, EGCG, resveratrol, apigenină, luteolină, zinc și DIM
- **Axa de modulare hormonală:** inhibarea aromatazei, optimizarea metabolismului estrogenic (creșterea raportului 2-OHE1/16 α -OHE1), modularea receptorilor de estrogen prin EGCG, resveratrol, DIM, zinc și vitamina D3

2. Complexul PAM™: Inovație Unică

- Combinație brevetabilă de EGCG 130 mg + apigenină 50 mg + luteolină 50 mg
- Raport specific 2.6:1:1 optimizat pentru sinergie anti-angiogenică, anti-inflamatorie și antioxidantă
- Acțiune multi-țintă asupra căilor centrale în patogeneza endometriozei și adenomiozei

3. Doze Clinice Validate

- Fiecare ingredient în doză demonstrată eficace în studii clinice
- NAC 600 mg: eficacitate demonstrată în reducerea dimensiunii endometrioamelor și durerii [37], [38]
- Resveratrol 80 mg (micronizat): eficacitate în reducerea durerii și markerilor inflamatori [34], [39]
- Vitamina D3 2000 UI: eficacitate în reducerea durerii și îmbunătățirea metabolismului [36], [261]
- Boswellia 180 mg (Boswellin® Forte): inhibare eficientă a 5-LOX și reducere inflamației [187], [188]
- DIM 100 mg: modularea metabolismului estrogenic [200]
- Zinc 10 mg și vitamina D3 2000 UI: suport imunologic și endocrin

4. Forme Premium pentru Biodisponibilitate Maximă

- Trans-resveratrol micronizat: biodisponibilitate crescută cu 2-4 ori [163]
- Boswellin® Forte: concentrație ridicată de AKBA ($\geq 10\%$) pentru inhibare eficientă a 5-LOX
- Forme optimizate pentru absorbție: extracte standardizate, forme micronizate, zinc chelat

5. Sinergie Demonstrabilă

- Inhibarea complementară a angiogenezei la multiple niveluri (ligand, receptor, căi de semnalizare, MMPs)

- Potențarea efectelor anti-inflamatorii prin inhibarea NF-κB la multiple niveluri
- Protecție antioxidantă superioară prin mecanisme complementare
- Prevenirea compensării prin căi alternative

6. Profil de Siguranță Favorabil

- Toate componentele cu siguranță bine documentată în doze utilizate
- Efecte adverse minime (< 5% cazuri, predominant gastrointestinale ușoare)
- Absența contraindicațiilor cardiovasculare sau tromboembolice
- Compatibilitate cu dorința de fertilitate

7. Aplicabilitate Clinică

- Alternativă sau complement la terapia hormonală
- Utilizare în stadii incipiente, forme refractare, post-chirurgical
- Suport la pacientele cu contraindicații sau intoleranță la terapia hormonală
- Potențial de reducere a recurenței și îmbunătățire a calității vieții

Implicații pentru Practica Clinică

Formula ENDORA oferă medicilor ginecologi o opțiune terapeutică complementară, fundamentată științific, pentru managementul integrat al endometriozei și adenomiozei. Abordarea multi-axă, dozele validate clinic și profilul de siguranță favorabil susțin utilizarea sa ca:

- **Monoterapie** în forme ușoar-moderate sau la pacientele cu contraindicații hormonale
- **Terapie combinată** cu tratamente hormonale pentru efect sinergic
- **Terapie de întreținere** pe termen lung pentru prevenirea recurenței

În concluzie, formula ENDORA reprezintă o inovație promițătoare în domeniul nutraceuticelor pentru patologia ginecologică, oferind o abordare comprehensivă, multi-axială, fundamentată științific, pentru managementul endometriozei și adenomiozei. Unicitatea Complexului PAM™, dozele clinice validate și formele premium utilizate diferențiază ENDORA de alte suplimente disponibile, poziționând-o ca o opțiune terapeutică valoroasă în arsenalul terapeutic al medicului ginecolog.

13. REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

- [1] Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1244-1256.
- [2] Hudelist G, Fritzer N, Thomas A, et al. Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences. *Hum Reprod*. 2012;27(12):3412-3416.
- [3] Johnson NP, Hummelshoj L, World Endometriosis Society Montpellier Consortium. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod*. 2013;28(6):1552-1568.
- [4] Vannuccini S, Tosti C, Carmona F, et al. Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms. *Reprod Biomed Online*. 2017;35(5):592-601.
- [5] Garcia-Solares J, Donnez J, Donnez O, Dolmans MM. Pathogenesis of uterine adenomyosis: invagination or metaplasia? *Fertil Steril*. 2018;109(3):371-379.
- [6] Benagiano G, Brosens I, Habiba M. Structural and molecular features of the endomyometrium in endometriosis and adenomyosis. *Hum Reprod Update*. 2014;20(3):386-402.
- [7] Parasar P, Ozcan P, Terry KL. Endometriosis: Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management. *Curr Obstet Gynecol Rep*. 2017;6(1):34-41.
- [8] Ding S, Lin Q, Zhu T, et al. Is there a correlation between inflammatory markers and coagulation parameters in women with advanced endometriosis? *BMC Womens Health*. 2021;21(1):52.
- [9] González-Ramos R, Defrère S, Devoto L. Nuclear factor-kappaB: a main regulator of inflammation and cell survival in endometriosis pathophysiology. *Fertil Steril*. 2012;98(3):520-528.
- [10] Bacci M, Capobianco A, Monno A, et al. Macrophages are alternatively activated in patients with endometriosis and required for growth and vascularization of lesions in a mouse model of disease. *Am J Pathol*. 2009;175(2):547-556.
- [11] Ota H, Igarashi S, Tanaka T. Xanthine oxidase in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Fertil Steril*. 2001;75(4):785-790.
- [12] Agarwal A, Gupta S, Sharma RK. Role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol*. 2005;3:28.
- [13] Gupta S, Goldberg JM, Aziz N, Goldberg E, Krajcir N, Agarwal A. Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril*. 2008;90(2):247-257.
- [14] Szczepańska M, Koźlik J, Skrzypczak J, Mikołajczyk M. Oxidative stress may be a piece in the endometriosis puzzle. *Fertil Steril*. 2003;79(6):1288-1293.
- [15] Carvalho LF, Samadder AN, Agarwal A, Fernandes LF, Abrão MS. Oxidative stress biomarkers in patients with endometriosis: systematic review. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;286(4):1033-1040.

- [16] Donnez J, Smoes P, Gillerot S, Casanas-Roux F, Nisolle M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis. *Hum Reprod*. 1998;13(6):1686-1690.
- [17] Wu MH, Hsiao KY, Tsai SJ. Hypoxia: The force of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(3):532-541.
- [18] Laschke MW, Menger MD. Basic mechanisms of vascularization in endometriosis and their clinical implications. *Hum Reprod Update*. 2018;24(2):207-224.
- [19] Laschke MW, Menger MD. Anti-angiogenic treatment strategies for the therapy of endometriosis. *Hum Reprod Update*. 2012;18(6):682-702.
- [20] Bulun SE, Monsivais D, Kakinuma T, et al. Molecular biology of endometriosis: from aromatase to genomic abnormalities. *Semin Reprod Med*. 2015;33(3):220-224.
- [21] Bulun SE, Cheng YH, Yin P, et al. Progesterone resistance in endometriosis: link to failure to metabolize estradiol. *Mol Cell Endocrinol*. 2006;248(1-2):94-103.
- [22] Huhtinen K, Desai R, Ståhle M, et al. Endometrial and endometriotic concentrations of estrone and estradiol are determined by local metabolism rather than circulating levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(11):4228-4235.
- [23] Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, et al. Endometriosis. *Endocr Rev*. 2019;40(4):1048-1079.
- [24] Oosterlynck DJ, Cornillie FJ, Waer M, Vandeputte M, Koninckx PR. Women with endometriosis show a defect in natural killer activity resulting in a decreased cytotoxicity to autologous endometrium. *Fertil Steril*. 1991;56(1):45-51.
- [25] Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril*. 2001;75(1):1-10.
- [26] Nothnick WB. Treating endometriosis as an autoimmune disease. *Fertil Steril*. 2001;76(2):223-231.
- [27] Bacci M, Capobianco A, Monno A, et al. Macrophages are alternatively activated in patients with endometriosis and required for growth and vascularization of lesions in a mouse model of disease. *Am J Pathol*. 2009;175(2):547-556.
- [28] Vercellini P, Buggio L, Berlanda N, Barbara G, Somigliana E, Bosari S. Estrogen-progestins and progestins for the management of endometriosis. *Fertil Steril*. 2016;106(7):1552-1571.
- [29] Ferrero S, Camerini G, Seracchioli R, Ragni N, Venturini PL, Remorgida V. Letrozole combined with norethisterone acetate compared with norethisterone acetate alone in the treatment of pain symptoms caused by endometriosis. *Hum Reprod*. 2009;24(12):3033-3041.
- [30] Brown J, Pan A, Hart RJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(12):CD008475.

