



IKER
GAZTE
NAZIOARTEKO
IKERKETA EUSKARAZ

IV. IKERGAZTE NAZIOARTEKO IKERKETA EUSKARAZ

2021eko ekainaren 9, 10 eta 11a
Gasteiz, Euskal Herria

ANTOLATZAILEA:
Udako Euskal Unibertsitatea (UEU)

OSASUN ZIENTZIAK

**Endometriosisa eta ezaugarri
antropometriko eta menstrualak:
oinarri genetiko amankomunaren
bila**

*Aiara Garitazelaia, Jose Ramon
Bilbao, Nora Fernandez-Jimenez
eta Iraia García-Santisteban*

115-121 or.
<https://dx.doi.org/10.26876/ikergazte.iv.04.14>



Endometriosisia eta ezaugarri antropometriko eta menstrualak: oinarri genetiko amankomunaren bila

Garitazelaia, A., Bilbao, J.R., Fernandez-Jimenez, N., García-Santisteban, I.

*Genetika, Antropologia Fisikoa eta Animalien Fisiologia Saila, Medikuntza eta Erizaintza
Fakultatea, Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU) eta Biocruces-Bizkaia Osasun*

Ikerketa Institutua

agaritazelaia001@ikasle.ehu.eus

Laburpena

Endometriosisia kausa ezezaguneko gaixotasun ginekologiko ohikoenetariko bat da, funtzionalki aktiboa den endometrio-ehuna utero-barrunbetik kanpo haztean agertzen dena. Fenotipo ugariarekin erlazionatu da, hala nola neurri antropometrikoekin eta ezaugarri menstrualekin. Hala ere, azken horiek eta endometriosiak oinarri genetiko bera partekatzen duten ez da oraindik ezagutzen. Genetika amankomun hau aztertzeko, bi lagineko ausazkotze mendeldar (2SMR) analisia burutu genuen, GWAS ikerketetako datu publikoak erabiliz. Gure emaitzen arabera, pisu baxuak eta hilekoaren ziklo laburrek endometriosiarekin harreman genetikoa dute. Are gehiago, badirudi erlazio hau kausala izan litekeela.

Hitz gakoak: Endometriosisia, ausazkotze mendeldarra, ezaugarri antropometrikoak, ezaugarri menstrualak

Abstract

Endometriosis, of unknown cause, is one of the most prevalent gynecological diseases, characterized by the presence of functionally active endometrial tissue outside the womb. It has been associated with many phenotypes, such as anthropometric and menstrual traits. However, whether these traits and endometriosis share common genetic roots is still undetermined. To investigate this, we performed a two-sample mendelian randomization (2SMR) analysis, using public data from GWAS studies. Our results showed a genetic link between low weight and shorts menstrual cycles and endometriosis. Furthermore, it seems that this relationship could be causal.

Key words: Endometriosis, mendelian randomization, anthropometric traits, menstrual traits

1. Sarrera eta motibazioa

Endometriosisia kausa ezezaguneko gaixotasun ginekologiko ohikoenetariko bat da eta ugaltze-adinean dauden emakumeen %10ak pairatzen du (Shafrir et al, 2018). Gaitz kroniko eta multisistemiko hori funtzionalki aktiboa den endometrio-ehuna utero-barrunbetik kanpo hazten denean azaltzen da (Zondervan et al, 2020). Lekuz kanpoko endometrio-ehun horrek estrogeno bidezko hantura-erantzun kronikoa pizten du eta pelbiseko mina eta antzutasuna eragiten ditu (Leyland et al, 2010; Vercellini et al, 2014). Bi sintoma klasiko horietaz gain, endometriosisia pairatzen duten emakumeetan era askotako sintomak ager daitezke, bere aurkezpena konplexu eta heterogeneoa den seinale (Zondervan et al, 2020). Gainera, eritasuna fenotipo ugariarekin erlazionatu da, hala nola neurri antropometrikoekin eta hilekoaren hainbat ezaugarriarekin (Parazzini et al, 2017; Viganò et al, 2012).

