

Мельник Віталій Леонтійович,

аспірант,
ДЗ «Луганський державний медичний університет»
mel.vit1984@gmail.com
м. Рівне, Україна

Адамчук Назарій Васильович,

доктор медичних наук,
доцент кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПДО,
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
n.adamchuk81@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-3888-6818>
м. Луцьк, Україна

Охабська Ірина Іванівна,

кандидат медичних наук,
доцент кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПДО,
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
oksankamrooo@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-6250-5894>
м. Львів, Україна

Корнієнко Вячеслав Григорович,

кандидат медичних наук,
доцент кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПДО,
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
oksankamproo@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-3458-8132>
м. Львів, Україна

Мялюк Оксана Петрівна,

кандидат біологічних наук, доцент,
завідувач кафедри фундаментальних дисциплін,
КЗВО «Рівненська медична академія» РОР
oksankamp@ukr.net
<https://orcid.org/0000-0002-5090-6607>
м. Рівне, Україна

Марущак Марія Іванівна,

доктор медичних наук, професор,
декан факультету іноземних студентів,
Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського
marushchak@tdmu.edu.ua
<https://orcid.org/0000-0001-6754-0026>
м. Тернопіль, Україна

Особливості захворювань ендометрія при цукровому діабеті

Актуальність. Більшість репродуктивних розладів пов'язані з аномальною взаємодією клітин ендометрія та гормональними реакціями, що призводить до тканинного дисгомеостазу та безпліддя. Цукровий діабет теж гормонозалежна патологія і статевим гормонам в її розвитку приділяється значна увага останніми роками, тому розуміння зв'язку між хворобами ендометрію і цукровим діабетом має вирішальне значення для громадського здоров'я.

Мета дослідження – проаналізувати взаємовплив захворювань ендометрія та цукрового діабету.

Методи та матеріали. Дослідження ґрунтувалося на аналізі наукових джерел інформації із зазначеної тематики.

Результати. Цукровий діабет та ендометріоз мають схожу патофізіологію, оскільки обидва пов'язані з хронічним запаленням, викликаним надмірною активацією імунної відповіді. Продемонстровано, що статус цукрового діабету у жінок з ендометріозом призводить до значних змін рівня експресії рецепторів стероїдних гормонів у стромальному та залозистому епітеліальному компартментах уражень порівняно з такими у жінок з ендометріозом, але без цукрового діабету. Показано, що ядерні рівні PGR-T (stroma) були знижені, тоді як рівні ESR1 (епітелій) і ESR2 (епітелій, строма) були підвищені у жінок з цукровим діабетом і ендометріозом відносно жінок з ендометріозом, але без цукрового діабету. Окрім того, у тому ж дослідженні виявлено підвищену локалізацію макрофагів (імунореактивність CD68), що вказує на імунну активацію, яка, як відомо, пов'язана з прогресуванням ендометріозу у стромальних клітинах жінок із цукровим діабетом першого типу і ендометріозом порівняно з жінками без цукрового діабету першого типу. Нещодавнє дослідження показало, що рівень глюкози в сироватці крові був нижчим у пацієнтів із ендометріозом яєчників, ніж у здорових контрольних осіб. І, хоча, ендометріоз з клінічної точки зору вважається здебільшого доброякісним захворюванням, його коморбідність із цукровим діабетом може сприяти прогресуванню патологічного процесу. У дослідженні китайських вчених результати показали, що індекс матки, товщина ендометрія та рівень PCNA значно зросли в групі гіперплазії ендометрія і були ще гіршими в групі гіперплазії ендометрія, що супроводжувався цукровим діабетом 2 типу. Ці результати свідчать про те, що цукровий діабет 2 типу може впливати на прогноз гіперплазії ендометрія.

Висновки. Цукровий діабет підвищує ризик розвитку і прогресування патологій ендометрія, серед яких найнебезпечнішою залишається рак ендометрію.

Ключові слова: огляд, цукровий діабет, рівень глюкози, клітини ендометрію, ендометріоз, рак ендометрію.

Melnyk Vitaliy Leontiiiovych, Postgraduate student, State establishment "Lugansk State Medical University", mel.vit1984@gmail.com, Rivne, Ukraine

Adamchuk Nazarii Vasylovych, Doctor of sciences, docent of the department obstetrics and gynecology, faculty of postgraduate education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, n.adamchuk81@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3888-6818>, Lutsk, Ukraine

Okhabska Iryna Ivanivna, Candidate of sciences, docent of the department obstetrics and Un gynecology, faculty of postgraduate education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, oksankampooo@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6250-5894>, Lviv, Ukraine

Korniienko Viacheslav Hryhorovych, Candidate of sciences, docent of the department obstetrics and Un gynecology, faculty of postgraduate education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, oksankampoo@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3458-8132>, Lviv, Ukraine

Mialiuk Oksana Petrivna, Candidate of Biological Sciences, Head of the Department of Fundamental Disciplines, Municipal Institution of Higher Education "Rivne Medical Academy" of Rivne Region Council, oksankamp@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0002-5090-6607>, Rivne, Ukraine