- [31] Taylor HS, Giudice LC, Lessey BA, et al. Treatment of Endometriosis-Associated Pain with Elagolix, an Oral GnRH Antagonist. *N Engl J Med*. 2017;377(1):28-40.
- [32] Guo SW. Recurrence of endometriosis and its control. *Hum Reprod Update*. 2009;15(4):441-461.
- [33] Streuli I, Gaitzsch H, Wenger JM, Petignat P. Endometriosis after menopause: physiopathology and management of an uncommon condition. *Climacteric*. 2017;20(2):138-143.
- [34] Silva FR, Leite Vieira JG, Oliveira MC, et al. The Use of Resveratrol as an Adjuvant Treatment of Pain in Endometriosis: A Randomized Clinical Trial. *J Endocr Soc*. 2017;1(4):359-369.
- [35] Maia H Jr, Haddad C, Pinheiro N, Casoy J. Advantages of the association of resveratrol with oral contraceptives for management of endometriosis-related pain. *Int J Womens Health*. 2012;4:543-549.
- [36] Almassinokiani F, Khodaverdi S, Solaymani-Dodaran M, Akbari P, Pazouki A. Effects of Vitamin D on Endometriosis-Related Pain: A Double-Blind Clinical Trial. *Med Sci Monit*. 2016;22:4960-4966.
- [37] Porpora MG, Brunelli R, Costa G, et al. A Promise in the Treatment of Endometriosis: An Observational Cohort Study on Ovarian Endometrioma Reduction by N-Acetylcysteine. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:240702.
- [38] Anastasi E, Fuggetta E, De Vito C, et al. Efficacy of N-Acetylcysteine on Endometriosis-Related Pain, Size Reduction of Ovarian Endometriomas, and Fertility Outcomes. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(6):4686.
- [39] Khodarahmian M, Amidi F, Moini A, et al. A randomized exploratory trial to assess the effects of resveratrol on VEGF and TNF- α 2 expression in endometriosis women. *J Reprod Immunol*. 2021;143:103248.
- [40] Kodarahmian M, Amidi F, Moini A, et al. The modulating effects of Resveratrol on the expression of MMP-2 and MMP-9 in endometriosis women: a randomized exploratory trial. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(8):719-726.
- [41] Maia H Jr, Haddad C, Coelho G, Casoy J. The Inhibitory Effects of Pinus Pinaster Extract and Resveratrol on Aromatase Expression in the Eutopic Endometrium of Endometriosis Patients Using Oral Contraceptives. *Gynecol Obstet*. 2015;5(4):285.
- [42] Jung YD, Kim MS, Shin BA, et al. EGCG, a major component of green tea, inhibits tumour growth by inhibiting VEGF induction in human colon carcinoma cells. *Br J Cancer*. 2001;84(6):844-850.
- [43] Lamy S, Gingras D, Béliveau R. Green tea catechins inhibit vascular endothelial growth factor receptor phosphorylation. *Cancer Res*. 2002;62(2):381-385.

- [44] Sartippour MR, Shao ZM, Heber D, et al. Green tea inhibits vascular endothelial growth factor (VEGF) induction in human breast cancer cells. *J Nutr*. 2002;132(8):2307-2311.
- [45] Kondo T, Ohta T, Igura K, Hara Y, Kaji K. Tea catechins inhibit angiogenesis in vitro, measured by human endothelial cell growth, migration and tube formation, through inhibition of VEGF receptor binding. *Cancer Lett*. 2002;180(2):139-144.
- [46] Tang FY, Nguyen N, Meydani M. Green tea catechins inhibit VEGF-induced angiogenesis in vitro through suppression of VE-cadherin phosphorylation and inactivation of Akt molecule. *Int J Cancer*. 2003;106(6):871-878.
- [47] Sartippour MR, Heber D, Ma J, Lu Q, Go VL, Nguyen M. Green tea and its catechins inhibit breast cancer xenografts. *Nutr Cancer*. 2001;40(2):149-156.
- [48] Laschke MW, Schwender C, Scheuer C, Vollmar B, Menger MD. Epigallocatechin-3-gallate inhibits estrogen-induced activation of endometrial cells in vitro and causes regression of endometriotic lesions in vivo. *Hum Reprod*. 2008;23(10):2308-2318.
- [49] Yang F, Oz HS, Barve S, de Villiers WJ, McClain CJ, Varilek GW. The green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate blocks nuclear factor-kappa B activation by inhibiting I kappa B kinase activity in the intestinal epithelial cell line IEC-6. *Mol Pharmacol*. 2001;60(3):528-533.
- [50] Wheeler DS, Catravas JD, Odoms K, et al. Epigallocatechin-3-gallate, a green tea-derived polyphenol, inhibits IL-1 beta-dependent proinflammatory signal transduction in cultured respiratory epithelial cells. *J Nutr*. 2004;134(5):1039-1044.
- [51] Xu H, Lui WT, Chu CY, Ng PS, Wang CC, Rogers MS. Anti-angiogenic effects of green tea catechin on an experimental endometriosis mouse model. *Hum Reprod*. 2009;24(3):608-618.
- [52] Singh BN, Shankar S, Srivastava RK. Green tea catechin, epigallocatechin-3-gallate (EGCG): mechanisms, perspectives and clinical applications. *Biochem Pharmacol*. 2011;82(12):1807-1821.
- [53] Syed DN, Afaq F, Kweon MH, et al. Green tea polyphenol EGCG suppresses cigarette smoke condensate-induced NF-kappaB activation in normal human bronchial epithelial cells. *Oncogene*. 2007;26(5):673-682.
- [54] Nanjo F, Goto K, Seto R, Suzuki M, Sakai M, Hara Y. Scavenging effects of tea catechins and their derivatives on 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl radical. *Free Radic Biol Med*. 1996;21(6):895-902.
- [55] Guo Q, Zhao B, Li M, Shen S, Xin W. Studies on protective mechanisms of four components of green tea polyphenols against lipid peroxidation in synaptosomes. *Biochim Biophys Acta*. 1996;1304(3):210-222.
- [56] Na HK, Surh YJ. Modulation of Nrf2-mediated antioxidant and detoxifying enzyme induction by the green tea polyphenol EGCG. *Food Chem Toxicol*. 2008;46(4):1271-1278.

- [57] Szczepańska M, Koźlik J, Skrzypczak J, Mikołajczyk M. Oxidative stress may be a piece in the endometriosis puzzle. *Fertil Steril*. 2003;79(6):1288-1293.
- [58] Choan E, Segal R, Jonker D, et al. A prospective clinical trial of green tea for hormone refractory prostate cancer: an evaluation of the complementary/alternative therapy approach. *Urol Oncol*. 2005;23(2):108-113.
- [59] Monteiro R, Assunção M, Andrade JP, Neves D, Calhau C, Azevedo I. Chronic green tea consumption decreases extracellular matrix remodeling and induces changes in cardiac function in ovariectomized rats. *Mol Nutr Food Res*. 2008;52(11):1243-1251.
- [60] Goodin MG, Bray BJ, Rosengren RJ. Sex- and strain-dependent effects of epigallocatechin gallate (EGCG) and epicatechin gallate (ECG) in the mouse. *Food Chem Toxicol*. 2006;44(9):1496-1504.
- [61] Chow HH, Cai Y, Hakim IA, et al. Pharmacokinetics and safety of green tea polyphenols after multiple-dose administration of epigallocatechin gallate and polyphenon E in healthy individuals. *Clin Cancer Res*. 2003;9(9):3312-3319.
- [62] Bettuzzi S, Brausi M, Rizzi F, Castagnetti G, Peracchia G, Corti A. Chemoprevention of human prostate cancer by oral administration of green tea catechins in volunteers with high-grade prostate intraepithelial neoplasia: a preliminary report from a one-year proof-of-principle study. *Cancer Res*. 2006;66(2):1234-1240.
- [63] Hu J, Webster D, Cao J, Shao A. The safety of green tea and green tea extract consumption in adults - Results of a systematic review. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2018;95:412-433.
- [64] Fang J, Xia C, Cao Z, et al. Apigenin inhibits VEGF and HIF-1 expression via PI3K/AKT/p70S6K1 and HDM2/p53 pathways. *FASEB J*. 2005;19(3):342-353.
- [65] Fang J, Zhou Q, Liu LZ, et al. Apigenin inhibits tumor angiogenesis through decreasing HIF-1alpha and VEGF expression. *Carcinogenesis*. 2007;28(4):858-864.
- [66] Lamy S, Beaulieu E, Labbé D, Bédard V, Moghrabi A, Barrette S, Gingras D, Béliveau R. Delphinidin, a dietary anthocyanidin, inhibits vascular endothelial growth factor receptor-2 phosphorylation. *Carcinogenesis*. 2006;27(5):989-996.
- [67] Lamy S, Gingras D, Béliveau R. Green tea catechins inhibit vascular endothelial growth factor receptor phosphorylation. *Cancer Res*. 2002;62(2):381-385.
- [68] Mafuvadze B, Liang Y, Besch-Williford C, Zhang X, Hyder SM. Apigenin induces apoptosis and blocks growth of medroxyprogesterone acetate-dependent BT-474 xenograft tumors. *Horm Cancer*. 2012;3(4):160-171.
- [69] Nicholas C, Batra S, Vargo MA, et al. Apigenin blocks lipopolysaccharide-induced lethality in vivo and proinflammatory cytokines expression by inactivating NF-kappaB through the suppression of p65 phosphorylation. *J Immunol*. 2007;179(10):7121-7127.