Ezaugarri antropometrikoetan sakonduz, zenbait azterketek endometriosisia pairatzeko arrisku handiagoa aurkitu dute pisu eta gorputz-masa indize (GMI) baxuagoa duten emakumeengan, baita garaiera altuagoa dutenengan ere. Horietaz gain, gerri-aldaka indizearekin ere lotu izan da, indize baxuagoarekin zehazki (Shah et al, 2013; Farland et al, 2017). Indize horrek gorputzaren gantz antolaketaren adierazle gisa jokatzeko du. Horrela, indize baxuagoak gorputzera ginekoiderako joera erakusten du (aldaka inguruan gerrian baino gantz pilaketa gehiago). Dena den, esan beharra dago endometriosiak neurri horiekin daukan erlazioaren norakoak ezezagunak direla oraindik.

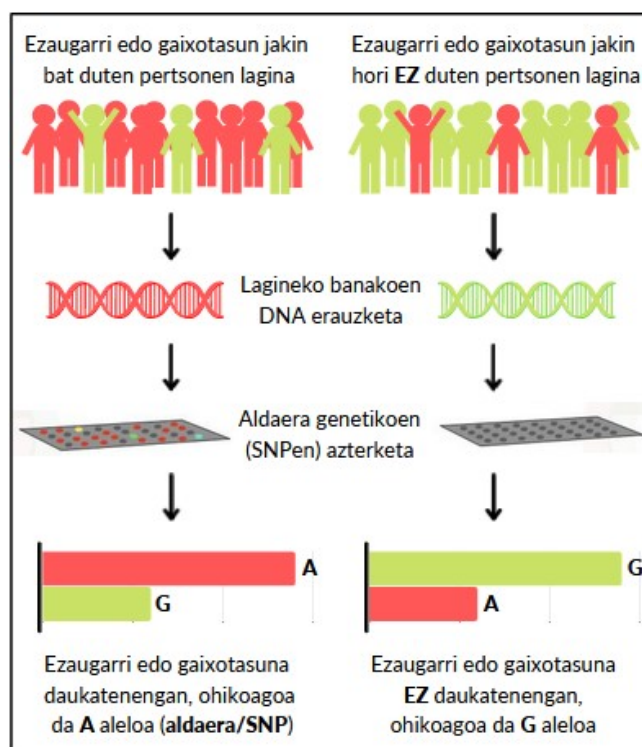
Beste alde batetik, asoziazioa aurkitu da endometriosiaren eta hilekoarekin erlazionatutako ezaugarri ezberdinen artean. Hain zuzen ere, eritasunaren intzidentzia altuagoa ikusi da menarkia (lehen hileko) goiztiarra, hileko arteko ziklo laburragoak eta hilekoaren fluxu eta iraupen handiagoa duten emakumeengan (Nnoaham et al, 2012; Missmer et al, 2004). Horrek guztiak hilekoarekiko esposizio luzeagoak endometriosisia pairatzeko arriskua areagotzen duela

iradokitzen du (Giudice, 2010). Menopausiaren adinari dagokionez, aldiz, ikerketa batzuek endometriosisia menopausia berantiarrekin erlazionatzen dute (Giudice, 2010; Coleman eta Overton, 2015) eta beste batzuek menopausia goiztiarrekin (Ruth et al, 2016; Boneva et al, 2015). Berriro ere, patologia horren eta ezaugarri menstrualen arteko lotura zer-nolakoa den oraindik ez da argitu, ez eta erlazio horiek jatorri genetikoak duten ere.

Endometriosisia gaixotasun konplexua da, hots, ingurunearen eta gene askoren parte-hartze txikien eraginpekoa (Boyle et al, 2017). Berarengan genetikaren ekarpena nahiko altua da, %47-51koa hain zuzen (Saha et al, 2015; Treloar et al, 1999); hori dela eta, ikerkuntza ugari egin dira endometriosiarengan eragina duten geneak edota aldaera genetikoak ezagutzeko, gaitzaren oinarria ulertze aldera (Chou et al, 2021). Endometriosisia bezala, eritasun honekin erlazionatuta dauden fenotipoak ere ezaugarri konplexuak dira eta baliteke genetikak horiengan ere eragin aldakorra edukitzea.