Marushchak Mariya Ivanivna, Doctor of Sciences in Medicine, Professor, Head of the Functional Diagnostics and Clinical Pathophysiology Department, I Horbachevsky Ternopil National Medical University, marushchak@tdmu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0001-6754-0026>, Ternopil, Ukraine

Features of endometrial diseases in diabetes mellitus

Introduction. Most reproductive disorders are associated with abnormal interaction of endometrial cells and hormonal responses, leading to tissue dyshomeostasis and infertility. Diabetes mellitus is also a hormone-dependent pathology and sex hormones in its development have received considerable attention in recent years, so understanding the relationship between endometrial diseases and diabetes mellitus is of crucial importance for public health.

The purpose of the study is to analyze the interaction between endometrial diseases and diabetes mellitus.

Materials and methods. The study was based on analyzing scientific sources of information on the specified topic.

Results. Diabetes mellitus and endometriosis share similar pathophysiology, as both are associated with chronic inflammation driven by an overactive immune response. It has been demonstrated that diabetic status in women with endometriosis results in significant changes in the expression levels of steroid hormone receptors in the stromal and glandular epithelial compartments of lesions compared with those in women with endometriosis but without diabetes. It has been shown that nuclear levels of PGR-T (stroma) were reduced, whereas ESR1 (epithelium) and ESR2 (epithelium, stroma) were increased in women with diabetes and endometriosis relative to women with endometriosis but without diabetes. In addition, the same study found increased localization of macrophages (CD68 immunoreactivity), indicating immune activation, which is known to be associated with endometriosis progression, in stromal cells of women with type 1 diabetes and endometriosis compared with women without type 1 diabetes. A recent study showed that serum glucose levels were lower in patients with ovarian endometriosis than in healthy controls. And, although endometriosis is considered a mostly benign disease from a clinical point of view, its comorbidity with diabetes mellitus may contribute to the progression of the pathological process. In a study by Chinese scientists, the results showed that uterine index, endometrial thickness and PCNA levels were significantly increased in the endometrial hyperplasia group and were even worse in the endometrial hyperplasia group accompanied by type 2 diabetes mellitus. These results suggest that type 2 diabetes may affect the prognosis of endometrial hyperplasia.

Conclusions. Diabetes increases the risk of developing and progressing endometrial pathologies, among which endometrial cancer remains the most dangerous.

Key words: review article, diabetes mellitus, glucose level, endometrial cells, endometriosis, endometrial cancer.

Вступ. Ендометрій – це тканина, залежна від стероїдних гормонів, яка є анатомічною передумовою для успішної вагітності, і за її відсутності відшаровується під час менструацій, самовідновлюючись у наступних циклах. Вирішальними є зв'язки між різними імунними клітинами ендометрія одна з одною та з іншими типами

клітин ендометрія. Аномалії будь-якої з цих клітинних реакцій на стероїдні гормони або паракринні перехресні перешкоди можуть порушити гомеостаз і функціональність тканини. Дійсно, такі репродуктивні розлади, як ендометріоз, синдром полікістозних яєчників, міома матки, аденоміоз, гіперплазія ендометрію та рак, пов'язані з аномальною взаємодією клітин ендометрія та гормональними реакціями, що призводить до тканинного дисгомеостазу та безпліддя [1, 2]. Оскільки, цукровий діабет теж гормонозалежна патологія і статевим гормонам в її розвитку приділяється значна увага останніми роками [3, 4], тому розуміння зв'язку між хворобами ендометрію і цукровим діабетом має вирішальне значення для громадського здоров'я, враховуючи зростання поширеності діабету. Адже, лише у 2023 році в 531 200 людей в Україні діагностовано діабет [5].

Мета – проаналізувати взаємовплив захворювань ендометрія та цукрового діабету на подальший розвиток даних патологій.

Матеріали і методи. Для написання даного огляду була проведена систематична оцінка наукової літератури, що стосується особливостей перебігу захворювань ендометрію на тлі цукрового діабету. Усі публікації, які включені до аналізу, доступні в повному тексті та опубліковані в рецензованих наукових журналах. Використано кілька пошукових баз даних для забезпечення всебічного охоплення релевантних досліджень, зокрема: PubMed, Scopus, Web of Science та Google Scholar. Пошук статей здійснювався за допомогою таких ключових слів та їхніх комбінацій: «ендометрій та цукровий діабет», «захворювання ендометрію при цукровому діабеті», «ендометрій та гіперглікемія», «ендометріоз і цукровий діабет», «рак ендометрію та цукровий діабет» та ін. Відбір статей для аналізу проводили використовуючи лише оригінальні дослідження або мета-аналізи, які надавали детальну інформацію про взаємозв'язок патологій ендометрію та цукрового діабету, охоплювали дослідження на людях або на тваринних моделях і мали доступ в онлайн-режимі. Статті були виключені з огляду якщо не мали чітких результатів чи експериментальних даних, прямого відношення до досліджуваної теми або були опубліковані в журналах, що не проходять процедуру рецензування або є сумнівними за якістю публікацій. Для оцінки якості відібраних досліджень був використаний інструмент AMSTAR 2 для систематичних оглядів. Кожне дослідження було оцінено на основі якості методології, обсягу вибірки, адекватності статистичного аналізу та можливих джерел упередження. Початково було знайдено 186 статей за допомогою визначених ключових слів. Після початкового перегляду заголовків та абстрактів було виключено 145 статей, які не відповідали критеріям включення. Останні 41 публікації були детально проаналізовані для збору інформації та створення узагальненого висновку.