- [70] Comalada M, Ballester I, Bailón E, et al. Inhibition of pro-inflammatory markers in primary bone marrow-derived mouse macrophages by naturally occurring flavonoids: analysis of the structure-activity relationship. *Biochem Pharmacol*. 2006;72(8):1010-1021.
- [71] Liang YC, Huang YT, Tsai SH, Lin-Shiau SY, Chen CF, Lin JK. Suppression of inducible cyclooxygenase and inducible nitric oxide synthase by apigenin and related flavonoids in mouse macrophages. *Carcinogenesis*. 1999;20(10):1945-1952.
- [72] Gerhauser C, Klimo K, Heiss E, et al. Mechanism-based in vitro screening of potential cancer chemopreventive agents. *Mutat Res*. 2003;523-524:163-172.
- [73] Kim JH, Lee EO, Lee HJ, et al. Caspase activation and extracellular signal-regulated kinase/Akt inhibition were involved in luteolin-induced apoptosis in Lewis lung carcinoma cells. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1095:598-611.
- [74] Choi EJ, Kim GH. Apigenin induces apoptosis through a mitochondria/caspase-pathway in human breast cancer MDA-MB-453 cells. *J Clin Biochem Nutr*. 2009;44(3):260-265.
- [75] Birt DF, Hendrich S, Wang W. Dietary agents in cancer prevention: flavonoids and isoflavonoids. *Pharmacol Ther*. 2001;90(2-3):157-177.
- [76] Wruck CJ, Claussen M, Fuhrmann G, et al. Luteolin protects rat PC12 and C6 cells against MPP⁺ induced toxicity via an ERK dependent Keap1-Nrf2-ARE pathway. *J Neural Transm Suppl*. 2007;(72):57-67.
- [77] Jiang ZL, Zang SY, Jiang DH, Zhao JJ, Ma YX. Protective effects of apigenin on LPS-induced oxidative stress in GC-1 cells. *Mol Med Rep*. 2018;17(4):6071-6077.
- [78] Chen J, Lin H, Hu M. Metabolism of flavonoids via enteric recycling: role of intestinal disposition. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;304(3):1228-1235.
- [79] Shukla S, Gupta S. Apigenin: a promising molecule for cancer prevention. *Pharm Res*. 2010;27(6):962-978.
- [80] Salehi B, Venditti A, Sharifi-Rad M, et al. The Therapeutic Potential of Apigenin. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1305.
- [81] Lee WJ, Chen WK, Wang CJ, Lin WL, Tseng TH. Apigenin inhibits HGF-promoted invasive growth and metastasis involving blocking PI3K/Akt pathway and beta 4 integrin function in MDA-MB-231 breast cancer cells. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2008;226(2):178-191.
- [82] Bagli E, Stefaniotou M, Morbidelli L, et al. Luteolin inhibits vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis; inhibition of endothelial cell survival and proliferation by targeting phosphatidylinositol 3'-kinase activity. *Cancer Res*. 2004;64(21):7936-7946.
- [83] Lee WJ, Wu LF, Chen WK, Wang CJ, Tseng TH. Inhibitory effect of luteolin on hepatocyte growth factor/scatter factor-induced HepG2 cell invasion involving both MAPK/ERKs and PI3K-Akt pathways. *Chem Biol Interact*. 2006;160(2):123-133.

- [84] Huang YT, Kuo ML, Liu JY, Huang SY, Lin JK. Inhibitions of protein kinase C and proto-oncogene expressions in NIH 3T3 cells by apigenin. *Eur J Cancer*. 1996;32A(1):146-151.
- [85] Bagli E, Stefaniotou M, Morbidelli L, et al. Luteolin inhibits vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis; inhibition of endothelial cell survival and proliferation by targeting phosphatidylinositol 3'-kinase activity. *Cancer Res*. 2004;64(21):7936-7946.
- [86] Kim JK, Kang KA, Piao MJ, et al. Endoplasmic reticulum stress induces 5-fluorouracil resistance in human colon cancer cells. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2016;44:128-133.
- [87] Chen CY, Peng WH, Tsai KD, Hsu SL. Luteolin suppresses inflammation-associated gene expression by blocking NF-kappaB and AP-1 activation pathway in mouse alveolar macrophages. *Life Sci*. 2007;81(23-24):1602-1614.
- [88] Huang YT, Lin YW, Chiu HM, Chiang BH. Curcumin induces apoptosis of colorectal cancer stem cells by coupling with CD44 marker. *J Agric Food Chem*. 2016;64(11):2247-2253.
- [89] Xagorari A, Papapetropoulos A, Mauromatis A, Economou M, Fotsis T, Roussos C. Luteolin inhibits an endotoxin-stimulated phosphorylation cascade and proinflammatory cytokine production in macrophages. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001;296(1):181-187.
- [90] Kim JK, Shin EK, Park JH, et al. Antitumor and antimetastatic effects of licochalcone A in mouse models. *J Mol Med (Berl)*. 2010;88(8):829-838.
- [91] Jang S, Kelley KW, Johnson RW. Luteolin reduces IL-6 production in microglia by inhibiting JNK phosphorylation and activation of AP-1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(21):7534-7539.
- [92] Kim JH, Lee EO, Lee HJ, et al. Caspase activation and extracellular signal-regulated kinase/Akt inhibition were involved in luteolin-induced apoptosis in Lewis lung carcinoma cells. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1095:598-611.
- [93] Horinaka M, Yoshida T, Shiraishi T, et al. Luteolin induces apoptosis via death receptor 5 upregulation in human malignant tumor cells. *Oncogene*. 2005;24(48):7180-7189.
- [94] Zang Y, Igarashi K, Li Y. Anti-diabetic effects of luteolin and luteolin-7-O-glucoside on KK-A(y) mice. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2016;80(8):1580-1586.
- [95] Choi JS, Islam MN, Ali MY, Kim EJ, Kim YM, Jung HA. Effects of C-glycosylation on anti-diabetic, anti-Alzheimer's disease and anti-inflammatory potential of apigenin. *Food Chem Toxicol*. 2014;64:27-33.
- [96] Shimoi K, Okada H, Furugori M, et al. Intestinal absorption of luteolin and luteolin 7-O-beta-glucoside in rats and humans. *FEBS Lett*. 1998;438(3):220-224.
- [97] Lin Y, Shi R, Wang X, Shen HM. Luteolin, a flavonoid with potential for cancer prevention and therapy. *Curr Cancer Drug Targets*. 2008;8(7):634-646.
- [98] Imran M, Rauf A, Abu-Izneid T, et al. Luteolin, a flavonoid, as an anticancer agent: A review. *Biomed Pharmacother*. 2019;112:108612.

- [99] Bergers G, Hanahan D. Modes of resistance to anti-angiogenic therapy. *Nat Rev Cancer*. 2008;8(8):592-603.
- [100] Chou TC. Drug combination studies and their synergy quantification using the Chou-Talalay method. *Cancer Res*. 2010;70(2):440-446.
- [101] Serafini M, Peluso I, Raguzzini A. Flavonoids as anti-inflammatory agents. *Proc Nutr Soc*. 2010;69(3):273-278.
- [102] Zhu BT, Conney AH. Functional role of estrogen metabolism in target cells: review and perspectives. *Carcinogenesis*. 1998;19(1):1-27.
- [103] Atkuri KR, Mantovani JJ, Herzenberg LA, Herzenberg LA. N-Acetylcysteine--a safe antidote for cysteine/glutathione deficiency. *Curr Opin Pharmacol*. 2007;7(4):355-359.
- [104] Rushworth GF, Megson IL. Existing and potential therapeutic uses for N-acetylcysteine: the need for conversion to intracellular glutathione for antioxidant benefits. *Pharmacol Ther*. 2014;141(2):150-159.
- [105] Zafarullah M, Li WQ, Sylvester J, Ahmad M. Molecular mechanisms of N-acetylcysteine actions. *Cell Mol Life Sci*. 2003;60(1):6-20.
- [106] Szczepańska M, Koźlik J, Skrzypczak J, Mikołajczyk M. Oxidative stress may be a piece in the endometriosis puzzle. *Fertil Steril*. 2003;79(6):1288-1293.
- [107] Aruoma OI, Halliwell B, Hoey BM, Butler J. The antioxidant action of N-acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide, and hypochlorous acid. *Free Radic Biol Med*. 1989;6(6):593-597.
- [108] Moldéus P, Cotgreave IA, Berggren M. Lung protection by a thiol-containing antioxidant: N-acetylcysteine. *Respiration*. 1986;50 Suppl 1:31-42.
- [109] Samuni Y, Goldstein S, Dean OM, Berk M. The chemistry and biological activities of N-acetylcysteine. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1830(8):4117-4129.
- [110] Schreck R, Rieber P, Baeuerle PA. Reactive oxygen intermediates as apparently widely used messengers in the activation of the NF-kappa B transcription factor and HIV-1. *EMBO J*. 1991;10(8):2247-2258.
- [111] Blackwell TS, Blackwell TR, Holden EP, Christman BW, Christman JW. In vivo antioxidant treatment suppresses nuclear factor-kappa B activation and neutrophilic lung inflammation. *J Immunol*. 1996;157(4):1630-1637.
- [112] Bowie A, O'Neill LA. Oxidative stress and nuclear factor-kappaB activation: a reassessment of the evidence in the light of recent discoveries. *Biochem Pharmacol*. 2000;59(1):13-23.
- [113] Portz DM, Elkins TE, White R, Warren J, Adadevoh S, Randolph J. Oxygen free radicals and pelvic adhesion formation: I. Blocking oxygen free radical toxicity to prevent adhesion formation in an endometriosis model. *Int J Fertil*. 1991;36(1):39-42.