Ezaugarri eta gaixotasun konplexuak aztertzeko, genoma osoaren asoziazio ikerketak (ingeleseko *Genome-Wide Association Study* edo GWAS) erabiltzen dira. GWASetan gaixotasun edo ezaugarri jakina duten eta ez duten indibiduen bi talderen DNA laginak analizatzen dira, nukleotido bakarreko polimorfismoen (ingeleseko *Single-Nucleotide Polymorphism* edo SNP) mailan. SNPak DNA sekuentziaren kokapen zehatz batean dauden aldaketak dira. Kokapen bakoitzean egon daitekeen aldaera bakoitzari alelo deritzogu eta GWASaren bi taldeetan aurkitzen diren aleloen maiztasunak konparatuz, ezaugarri edo eritasun konkretua edukitzeko suszeptibilitatearekin erlazionatzen diren SNPak ezagutuko ditugu (Frayling, 2014) (**1. irudia**).

1. irudia. Genoma osoaren asoziazio ikerketek (GWASek) jarraitzen duten prozesua.



Aurretik aipatu dugun bezala, behaketazko ikerlan epidemiologikoez endometriosisia ezaugarri antropometriko eta menstrualekin erlazionatu dute, baina loturaren bat badagoela aurkitzeaz haratago, ezin izan dute bestelako informaziorik eman. Izan ere, azterlan horietan inferentzia kausala oztopa dezaketen nahaste-faktoreak sartzen dira jokoan (Haycock et al, 2016). Arazoa gainditzeko, ikerlariak entsegu klinikoetan erabiltzen den ausazkotzeaz baliatzen dira. Hala ere, entsegu horiek desabantailak ere badituzte, besteak beste, lagin-tamaina oso handien beharra. Horri guztiari irtenbidea ematen, ausazkotze mendeldar (ingeleseko *Mendelian Randomization* edo MR) deituriko metodo estatistikoa daukagu, esposizio eta ondorioaren arteko erlazio kausala aztertuko duena, GWASetan ikertutako aldaera genetikoak (SNPak) bitartekari gisa erabiliz. MRan GWASetatik esposizioarekin erlazioa erakutsi duten SNPak lor daitezke, baita ondorioarekin erlazioa erakutsi dutenak ere. Bi SNP multzo horiek konparatzean,

esposizioarekin zein ondorioarekin harremana duten SNPak identifikatzen baditugu, bi ezaugarriek oinarri genetikoren bat partekatzen duela suposa dezakegu. Genetika zorizkoa denez banakoetan, aurkitutako emaitzak fidagarriak direla ziurta dezakegu, hau da, ez daudela nahaste-faktoreen menpe (Zheng et al, 2017; Davey Smith eta Hemani, 2014). Beste era batera esanda, metodo honekin ausazkotzea guk egin beharrean genetikak berak egingo du.

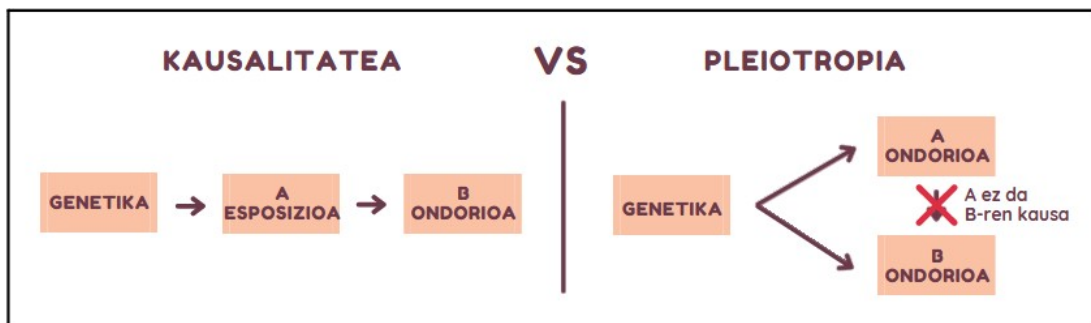
GWASen azken urteotako gorakadari esker, SNPei buruzko datu asko publiko bihurtu dira, ausazkotze mendeldarraren hedapena ahalbideratuta. MR metodoaren baitan hainbat aukera dago. Horietako batek, bi lagineko ausazkotze mendeldarrak (*Two Sample MR* edo 2SMR) hain zuzen, esposizio eta ondorio datuak bi lagin ezberdinetatik hartzen ditu (**2. irudia**). 2SMR analisiaren helburua, bi GWAS independenteren datuak esposizio eta ondorio gisa erabiliz, haien arteko asoziazio kausala aurkitzea izango da.

