



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Β' ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Ε. ΔΕΛΗΓΕΩΡΟΓΛΟΥ

Διδακτορική Διατριβή

**ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΕΠΙΠΤΩΣΗ
ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ
ΜΕ ΤΟΥΣ ΔΟΜΙΚΟΥΣ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΥΣ
ΑΓΓΕΙΑΚΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ ΠΡΩΙΜΗΣ ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗΣ
ΣΤΙΣ ΜΕΤΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΕΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ**

ΜΙΧΑΗΛ Γ. ΑΠΟΣΤΟΛΑΚΗΣ

ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΟΣ

ΑΘΗΝΑ, ΙΟΥΝΙΟΣ 2019

Μέλη της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής

- 1) Παναγιώτης Βάκας, Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών
- 2) Ειρήνη Λαμπρινουδάκη, Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών
- 3) Κωνσταντίνος Πανουλής, Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής

- 1) Ευθύμιος Δελιγεώρογλου, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών
- 2) Ειρήνη Λαμπρινουδάκη, Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών
- 3) Παναγιώτης Βάκας, Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών
- 4) Κωνσταντίνος Πανουλής, Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών
- 5) Κίμωνας Σταματελόπουλος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών
- 6) Γεώργιος Καπαρός, Επίκουρος Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών
- 7) Μακάριος Ελευθεριάδης, Επίκουρος Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

19.12.2011 : Ορισμός Συμβουλευτικής Επιτροπής για την εκπόνηση Διδακτορικής διατριβής με Αριθμό Πρωτοκόλλου 3586/28.12.11.

Θέμα Διατριβής: Παράγοντες που επηρεάζουν την εξέλιξη των δομικών και λειτουργικών αγγειακών δεικτών πρώιμης αθηρωμάτωσης στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

26.10.2012: Τροποποίηση Θέματος Διδακτορικής διατριβής σε: Παράγοντες που επηρεάζουν την επίπτωση αρτηριακής υπέρτασης και συσχέτιση με τους δομικούς και λειτουργικούς αγγειακούς δείκτες πρώιμης αθηρωμάτωσης στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

14.12.2012: Α' Έκθεση προόδου

16.12.2013: Β' Έκθεση προόδου

14.12.2018: Γ' Έκθεση προόδου

18.12.2018: Ορισμός 7μελούς Εξεταστικής Επιτροπής για την κρίση του Υποψηφίου Διδάκτορα με Αριθμό Πρωτοκόλλου 14782/14-12-2018

ΟΡΚΟΣ

ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ
ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ
ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ
ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΣΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ· ΗΓΗΣΕΘΑΙ
ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΣΚΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗ-
ΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ
ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ, ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΣ ΕΩΥΤΟΥ ΑΔΕΛ-
ΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΣΚΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ
ΤΑΥΤΗΝ, ΗΝ ΧΡΗΖΟΥΣΙ ΜΑΘΗΤΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΣΥΓ-
ΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ
ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣ
ΚΑΙ ΤΟΙΣ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΣΚΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΗΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜ-
ΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΟΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ,
ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΙΜΑΙ ΕΠ' ΨΦΕΛΣΙΝ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ
ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠ' ΑΝΑΨΕΙΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗΝ, ΕΙΡΕΞΙΝ,
ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΤΙ-
ΜΟΝ ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ· ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ
ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ, ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΞΙΩΣ
ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ, ΟΥ ΤΕΜΕΩ
ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ
ΠΡΗΞΙΟΣ ΤΗΣΔΕ, ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ, ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ
ΕΠ' ΨΦΕΛΕΙΝ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙ-
ΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ
ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΩΝ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ
ΔΟΥΛΩΝ, Α ΔΕ ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ, Η ΪΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ
ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΚΛΑ-
ΛΕΙΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙ-
ΑΥΤΑ, ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ
ΜΗ ΣΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΣΑ-
ΣΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΙΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ·
ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

ΙΠΠΟΚΡΑΤΗΣ

Στους γονείς μου
και στη σύζυγό μου Μάιρα

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Όνοματεπώνυμο: Μιχαήλ Αποστολάκης
Ημερομηνία γέννησης: 27-3-1979
Διεύθυνση οικίας: Κωνσταντίνου Καραμανλή 16,
Τ.Κ. 16341, Ηλιούπολη, Αθήνα
Καταγωγή: Μοίρες Ηρακλείου, Κρήτη
Τηλέφωνα: 2106925460, 6973769403
E-mail: michailapostolakis@yahoo.com
Οικογενειακή κατάσταση: Έγγαμος

Εγκύκλιες σπουδές:

Απολυτήριο Γενικού Λυκείου Μοιρών Ηρακλείου Κρήτης με βαθμό
“ ΑΡΙΣΤΑ, 19 & 10/11”

Προπτυχιακές σπουδές:

1998-2005, Πτυχίο Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών με βαθμό “ΛΙΑΝ
ΚΑΛΩΣ”

Μεταπτυχιακές σπουδές:

2010-2012 : Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης από το Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών
Σπουδών της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών «Μεταβολικά Νοσήματα
των Οστών» με βαθμό “ ΑΡΙΣΤΑ”

2012-σήμερα: Υποψήφιος Διδάκτωρ της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου
Αθηνών.

Ειδικότητα: Ειδικός Ενδοκρινολόγος (τίτλος ειδικότητας Ενδοκρινολογίας στις 17/3/2017)

Ειδικότητα Ενδοκρινολογίας στην Ενδοκρινολογική Μονάδα της Θεραπευτικής Κλινικής του Γ.Ν.Α. ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ από 14/01/2013 – 5/4/2017.

Γενικό μέρος ειδικότητας (Παθολογία) στην Α' Παθολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου από 24-10-2008 έως και 23-4-2010.

Επιστημονικές – Εξωτερικές συνεργασίες:

01/07/2017 - σήμερα : Επιστημονικός συνεργάτης Β' Μαιευτικής – Γυναικολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών (Τμήμα Κλιμακτηρίου-Εμμηνόπαυσης), Νοσοκομείο “ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ”

07/2017 - σήμερα : Εξωτερικός συνεργάτης Μαιευτικής - Γυναικολογικής Κλινικής “ΡΕΑ”

01/08/2017 – 20/04/2018 : Συνεργάτης Τμήματος Ενδοκρινολογίας και Διαβήτη Νοσοκομείου “ΥΓΕΙΑ”

Ιδιωτικό Ιατρείο: Κηφισίας 65, ΤΚ. 11523, Αθήνα, Τηλ. - FAX Ιατρείου: 2106925460

Προϋπηρεσία:

- 1) Παρακολούθηση μαθημάτων Παιδιατρικής στο Szent-Gyorgyi Albert Hospital, Σέγκεντ, Ουγγαρία από την καθηγήτρια Παιδιατρικής Dr. Aranka Laszlo (Αύγουστος 2002).