Результати. Існують фонові, передракові та ракові захворювання ендометрія. До фонових процесів відносять залозисту гіперплазію ендометрію, ендометріальні поліпи, а передраковий та раковий стан характеризується атиповою гіперплазією, дуже часто

все починається з ендометріозу. Це хронічне естроген-залежне захворювання, що характеризується імплантацією та розростанням тканин ендометрію переважно в черевній порожнині та яєчнику, вражає 6–10% усіх жінок репродуктивного віку [6]. Ендометріоз супроводжується виснажливим тазовим болем, безпліддям у 50% постраждалих пацієнтів, значною захворюваністю та економічним тягарем у ~50 мільярдів доларів на рік лише в Сполучених Штатах. Часто діагностується із запізненням, не має відомого ефективного лікування та рецидивує. Цукровий діабет та ендометріоз мають схожу патофізіологію, оскільки обидва пов'язані з хронічним запаленням, викликаним надмірною активацією імунної відповіді [7, 8]. Переважання ендометріозу у жінок із цукровим діабетом 1 типу залишається невідомим; однак жінки (і молоді дівчата після початку менструацій) із цукровим діабетом 1 типу (ЦД 1) можуть страждати від нього протягом усього репродуктивного віку. Проте, у одному пілотному дослідженні було надано клінічні дані, які демонструють однакове співіснування ендометріозу у підгрупах жінок як з ЦД 1, так і ЦД 2. Також продемонстровано, що статус ЦД (ЦД 1 та ЦД 2) у жінок з ендометріозом призводить до значних змін рівня експресії рецепторів стероїдних гормонів у стромальному та залозистому епітеліальному компартментах уражень порівняно з такими у жінок з ендометріозом, але без ЦД. Резистентність до прогестерону, залежність від естрогену та імунна активація є ознаками розвитку та прогресування ендометріозу. Зниження рівня PGR, які взаємодіють зі стромальним лігандом, погіршує статус ендометріозу [9–11] і пов'язане з резистентністю до терапії прогестином у жінок з даною патологією [12]. Інтенсивна передача сигналів естрогену призводить до зростання клітинного запалення, опосередкованого ESR2 [13], і сприяє проліферації клітин, яка відбувається за участі ESR1 [14]. У дослідженні, що датується 2023 роком показано, що ядерні рівні PGR-T (строма) були знижені, тоді як рівні ESR1 (епітелій) і ESR2 (епітелій, строма) були підвищені у жінок з ЦД і ендометріозом відносно жінок з ендометріозом, але без ЦД. Окрім того, у тому ж дослідженні виявлено підвищену локалізацію макрофагів (імунореактивність CD68), що вказує на імунну активацію, яка, як відомо, пов'язана з прогресуванням ендометріозу [15], у стромальних клітинах жінок із ЦД 1 і ендометріозом порівняно з жінками без ЦД 1. Тенденція до зниження імунореактивності стромального PTEN в ураженнях при статусі ЦД прослідковується в дослідженнях з даної тематики і повідомляє про те, що незначне зниження рівня експресії PTEN є достатнім для стимулювання проліферації клітин і, отже, сприйнятливості до раку [16]. Неочікуваними виявилися дослідження американських вчених, де рівень імунореактивності Ki67 у стромальних та епітеліальних клітинах ураження не виявив співпадаючого підвищення зі статусом діабету. Вони припустили, що це частково може відображати відносно пізню стадію ендометріозних уражень, проаналізованих у цьому дослідженні (переважно стадії 3–4), а також раніше задокументовану неспроможність динаміки Ki67 точно відображати індекс проліферації