2. irudia. Bi lagineko ausazkotze mendeldar (2SMR) metodoaren oinarria azaltzen duen eskema.



Batzuetan, ordea, asoziazio horren oinarrian ez da kausalitatea egongo, pleiotropia baizik. Pleiotropia agertzen denean, aldaera genetikoen (SNPe) esposizioari eta ondorioari bide ezberdinetatik eragingo diete, bi hauen artean erlazio kausalik egon gabe (**3. irudia**).

3. irudia. Kausalitate eta pleiotropiaren arteko ezberdintasunak. Bietan genetikak A eta B-rengan eragiten du, baina kausalitatean genetikak B-rengan eragingo du A-ren bitartez (A B-ren kausa da). Pleiotropian, ordea, genetikak A eta B-rengan bide ezberdinetatik eragingo du (A ez da B-ren kausa).



2. Arloko egoera eta ikerketaren helburuak

Esan dugunez, endometriosisia ezaugarri konplexu askorekin batera agertzeko joera du; hala ere, ezaugarri horiek guztiek eta endometriosiak oinarri genetikoa partekatzen ote duten ez da oraindik ezagutzen. Hortaz, gure hipotesia da aipaturiko ikerlan epidemiologikoetan endometriosiarekin erlazionatutako neurri antropometriko zein menstrualen eta gaitzaren arteko asoziazioek jatorri genetikoa dutela. Are gehiago, hainbat aldaera genetikoen endometriosiarekin erlazionatzen da, aldaerok neurri antropometrikoak eta ezaugarri menstrualak aldarazten dituztelako eta horrek gaitza pairatzeko arriskua emendatzen duelako. Horrenbestez, ausazkotze mendeldarra baliatuz, fenotipo zehatz horien eta endometriosiaren genetika amankomuna aurkitu eta, ahal dela, gertaera horien atzean kausalitatea dagoela inferitzea izango da gure helburua.

3. Ikerketaren muina

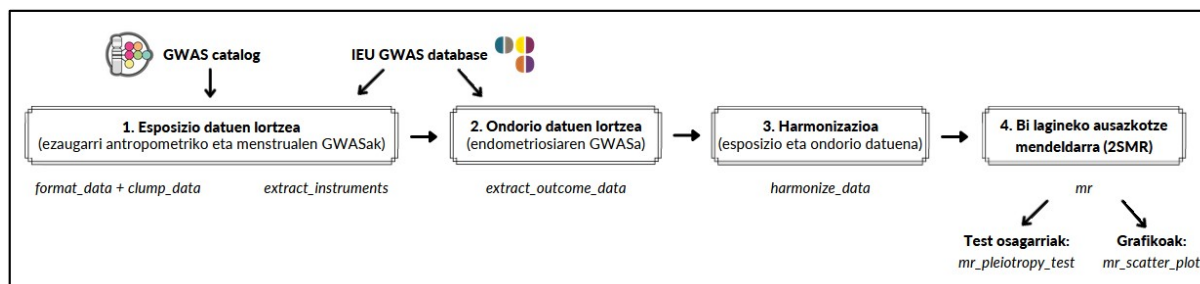
3.1. Materialak eta Metodoak

Lan honen hasierako pausua esposizio bezala erabiliko genituen endometriosiarekin erlazionatutako ezaugarri konplexuak literaturan bilatzea izan zen. Gaitzarekin harreman estuena erakutsi zuten fenotipoak aukeratu genituen, bi multzo nagusitan sailkatuz: ezaugarri antropometrikoak (pisua, garaiera, GMI eta gerri-aldaka indizea) eta hilekoarekin erlazionatutako ezaugarriak (menarkia eta menopausiaren adinak, hileko arteko ziklo-luzera eta hileko-fluxuaren kantitate eta iraupena).