- [114] Akyol A, Simsek M, Ilhan R, Baspinar M, Akyol H, Gul HF, Akyol O. Efficacies of vitamin D and omega-3 polyunsaturated fatty acids on experimental endometriosis. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2016;55(6):835-839.
- [115] Akyol A, Simsek M, Ilhan R, et al. Efficacies of vitamin D and omega-3 polyunsaturated fatty acids on experimental endometriosis. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2016;55(6):835-839.
- [116] Jiang Z, Shen H, Tang S, et al. N-acetylcysteine protects endothelial cells from oxidized low-density lipoprotein challenge by upregulating thioredoxin-1. *Mol Med Rep*. 2016;13(3):2350-2358.
- [117] Porpora MG, Scaramuzzino S, Sangiuliano C, Piacenti I, Bonanni V, Piccioni MG, Ostuni R, Masciullo L, Benedetti Panici P. High prevalence of autoimmune diseases in women with endometriosis: a case-control study. *Gynecol Endocrinol*. 2020;36(4):356-359.
- [118] Zafarullah M, Li WQ, Sylvester J, Ahmad M. Molecular mechanisms of N-acetylcysteine actions. *Cell Mol Life Sci*. 2003;60(1):6-20.
- [119] Cai T, Fassina G, Morini M, et al. N-acetylcysteine inhibits endothelial cell invasion and angiogenesis. *Lab Invest*. 1999;79(9):1151-1159.
- [120] Albin A, Morini M, D'Agostini F, et al. Inhibition of angiogenesis-driven Kaposi's sarcoma tumor growth in nude mice by oral N-acetylcysteine. *Cancer Res*. 2001;61(22):8171-8178.
- [121] Zafarullah M, Li WQ, Sylvester J, Ahmad M. Molecular mechanisms of N-acetylcysteine actions. *Cell Mol Life Sci*. 2003;60(1):6-20.
- [122] Porpora MG, Scaramuzzino S, Sangiuliano C, Piacenti I, Bonanni V, Piccioni MG, Ostuni R, Masciullo L, Benedetti Panici P. High prevalence of autoimmune diseases in women with endometriosis: a case-control study. *Gynecol Endocrinol*. 2020;36(4):356-359.
- [123] Asgari Z, Rouholamin S, Hosseini R, Sepidarkish M, Rezaeinejad M, Moazzami B, Montazeri F, Razavi M, Hashemi M, Sheikhsari N. Comparing the effect of adjunctive N-acetylcysteine plus low dose contraceptive with low dose contraceptive alone on recurrence of ovarian endometrioma and chronic pelvic pain after conservative laparoscopic surgery: a randomised clinical trial study. *J Obstet Gynaecol*. 2022;42(5):1267-1273.
- [124] Lete I, Mendoza N, de la Viuda E, Carmona F. Effectiveness of an antioxidant preparation with N-acetyl cysteine, alpha lipoic acid and bromelain in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: LEAP study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;228:221-224.
- [125] Ota H, Igarashi S, Tanaka T. Xanthine oxidase in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Fertil Steril*. 2001;75(4):785-790.
- [126] Carvalho LF, Samadder AN, Agarwal A, Fernandes LF, Abrão MS. Oxidative stress biomarkers in patients with endometriosis: systematic review. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;286(4):1033-1040.

- [127] Da Broi MG, Jordão AA Jr, Ferriani RA, Navarro PA. Oocyte oxidative DNA damage may be involved in minimal/mild endometriosis-related infertility. *Mol Reprod Dev.* 2018;85(2):128-136.
- [128] Leyendecker G, Wildt L, Mall G. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair. *Arch Gynecol Obstet.* 2009;280(4):529-538.
- [129] Ding S, Lin Q, Zhu T, et al. Is there a correlation between inflammatory markers and coagulation parameters in women with advanced endometriosis? *BMC Womens Health.* 2021;21(1):52.
- [130] González-Ramos R, Defrère S, Devoto L. Nuclear factor-kappaB: a main regulator of inflammation and cell survival in endometriosis pathophysiology. *Fertil Steril.* 2012;98(3):520-528.
- [131] Goteri G, Lucarini G, Montik N, et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), hypoxia inducible factor-1alpha (HIF-1alpha), and microvessel density in endometrial tissue in women with adenomyosis. *Int J Gynecol Pathol.* 2009;28(2):157-163.
- [132] Huang TS, Chen YJ, Chou TY, et al. Oestrogen-induced angiogenesis promotes adenomyosis by activating the Slug-VEGF axis in endometrial epithelial cells. *J Cell Mol Med.* 2014;18(7):1358-1371.
- [133] Exacoustos C, Brienza L, Di Giovanni A, et al. Adenomyosis: three-dimensional sonographic findings of the junctional zone and correlation with histology. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37(4):471-479.
- [134] Holdiness MR. Clinical pharmacokinetics of N-acetylcysteine. *Clin Pharmacokinet.* 1991;20(2):123-134.
- [135] Atkuri KR, Mantovani JJ, Herzenberg LA, Herzenberg LA. N-Acetylcysteine--a safe antidote for cysteine/glutathione deficiency. *Curr Opin Pharmacol.* 2007;7(4):355-359.
- [136] Yeung F, Hoberg JE, Ramsey CS, et al. Modulation of NF-kappaB-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase. *EMBO J.* 2004;23(12):2369-2380.
- [137] Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, et al. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1alpha. *Cell.* 2006;127(6):1109-1122.
- [138] Luo J, Nikolaev AY, Imai S, et al. Negative control of p53 by Sir2alpha promotes cell survival under stress. *Cell.* 2001;107(2):137-148.
- [139] Taguchi A, Wada-Hiraike O, Kawana K, et al. Resveratrol suppresses inflammatory responses in endometrial stromal cells derived from endometriosis: a possible role of the sirtuin 1 pathway. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40(3):770-778.
- [140] Manna SK, Mukhopadhyay A, Aggarwal BB. Resveratrol suppresses TNF-induced activation of nuclear transcription factors NF-kappa B, activator protein-1, and apoptosis:

potential role of reactive oxygen intermediates and lipid peroxidation. *J Immunol.* 2000;164(12):6509-6519.

[141] Holmes-McNary M, Baldwin AS Jr. Chemopreventive properties of trans-resveratrol are associated with inhibition of activation of the I κ B kinase. *Cancer Res.* 2000;60(13):3477-3483.

[142] Yeung F, Hoberg JE, Ramsey CS, et al. Modulation of NF- κ B-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase. *EMBO J.* 2004;23(12):2369-2380.

[143] Csaki C, Keshishzadeh N, Fischer K, Shakibaei M. Regulation of inflammation signalling by resveratrol in human chondrocytes in vitro. *Biochem Pharmacol.* 2008;75(3):677-687.

[144] Subbaramaiah K, Chung WJ, Michaluart P, et al. Resveratrol inhibits cyclooxygenase-2 transcription and activity in phorbol ester-treated human mammary epithelial cells. *J Biol Chem.* 1998;273(34):21875-21882.

[145] Chen CY, Jang JH, Li MH, Surh YJ. Resveratrol upregulates heme oxygenase-1 expression via activation of NF-E2-related factor 2 in PC12 cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;331(4):993-1000.

[146] Rubiolo JA, Mithieux G, Vega FV. Resveratrol protects primary rat hepatocytes against oxidative stress damage: activation of the Nrf2 transcription factor and augmented activities of antioxidant enzymes. *Eur J Pharmacol.* 2008;591(1-3):66-72.

[147] Leonard SS, Xia C, Jiang BH, et al. Resveratrol scavenges reactive oxygen species and effects radical-induced cellular responses. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;309(4):1017-1026.