клітин. [15, 17]. Багатофакторний аналіз (дані не показані в дослідженні) не виявив суттєвого зв'язку змінних пацієнта щодо використання прогестерону, раси, ІМТ та віку, проведення операції з приводу ендометріозу і рівнем досліджуваних білкових біомаркерів у стромальному та епітеліальному компонентах уражень. Це дозволило вченим думати, що статус діабету є основним чинником відмінностей у рівні експресії цих білків. У дослідженні зразки тканин були відібрані у пацієнтів у віці 20–60 років, оскільки симптоми ендометріозу (тобто тазовий біль, рясні менструації) виражені приблизно у віці 20 років (хоча стан може виникнути раніше), а рецидив у постраждалих жінок може тривати після періоду менопаузи. Цікаво, що учасники дослідження в групі «ендометріоз без наявності ЦД» були помітно старші, ніж у групі – з ЦД. Значення цього висновку нез'ясовані, оскільки дані були отримані під час хірургічного втручання з приводу ендометріозу, а не на етапі первинної діагностики. Проте, дослідники припустили, що більш ранній вік хірургічних втручань щодо ендометріозу для пацієнтів з ЦД може характеризуватися більшим ступенем болю/дискомфорту. Зв'язок між інтенсивністю болю у жінок з ендометріозом та статусом ЦД потребує подальших досліджень. Зв'язок ожиріння і ендометріозу є складним і може залежати від тяжкості захворювання [18]. Вищі значення ІМТ у пацієнток з ендометріозом та супутнім діабетом узгоджуються з відомими даними про позитивний зв'язок між ІМТ та цукровим діабетом [19, 20]. Водночас епідеміологічні дослідження вказують на зворотну залежність між ожирінням та прогресуванням ендометріозу [21, 22]. Проте, оскільки ожиріння не захищає від розвитку ендометріозу [23], а в експериментальних моделях на мишах високожирова дієта сприяла розвитку ожиріння, запалення та прогресуванню ендометріозу [24, 25], необхідні подальші дослідження цього взаємозв'язку. Незважаючи на значні медичні та економічні проблеми, які індивідуально викликають цукровий діабет та ендометріоз у пацієнток жіночої статі, перспективи їх спільного виникнення не оцінювалися. Дійсно, жодна робота на сьогоднішній день клінічно не розглядала, чи статус ЦД сприяє розвитку ендометріозу і чи лікування ендометріозу може ускладнити контроль глікемії у жінок із ЦД [26]. У нещодавньому проспективному дослідженні, заснованому на даних Nurses' Health Study, Missmer та колеги [27] не виявили загального підвищеного ризику розвитку цукрового діабету 2-го типу у жінок з ендометріозом. Однак зворотний зв'язок, чи сприяє DM ENDO, не вивчався. Існують декілька пілотних досліджень з даної проблеми, але вони мають суттєві недоліки, а саме це невелика кількість вибірок, відсутність етнічної різноманітності, що не дозволяє узагальнити результати в популяції, відсутність інформації про початок статусу цукрового діабету та ендометріозу, а також відсутність урахування можливості іншого попереднього/основного захворювання у пацієнток.

Нещодавнє дослідження показало, що рівень глюкози в сироватці крові був нижчим у пацієнток із ендометріозом яєчників, ніж у здорових контрольних осіб, і що глюкоза разом із запальним цитокіновим фактором

некрозу пухлини- α , інтерлейкіном-6 і моноцитарним хемоаттрактантним білком-1 можуть бути корисними як діагностичні сироваткові біомаркери для визначення стадії ендометріозу [28]. Оскільки учасники дослідження не були діабетиками, значення результатів у контексті нашого дослідження не є зрозумілим. Тим не менш, ці сукупні висновки свідчать про те, що метаболічний статус може становити значний внесок у прогресування ендометріозу [25, 29]. Таким чином, хоча ендометріоз з клінічної точки зору вважається здебільшого доброякісним захворюванням, його коморбідність із цукровим діабетом може сприяти прогресуванню патологічного процесу. З огляду на те, що епітеліальні клітини ендометрію без супутньої карциноми експресують численні мутації, характерні для раку [30], ефективне управління як ендометріозом, так і діабетом може стати перспективною стратегією запобігання розвитку раку яєчників. Більше того, механістичне розуміння причинно-наслідкового зв'язку між даними патологіями може мати важливі наслідки для лікування ендометріозу у певної групи жінок із цукровим діабетом, а також для довгострокового контролю рівня глюкози у пацієнток із поєднаними захворюваннями ендометріозу та цукрового діабету.

Зростаюча кількість доказів свідчить про те, що цукровий діабет 2 типу (ЦД 2) є фактором ризику захворюваності на рак ендометрія [30]. ЦД 2 типу та гіперплазія ендометрію це діагнози, які нерідко зустрічаються в однієї особи [31]. Аномальна проліферація та ріст клітин є характерними ознаками гіперплазії ендометрія [32]. У дослідженні китайських вчених, де дієта з високим вмістом жирів і цукру була доповнена невеликою дозою стрептозотозину для індукції моделі ЦД2, а модель гіперплазії ендометрія – побудована на щурах з ЦД2, результати показали, що індекс матки, товщина ендометрія та рівень PCNA (маркера клітинної проліферації) значно зросли в групі гіперплазії ендометрія і були ще гіршими в групі гіперплазії ендометрія, що супроводжувався цукровим діабетом 2 типу. Ці результати свідчать про те, що ЦД 2 типу може впливати на прогноз гіперплазії ендометрія. Для подальшого вивчення основних механізмів, за допомогою яких ЦД 2 сприяє розвитку гіперплазії ендометрію, було проведено протеомний аналіз тканини ендометрію піддослідних тварин. Дослідили, що існують значні відмінності в загальній експресії білка в групах. Відповідно до аналізу збагачення KEGG-PATHWAY, виявили, що ці диференціальні білки в основному збагачуються у метаболічних шляхах, що свідчить про те, що зміни в них відіграють важливу роль у розвитку гіперплазії ендометрію. На основі подальшого молекулярно-біологічного скринінгу та перевірки було продемонстровано, що GALNT2 може бути ключовим білком, який зв'язує цукровий діабет 2 типу та гіперплазію ендометрію. Генетичні дослідження людини показали, що GALNT2 є регулятором метаболізму ліпідів у свавців, головним чином впливаючи на ліпопротеїни високої щільності шляхом участі в О-глікозилюванні білків, які беруть участь у метаболізмі ліпідів [33]. У китайському дослідженні експресія GALNT2 у групі осіб з гіперплазією ендометрію була значно знижена порівняно з контр-