Hurrengo pausua aurkitutako ezaugarri bakoitzaren GWAS bat aukeratzea izan zen, 2SMR analisian erabili ahal izateko. GWASen datuak *IEU GWAS database* eta *GWAS catalog* datu-base publikoetan eskuratu genituen, hurrengo irizpideak oinarri: ahalik eta lagin-tamaina handiena izatea eta europar jatorriko pertsonetan eta emakumeetan soilik egindakoak izatea. Era berean, endometriosiarentzat (ondorioarentzat) *finn-a-N14_ENDOMETRIOSIS* GWASa hautatu genuen, *IEU GWAS database* biltegian.

Behin GWAS guztiak edukita, *RStudio* programa eta *Two-sampleMR* paketea erabiliz, bi lagineko MR analisia (2SMR) burutu genuen, metodoaren pausu bakoitza gauzatzeko komando ezberdinak erabiliz (**4. irudia**). Lehenik eta behin, aukeratutako GWASetatik esposizioarekin asoziazio esanguratsua erakusten duten SNPak eskuratu genituen. Jarraian, SNP esanguratsu horiek ondorio gisa erabilitako *finn-a-N14_ENDOMETRIOSIS* GWASean bilatu genituen. Behin datu guztiak jasota, konbinatu (harmonizatu) genituen eta 2SMR analisia egikaritu genuen, sortutako datu bateratuak analizatzeko. Horrela, esposizioen eta ondorioaren arteko erlazio genetikoak aurkitu genituen eta, hauek kausalak edo pleiotropikoak ziren argitzeko, pleiotropia-test osagarriak exekutatu genituen. Bukatzeko, lortutako emaitzak hobeto ikusteko grafikoak (sakabanatze-diagramak) sortu genituen.

4. irudia. 2SMR analisia burutzeko jarraitutako pausuen eskema, erabilitako komandoekin.



3.2. Emaitzak

Endometriosiarekin erlazionaturiko fenotipo antropometriko eta menstrualek gaixotasunarekin oinarri genetiko konpartitzen duten aztertzeko, bi lagineko ausazkotze mendeldar (2SMR) analisia burutu genuen. 2SMRean bi lagin ezberdin behar dira, esposizioa eta ondorioa ordezkatzeko dituztenak, hain zuzen. Gure kasuan, esposizio datuak ezaugarri konplexuen (antropometriko eta menstrualen) GWASetatik lortu genituen eta ondorio datuak, berriz, endometriosiaren GWAS batetik.

Neurri antropometrikoen eta endometriosiaren loturaren arteko 2SMR analisiari dagokionez, pisua, garaiera, GMI eta gerri-aldaka indizea hartu genituen esposizio moduan. Emaitzen arabera, endometriosiak pisuarekin erlazio genetiko estatistikoki esanguratsua du (**1. taula**). **5. irudiko** sakabanatze-diagrametan (ingeleseko *scatter-plot*) adierazten denez, pisu baxuagoa izateko joera genetikoak endometriosisa garatzeko arrisku handiagoa ematen du.

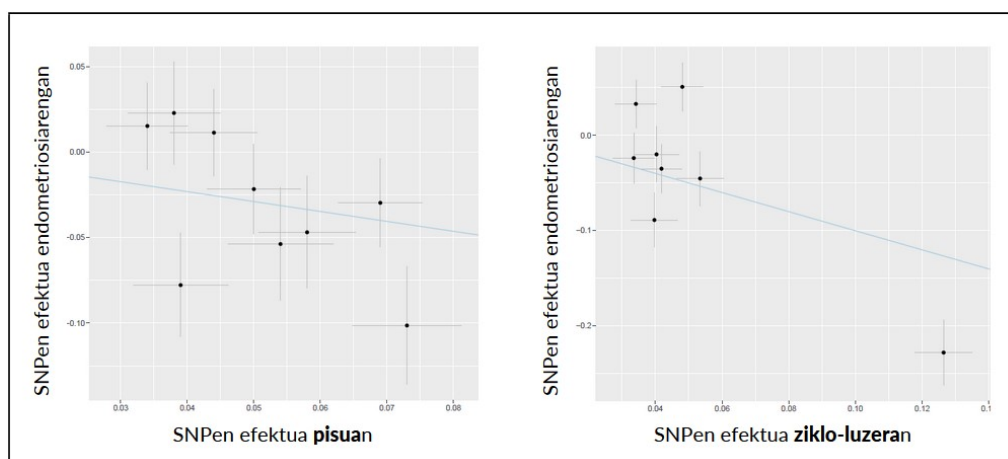
Ezaugarri menstrualei dagokienez, aztertutako ezaugarriak menarkia eta menopausiaren adinak, hilekoaren ziklo-luzera eta hileko-fluxuaren kantitate eta iraupena izan ziren. Kasu honetan, ziklo-luzerak asoziazio genetiko esanguratsua aurkeztu zuen endometriosiarekin (**1. taula**). Hain zuzen ere, analisiak eritasuna jasateko probabilitate altuagoa erakutsi zuen hileko arteko denbora laburrerako joera genetikoak duten emakumeengan (**5. irudia**).