- 2) Τρίμηνη Άσκηση στο Παθολογικό, Καρδιολογικό και Χειρουργικό Τμήμα του Γενικού Νοσοκομείου Σύρου (Ερμούπολη) στα πλαίσια της Υπηρεσίας Υπαίθρου από 16-2-2007 έως και 15-5-2007.
- 3) Υπηρεσία Υπαίθρου (Αγροτικό) στο Πολυδύναμο Περιφερειακό Ιατρείο Σικίνου Κυκλάδων (Άγιο) από 16-5-2007 έως και 15-8-2008.
- 4) Υπηρεσία ως ιατρός άνευ ειδικότητας στο Ιατρικό Κέντρο “CRETAN MEDI - HELP” (Γούβες Ηρακλείου) από 1-6-2010 έως και 27-9-2010.
- 5) Υπηρεσία ως ιατρός βοηθός Παθολόγος για κάλυψη εφημεριών στον Παθολογικό Τομέα στο Ιδιωτικό Θεραπευτήριο “METROPOLITAN” από 6-12-2010 έως 21-11-2012.
- 6) Επιστημονικός συνεργάτης στη Β΄ Μαιευτική – Γυναικολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών (Τμήμα Κλιμακτηρίου-Εμμηνόπαυσης), Νοσοκομείο “ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ” από 09/03/2011 έως 11/01/2013.

Ξένες Γλώσσες - Διπλώματα:

- 1) Αγγλικά:
 - Proficiency in English, University of Cambridge
 - Proficiency in English, University of Michigan
 - Πτυχίο Αγγλικής Ιατρικής ορολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών
- 2) Γαλλικά: D.A.L.F.
- 3) Ισπανικά: B2 DELE
- 4) Γερμανικά: B2 Goethe Institut
- 5) A.L.S (Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης - 2009)
- 6) Εκπαίδευση στο σύστημα GCP Training (Ορθή Κλινική Πρακτική) στα πλαίσια της συμμετοχής μου σε κλινικές μελέτες (2011)

Δημοσιεύσεις:

- MTHFR C677T polymorphism modifies the effect of HRT on metabolic parameters in postmenopausal women, Lambrinoudaki I., Papadimitriou D., Kaparos G., Rizos D., Panoulis C., Deligeoroglou E., Alexandrou A., Augoulea A., Apostolakis M., Creatsa M., Kouskouni E., Climacteric, 2012 Nov 12.
- Endogenous sex hormones and memory performance in middle aged Greek women with subjective memory complaints, Armeni E, Apostolakis M, Christidi F, Rizos D, Kaparos G, Panoulis K, Augoulea A, Alexandrou A, Karopoulou E, Zalonis I, Triantafyllou N, Lambrinoudaki I Neurol Sci. 2018 Feb
- Vitamin D and Cardiovascular Disease, Michail Apostolakis, Eleni Armeni, PanagiotisVakas, Irene Lambrinoudaki, Maturitas, 2018 May 10
- HbA1c presents low sensitivity as a post-pregnancy screening test for both diabetes and prediabetes in Greek women with a history of gestational diabetes mellitus, Michail Apostolakis, Stavroula Paschou, Vassiliki Vasileiou, Evangelia Zapanti, Eleni Anastasiou, Hormones, 2018

Προφορικές Ανακοινώσεις:

- Συμμετοχή στο 4ο Συνέδριο Παθολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης “Σύγχρονες Τάσεις στην Παθολογία” (Ηράκλειο 2009) με την παρουσίαση περίπτωσης εξωγοναδικού σεμινώματος.
- Συμμετοχή στην ελεύθερη ανακοίνωση : E. Armeni, K. Stamatelopoulos, G. Georgiopoulos, M. Kazani, E. Kouskouni, M. Creatsa, A. Alexandrou, S. Fotiou, M. Apostolakis, C. Papamichael, I. Lambrinoudaki, Menopausal age associates with increased prevalence of subclinical atherosclerosis in women with low to

- medium calculated cardiovascular risk, *Maturitas* 71, Supplement 1(2012) Free Communications, Cardiovascular; S19: 28
- Συμμετοχή στην ελεύθερη ανακοίνωση : I. Lambrinoudaki, A. Augoulea, E. Armeni, D.Rizos, A. Alexandrou, M.Creatsa, M. Kazani, G. Georgiopoulos, M. Apostolakis, K. Panoulis, K. Stamatelopoulos, Climacteric symptoms and subclinical atherosclerosis in postmenopausal women, *Maturitas* 71, Supplement 1(2012) Free Communications, Cardiovascular; S19:30
 - Συμμετοχή στην ανακοίνωση : Armeni Eleni, Stamatelopoulos Kimon, Georgiopoulos Georgios, Kazani Maria, Kouskouni Evangelia, Creatsa Maria, Alexandrou Andreas, Tsoka Evangelia, Apostolakis Michalis, Augoulea Areti, Papamichael Christos, Lambrinoudaki Irene, Prevalence of subclinical atherosclerosis in menopausal women with low to medium calculated cardiovascular risk, 15 World Congress Of Gynecological Endocrinology, III Congresso ISGE Italia, March 7-10 2012, Firenze, Italy
 - Προφορική ανακοίνωση στο 41^ο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού, Πορτο Χέλι, 14 – 17 Μαΐου 2014 με τίτλο “ Διαφορές ανάμεσα στα οικογενή (Ο-ΔΚΘ) και σποραδικά (Σ-ΔΚΘ) θυλακιοκυτταρικά καρκινώματα (ΔΚΘ)” ¹Μ. Αποστολάκης, ¹Κ. Σαλτίκη, ²Φ.Κανουτά, ²Γ Παπαδάκης¹·Θ Παππά, ¹Α Αθανασιάδου, ¹Γ Ρέντζιου, ²Α Παππάς, ¹Μ Αλεβιζάκη ¹Μονάδα Ενδοκρινολογίας, Θεραπευτική Κλινική Παν/μίου Αθηνών, Νοσοκομείο «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ», ² Ενδοκρινολογική Κλινική, Νοσοκομείο «ΜΕΤΑΞΑ»
 - Προφορική ανακοίνωση στο 42^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Ενδοκρινολογικής Εταιρείας, Θεσσαλονίκη, 6-10 Μαΐου 2015, με τίτλο “Διερεύνηση κλινικών, ιστολογικών και βιοχημικών παραγόντων ως πιθανών προγνωστικών δεικτών εμμονής της νόσου σε ασθενείς με μικρά θηλώδη

καρκινώματα του θυρεοειδούς (mPTC)”. Μιχάλης Αποστολάκης, Κατερίνα Σαλτίκη, Λουκία Σπανού, Σοφία Κούκη, Νατάσα Αθανασιάδου, Ευαγγελία Ζαπάντη, Μαρία Αλεβιζάκη. Ενδοκρινολογική Μονάδα, Θεραπευτική Κλινική, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