ольною групою і навіть нижчою в групі осіб з гіперплазією ендометрію в поєднанні з ЦД2. Повідомлялося, що аномальне глікозилювання є характерною ознакою ЦД 2 типу та впливає на багато клітинних властивостей, включаючи клітинну проліферацію, апоптоз, диференціацію, трансформацію, міграцію, інвазію та імунні відповіді [34]. Є спостереження, що аномальна експресія GALNT2 у ракових клітинах ендометрія може бути викликана високим вмістом глюкози в середовищі, а також припущення, що GALNT2 знижується в клітинах периферичної цільної крові пацієнтів із ЦД2, таким чином вказуючи на гіперглікемію як причину зниження GALNT2 у пацієнтів із ЦД2 [35, 36]. Існує дослідження, що інгібування GALNT2 сприяє проліферації клітин Ісікави, а середовище з високим вмістом глюкози позитивно корелює з пригніченням GALNT2. З огляду на важливу роль GALNT2 у регуляції клітинної проліферації, а експресія GALNT2 знижена у тварин із цукровим діабетом 2 типу та в культурах клітин з високим вмістом глюкози, вчені припустили, що абераційний GALNT2 є потенційним механізмом, за допомогою якого цукровий діабет 2 типу сприяє прогресуванню гіперплазії ендометрію [37]. Відомо, що GALNT2 корелює з активацією рецепторних тирозинкіназ (РТК), які є важливими біологічними рецепторами з ліганд-зв'язуючою та протейніназною активністю [38]. Серед

них EGFR був першим, про який повідомлялося, і найкраще вивченим РТК за його роль у передачі сигналу та прогресуванні раку [39]. EGFR є багатообіцяючою терапевтичною мішенню, оскільки його надмірна експресія пов'язана з різними видами раку та відіграє вирішальну роль у проліферації та злоякісності пухлин [40]. Також відомо, що пригнічення гена GALNT2 може індукувати фактор росту епідермісу (EGF), а експресія EGFR може навпаки збільшувати здатність клітинної проліферації, що свідчить про те, що шлях EGFR може відігравати ключову роль у клітинній проліферації [41]. Було продемонстровано, що пригнічення регуляції GALNT2 посилює активацію EGFR як *in vivo*, так і *in vitro*, про що свідчить підвищення рівня фосфорилування EGFR та його сигнальних молекул АКТ і ERK. Крім того, дисбаланс шляху GALNT2/EGFR/АКТ/ERK є більш вираженим у середовищі з високим вмістом глюкози. В цілому, ці результати вказують на те, що GALNT2 пов'язує ЦД2 і пухлиноутворення при гіперплазії ендометрія.

Висновки. Схоже, що діабет підвищує ризик розвитку і прогресування патологій ендометрія, серед яких найнебезпечнішою залишається рак ендометрія, і це знання може бути корисним у розробці планів профілактики раку ендометрія для жінок, які страждають на діабет.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Автори гарантують, що не отримували жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:

Мельник В.Л. – концепція і дизайн дослідження;
Адамчук Н.В. – аналіз отриманих даних, написання тексту;
Охабська І.І. – аналіз отриманих даних, написання тексту;
Корнієнко В.Г. – аналіз отриманих даних, написання тексту;
Мялюк О.П. – збирання й обробка матеріалів;
Марущак М.І. – збирання й обробка матеріалів.