Esan beharra dago hileko-fluxuaren eta endometriosiaren arteko 2SMR analisiak SNP bakarra aurkitu zuela harremana bultzatzen, eta ondorio sendoak ateratzeko ezintasunagatik emaitzok analisitik kanpo utzi ditugu.

1. taula. Ezaugarri antropometriko eta menstrual bakoitza esposizio bezala hartuta lortutako 2SMR analisiaren emaitzak, alderantzizko bariantza haztatua (ingeleseko *Inverse Variance Weighted* edo *IVW*) metodoa erabiliz. Emaitza esanguratsuak ($p < 0,05$) beltzez markatuta.

Esposizioa	Beta balioa	Errore estandarra	p balioa
Pisua	-0,579	0,239	0,015
Garaiera	-0,025	0,104	0,808
Gorputz-masa indizea	-0,279	0,144	0,053
Gerri-aldaka indizea	-0,108	0,249	0,665
Menarkiaren adina	-0,315	0,169	0,061
Hilekoaren ziklo-luzera	-1,004	0,403	0,013
Menopausiaren adina	-1,883	1,042	0,071

5. irudia. Pisu eta hilekoaren ziklo-luzera ezaugarrien sakabanatze-diagramak. Bi hauek dira endometriosiarekin asoziazio genetiko estatistikoki esanguratsua erakutsi dutenak.



Aurretik azaldutako analisiek ezaugarri ezberdinen eta endometriosiaren arteko erlazio genetikoa dagoen erakuts diezagukete. Harremana kausala edo pleiotropikoa den aztertzeko, pleiotropia analisia gauzatu genuen. Emaitzek GMI eta endometriosiaren artean lotura pleiotropikoa dagoela erakutsi zuten, baina gainerako ezaugarri guztien eta endometriosiaren arteko harreman esanguratsurik ez zen identifikatu. Horien artean garrantzitsuenak pisu eta ziklo luzeraren ezaugarriak izango lirateke (2SMR esanguratsua lortu dutenak) eta bi hauetan pleiotropia analisia esanguratsua ez izateak euren eta endometriosiaren artean erlazio kausalak egon litezkeela iradokitzen du.

3.3. Eztabaida

Azken urte hauetan zehar, endometriosisia ohikoak diren fenotipo edo ezaugarri konplexu askorekin batera azaldu ohi dela aditzera eman dute ikerketa epidemiologiko ugari (Zondervan et al, 2020). Askoz murriztagoak izan dira, ordea, asoziazio horren oinarri genetikoa ikertzen literaturan aurkitutako azterlanak. Esku artean daukagun lan honetan, bi lagineko ausazkotze mendeldar metodoa medio, endometriosiaren eta ohiko ezaugarri horien arteko lotura genetikoa aztertu dugu, lehenengo aldiz, guztiz publikoak diren GWAS azterketen datuak erabilia.