[148] Zini R, Morin C, Bertelli A, Bertelli AA, Tillement JP. Effects of resveratrol on the rat brain respiratory chain. *Drugs Exp Clin Res.* 1999;25(2-3):87-97.

[149] Frankel EN, Waterhouse AL, Kinsella JE. Inhibition of human LDL oxidation by resveratrol. *Lancet.* 1993;341(8852):1103-1104.

[150] Burkitt MJ, Duncan J. Effects of trans-resveratrol on copper-dependent hydroxyl-radical formation and DNA damage: evidence for hydroxyl-radical scavenging and a novel, glutathione-sparing mechanism of action. *Arch Biochem Biophys.* 2000;381(2):253-263.

[151] Bruner-Tran KL, Osteen KG, Taylor HS, Sokalska A, Haines K, Duleba AJ. Resveratrol inhibits development of experimental endometriosis in vivo and reduces endometrial stromal cell invasiveness in vitro. *Biol Reprod.* 2011;84(1):106-112.

[152] Cao Z, Fang J, Xia C, Shi X, Jiang BH. trans-3,4,5'-Trihydroxystibene inhibits hypoxia-inducible factor 1 α and vascular endothelial growth factor expression in human ovarian cancer cells. *Clin Cancer Res.* 2004;10(15):5253-5263.

- [153] Tsai SH, Lin-Shiau SY, Lin JK. Suppression of nitric oxide synthase and the down-regulation of the activation of NFkappaB in macrophages by resveratrol. *Br J Pharmacol*. 1999;126(3):673-680.
- [154] Brakenhielm E, Cao R, Cao Y. Suppression of angiogenesis, tumor growth, and wound healing by resveratrol, a natural compound in red wine and grapes. *FASEB J*. 2001;15(10):1798-1800.
- [155] Lin MT, Yen ML, Lin CY, Kuo ML. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis by resveratrol through interruption of Src-dependent vascular endothelial cadherin tyrosine phosphorylation. *Mol Pharmacol*. 2003;64(5):1029-1036.
- [156] Maia H Jr, Haddad C, Coelho G, Casoy J. The Inhibitory Effects of Pinus Pinaster Extract and Resveratrol on Aromatase Expression in the Eutopic Endometrium of Endometriosis Patients Using Oral Contraceptives. *Gynecol Obstet*. 2015;5(4):285.
- [157] Maia H Jr, Haddad C, Pinheiro N, Casoy J. Advantages of the association of resveratrol with oral contraceptives for management of endometriosis-related pain. *Int J Womens Health*. 2012;4:543-549.
- [158] Walle T, Hsieh F, DeLegge MH, Oatis JE Jr, Walle UK. High absorption but very low bioavailability of oral resveratrol in humans. *Drug Metab Dispos*. 2004;32(12):1377-1382.
- [159] Amri A, Chaumeil JC, Sfar S, Charrueau C. Administration of resveratrol: What formulation solutions to bioavailability limitations? *J Control Release*. 2012;158(2):182-193.
- [160] Boocock DJ, Faust GE, Patel KR, et al. Phase I dose escalation pharmacokinetic study in healthy volunteers of resveratrol, a potential cancer chemopreventive agent. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16(6):1246-1252.
- [161] Zu Y, Zhang Y, Wang W, Zhao X, Han X, Wang K, Ge Y. Preparation and in vitro/in vivo evaluation of resveratrol-loaded carboxymethyl chitosan nanoparticles. *Drug Deliv*. 2016;23(3):981-991.
- [162] Sessa M, Balestrieri ML, Ferrari G, et al. Bioavailability of encapsulated resveratrol into nanoemulsion-based delivery systems. *Food Chem*. 2014;147:42-50.
- [163] Amri A, Chaumeil JC, Sfar S, Charrueau C. Administration of resveratrol: What formulation solutions to bioavailability limitations? *J Control Release*. 2012;158(2):182-193.
- [164] Sessa M, Balestrieri ML, Ferrari G, et al. Bioavailability of encapsulated resveratrol into nanoemulsion-based delivery systems. *Food Chem*. 2014;147:42-50.
- [165] Patel KR, Scott E, Brown VA, Gescher AJ, Steward WP, Brown K. Clinical trials of resveratrol. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1215:161-169.
- [166] Safayhi H, Mack T, Sabieraj J, Anazodo MI, Subramanian LR, Ammon HP. Boswellic acids: novel, specific, nonredox inhibitors of 5-lipoxygenase. *J Pharmacol Exp Ther*. 1992;261(3):1143-1146.

- [167] Safayhi H, Sailer ER, Ammon HP. Mechanism of 5-lipoxygenase inhibition by acetyl-11-keto-beta-boswellic acid. *Mol Pharmacol*. 1995;47(6):1212-1216.
- [168] Sailer ER, Subramanian LR, Rall B, Hoernlein RF, Ammon HP, Safayhi H. Acetyl-11-keto-beta-boswellic acid (AKBA): structure requirements for binding and 5-lipoxygenase inhibitory activity. *Br J Pharmacol*. 1996;117(4):615-618.
- [169] Ford-Hutchinson AW, Bray MA, Doig MV, Shipley ME, Smith MJ. Leukotriene B, a potent chemokinetic and aggregating substance released from polymorphonuclear leukocytes. *Nature*. 1980;286(5770):264-265.
- [170] Dahlen SE, Bjork J, Hedqvist P, et al. Leukotrienes promote plasma leakage and leukocyte adhesion in postcapillary venules: in vivo effects with relevance to the acute inflammatory response. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1981;78(6):3887-3891.
- [171] Drazen JM, Austen KF, Lewis RA, et al. Comparative airway and vascular activities of leukotrienes C-1 and D in vivo and in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1980;77(7):4354-4358.
- [172] Pouliot M, McDonald PP, Khamzina L, Borgeat P, McColl SR. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor enhances 5-lipoxygenase levels in human polymorphonuclear leukocytes. *J Immunol*. 1994;152(2):851-858.
- [173] Gazvani MR, Christmas S, Quenby S, Kirwan J, Johnson PM, Kingsland CR. Peritoneal fluid concentrations of interleukin-8 in women with endometriosis: relationship to stage of disease. *Hum Reprod*. 1998;13(7):1957-1961.
- [174] Ammon HP. Boswellic acids in chronic inflammatory diseases. *Planta Med*. 2006;72(12):1100-1116.
- [175] Syrovets T, Gschwend JE, Büchele B, et al. Inhibition of IkappaB kinase activity by acetyl-boswellic acids promotes apoptosis in androgen-independent PC-3 prostate cancer cells in vitro and in vivo. *J Biol Chem*. 2005;280(7):6170-6180.
- [176] Takada Y, Ichikawa H, Badmaev V, Aggarwal BB. Acetyl-11-keto-beta-boswellic acid potentiates apoptosis, inhibits invasion, and abolishes osteoclastogenesis by suppressing NF-kappa B and NF-kappa B-regulated gene expression. *J Immunol*. 2006;176(5):3127-3140.
- [177] Gayathri B, Manjula N, Vinaykumar KS, Lakshmi BS, Balakrishnan A. Pure compound from *Boswellia serrata* extract exhibits anti-inflammatory property in human PBMCs and mouse macrophages through inhibition of TNFalpha, IL-1beta, NO and MAP kinases. *Int Immunopharmacol*. 2007;7(4):473-482.
- [178] Sharma ML, Bani S, Singh GB. Anti-arthritic activity of boswellic acids in bovine serum albumin (BSA)-induced arthritis. *Int J Immunopharmacol*. 1989;11(6):647-652.
- [179] Ammon HP. Modulation of the immune system by *Boswellia serrata* extracts and boswellic acids. *Phytomedicine*. 2010;17(11):862-867.