ЛІТЕРАТУРА

- Ochoa Bernal MA, Fazleabas AT. The Known, the Unknown and the Future of the Pathophysiology of Endometriosis. *Int J Mol Sci*. 2024 May 27;25(11):5815. doi: 10.3390/ijms25115815. PMID: 38892003; PMCID: PMC11172035.
- Vallvé-Juanico J, George AF, Sen S, Thomas R, Shin MG, Kushnoor D, Vásquez JJ, Vo KC, Irwin JC, Roan NR, Combes AJ, Giudice LC. Deep immunophenotyping reveals endometriosis is marked by dysregulation of the mononuclear phagocytic system in endometrium and peripheral blood. *BMC Med*. 2022 Apr 15;20(1):158. doi: 10.1186/s12916-022-02359-4. PMID: 35421980; PMCID: PMC9011995.
- Tramunt B, Smati S, Grandgeorge N, Lenfant F, Arnal JF, Montagner A, Gourdy P. Sex differences in metabolic regulation and diabetes susceptibility. *Diabetologia*. 2020 Mar;63(3):453-461. doi: 10.1007/s00125-019-05040-3. Epub 2019 Nov 21. PMID: 31754750; PMCID: PMC6997275.
- De Paoli M, Zakharia A, Werstuck GH. The Role of Estrogen in Insulin Resistance: A Review of Clinical and Preclinical Data. *Am J Pathol*. 2021 Sep;191(9):1490-1498. doi: 10.1016/j.ajpath.2021.05.011. Epub 2021 Jun 5. PMID: 34102108.
- MOZ [Internet]. Half a million Ukrainians will be diagnosed with diabetes in 2023 – MOZ; [cited 26.12.2024]. Available at the link: <https://moz.gov.ua/uk/u-piv-miljona-ukrainciv-diagnostovano-cukrovij-diabet-u-2023-roci>
- Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril*. 2012 Sep;98(3):511-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.029. Epub 2012 Jul 20. PMID: 22819144; PMCID: PMC3836682.
- Cabrera SM, Henschel AM, Hessner MJ. Innate inflammation in type 1 diabetes. *Transl Res*. 2016 Jan;167(1):214-27. doi: 10.1016/j.trsl.2015.04.011. Epub 2015 Apr 29. PMID: 25980926; PMCID: PMC4626442.
- Symons LK, Miller JE, Kay VR, Marks RM, Liblik K, Koti M, Tayade C. The Immunopathophysiology of Endometriosis. *Trends Mol Med*. 2018 Sep;24(9):748-762. doi: 10.1016/j.molmed.2018.07.004. Epub 2018 Jul 24. PMID: 30054239.
- Brown DM, Lee HC, Liu S, Quick CM, Fernandes LM, Simmen FA, Tsai SJ, Simmen RCM. Notch-1 Signaling Activation and Progesterone Receptor Expression in Ectopic Lesions of Women With Endometriosis. *J Endocr Soc*. 2018 May 25;2(7):765-778. doi: 10.1210/je.2018-00007. PMID: 30151432; PMCID: PMC6106104.