Lehenik eta behin, endometriosiaren eta hainbat neurri antropometrikoen (pisu, garaiera, GMI eta gerri-aldaka indize) arteko harremanari buruz gehiago jakiteko analisiak gauzatu genituen. Horien artean, gaitzaren eta pisuaren arteko erlazio estatistikoki esanguratsua azaldu zaigu. Zehazki, pisu baxuagorako joerak endometriosisia garatzeko arriskua handitzen duela erakutsi digute eskuratutako datuek, orain arte literaturako ebidentziak zioen bezalaxe (Farland

et al, 2017). Gainera, bi horien arteko loturaren oinarrian ez da pleiotropiarik aurkitu, hortaz, pisuak endometriosiarengan eragin kausala izan dezakeela ematen du.

Era berean, ezaugarri menstrualen (menarkia eta menopausiaren adinak, hilekoaren ziklo-luzera eta hileko-fluxuaren kantitate eta iraupena) endometriosiarekiko asoziazioa miatu genuen. Oraingoan, gaixotasunak hilekoaren ziklo-luzerarekin lotura esanguratsua duela ikusi dugu, hain zuzen ere, ziklo-luzera laburrekin lotutako predisposizio genetikoak endometriosisia pairatzeko aukera handitzen duela aurkitu dugu, sarreran aipatutako ebidentziak erakutsi moduan (Missmer et al, 2004). Beraz, hein batean behintzat, informazio hau bat dator hilekoarekiko esposizio handiagoak eritasuna azaltzeko aukerak emendatzen dituela defendatzen duen orain arteko teoriarekin (Giudice, 2010). Aipatzekoa da hilekoen arteko iraupenak eta endometriosiak ez dutela harreman pleiotropikorik azaldu, horrenbestez, hilekoarekiko esposizio handiagoa eragiten duen oinarri genetikoa patologiaren kausetako bat izan liteke.

Ikerlan honen abantaila nabarmenetako bat 2SMR analisia publikoak diren datuak erabiliz aurrera eraman dugula izan da. Izan ere, datu publikoak erabiltzeak ezagutza zientifikoa modu efizientean lortzea ahalbidetzen du. Hau esanda, ezin dugu ahaztu muga batzuk ere badituela ikerlan honek. Hasteko, ondorio datuak lortzeko egokiena izan zitekeen GWASa ez zegoen publikoki eskuragarri. Halaber, esposizio datuak lortzeko erabilitako GWASek ere euren mugak izan dituzte. Alde batetik, emakumeetan soilik burututako azterlanen lagin-tamainak ez ziren oso handiak, eta bestetik, europar jatorrikoak ziren guztiak, lortutako emaitzak beste jatorrietako emakumeetara zabaltzea zailduz.

4. Ondorioak

Guztiz publikoak diren datuak eta 2SMR metodoa erabiliz, endometriosiaren eta berarekin erlazionaturiko ohiko ezaugarri konplexuen genetika amankomun posiblea aztertu duen lehen analisi sistematikoa da hau. Lan honi esker, pisu baxua eta hilekoaren ziklo laburrak, genetika tartean dela, endometriosiaren kausa direla ezagutu dugu.

5. Etorkizunerako planteatzen den norabidea

Lagin-tamaina handiagoko eta beste jatorrietako GWASak publikoki eskuragarri daudenean, horiek erabiliz mota honetako ikerketaren bat berregitea aproposa litzateke, lan honen potentzia estatistikoa baxuagatik erantzun gabe geratu diren galderak argitzeko eta lortutako datuak europar jatorria ez duten emakumeetara zabaltzeko.

Bestalde, egindako 2SMR analisiak lotura genetikoak ezarri ditu endometriosiaren eta hainbat ezaugarriaren artean, aldaera genetikoak (SNPak) bitarteko gisa erabiliz. SNP konkretu horiek zeintzuk diren eta erlazio genetiko horretan zer nolako ekarpena duten aztertzea lan honen hurrengo pausua izango litzateke. Horrela, genetikak endometriosiarengan duen ekarpena hobeto ulertu ahalko genuke.

Azkenik, aurkitutako emaitzek (edota emaitza hauek oinarri hartuta etorkizunean lor daitezkeen emaitza berriek) praktika klinikoan eduki lezaketan erabilgarritasuna sakonago aztertzea interesgarria litzateke. Azken finean, lan honekin endometriosisia edukitzeko arriskua handitzen duten faktoreak aurkitu ditugu, gaitza daukaten emakumeak identifikatzen lagundu gaitzaketan. Esaterako, geureganatutako informazioarekin, badakigu pelbiseko minagatik kontsultatzen duten pazienteek pisu baxua edota hileko-ziklo laburrak dituztenean euren jarraipena arreta handiagok egitea probetxugarria izan litekeela. Honen inguruan ikertzen jarraitzeak endometriosisia pairatzen duten emakumeen egunerokotasunean onurak eduki litzake etorkizun hurbilean.