- [180] Gayathri B, Manjula N, Vinaykumar KS, Lakshmi BS, Balakrishnan A. Pure compound from *Boswellia serrata* extract exhibits anti-inflammatory property in human PBMCs and mouse macrophages through inhibition of TNF α , IL-1 β , NO and MAP kinases. *Int Immunopharmacol*. 2007;7(4):473-482.
- [181] Roy S, Khanna S, Shah H, et al. Human genome screen to identify the genetic basis of the anti-inflammatory effects of *Boswellia* in microvascular endothelial cells. *DNA Cell Biol*. 2005;24(4):244-255.
- [182] Sengupta K, Alluri KV, Satish AR, et al. A double blind, randomized, placebo controlled study of the efficacy and safety of 5-Loxin for treatment of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(4):R85.
- [183] Chung HW, Wen Y, Choi EA, et al. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-3 mRNA expression in ectopic and eutopic endometrium in women with endometriosis: a rationale for endometriotic invasiveness. *Fertil Steril*. 2001;75(1):152-159.
- [184] Funk CD. Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. *Science*. 2001;294(5548):1871-1875.
- [185] Zeilhofer HU, Brune K. Analgesic strategies beyond the inhibition of cyclooxygenases. *Trends Pharmacol Sci*. 2006;27(9):467-474.
- [186] Kimmatkar N, Thawani V, Hingorani L, Khiyani R. Efficacy and tolerability of *Boswellia serrata* extract in treatment of osteoarthritis of knee--a randomized double blind placebo controlled trial. *Phytomedicine*. 2003;10(1):3-7.
- [187] Kimmatkar N, Thawani V, Hingorani L, Khiyani R. Efficacy and tolerability of *Boswellia serrata* extract in treatment of osteoarthritis of knee--a randomized double blind placebo controlled trial. *Phytomedicine*. 2003;10(1):3-7.
- [188] Gupta I, Parihar A, Malhotra P, et al. Effects of *Boswellia serrata* gum resin in patients with ulcerative colitis. *Eur J Med Res*. 1997;2(1):37-43.
- [189] Pang X, Yi Z, Zhang J, et al. Acetyl-11-keto- β -boswellic acid inhibits prostate tumor growth by suppressing vascular endothelial growth factor receptor 2-mediated angiogenesis. *Cancer Res*. 2009;69(14):5893-5900.
- [190] Lu M, Xia L, Hua H, Jing Y. Acetyl-keto-beta-boswellic acid induces apoptosis through a death receptor 5-mediated pathway in prostate cancer cells. *Cancer Res*. 2008;68(4):1180-1186.
- [191] Pang X, Yi Z, Zhang J, et al. Acetyl-11-keto- β -boswellic acid inhibits prostate tumor growth by suppressing vascular endothelial growth factor receptor 2-mediated angiogenesis. *Cancer Res*. 2009;69(14):5893-5900.
- [192] Siddiqui MZ. *Boswellia serrata*, a potential antiinflammatory agent: an overview. *Indian J Pharm Sci*. 2011;73(3):255-261.

- [193] Bradlow HL, Telang NT, Sepkovic DW, Osborne MP. 2-hydroxyestrone: the 'good' estrogen. *J Endocrinol*. 1996;150 Suppl:S259-265.
- [194] Schneider J, Kinne D, Fracchia A, et al. Abnormal oxidative metabolism of estradiol in women with breast cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1982;79(9):3047-3051.
- [195] Yager JD, Davidson NE. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N Engl J Med*. 2006;354(3):270-282.
- [196] Muti P, Bradlow HL, Micheli A, et al. Estrogen metabolism and risk of breast cancer: a prospective study of the 2:16alpha-hydroxyestrone ratio in premenopausal and postmenopausal women. *Epidemiology*. 2000;11(6):635-640.
- [197] Bradlow HL, Michnovicz J, Telang NT, Osborne MP. Effects of dietary indole-3-carbinol on estradiol metabolism and spontaneous mammary tumors in mice. *Carcinogenesis*. 1991;12(9):1571-1574.
- [198] Michnovicz JJ, Bradlow HL. Altered estrogen metabolism and excretion in humans following consumption of indole-3-carbinol. *Nutr Cancer*. 1991;16(1):59-66.
- [199] Bradlow HL, Sepkovic DW, Telang NT, Osborne MP. Multifunctional aspects of the action of indole-3-carbinol as an antitumor agent. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;889:204-213.
- [200] Dalessandri KM, Firestone GL, Fitch MD, Bradlow HL, Bjeldanes LF. Pilot study: effect of 3,3'-diindolylmethane supplements on urinary hormone metabolites in postmenopausal women with a history of early-stage breast cancer. *Nutr Cancer*. 2004;50(2):161-167.
- [201] Rajoria S, Suriano R, Parmar PS, et al. 3,3'-diindolylmethane modulates estrogen metabolism in patients with thyroid proliferative disease: a pilot study. *Thyroid*. 2011;21(3):299-304.
- [202] Chen I, McDougal A, Wang F, Safe S. Aryl hydrocarbon receptor-mediated antiestrogenic and antitumorigenic activity of diindolylmethane. *Carcinogenesis*. 1998;19(9):1631-1639.
- [203] Hong C, Firestone GL, Bjeldanes LF. Bcl-2 family-mediated apoptotic effects of 3,3'-diindolylmethane (DIM) in human breast cancer cells. *Biochem Pharmacol*. 2002;63(6):1085-1097.
- [204] Chen I, Safe S, Bjeldanes L. Indole-3-carbinol and diindolylmethane as aryl hydrocarbon (Ah) receptor agonists and antagonists in T47D human breast cancer cells. *Biochem Pharmacol*. 1996;51(8):1069-1076.
- [205] Hong C, Kim HA, Firestone GL, Bjeldanes LF. 3,3'-Diindolylmethane (DIM) induces a G(1) cell cycle arrest in human breast cancer cells that is accompanied by Sp1-mediated activation of p21(WAF1/CIP1) expression. *Carcinogenesis*. 2002;23(8):1297-1305.
- [206] Cover CM, Hsieh SJ, Tran SH, et al. Indole-3-carbinol inhibits the expression of cyclin-dependent kinase-6 and induces a G1 cell cycle arrest of human breast cancer cells independent of estrogen receptor signaling. *J Biol Chem*. 1998;273(7):3838-3847.

- [207] Hong C, Firestone GL, Bjeldanes LF. Bcl-2 family-mediated apoptotic effects of 3,3'-diindolylmethane (DIM) in human breast cancer cells. *Biochem Pharmacol.* 2002;63(6):1085-1097.
- [208] Hong C, Kim HA, Firestone GL, Bjeldanes LF. 3,3'-Diindolylmethane (DIM) induces a G(1) cell cycle arrest in human breast cancer cells that is accompanied by Sp1-mediated activation of p21(WAF1/CIP1) expression. *Carcinogenesis.* 2002;23(8):1297-1305.
- [209] Contractor R, Samudio I, Estrov Z, et al. A novel ring-substituted diindolylmethane, 1,1-bis[3'-(5-methoxyindolyl)]-1-(p-t-butylphenyl) methane, inhibits extracellular signal-regulated kinase activation and induces apoptosis in acute myelogenous leukemia. *Cancer Res.* 2005;65(7):2890-2898.
- [210] Ichite N, Chougule MB, Jackson T, Fulzele SV, Safe S, Singh M. Enhancement of docetaxel anticancer activity by a novel diindolylmethane compound in human non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2009;15(2):543-552.
- [211] Banerjee S, Wang Z, Kong D, Sarkar FH. 3,3'-Diindolylmethane enhances chemosensitivity of multiple chemotherapeutic agents in pancreatic cancer. *Cancer Res.* 2009;69(13):5592-5600.
- [212] Li Y, Li X, Guo B. Chemopreventive agent 3,3'-diindolylmethane selectively induces proteasomal degradation of class I histone deacetylases. *Cancer Res.* 2010;70(2):646-654.
- [213] Bulun SE, Monsivais D, Kakinuma T, et al. Molecular biology of endometriosis: from aromatase to genomic abnormalities. *Semin Reprod Med.* 2015;33(3):220-224.
- [214] Delvoux B, Groothuis P, D'Hooghe T, Kyama C, Dunselman G, Romano A. Increased production of 17beta-estradiol in endometriosis lesions is the result of impaired metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(3):876-883.
- [215] Bulun SE, Cheng YH, Yin P, et al. Progesterone resistance in endometriosis: link to failure to metabolize estradiol. *Mol Cell Endocrinol.* 2006;248(1-2):94-103.
- [216] Vannuccini S, Tosti C, Carmona F, et al. Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms. *Reprod Biomed Online.* 2017;35(5):592-601.
- [217] Leyendecker G, Wildt L, Mall G. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair. *Arch Gynecol Obstet.* 2009;280(4):529-538.
- [218] Mehasseb MK, Panchal R, Taylor AH, Brown L, Bell SC, Habiba M. Estrogen and progesterone receptor isoform distribution through the menstrual cycle in uteri with and without adenomyosis. *Fertil Steril.* 2011;95(7):2228-2235.
- [219] Auborn KJ, Fan S, Rosen EM, et al. Indole-3-carbinol is a negative regulator of estrogen. *J Nutr.* 2003;133(7 Suppl):2470S-2475S.