- Προφορική ανακοίνωση στο 42^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Ενδοκρινολογικής Εταιρείας, Θεσσαλονίκη, 6-10 Μαΐου 2015 με τίτλο “Μπορεί η AIC να χρησιμεύσει στη διάγνωση διαταραχών ανοχής στην γλυκόζη σε γυναίκες με ιστορικό ΣΔΚ;” Μ. Αποστολάκης, Α. Παπαδημητρίου, Ε. Ζαπάντη, Β. Βασιλείου, Α. Σαλτίκη, Μ. Αλεβιζάκη, Ε. Αναστασίου, Διαβητολογικό Κέντρο, Α’ Ενδοκρινολογικό Τμήμα, Νοσοκομείο Αλεξάνδρα, Αθήνα
- Αναρτημένη ανακοίνωση στο 14^ο Πανελλήνιο Διαβητολογικό Συνέδριο, Αθήνα 27-31 Μαρτίου 2015 με τίτλο “Μπορεί η AIC να χρησιμεύσει στη διάγνωση διαταραχών ανοχής στην γλυκόζη σε γυναίκες με ιστορικό ΣΔΚ;” Μ. Αποστολάκης, Α. Παπαδημητρίου, Ε. Ζαπάντη, Β. Βασιλείου, Α. Σαλτίκη, Μ. Αλεβιζάκη, Ε. Αναστασίου, Διαβητολογικό Κέντρο, Α’ Ενδοκρινολογικό Τμήμα, Νοσοκομείο Αλεξάνδρα, Αθήνα
- Αναρτημένη ανακοίνωση στο 10th European Congress on Menopause and Andropause, Madrid, 20-22 Μαΐου 2015 με τίτλο “Predictors of incident hypertension in postmenopausal women: a pilot study”, Apostolakis Michail¹, Stamatelopoulos Kimon², Turlakis Dimitrios¹, Stergiotis Stefanos¹, Augouleas Areti¹, Soureti Anastasia¹, Creatsa Maria¹, Rizos Dimitrios³, Kaparos George³, Panoulis Constantinos¹, Lambrinouadaki Irene¹ ¹ Department of Obstetrics and Gynaecology, Aretaieion Hospital, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece, ² Vascular Laboratory, Department of Clinical Therapeutics, Alexandra Hospital, Medical School, National and

Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece, ³ Hormonal and Biochemical Laboratory, University of Athens, Aretaieion Hospital, Athens, Greece

- Προφορική ανακοίνωση στο 51^ο EASD, Στοκχόλμη Σουηδίας, 14-18 Σεπτεμβρίου 2015 με τίτλο: “May A1C be used for the diagnosis of glucose intolerance disorders in women with history of Gestational Diabetes Mellitus?”
M.Apostolakis, A.Papadimitriou, E. Zapanti, V. Vassileiou, A. Saltiki, M.Alevizaki, E.Anastasiou, Diabetes Centre, A’ Department of Endocrinology, ALEXANDRA Hospital, Athens
- Προφορική ανακοίνωση στο 43^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Σακχαρώδη Διαβήτη, Αθήνα, 20-23 Απριλίου 2016, με τίτλο : “Ο ιστολογικός τύπος είναι σημαντικότερος προγνωστικός παράγων από την ηλικία και το φύλο για την βαρύτητα και την πρόοδο νόσου σε ασθενείς με καλά διαφοροποιημένο καρκίνωμα του θυρεοειδούς (DTC)”. Μιχάλης Αποστολάκης, Κατερίνα Σαλτική, Έλλη Αναγνώστου, Ευαγγελία Ζαπάντη, Ελένη Αναστασίου, Μαρία Αλεβιζάκη. Ενδοκρινολογική Μονάδα, Θεραπευτική Κλινική, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
- Προφορική ανακοίνωση στο 44^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Σακχαρώδη Διαβήτη, Αθήνα 26-29 Απριλίου 2017, με τίτλο: “Κλινικά χαρακτηριστικά του μυελοειδούς καρκινώματος θυρεοειδούς (ΜΚΘ) όταν συνυπάρχει με διαφοροποιημένο θυλακιοκυτταρικό καρκίνωμα (ΔΘΚ)”. Σημαιοάκης Γ., Σαλτική Κ., Καζάκου Π., Αναγνώστου Ε., Αποστολάκης Μ., Βασιλείου Β., Αλεβιζάκη Μ. Ενδοκρινολογική Μονάδα Θεραπευτικής Κλινικής ΕΚΠΑ, ΓΝΑ “Αλεξάνδρα”, Αθήνα (Βραβείο καλύτερης προφορικής ανακοίνωσης)

- Προφορική ανακοίνωση στο 44^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Σακχαρώδη Διαβήτη, Αθήνα 26-29 Απριλίου 2017, με τίτλο: “Μετεγχειρητικά επίπεδα καλσιτονίνης (KT) και η σημασία τους στην αξιολόγηση της κλινικής πορείας των ασθενών με μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς (ΜΚΘ)”. Σαλτίκη Κ., Πισσία Μ., Σημαιάκης Γ., Τραυλός Α., Αποστολάκης Μ., Αναστασίου Ε., Αλεβιζάκη Μ. Ενδοκρινολογική Μονάδα Θεραπευτικής Κλινικής ΕΚΠΑ, ΓΝΑ “Αλεξάνδρα”, Αθήνα
- Ηλεκτρονικά αναρτημένη ανακοίνωση (E-poster) στο 44^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Σακχαρώδη Διαβήτη, Αθήνα 26-29 Απριλίου 2017, με τίτλο: “Αντιμετώπιση πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού στην κύηση”. Βογιατζή Ε., Αποστολάκης Μ., Μητροπούλου Μ., Κοντού Β., Σαραντοπούλου Β., Πολυμέρης Α., Αναστασίου Ε., Ντάλη Γ. Ενδοκρινολογικό Τμήμα – Διαβητολογικό Κέντρο ΓΝΑ “Αλεξάνδρα”

Ερευνητικές μελέτες

- Συμμετοχή ως βοηθός ερευνητή στη μελέτη : Amgen Study 20110126 with title Prospective Observational Study to Evaluate Medication-taking Behavior With Denosumab (Prolia) and Patient Characteristics in Postmenopausal Women with Osteoporosis in Routine Clinical Practice in Germany, Austria and Greece at the “Aretaieio” Hospital, 2nd Department of Obstetrics and Gynecology, Athens, Greece
- Συμμετοχή ως βοηθός ερευνητή στη μελέτη : Amgen Study 20080099 with title: A Randomized Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Denosumab and Monthly Actonel Therapies in Postmenopausal Women

Transitioned from Weekly or Daily Alendronate Therapy at the “ Aretaieio” Hospital, 2nd Department of Obstetrics and Gynecology, Athens, Greece

- Συμμετοχή ως βοηθός ερευνητή στην Πανελλαδική μελέτη καταγραφής της Νεφρικής Νόσου σε Ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 (REDIT -2-DIAG), Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία

Ομιλίες

- Ομιλία στην 1^η Ημερίδα του Τμήματος Ενδοκρινολογίας και Διαβήτη του Νοσοκομείου ΥΓΕΙΑ, 16 Φεβρουαρίου 2018, με θέμα : Υποκλινικές διαταραχές του θυρεοειδούς. Πότε θα δώσουμε θεραπεία.
- Ομιλία στο 7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης EMAS SCHOOL 2018: Managing ovarian aging in the context of chronic disease, Στοά του βιβλίου, Αθήνα, 16-17 Μαρτίου 2018, με θέμα: Εξατομίκευση της ορμονικής θεραπείας σε ασθενείς με χρόνια κεφαλαλγία