6. Erreferentziak

- Boneva, R.S. et al (2015), Early menopause and other gynecologic risk indicators for chronic fatigue syndrome in women, *Menopause*, 22(8), 826-834.
- Boyle, E.A. et al (2017), An Expanded View of Complex Traits: From Polygenic to Omnigenic, *Cell*, 169(7), 1177-1186.
- Chou, Y.C. et al (2021), Integration of genome-wide association study and expression quantitative trait locus mapping for identification of endometriosis-associated genes, *Scientific Reports*, 11(1), 478.
- Coleman, L. eta Overton, C. (2015), GPs have key role in early diagnosis of endometriosis, *The Practitioner*, 259(1780), 13-17.
- Davey Smith, G. eta Hemani, G. (2014), Mendelian randomization: genetic anchors for causal inference in epidemiological studies, *Human Molecular Genetics*, 23(1), 89-98.
- Farland, L.V. et al (2017), Associations among body size across the life course, adult height and endometriosis, *Human Reproduction*, 32(8), 1732-1742.
- Frayling, T.M. (2014), Genome-wide association studies: the good, the bad and the ugly. *Clinical Medicine*, 14(4), 428-431.
- Giudice, L.C. (2010), Endometriosis, *New England Journal of Medicine*, 362(25), 2389-2398.
- Haycock, P.C. et al (2016), Best (but oft-forgotten) practices: the design, analysis, and interpretation of Mendelian randomization studies, *The American Journal of Clinical Nutrition*, 103(4), 965-978.
- Leyland, N. et al (2010), Endometriosis: Diagnosis and Management, *Journal of Endometriosis*, 2(3), 107-134.
- Missmer, S.A. et al (2004), Reproductive History and Endometriosis Among Premenopausal Women, *Obstetrics & Gynecology*, 104(5), 965-974.
- Nnoaham, K.E. et al (2012), Is early age at menarche a risk factor for endometriosis? A systematic review and meta-analysis of case-control studies, *Fertility and Sterility*, 98(3), 702-712.
- Parazzini, F. et al (2017), Epidemiology of endometriosis and its comorbidities, *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 209, 3-7.
- Ruth, K.S. et al (2016), Genetic evidence that lower circulating FSH levels lengthen menstrual cycle, increase age at menopause and impact female reproductive health, *Human Reproduction*, 31(2), 473-481.
- Saha, R. et al (2015), Heritability of endometriosis, *Fertility and Sterility*, 104(4), 947-952.
- Shafir, A.L. et al (2018), Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review, *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 51, 1-15.
- Shah, D.K. et al (2013), Body size and endometriosis: results from 20 years of follow-up within the Nurses' Health Study II prospective cohort, *Human Reproduction*, 28(7), 1783-1792.
- Treloar, S.A. et al (1999), Genetic influences on endometriosis in an Australian twin sample, *Fertility and Sterility*, 71(4), 701-710.
- Vercellini, P. et al (2014), Endometriosis: pathogenesis and treatment, *Nature Reviews Endocrinology*, 10(5), 261-275.
- Vigano, P. et al (2012), Principles of phenomics in endometriosis, *Human Reproduction Update*, 18(3), 248-259.
- Zheng, J. et al (2017), Recent Developments in Mendelian Randomization Studies, *Current Epidemiology Reports*, 4(4), 330-345.
- Zondervan, K. et al (2020), Endometriosis, *New England Journal of Medicine*, 382(13), 1244-1256.

7. Eskerrak eta oharrak

Eskerrak eman nahiko genizkieke Rebeca Arauzo, Jokin de Miguel eta Aintzane Rueda ikerketa kideei, euren laguntzagatik. Era berean, *FinnGen* ikerketako partaide eta azterlariak eskertu nahiko genituzke.