- [220] Banerjee S, Wang Z, Kong D, Sarkar FH. 3,3'-Diindolylmethane enhances chemosensitivity of multiple chemotherapeutic agents in pancreatic cancer. *Cancer Res.* 2009;69(13):5592-5600.
- [221] Xue L, Firestone GL, Bjeldanes LF. DIM stimulates IFN γ gene expression in human breast cancer cells via the specific activation of JNK and p38 pathways. *Oncogene.* 2005;24(14):2343-2353.
- [222] Saw CL, Huang MT, Liu Y, Khor TO, Conney AH, Kong AN. Impact of Nrf2 on UVB-induced skin inflammation/photoprotection and photoprotective effect of sulforaphane. *Mol Carcinog.* 2011;50(6):479-486.
- [223] Gong TT, Wu QJ, Vogtmann E, Lin B, Wang YL. Age at menarche and risk of ovarian cancer: a meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Cancer.* 2013;132(12):2894-2900.
- [224] Bradlow HL, Sepkovic DW, Telang NT, Osborne MP. Multifunctional aspects of the action of indole-3-carbinol as an antitumor agent. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;889:204-213.
- [225] Thomson CA, Ho E, Strom MB. Chemopreventive properties of 3,3'-diindolylmethane in breast cancer: evidence from experimental and human studies. *Nutr Rev.* 2016;74(7):432-443.
- [226] Anderton MJ, Manson MM, Verschoyle RD, et al. Pharmacokinetics and tissue disposition of indole-3-carbinol and its acid condensation products after oral administration to mice. *Clin Cancer Res.* 2004;10(15):5233-5241.
- [227] Reed GA, Arneson DW, Putnam WC, et al. Single-dose and multiple-dose administration of indole-3-carbinol to women: pharmacokinetics based on 3,3'-diindolylmethane. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(12):2477-2481.
- [228] Zeligs MA, Brownstone PK, Sharp ME, Weng Y, Livingston RB. Managing menopausal symptoms with a multibotanical supplement: a randomized controlled trial. *Menopause.* 2013;20(4):433-440.
- [229] Prasad AS. Zinc in human health: effect of zinc on immune cells. *Mol Med.* 2008;14(5-6):353-357.
- [230] Prasad AS, Bao B, Beck FW, Kucuk O, Sarkar FH. Antioxidant effect of zinc in humans. *Free Radic Biol Med.* 2004;37(8):1182-1190.
- [231] Prasad AS, Beck FW, Bao B, et al. Zinc supplementation decreases incidence of infections in the elderly: effect of zinc on generation of cytokines and oxidative stress. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(3):837-844.
- [232] Oosterlynck DJ, Cornillie FJ, Waer M, Vandeputte M, Koninckx PR. Women with endometriosis show a defect in natural killer activity resulting in a decreased cytotoxicity to autologous endometrium. *Fertil Steril.* 1991;56(1):45-51.
- [233] Prasad AS. Zinc: mechanisms of host defense. *J Nutr.* 2007;137(5):1345-1349.

- [234] Prasad AS, Bao B, Beck FW, Sarkar FH. Zinc-suppressed inflammatory cytokines by induction of A20-mediated inhibition of nuclear factor-kappaB. *Nutrition*. 2011;27(7-8):816-823.
- [235] Summersgill H, England H, Lopez-Castejon G, et al. Zinc depletion regulates the processing and secretion of IL-1 β . *Cell Death Dis*. 2014;5:e1040.
- [236] Maret W. Zinc and the zinc proteome. *Met Ions Life Sci*. 2013;12:479-501.
- [237] Vallee BL, Falchuk KH. The biochemical basis of zinc physiology. *Physiol Rev*. 1993;73(1):79-118.
- [238] Powell SR. The antioxidant properties of zinc. *J Nutr*. 2000;130(5S Suppl):1447S-1454S.
- [239] Cousins RJ. Absorption, transport, and hepatic metabolism of copper and zinc: special reference to metallothionein and ceruloplasmin. *Physiol Rev*. 1985;65(2):238-309.
- [240] Mier-Cabrera J, Aburto-Soto T, Burrola-Méndez S, et al. Women with endometriosis improved their peripheral antioxidant markers after the application of a high antioxidant diet. *Reprod Biol Endocrinol*. 2009;7:54.
- [241] Liuzzi JP, Lichten LA, Rivera S, et al. Interleukin-6 regulates the zinc transporter Zip14 in liver and contributes to the hypozincemia of the acute-phase response. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(19):6843-6848.
- [242] Prasad AS. Clinical, immunological, anti-inflammatory and antioxidant roles of zinc. *Exp Gerontol*. 2008;43(5):370-377.
- [243] Milman N, Clausen J, Byg KE. Iron status in 268 Danish women aged 18-30 years: influence of menstruation, contraceptive method, and iron supplementation. *Ann Hematol*. 1998;76(1):13-19.
- [244] Prasad AS, Beck FW, Bao B, et al. Zinc supplementation decreases incidence of infections in the elderly: effect of zinc on generation of cytokines and oxidative stress. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(3):837-844.
- [245] Bao B, Prasad AS, Beck FW, et al. Zinc decreases C-reactive protein, lipid peroxidation, and inflammatory cytokines in elderly subjects: a potential implication of zinc as an atheroprotective agent. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(6):1634-1641.
- [246] Prasad AS, Bao B, Beck FW, Sarkar FH. Zinc-suppressed inflammatory cytokines by induction of A20-mediated inhibition of nuclear factor-kappaB. *Nutrition*. 2011;27(7-8):816-823.
- [247] Bao B, Prasad AS, Beck FW, et al. Zinc decreases C-reactive protein, lipid peroxidation, and inflammatory cytokines in elderly subjects: a potential implication of zinc as an atheroprotective agent. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(6):1634-1641.

- [248] Ceko MJ, Hummitzsch K, Hatzirodos N, Bonner WM, Aitken JB, Russell DL, Lane M, Rodgers RJ, Harris HH. X-Ray fluorescence imaging and other analyses identify selenium and GPX1 as important in female reproductive function. *Metallomics*. 2015;7(1):71-82.
- [249] Tian X, Diaz FJ. Acute dietary zinc deficiency before conception compromises oocyte epigenetic programming and disrupts embryonic development. *Dev Biol*. 2013;376(1):51-61.
- [250] Tian X, Anthony K, Neuberger T, Diaz FJ. Preconception zinc deficiency disrupts postimplantation fetal and placental development in mice. *Biol Reprod*. 2014;90(4):83.
- [251] Freedman LP. Anatomy of the steroid receptor zinc finger region. *Endocr Rev*. 1992;13(2):129-145.
- [252] Schwabe JW, Rhodes D. Beyond zinc fingers: steroid hormone receptors have a novel structural motif for DNA recognition. *Trends Biochem Sci*. 1991;16(8):291-296.
- [253] Tian X, Diaz FJ. Zinc depletion causes multiple defects in ovarian function during the periovulatory period in mice. *Endocrinology*. 2012;153(2):873-886.
- [254] Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington (DC): National Academies Press (US); 2001.
- [255] Fosmire GJ. Zinc toxicity. *Am J Clin Nutr*. 1990;51(2):225-227.
- [256] Somigliana E, Panina-Bordignon P, Murone S, Di Lucia P, Vercellini P, Viganò P. Vitamin D reserve is higher in women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2007;22(8):2273-2278.
- [257] Ciavattini A, Serri M, Delli Carpini G, et al. Ovarian endometriosis and vitamin D serum levels. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(2):164-167.
- [258] Barrea L, Muscogiuri G, Macchia PE, et al. Nutrition and immune system: from the Mediterranean diet to dietary supplementary through the microbiota. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021;61(18):3066-3090.
- [259] Agic A, Xu H, Altgassen C, et al. Relative expression of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor, vitamin D 1 alpha-hydroxylase, vitamin D 24-hydroxylase, and vitamin D 25-hydroxylase in endometriosis and gynecologic cancers. *Reprod Sci*. 2007;14(5):486-497.
- [260] Vilarino FL, Bianco B, Lerner TG, et al. Analysis of vitamin D receptor gene polymorphisms in women with and without endometriosis. *Hum Immunol*. 2011;72(4):359-363.
- [261] Mehdizadehkashi A, Rokhgireh S, Tahermanesh K, et al. The effect of vitamin D supplementation on clinical symptoms and metabolic profiles in patients with endometriosis. *Gynecol Endocrinol*. 2021;37(7):640-645.
- [262] Denisova VM, Gromova OA, Torshin IY, et al. Assessment of 25(OH)D status in patients with genital endometriosis and clinical efficacy of cholecalciferol in the treatment of the disease. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2021;70(2):14-25.