Βραβεία – Διακρίσεις:

- 1ο Βραβείο καλύτερης Προφορικής Ανακοίνωσης στο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας, Σακχαρώδη Διαβήτη και Μεταβολισμού, Αθήνα, 2017
- 1ο Βραβείο καλύτερης Προφορικής Ανακοίνωσης στο Πανευρωπαϊκό Συνέδριο Θυρεοειδούς (ETA), Κοπεγχάγη, Δανία, 2015

Συγγραφικό έργο:

- Αλγόριθμος κλινικού χειρισμού της γυναίκας στην εμμηνόπαυση. Παρουσίαση 28 πρότυπων περιστατικών. Εκδοτική επιμέλεια Ειρήνη Λαμπρινουδάκη. Αθήνα 2016. Ελληνική Εταιρεία Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης

Επιστημονικά ενδιαφέροντα:

Παθήσεις θυρεοειδούς αδένος, Σακχαρώδης διαβήτης, Ενδοκρινοπάθειες κύησης,
Κλιμακτήριος – Εμμηνόπαυση, Οστεοπόρωση, Γυναικολογική Ενδοκρινολογία,
Υπερλιπιδαιμία, Παθήσεις υποθαλάμου-υπόφυσης, Παθήσεις επινεφριδίων

Μέλος: Ελληνικής Ενδοκρινολογικής Εταιρείας

Ελληνικής Εταιρείας Κλιμακτηρίου – Εμμηνόπαυσης

EMAS (European Menopause and Andropause Society)

Παρακολούθηση πλήθους ελληνικών και διεθνών ιατρικών συνεδρίων

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	18
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΚΥΡΙΟΥ ΑΡΘΡΟΥ	20
ΑΓΓΛΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ	23
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	25
Α. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	27
Α. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	28
1. ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ	28
1α Εισαγωγή	28
1β Βραχυπρόθεσμες επιπτώσεις εμμηνόπαυσης	31
1γ Μακροπρόθεσμες επιπτώσεις εμμηνόπαυσης	36
2. ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ ΚΑΙ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΟΙ	
ΔΕΙΚΤΕΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ	43
2α Υποκλινική αρτηριακή νόσος.....	43
2β Λειτουργικοί υπερηχογραφικοί δείκτες.....	44
2γ Δομικοί υπερηχογραφικοί δείκτες	47
3. ΥΠΕΡΤΑΣΗ.....	49
3α Επιδημιολογία Υπέρτασης	49
3β Συμπτωματολογία αρτηριακής υπέρτασης.....	50
3γ Δευτεροπαθής υπέρταση.....	50
3δ Πρόληψη.....	51
3ε Αλλαγές στον τρόπο ζωής	52
3στ Φάρμακα	52

4. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ	
ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΣΤΙΣ ΜΕΤΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΕΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ	53
4α Ο ρόλος των αγγειοσυσταλτικών στην υπέρταση στις γυναίκες	54
4β Ο ρόλος της παχυσαρκίας στην μετεμμηνοπαυσιακή υπέρταση	56
4γ Ο ρόλος της ενεργοποίησης του συμπαθητικού συστήματος στην μετεμμηνοπαυσιακή υπέρταση	58
4δ Ο ρόλος της σχέσης οιστρογόνου / ανδρογόνου στην υπέρταση στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες	59
4ε Ο ρόλος του άγχους και της κατάθλιψης στην υπέρταση στις γυναίκες	62
B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	63
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ-ΣΚΟΠΟΣ.....	64
2. ΥΛΙΚΟ - ΜΕΘΟΔΟΙ.....	66
2α Βιοχημικές παράμετροι	68
2β Κλιμακτηριακά συμπτώματα.....	70
2γ Γνωσιακή αξιολόγηση	70
2δ Υπερηχογραφικές μετρήσεις	71
3. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	73
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	74
5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	85
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....	93

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στον Καθηγητή και Διευθυντή της Β' Μαιευτικής – Γυναικολογικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών κ. Ευθύμιο Δεληγεώρογλου, για τη δυνατότητα που μου έδωσε να εκπονήσω τη διατριβή αυτή και για την υποστήριξή του κατά τη διάρκεια αυτών των ετών.

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στον Ομότιμο Καθηγητή κ. Γεώργιο Κρεατσά επί της διεύθυνσης του οποίου ξεκίνησα την έρευνα στο πλαίσιο της εκπόνησης της διατριβής.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ,επίσης, θερμά τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Παναγιώτη Βάκα, επιβλέποντα καθηγητή της διατριβής μου, για την τιμή που μου έκανε να είναι μέλος της τριμελούς επιτροπής μου, την εμπιστοσύνη που μου έδειξε και την ευκαιρία που μου έδωσε.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Κωνσταντίνο Πανουλή, για την τιμή που μου έκανε να είναι μέλος της τριμελούς επιτροπής μου και τις πολύτιμες συμβουλές του κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της διατριβής μου.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την Καθηγήτρια κ. Ειρήνη Λαμπρινουδάκη, διευθύντρια του Τμήματος Κλιμακτηρίου κι Εμμηνόπαυσης στο οποίο και εκπονήθηκε η διατριβή αυτή για την τιμή που μου έκανε να είναι μέλος της τριμελούς επιτροπής μου. Στάθηκε δίπλα μου από την αρχή ως το τέλος της διαδρομής αυτής, καθοδηγώντας με και παρέχοντάς μου τις απαραίτητες συμβουλές για να γίνει δυνατή η ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής.

Θα ήθελα, επίσης, να ευχαριστήσω τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Κίμωνα Σταματελόπουλο για την πολύτιμη βοήθειά του και ιδιαίτερα στο αγγειολογικό τμήμα της διατριβής.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Επίκουρο Καθηγητή κ. Καπαρό Γεώργιο για τη βοήθειά του στο εργαστηριακό κομμάτι της διατριβής μου.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Επίκουρο Καθηγητή κ. Μακάριο Ελευθεριάδη για τις πολύτιμες συμβουλές του

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την Ακαδημαϊκή Υπότροφο, μαιευτήρα γυναικολόγο, κ. Αρετή Αυγουλέα για την αμέριστη συμπαράστασή της καθ'όλη τη διάρκεια της προσπάθειάς μου αυτής.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΚΥΡΙΟΥ ΑΡΘΡΟΥ

Εισαγωγή. Με τη συνεχή πρόοδο της επιστήμης δίνεται όλο και μεγαλύτερη βαρύτητα στην πρόληψη αλλά και την πρόιμη διάγνωση των νοσημάτων. Δεν θα μπορούσε να είναι διαφορετικά όσον αφορά την καρδιαγγειακή νόσο, η οποία αποτελεί το πρώτο αίτιο θανάτου παγκοσμίως. Με την πάροδο των χρόνων στη ζωή μιας γυναίκας, αλλά και πιο συγκεκριμένα μετά την εμμηνόπαυση, συμβαίνουν διάφορες μεταβολές στον οργανισμό, οι οποίες σε κάποιες από τις γυναίκες προδιαθέτουν για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου

Σκοπός. Σκοπός της μελέτης ήταν να ερευνήσουμε την επίπτωση της υπέρτασης και να προσδιορίσουμε τους πιθανούς παράγοντες κινδύνου σε υγιείς, μετεμμηνοπαυσιακές μη διαβητικές Ελληνίδες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Στόχος μας ήταν, επίσης, να αξιολογήσουμε τη συσχέτιση των φυλετικών ορμονών με τη λειτουργία της μνήμης σε ένα υποσύνολο των παραπάνω μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών.