10. Li Y, Adur MK, Kannan A, Davila J, Zhao Y, Nowak RA, Bagchi MK, Bagchi IC, Li Q. Progesterone Alleviates Endometriosis via Inhibition of Uterine Cell Proliferation, Inflammation and Angiogenesis in an Immunocompetent Mouse Model. *PLoS One*. 2016 Oct 24;11(10):e0165347. doi: 10.1371/journal.pone.0165347. PMID: 27776183; PMCID: PMC5077092.
11. Heard ME, Simmons CD, Simmen FA, Simmen RC. Krüppel-like factor 9 deficiency in uterine endometrial cells promotes ectopic lesion establishment associated with activated notch and hedgehog signaling in a mouse model of endometriosis. *Endocrinology*. 2014 Apr;155(4):1532-46. doi: 10.1210/en.2013-1947. Epub 2014 Jan 29. PMID: 24476135; PMCID: PMC3959595.
12. Flores VA, Vanhie A, Dang T, Taylor HS. Progesterone Receptor Status Predicts Response to Progestin Therapy in Endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Dec 1;103(12):4561-4568. doi: 10.1210/je.2018-01227. PMID: 30357380; PMCID: PMC6226602.
13. Han SJ, Jung SY, Wu SP, Hawkins SM, Park MJ, Kyo S, Qin J, Lydon JP, Tsai SY, Tsai MJ, DeMayo FJ, O'Malley BW. Estrogen Receptor β Modulates Apoptosis Complexes and the Inflammasome to Drive the Pathogenesis of Endometriosis. *Cell*. 2015 Nov 5;163(4):960-74. doi: 10.1016/j.cell.2015.10.034. PMID: 26544941; PMCID: PMC4640214.
14. Yilmaz BD, Sison CAM, Yildiz S, Miyazaki K, Coon V J, Yin P, Bulun SE. Genome-wide estrogen receptor- α binding and action in human endometrial stromal cells. *F S Sci*. 2020 Aug;1(1):59-66. doi: 10.1016/j.xfss.2020.06.002. PMID: 35559740.
15. Alhallak I, Quick CM, Graham GL, Simmen RCM. A Pilot Study on the Co-existence of Diabetes and Endometriosis in Reproductive-Age Women: Potential for Endometriosis Progression. *Reprod Sci*. 2023 Aug;30(8):2429-2438. doi: 10.1007/s43032-023-01190-3. Epub 2023 Feb 14. PMID: 36788175; PMCID: PMC10354185.
16. Carracedo A, Alimonti A, Pandolfi PP. PTEN level in tumor suppression: how much is too little? *Cancer Res*. 2011 Feb 1;71(3):629-33. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2488. Epub 2011 Jan 25. PMID: 21266353; PMCID: PMC3249925.
17. Miller I, Min M, Yang C, Tian C, Gookin S, Carter D, Spencer SL. Ki67 is a Graded Rather than a Binary Marker of Proliferation versus Quiescence. *Cell Rep*. 2018 Jul 31;24(5):1105-1112.e5. doi: 10.1016/j.celrep.2018.06.110. PMID: 30067968; PMCID: PMC6108547.
18. Byun J, Peterson CM, Backonja U, Taylor RN, Stanford JB, Allen-Brady KL, Smith KR, Louis GMB, Schliep KC. Adiposity and Endometriosis Severity and Typology. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020 Nov-Dec;27(7):1516-1523. doi: 10.1016/j.jmig.2020.01.002. Epub 2020 Jan 9. PMID: 31927045; PMCID: PMC7343585.
19. Ganz ML, Wintfeld N, Li Q, Alas V, Langer J, Hammer M. The association of body mass index with the risk of type 2 diabetes: a case-control study nested in an electronic health records system in the United States. *Diabetol Metab Syndr*. 2014 Apr 3;6(1):50. doi: 10.1186/1758-5996-6-50. PMID: 24694251; PMCID: PMC3976458.
20. Waddell T, Bagur A, Cunha D, Thomaides-Brears H, Banerjee R, Cuthbertson DJ, Brown E, Cusi K, Després JP, Brady M. Greater ectopic fat deposition and liver fibroinflammation and lower skeletal muscle mass in people with type 2 diabetes. *Obesity (Silver Spring)*. 2022 Jun;30(6):1231-1238. doi: 10.1002/oby.23425. Epub 2022 Apr 27. PMID: 35475573; PMCID: PMC9321120.
21. Shah DK, Correia KF, Vitonis AF, Missmer SA. Body size and endometriosis: results from 20 years of follow-up within the Nurses' Health Study II prospective cohort. *Hum Reprod*. 2013 Jul;28(7):1783-92. doi: 10.1093/humrep/det120. Epub 2013 May 14. PMID: 23674552; PMCID: PMC3685336.
22. Lafay Pillet MC, Schneider A, Borghese B, Santulli P, Souza C, Streuli I, de Ziegler D, Chapron C. Deep infiltrating endometriosis is associated with markedly lower body mass index: a 476 case-control study. *Hum Reprod*. 2012 Jan;27(1):265-72. doi: 10.1093/humrep/der346. Epub 2011 Oct 24. PMID: 22025227.
23. Holsworth-Carson SJ, Dior UP, Colgrave EM, Healey M, Montgomery GW, Rogers PAW, Girling JE. The association of body mass index with endometriosis and disease severity in women with pain. *J Endometriosis Pelvic Pain Disorders*. 2018;10(2):79-87.
24. Kim TH, Bae N, Kim T, Hsu AL, Hunter MI, Shin JH, Jeong JW. Leptin Stimulates Endometriosis Development in Mouse Models. *Biomedicine*. 2022 Sep 1;10(9):2160. doi: 10.3390/biomedicine10092160. PMID: 36140261; PMCID: PMC9496281.
25. Heard ME, Melnyk SB, Simmen FA, Yang Y, Pabona JM, Simmen RC. High-Fat Diet Promotion of Endometriosis in an Immunocompetent Mouse Model is Associated With Altered Peripheral and Ectopic Lesion Redox and Inflammatory Status. *Endocrinology*. 2016 Jul;157(7):2870-82. doi: 10.1210/en.2016-1092. Epub 2016 May 13. PMID: 27175969; PMCID: PMC4929556.
26. Simmen RCM, Brown DM, Quick CM, Alhallak I, Rose TK, Liu S, Kelley AS. Co-morbidity of type 1 diabetes and endometriosis: bringing a new paradigm into focus. *J Endocrinol*. 2019 Aug 1;JOE-19-0248.R1. doi: 10.1530/JOE-19-0248. Epub ahead of print. PMID: 31472479.
27. Farland LV, Degnan WJ, Harris HR, Tobias DK, Missmer SA. A prospective study of endometriosis and risk of type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2021 Mar;64(3):552-560. doi: 10.1007/s00125-020-05347-6. Epub 2021 Jan 5. PMID: 33399910; PMCID: PMC8609862.
28. Tang T, Lai H, Huang X, Gu L, Shi H. Application of serum markers in diagnosis and staging of ovarian endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021 Apr;47(4):1441-1450. doi: 10.1111/jog.14654. Epub 2021 Jan 14. PMID: 33448139.
29. Lu J, Ling X, Liu L, Jiang A, Ren C, Lu C, Yu Z. Emerging hallmarks of endometriosis metabolism: A promising target for the treatment of endometriosis. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2023 Jan;1870(1):119381. doi: 10.1016/j.bbamcr.2022.119381. Epub 2022 Oct 17. PMID: 36265657.
30. Suda K, Nakaoka H, Yoshihara K, Ishiguro T, Tamura R, Mori Y, Yamawaki K, Adachi S, Takahashi T, Kase H, Tanaka K, Yamamoto T, Motoyama T, Inoue I, Enomoto T. Clonal Expansion and Diversification of Cancer-Associated Mutations in Endometriosis and Normal Endometrium. *Cell Rep*. 2018 Aug 14;24(7):1777-1789. doi: 10.1016/j.celrep.2018.07.037. PMID: 30110635.