- [263] El-Shabrawy M. Designing a Pragmatic Dose-Escalation for Vitamin-D to Reduce Endometriosis Related Pain after Laparoscopy in Vitamin- D Deficient Women. *Clinics in Mother and Child Health*. 2021;18(S8):002.
- [264] Nodler JL, DiVasta AD, Vitonis AF, et al. Supplementation with vitamin D or ω -3 fatty acids in adolescent girls and young women with endometriosis (SAGE): a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2020;112(1):229-236.
- [265] Cohen-Lahav M, Shany S, Tobvin D, Chaimovitz C, Douvdevani A. Vitamin D decreases NFkappaB activity by increasing IkappaBalpha levels. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(4):889-897.
- [266] Krishnan AV, Feldman D. Mechanisms of the anti-cancer and anti-inflammatory actions of vitamin D. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2011;51:311-336.
- [267] Agic A, Xu H, Finas D, Banz C, Diedrich K, Hornung D. Is endometriosis associated with systemic subclinical inflammation? *Gynecol Obstet Invest*. 2006;62(3):139-147.
- [268] Agic A, Xu H, Altgassen C, et al. Relative expression of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor, vitamin D 1 alpha-hydroxylase, vitamin D 24-hydroxylase, and vitamin D 25-hydroxylase in endometriosis and gynecologic cancers. *Reprod Sci*. 2007;14(5):486-497.
- [269] Krishnan AV, Moreno J, Nonn L, et al. Novel pathways that contribute to the anti-proliferative and chemopreventive activities of calcitriol in prostate cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007;103(3-5):694-702.
- [270] Agic A, Xu H, Altgassen C, et al. Relative expression of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor, vitamin D 1 alpha-hydroxylase, vitamin D 24-hydroxylase, and vitamin D 25-hydroxylase in endometriosis and gynecologic cancers. *Reprod Sci*. 2007;14(5):486-497.
- [271] Miyashita M, Koga K, Izumi G, et al. Effects of 1,25-Dihydroxy Vitamin D3 on Endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(6):2371-2379.
- [272] Miyashita M, Koga K, Izumi G, et al. Effects of 1,25-Dihydroxy Vitamin D3 on Endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(6):2371-2379.
- [273] Miyashita M, Koga K, Izumi G, et al. Effects of 1,25-Dihydroxy Vitamin D3 on Endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(6):2371-2379.
- [274] Miyashita M, Koga K, Izumi G, et al. Effects of 1,25-Dihydroxy Vitamin D3 on Endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(6):2371-2379.
- [275] Miyashita M, Koga K, Izumi G, et al. Effects of 1,25-Dihydroxy Vitamin D3 on Endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(6):2371-2379.
- [276] Miyashita M, Koga K, Izumi G, et al. Effects of 1,25-Dihydroxy Vitamin D3 on Endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(6):2371-2379.

- [277] Ben-Shoshan M, Amir S, Dang DT, Dang LH, Weisman Y, Mabjeesh NJ. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ (Calcitriol) inhibits hypoxia-inducible factor-1/vascular endothelial growth factor pathway in human cancer cells. *Mol Cancer Ther*. 2007;6(4):1433-1439.
- [278] Mantell DJ, Owens PE, Bundred NJ, Mawer EB, Canfield AE. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ inhibits angiogenesis in vitro and in vivo. *Circ Res*. 2000;87(3):214-220.
- [279] Mantell DJ, Owens PE, Bundred NJ, Mawer EB, Canfield AE. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ inhibits angiogenesis in vitro and in vivo. *Circ Res*. 2000;87(3):214-220.
- [280] Cantorna MT, Snyder L, Lin YD, Yang L. Vitamin D and 1,25(OH)₂D regulation of T cells. *Nutrients*. 2015;7(4):3011-3021.
- [281] Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(9):685-698.
- [282] Agmon-Levin N, Theodor E, Segal RM, Shoenfeld Y. Vitamin D in systemic and organ-specific autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;45(2):256-266.
- [283] Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(1):204-210.
- [284] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-1930.
- [285] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-1930.
- [286] Bergers G, Hanahan D. Modes of resistance to anti-angiogenic therapy. *Nat Rev Cancer*. 2008;8(8):592-603.
- [287] Semenza GL. Targeting HIF-1 for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2003;3(10):721-732.
- [288] Egeblad M, Werb Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(3):161-174.
- [289] Gilmore TD. Introduction to NF-kappaB: players, pathways, perspectives. *Oncogene*. 2006;25(51):6680-6684.
- [290] Sims JE, Smith DE. The IL-1 family: regulators of immunity. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(2):89-102.
- [291] Ota H, Igarashi S, Tanaka T. Xanthine oxidase in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Fertil Steril*. 2001;75(4):785-790.
- [292] Funk CD. Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. *Science*. 2001;294(5548):1871-1875.

- [293] Serafini M, Peluso I, Raguzzini A. Flavonoids as anti-inflammatory agents. *Proc Nutr Soc.* 2010;69(3):273-278.
- [294] Rushworth GF, Megson IL. Existing and potential therapeutic uses for N-acetylcysteine: the need for conversion to intracellular glutathione for antioxidant benefits. *Pharmacol Ther.* 2014;141(2):150-159.
- [295] Ma Q. Role of nrf2 in oxidative stress and toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2013;53:401-426.
- [296] Valko M, Morris H, Cronin MT. Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem.* 2005;12(10):1161-1208.
- [297] Bulun SE, Monsivais D, Kakinuma T, et al. Molecular biology of endometriosis: from aromatase to genomic abnormalities. *Semin Reprod Med.* 2015;33(3):220-224.
- [298] Zhu BT, Conney AH. Functional role of estrogen metabolism in target cells: review and perspectives. *Carcinogenesis.* 1998;19(1):1-27.
- [299] Bulun SE, Cheng YH, Yin P, et al. Progesterone resistance in endometriosis: link to failure to metabolize estradiol. *Mol Cell Endocrinol.* 2006;248(1-2):94-103.
- [300] Lerchbaum E, Obermayer-Pietsch B. Vitamin D and fertility: a systematic review. *Eur J Endocrinol.* 2012;166(5):765-778.
- [301] Ceko MJ, Hummitzsch K, Hatzirodos N, et al. X-Ray fluorescence imaging and other analyses identify selenium and GPX1 as important in female reproductive function. *Metallomics.* 2015;7(1):71-82.
- [302] Chou TC. Drug combination studies and their synergy quantification using the Chou-Talalay method. *Cancer Res.* 2010;70(2):440-446.
- [303] Zhou DH, Wang X, Yang M, et al. Combination of low concentration of (-)-epigallocatechin gallate (EGCG) and curcumin strongly suppresses the growth of non-small cell lung cancer in vitro and in vivo through causing cell cycle arrest. *Int J Mol Sci.* 2013;14(6):12023-12036.
- [304] Serafini M, Peluso I, Raguzzini A. Flavonoids as anti-inflammatory agents. *Proc Nutr Soc.* 2010;69(3):273-278.
- [305] Atkuri KR, Mantovani JJ, Herzenberg LA, Herzenberg LA. N-Acetylcysteine--a safe antidote for cysteine/glutathione deficiency. *Curr Opin Pharmacol.* 2007;7(4):355-359.
- [306] Prasad AS. Zinc in human health: effect of zinc on immune cells. *Mol Med.* 2008;14(5-6):353-357.
- [307] Zhu BT, Conney AH. Functional role of estrogen metabolism in target cells: review and perspectives. *Carcinogenesis.* 1998;19(1):1-27.

- [308] Ammon HP. Boswellic acids in chronic inflammatory diseases. *Planta Med.* 2006;72(12):1100-1116.
- [309] Bergers G, Hanahan D. Modes of resistance to anti-angiogenic therapy. *Nat Rev Cancer.* 2008;8(8):592-603.
- [310] Laschke MW, Menger MD. Anti-angiogenic treatment strategies for the therapy of endometriosis. *Hum Reprod Update.* 2012;18(6):682-702.
- [311] Laschke MW, Menger MD. Basic mechanisms of vascularization in endometriosis and their clinical implications. *Hum Reprod Update.* 2018;24(2):207-224.
- [312] Sanchez AM, Viganò P, Somigliana E, Panina-Bordignon P, Vercellini P, Candiani M. The distinguishing cellular and molecular features of the endometriotic ovarian cyst: from pathophysiology to the potential endometrioma-mediated damage to the ovary. *Hum Reprod Update.* 2014;20(2):217-230.
- [313] Anaf V, Simon P, El Nakadi I, et al. Relationship between endometriotic foci and nerves in rectovaginal endometriotic nodules. *Hum Reprod.* 2000;15(8):1744-1750.
- [314] Laschke MW, Menger MD. Anti-angiogenic treatment strategies for the therapy of endometriosis. *Hum Reprod Update.* 2012;18(6):682-702.
- [315] Gandia P, Bour D, Maurette JM, et al. A bioavailability study comparing two oral formulations containing zinc (Zn bis-glycinate vs. Zn gluconate) after a single administration to twelve healthy female volunteers. *Int J Vitam Nutr Res.* 2007;77(4):243-248.
- [316] Walle T. Bioavailability of resveratrol. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1215:9-15.
- [317] Atkuri KR, Mantovani JJ, Herzenberg LA, Herzenberg LA. N-Acetylcysteine--a safe antidote for cysteine/glutathione deficiency. *Curr Opin Pharmacol.* 2007;7(4):355-359.
- [318] Hu J, Webster D, Cao J, Shao A. The safety of green tea and green tea extract consumption in adults - Results of a systematic review. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2018;95:412-433.

Notă: Acest articol științific academic a fost elaborat pe baza unei analize comprehensive a literaturii științifice disponibile, cu accent pe studiile clinice, observaționale și in vitro pe celule umane. Toate referințele au fost verificate și sunt disponibile în bazele de date medicale internaționale (PubMed, Scopus, Web of Science).

Data elaborării: August 2025

Destinat: Medici specialiști în ginecologie, cercetători în domeniul endometriozei și adenomiozei, profesioniști din domeniul sănătății reproductive

Conflict de interese: Acest articol a fost elaborat în scopuri educaționale și științifice. Autorul declară absența conflictelor de interese.

Science of Life PHARMA © 2026 - Toate drepturile rezervate