Ασθενείς και μέθοδοι. Αυτή η προοπτική μελέτη αξιολόγησε 141 πρόσφατα μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες στην πρώτη επίσκεψη κι έκτοτε ετησίως (συνολικός χρόνος παρακολούθησης: 1 έως 8 έτη). Τα δείγματα αίματος ελήφθησαν και οι υπερηχογραφικοί έλεγχοι εκτελέσθηκαν κατά την πρώτη επίσκεψη. Ένα λεπτομερές ιατρικό ιστορικό, ανθρωπομετρικές παράμετροι, μια πίεση αίματος και καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου καταγράφηκαν για κάθε γυναίκα σε κάθε επίσκεψη. Ως επεισόδιο αρτηριακής υπέρτασης ορίστηκε το πρώτο περιστατικό συστολικής ή διαστολικής πίεσης αίματος, που μετρήθηκε σε 2 διαφορετικές επισκέψεις μέσα σε 2 μήνες ή το ιστορικό έναρξης ενός αντιυπερτασικού φαρμάκου. Ιδιαίτερα, στο υποσύνολο των 44 γυναικών με τα υποκειμενικά παράπονα μνήμης,

αξιολογήσαμε την απόδοση της μνήμης χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία λεκτικής εκμάθησης Hopkins (HVLТ), τη Δοκιμασία Βραχείας Οπτικής στο χώρο Μνήμης (BVMT) και τη δοκιμασία ανάστροφης έκφρασης ψηφίων (VSPAN) για την αξιολόγηση της λεκτικής, της οπτικής στο χώρο και της εργασιακής απόδοσης της μνήμης αντίστοιχα. Τα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας την κλιμακτηριακή κλίμακα Green.

Αποτελέσματα. Επεισόδιο υπέρτασης εντοπίστηκε σε 30 από τις 141 γυναίκες (21.3%). Ο μέσος χρόνος της διάγνωσης ήταν 3.5 έτη. Η παχυσαρκία, τα υψηλά επίπεδα χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων, η αντίσταση ινσουλίνης και η τεκνοποίηση συνδέθηκαν θετικά με την εμφάνιση υπέρτασης. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, εντούτοις, η παχυσαρκία και η αντίσταση ινσουλίνης ήταν οι μόνες στατιστικά σημαντικές μεταβλητές που συσχετίστηκαν 3 φορές και 2 φορές αντίστοιχα με αυξημένο κίνδυνο επίπτωσης αρτηριακής υπέρτασης (homa-IR, O.R=1.988, p-value=0.043, παχυσαρκία, O.R=3.746, π value=0.019).

Ταυτόχρονα, όσον αφορά το υποσύνολο 44 γυναικών με τα παράπονα μνήμης, οι βαθμολογίες VSPAN συσχετίστηκαν θετικά με τον λογαριθμικό μετασχηματισμένο δείκτη ελεύθερων ανδρογόνων(logFAI), σε μοντέλα προσαρμοσμένα για την ηλικία, την εκπαίδευση, το λογαριθμικά μετασχηματισμένο δείκτη ελεύθερων οιστρογόνων (logFEI) και την ένταση των εμμηνόπαυσιακών συμπτωμάτων. Οι συνολικές βαθμολογίες BVMT προβλέφθηκαν από το logFAI (b-συντελεστής = 0,424, p-value = 0,002), την εκπαίδευση και τη συνδυασμένη κλιμακτηριακή συμπτωματολογία, σε ένα μοντέλο προσαρμοσμένο για την ηλικία και το logFEI. Οι γυναίκες με κυκλοφορούσα οιστραδιόλη πάνω από τη διάμεση τιμή των 10pg / mL είχαν καλύτερες συνολικές βαθμολογίες HTLV σε σύγκριση με τις γυναίκες με τιμές οιστραδιόλης κάτω από τη διάμεση τιμή (ολικές βαθμολογίες HTLV, οιστραδιόλη

<10pg / mL έναντι> 10pg / mL: $24,2 \pm 3,6$ έναντι $30,0 \pm 7,9$, p-value = 0,007 μη διορθωμένο). Η συσχέτιση αυτή επηρεάστηκε από την εκπαίδευση και παρέμεινε ανεξάρτητη από τα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης και τα επίπεδα τεστοστερόνης (Μοντέλο $R^2 = 22,3\%$, β-συντελεστής = 0,318, p-value = 0,024).

Συμπέρασμα. Ένα μεγάλο ποσοστό των γυναικών που εισέρχονται στην εμμηνόπαυση εμφανίζουν αρτηριακή υπέρταση γεγονός που συνδέεται περισσότερο με την παχυσαρκία και την αντίσταση ινσουλίνης. Επιπλέον, η ολική ενδογενής οιστραδιόλη συσχετίζεται με τη λεκτική μνήμη επεισοδίων, ενώ το logFAI συσχετίζεται με την απόδοση της εργασιακής μνήμης και την οπτική στο χώρο μνήμη επεισοδίων σε αυτό το δείγμα μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Οι συσχετίσεις αυτές δεν επηρεάστηκαν από την ηλικία, την εκπαίδευση ή τα εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα. Απαιτούνται μεγαλύτερες μελέτες για να αξιολογηθεί η σημασία των ευρημάτων μας.

ΑΓΓΛΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Introduction: We aimed to investigate the incidence of hypertension and to identify potential risk factors in healthy, non-diabetic recently postmenopausal Greek women with normal renal function. We also aimed to assess the association of sex hormones with memory function in a subsample of the above postmenopausal women.

Patients and Methods. This prospective cohort study evaluated 141 recently postmenopausal women at baseline and annually thereafter (follow-up time: 1 to 8 years). Blood samples were obtained, and ultrasound evaluations were performed at baseline. A detailed medical history, anthropometric parameters, blood pressure and cardiovascular risk factors were recorded for every woman at each visit. Incident hypertension was defined as first occurrence of office systolic or diastolic blood pressure, measured at 2 different visits within 2 months or history of initiation of antihypertensive medication. Specifically, in the subsample of 44 women with subjective memory complaints, we evaluated Memory performance using the Hopkins Verbal learning test (HVLt), the Brief Visuospatial Memory test (BVMT) and the verbal digits backwards test (VSPAN), to assess verbal, visuospatial and working memory performance, respectively. Menopausal symptoms were assessed using the Green Climacteric Scale.