31. Braun MM, Overbeck-Wager EA, Grumbo RJ. Diagnosis and Management of Endometrial Cancer. *Am Fam Physician*. 2016 Mar 15;93(6):468-74. PMID: 26977831.
32. Raffone A, Travaglino A, Saccone G, D'Alessandro P, Arduino B, Mascolo M, De Placido G, Insabato L, Zullo F. Diabetes Mellitus Is Associated with Occult Cancer in Endometrial Hyperplasia. *Pathol Oncol Res*. 2020 Jul;26(3):1377-1384. doi: 10.1007/s12253-019-00684-3. Epub 2019 Jun 15. PMID: 31203571.
33. Travaglino A, Raffone A, Saccone G, Mollo A, De Placido G, Mascolo M, Insabato L, Zullo F. Complexity of glandular architecture should be reconsidered in the classification and management of endometrial hyperplasia. *APMIS*. 2019 Jun;127(6):427-434. doi: 10.1111/apm.12945. Epub 2019 Mar 19. PMID: 30802329.
34. Holleboom AG, Karlsson H, Lin RS, Beres TM, Sierts JA, Herman DS, Stroes ES, Aerts JM, Kastelein JJ, Motazacker MM, Dallinga-Thie GM, Levels JH, Zwinderman AH, Seidman JG, Seidman CE, Ljunggren S, Lefeber DJ, Morava E, Wevers RA, Fritz TA, Tabak LA, Lindahl M, Hovingh GK, Kuivenhoven JA. Heterozygosity for a loss-of-function mutation in GALNT2 improves plasma triglyceride clearance in man. *Cell Metab*. 2011 Dec 7;14(6):811-8. doi: 10.1016/j.cmet.2011.11.005. PMID: 22152306; PMCID: PMC3523677.
35. Gao Y, Liu Z, Feng J, Sun Q, Zhang B, Zheng W, Ma W. Expression pattern of polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase-10 in gastric carcinoma. *Oncol Lett*. 2013 Jan;5(1):113-116. doi: 10.3892/ol.2012.980. Epub 2012 Oct 19. PMID: 23255904; PMCID: PMC3525504.
36. Marucci A, di Mauro L, Menzaghi C, Prudente S, Mangiacotti D, Fini G, Lotti G, Trischitta V, Di Paola R. GALNT2 expression is reduced in patients with Type 2 diabetes: possible role of hyperglycemia. *PLoS One*. 2013 Jul 22;8(7):e70159. doi: 10.1371/journal.pone.0070159. PMID: 23894607; PMCID: PMC3718685.
37. Zhou X, Xu Y, Yin D, Zhao F, Hao Z, Zhong Y, Zhang J, Zhang B, Yin X. Type 2 diabetes mellitus facilitates endometrial hyperplasia progression by activating the proliferative function of mucin O-glycosylating enzyme GALNT2. *Biomed Pharmacother*. 2020 Nov;131:110764. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110764. Epub 2020 Oct 23. PMID: 33152927.
38. Hu WT, Yeh CC, Liu SY, Huang MC, Lai IR. The O-glycosylating enzyme GALNT2 suppresses the malignancy of gastric adenocarcinoma by reducing EGFR activities. *Am J Cancer Res*. 2018 Sep 1;8(9):1739-1751. PMID: 30323967; PMCID: PMC6176175.
39. Cohen S. The epidermal growth factor (EGF). *Cancer*. 1983 May 15;51(10):1787-91. doi: 10.1002/1097-0142(19830515)51:10<1787::aid-cnrc2820511004>3.0.co;2-a. PMID: 6299497.
40. Arienti C, Pignatta S, Tesei A. Epidermal Growth Factor Receptor Family and its Role in Gastric Cancer. *Front Oncol*. 2019 Nov 26;9:1308. doi: 10.3389/fonc.2019.01308. PMID: 31850207; PMCID: PMC6901979.
41. Wu YM, Liu CH, Hu RH, Huang MJ, Lee JJ, Chen CH, Huang J, Lai HS, Lee PH, Hsu WM, Huang HC, Huang MC. Mucin glycosylating enzyme GALNT2 regulates the malignant character of hepatocellular carcinoma by modifying the EGF receptor. *Cancer Res*. 2011 Dec 1;71(23):7270-9. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1161. Epub 2011 Oct 11. PMID: 21990321.