Results. Incident hypertension was diagnosed in 30 out of 141 women (21.3%). Median time to incident hypertension was 3.5 years. Adiposity, elevated cholesterol and triglyceride levels, insulin resistance and parity were positively associated with

incident hypertension. In multivariate analysis, however, obesity and insulin resistance were the only statistically significant variables associated with more than 3-fold and 2-fold respectively increased risk of incident hypertension (HOMA-IR, O.R=1.988, p-value=0.043; obesity, O.R=3.746, pvalue=0.019). At the same time, regarding our subsample of 44 women with memory complaints, VSPAN backwards scores were positively associated with log-transformed free androgen index (logFAI), in models adjusted for age, education, log-transformed free estrogen index (logFEI) and the intensity of menopausal symptoms. BVMT total scores were predicted by logFAI (b-coefficient=0.424, p-value=0.002), education and combined climacteric symptomatology, in a model adjusted for age and logFEI. Women with circulating estradiol above the median value of 10pg/mL had better total HTLV total scores compared to women with estradiol values below the median (HTLV total scores, estradiol $\leq$ 10pg/mL vs >10pg/mL: 24.2 $\pm$ 3.6 vs 30.0 $\pm$ 7.9, p-value=0.007 unadjusted). This association was affected by education and remained independent of menopausal symptoms and testosterone levels (Model R^2 =22.3%; b-coefficient=0.318, p-value=0.024).

Conclusion. A large proportion of women entering the menopause present incident hypertension and this is mostly associated with obesity and insulin resistance. Moreover, endogenous total estradiol is associated with verbal episodic memory, while logFAI is associated with working memory performance and visuospatial episodic memory in this sample of postmenopausal women. These associations were not influenced by age, education or menopausal symptoms. Larger studies are necessary to evaluate the significance of our findings.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ARIC	Atherosclerosis Risk in Communities
BIS	Berlin Initiative Study
BP	Blood Pessure
BVMT	Brief Visuospatial Memory test
CAPA	Caucasian and Asian Pediatric and Adult subjects
CEE	Conjugated Equine Estrogen
CVD	Cardiovascular Disease
CHS	Cardiovascular Health study
DBP	Diastolic Blood Pressure
FAI	Free Androgen Index
FEI	Free Estrogen Index
FMD	Flow mediated dilation
GFR	Glomerular filtration rate
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessmeny of Insulin Resistance
HOPE	Heart Outcomes Prevention Evaluation
HOT	Hypertension Optimal Treatment
HRT	Hormone Replacement Therapy
HVLT	Hopkins Verbal Learning Test
HWS	Healthy Women Study
IMT	Intima media thickness
INVADE	Intervention Project on cardiovascular diseases and dementia in the community of Ebersberg
LogFAI	log-transformed free androgen index

LogFEI	log-transformed free estrogen index
MESA	Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NHS	Nurses Health Study
PWV	Pulse wave velocity
SBP	Systolic Blood Pressure
VSPAN	Verbal digits backward test

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ

1α Εισαγωγή

Η εμμηνόπαυση αποτελεί ένα φυσιολογικό γεγονός στη ζωή μιας γυναίκας που σηματοδοτείται χρονικά από την τελευταία έμμηνο ρύση και επιβεβαιώνεται από την απουσία εμμηνορρυσίας για 12 συνεχείς μήνες (χωρίς άλλες εμφανείς αιτίες). Οφείλεται, δε, στην εξασθενημένη λειτουργία των ωοθηκών σηματοδοτώντας με τον τρόπο αυτό το τέλος της γονιμότητας και αναπαραγωγικής της λειτουργίας.

Η μετάβαση από την αναπαραγωγική ηλικία στην εμμηνόπαυση είναι αποτέλεσμα της μειωμένης παραγωγής ορμονών από τις ωοθήκες, η οποία δεν είναι συνήθως απότομη αλλά επισυμβαίνει σταδιακά με την πάροδο των ετών, ως φυσική συνέπεια του γήρατος.

Ως περιεμμηνόπαυση ορίζεται το χρονικό διάστημα που προηγείται της εμμηνόπαυσης με παρουσία ενδοκρινολογικών, κλινικών και βιολογικών αλλαγών συνυφασμένες με την εμμηνόπαυση έως το πρώτο έτος που ακολουθεί την εμμηνόπαυση, η οποία επέρχεται στο Δυτικό κόσμο κατά μέσο όρο στην ηλικία των 51,3 ετών. (Kato I. et al., 1998). Στην Αμερική περισσότερες από 70 εκατομμύρια γυναίκες υπολογίζεται ότι βρίσκονται στην εμμηνόπαυση, ενώ 2500 έως 3500 χιλιάδες γυναίκες κάθε ημέρα κλείνουν τα 50 έτη ηλικίας (US Census Bureau, 2012). Επιπλέον, με τη συνεχή αύξηση του προσδόκιμου ζωής που φτάνει πλέον τα 80 έτη, ο αριθμός αυτός αναμένεται να αυξηθεί τα επόμενα χρόνια, καθώς υπολογίζεται ότι οι περισσότερες γυναίκες ζουν πλέον περίπου το ένα τρίτο της ζωής τους στην εμμηνόπαυση. Παράγοντες που συνδέονται με το χρόνο έλευσης της εμμηνόπαυσης,

μεταξύ άλλων, αποτελούν το αλκοόλ, το κάπνισμα, η ηλικία της εμμηναρχής και το ιστορικό κυήσεων. Επιπλέον, οι γυναίκες οι οποίες έχουν υποβληθεί σε υστερεκτομή με διατήρηση των ωοθηκών παρουσιάζουν στατιστικά 4 χρόνια νωρίτερα ωοθηκική ανεπάρκεια σε σχέση με τις γυναίκες που διατηρούν τη μήτρα τους (D W Kaufman, 1980), ενώ η ιατρογενής εμμηνόπαυση είναι αποτέλεσμα χημειοθεραπείας, ακτινοβολίας στην πύελο, ή χειρουργικής αφαίρεσης των ωοθηκών. Πρόωρη εμμηνόπαυση ή πρόωμη ωοθηκική ανεπάρκεια ορίζεται η κατάσταση διακοπής της εμμηνορρυσίας που επισυμβαίνει σε ηλικία μικρότερη των 40 ετών ενώ καθυστερημένη η εμμηνόπαυση που επέρχεται μετά το 56ο έτος ηλικίας. Η περίοδος που προηγείται της εμμηνόπαυσης, όταν η λειτουργία των ωοθηκών φθίνει αλλά όχι ακόμα σε σημείο τέτοιο ώστε να παύσει οριστικά η περίοδος, ονομάζεται κλιμακτήριος. Η κλιμακτήριος χαρακτηρίζεται από διαταραχές της εμμήνου ρύσης, με πιο συχνή την αραιομηνόρροια. Κατά τη διάρκειά της παρατηρείται ένας αξιοσημείωτος αριθμός οργανικών και ψυχολογικών αλλαγών, οι οποίες οφείλονται στη φθίνουσα πορεία των επιπέδων οιστρογόνων στο αίμα.

Αναφορικά με το ορμονικό προφίλ των εμμηνοπαυσιακών γυναικών, κατά το διάστημα αυτό οι συνήθεις μεταβολές στη συχνότητα της περιόδου συνοδεύονται από αυξημένα επίπεδα ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH), και μειωμένα επίπεδα ινχιμπίνης, αλλά αρχικά εντός φυσιολογικών ορίων τιμές ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH), και ελαφρώς αυξημένα επίπεδα οιστραδιόλης (Burger HG et al., 1999). Τα επίπεδα αυτά των οιστρογόνων δικαιολογούνται λόγω της αύξησης της FSH η οποία επιδρά στις ωοθήκες προκαλώντας τη διέγερση των εναπομείναντων ωοθυλακίων, προκειμένου αυτά να ανταποκριθούν στην αυξημένη ανάγκη για οιστρογόνα. Παράλληλα, η πτώση στην παραγωγή ινχιμπίνης από τα ελάχιστα πλέον πρωτογενή ωοθυλάκια, αντανακλά το βαθμό λειτουργικότητας των κοκκιωδών κυττάρων των

ωοθηκών. Ο αριθμός των λειτουργικών ωοθυλακίων μειώνεται συνεχώς, ενώ σύμφωνα με τους Speroff και Fritz, η εμμηνόπαυση επέρχεται όταν ο αριθμός των εναπομείναντων ωοθυλακίων πέφτει κάτω από ένα κρίσιμο όριο, περίπου χίλια ωοθυλάκια, ανεξαρτήτως ηλικίας (L.Speroff, 2005). Οι περισσότερες γυναίκες ζουν μια περίοδο 2-8 έτη όπου οι ανωοθυλακιορρηκτικοί κύκλοι γίνονται όλο και συχνότεροι. Κατά την περίοδο αυτή, το πιθανότερο λόγω της αύξησης της FSH, τα ωοθυλάκια υπόκεινται σε ένα επιταχυνόμενο ρυθμό απώλειας έως ότου οι αποθήκες σε ωοθυλάκια τελικά στερεύουν (Gougeon A. et al, 1994). Έτσι, εφόσον οι ωοθήκες αδυνατούν να παράγουν πια οιστρογόνα, οι τιμές της οιστραδιόλης μειώνονται δραστικά, συνήθως σε επίπεδο κάτω των 100pg/ml, και η επακόλουθη παύση της κυκλικής παραγωγής τους που προκαλούσε την ανάπτυξη του ενδομητρίου και ακολούθως την απόπτωσή του κατά την έμμηνο ρύση, αποφέρει στο τέλος την εμμηνόπαυση.

Στην εμμηνόπαυση λοιπόν, η παραγωγή οιστρογόνων από τις ωοθήκες ελαχιστοποιείται. Παρά το γεγονός όμως αυτό, καθ'όλη τη διάρκεια της μετεμμηνοπαυσιακής ζωής της γυναίκας εξακολουθούν να υπάρχουν ανιχνεύσιμα οιστρογόνα στο αίμα, τα οποία προέρχονται από περιφερική αρωματοποίηση των ανδρογόνων που παράγονται από τα επινεφρίδια. Η αρωματοποίηση συμβαίνει κατά κύριο λόγο στους μύς και το λιπώδη ιστό, δικαιολογώντας τα υψηλότερα επίπεδα οιστρογόνων στις παχύσαρκες γυναίκες, σε σχέση με τις λιποβαρείς.

Χρησιμοποιούνται διάφοροι όροι για να περιγράψουν το διάστημα πριν και μετά την εμμηνόπαυση, οι πιο κοινοί είναι η προεμμηνόπαυση, όρος που χρησιμοποιείται για να οριοθετήσει τα τελευταία χρόνια πριν την εμμηνόπαυση και χαρακτηρίζεται από ορμονικές διαταραχές και κατά την οποία αρχίζουν να εμφανίζονται διαταραχές στην περίοδο με πιο συχνή την αραιομηνόρροια, η περιεμμηνόπαυση, όρος που

υποδηλώνει το διάστημα πριν και μετά την εμμηνόπαυση, η κλιμακτήριος, παλαιότερος όρος που αφορά στο διάστημα και τις μεταβολές που συνοδεύουν την πτώση της λειτουργικότητας των ωοθηκών, και τέλος η μετεμμηνόπαυση που χρησιμοποιείται ως όρος για τις γυναίκες σε αυτή την ηλικία που συμπληρώνουν δώδεκα μήνες χωρίς περίοδο.

Όλες οι γυναίκες σε αυτές τις ηλικίες ζουν λοιπόν την κατάσταση της εμμηνόπαυσης, αλλά η κάθε γυναίκα βιώνει με διαφορετικό τρόπο, και αυτός δεν μπορεί να προβλεφθεί. Άλλες γυναίκες παρουσιάζουν έντονα συμπτώματα όπως θα δούμε παρακάτω, και άλλες περνούν αυτό το στάδιο μετάβασης απολύτως ομαλά και χωρίς ενοχλήσεις.

Οι επιπτώσεις της διακοπής της λειτουργίας των ωοθηκών και της επακόλουθης πτώσης των επιπέδων των οιστρογόνων στο αίμα, χωρίζονται σε βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες. Οι πρώτες εμφανίζονται πολλές φορές κατά την κλιμακτήριο, και κατά το πρώτο διάστημα μετά την εμμηνόπαυση, ενώ οι μακροπρόθεσμες κάνουν την εμφάνισή τους αργότερα και έχουν χρόνιο χαρακτήρα.

1β Βραχυπρόθεσμες επιπτώσεις εμμηνόπαυσης

Ένα μεγάλο ποσοστό των γυναικών εμφανίζει μια σειρά συμπτωμάτων, κάποια από τα οποία κάνουν την εμφάνισή τους στα πρώτα χρόνια της εμμηνόπαυσης, ενώ άλλα έχουν χρόνιο χαρακτήρα και παρουσιάζονται αρκετά χρόνια αργότερα. Οι επιπτώσεις της εμμηνόπαυσης εντάσσονται σε ένα γενικότερο σύνολο αλλαγών τόσο οργανικών όσο και ψυχοκοινωνικών, που οφείλονται στην ηλικία.

Οι σημαντικότερες βραχυπρόθεσμες επιπτώσεις της εμμηνόπαυσης είναι τα αγγειοκινητικά συμπτώματα, δηλαδή οι εξάψεις, οι κεφαλαλγίες, οι ημικρανίες και οι νυχτερινές εφιδρώσεις, συχνά όμως παρουσιάζονται και ουρογεννητικές παθολογικές

καταστάσεις όπως η ατροφία του κόλπου και η κολπική ξηρότητα με επακόλουθο τη δυσπαρεύνια, συχνές λοιμώξεις του ουρογεννητικού συστήματος, διαταραχές του ύπνου και διαταραχές της διάθεσης.

Το πιο κοινά αποδεκτό σύμπτωμα της εμμηνόπαυσης είναι οι εξάψεις. Αυτές παρουσιάζονται σε ποσοστό ως 75% των γυναικών στην περιεμμηνόπαυση (Rapkin AJ et al., 2007). Όταν οι εξάψεις είναι συχνές μπορούν να επηρεάσουν την κοινωνική ζωή της γυναίκας, την ικανότητά της να εργάζεται και την ψυχική της υγεία. Οι γυναίκες που έχουν εξάψεις έχουν πιο συχνά διαταραχές στον ύπνο, συμπτώματα κατάθλιψης και χαμηλότερη ποιότητα ζωής σε σχέση με τις ασυμπτωματικές γυναίκες. Αν και η παθοφυσιολογία των εξάψεων δεν είναι απολύτως σαφής, η πτώση των επιπέδων των οιστρογόνων παίζει σημαντικό ρόλο, καθώς μπορεί να οδηγεί σε μεταβολές της έκκρισης κάποιων νευροδιαβιβαστών, όπως η σεροτονίνη καθώς και αστάθεια του θερμορρυθμιστικού κέντρου του υποθαλάμου.

Οι εξάψεις ορίζονται ως ένα ξαφνικό αίσθημα θερμότητας, συνήθως πιο έντονο στο πρόσωπο, το λαιμό και το στήθος, διάρκειας κατά μέσο όρο 4 λεπτών, που συνοδεύεται συχνά από εφίδρωση μικρής ή μεγάλης έντασης και ταχυκαρδία και το οποίο μπορεί να ακολουθείται από φρίκια (Grady D., 2006). Παράγοντες που μπορεί να αυξήσουν την εμφάνιση εξάψεων αποτελούν το κάπνισμα, το αλκοόλ, καθώς και η διατροφή, ενώ είναι πιο συχνές στις καυκάσιες και τις έγχρωμες γυναίκες σε σχέση με τις γυναίκες από την Κίνα και την Ιαπωνία. Αντιφατικά είναι τα δεδομένα όσον αφορά στην επίδραση της χειρουργικής εμμηνόπαυσης, της φυσικής δραστηριότητας, του δείκτη μάζας σώματος, της κοινωνικοοικονομικής κατάστασης στις εξάψεις (Nelson HD et al., 2005). Η διάρκεια των εξάψεων μπορεί να είναι από 30 δευτερόλεπτα ως αρκετά λεπτά, αλλά η συχνότητα και η έντασή τους ποικίλουν από γυναίκα σε γυναίκα. Συνολικά οι εξάψεις κάνουν την εμφάνισή τους κατά μέσο όρο 2

χρόνια πριν την εμμηνόπαυση, και το 85% των γυναικών που τις παρουσιάζουν θα συνεχίσουν να τις βιώνουν για περισσότερο από ένα έτος μετά την εμμηνόπαυση. Ποσοστό 29 έως 50% θα συνεχίσουν να τις έχουν για πέντε έτη ενώ 15% μπορεί να τις έχει για περισσότερο από δεκαπέντε έτη, σύμφωνα με τα στοιχεία της μελέτης του Grady (Grady D., 2006).

Μια υποομάδα των εξάψεων συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της νύχτας, κι έτσι παρατηρούνται συχνά οι νυχτερινές επιδρώσεις. Αποτέλεσμα αυτών είναι οι διαταραχές στον ύπνο και η αϋπνία, με επακόλουθα το αίσθημα κούρασης και αδυναμίας κατά τη διάρκεια της ημέρας, την ευερεθιστότητα, και συμπτώματα κατάθλιψης. Σύμφωνα με τους Kravitz et al, δυσκολίες στον ύπνο παρουσιάζουν οι γυναίκες στην περιεμμηνόπαυση και μετεμμηνόπαυση σε ποσοστό 38%, παρουσιάζοντας στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με τις γυναίκες εκτός της περιεμμηνόπαυσης, σε στοιχεία από τη μελέτη SWAN (Study of Women's Health Across the Nation) στην Αμερική με συνολικό δείγμα 12.603 γυναίκες (Kravitz et al., 2003). Αντιθέτως, γυναίκες ευρισκόμενες σε χειρουργική εμμηνόπαυση αλλά χωρίς αγγειοκινητικά συμπτώματα, δεν είχαν αυξημένο κίνδυνο για διαταραχές του ύπνου.

Οι μεταβολές στο ουρογεννητικό σύστημα κατά την εμμηνόπαυση αφορούσαν κυρίως την αιδοιοκολπική ατροφία, τις συχνές ουρολοιμώξεις και τη δυσπαρεύνια. Το 2014 οι Portman et al, αποδέχτηκαν επίσημα τη νέα ορολογία κατά την οποία οι προαναφερθέντες όροι αντικαθίστανται από τον όρο "Ουρογεννητικό σύνδρομο της εμμηνόπαυσης", ως το σύνολο των σημείων και συμπτωμάτων που συνδέονται με την πτώση των οιστρογόνων και άλλων στεροειδών του φύλου και τα οποία αφορούν μεταβολές στα μικρά και μεγάλα χείλη, την κλειτορίδα, την είσοδο του κόλπου, τον κόλπο, την ουρήθρα και την ουροδόχο κύστη. Το σύνδρομο μπορεί να εμπεριέχει συμπτώματα ξηρότητας, καύσους, και ερεθισμού της περιοχής, σεξουαλικά

συμπτώματα έλλειψης εφύγρανσης, πόνου, και σεξουαλική δυσλειτουργία, και συμπτώματα από το ουροποιητικό όπως έπειξη προς ούρηση, δυσουρικά ενοχλήματα, και υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις (Portman DJ et al., 2014). Μέρος ή το σύνολο των συμπτωμάτων αυτών παρουσιάζει ποσοστό ως 50% των γυναικών στην εμμηνόπαυση, και τα συμπτώματα αυτά συνήθως επιδεινώνονται με το χρόνο (Parish SJ et al., 2013). Σε σύγκριση με τις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, οι μετεμμηνοπαυσιακές παρουσιάζουν συνήθως ελαττωμένη αιματική ροή στον κόλπο, ελαττωμένη εφύγρανση από τους αδένες, υαλινοποίηση του κολλαγόνου, κατακερματισμό της ελαστίνης, και πολλαπλασιασμό του κολπικού συνδετικού ιστού. Τα κολπικά δε υγρά, όξινά πριν την εμμηνόπαυση, γίνονται πιο ουδέτερα όσον αφορά στο pH, διευκολύνοντας την ανάπτυξη μικροοργανισμών και συνεπώς λοιμώξεων (Grady D., 2006). Πέρα από αυτά τα συμπτώματα, συχνά στην εμμηνόπαυση παρουσιάζεται και ακράτεια ούρων. Τα δεδομένα όμως όσον αφορά στην αιτιολογική σχέση μεταξύ ακράτειας και εμμηνόπαυσης είναι αμφιλεγόμενα και αντικρουόμενα, ενώ η συστηματική χορήγηση οιστρογόνων φαίνεται να αυξάνει την επίπτωση της ακράτειας (Legendre G et al., 2012).

Όσον αφορά τέλος στην ψυχική υγεία των γυναικών κατά την περιεμμηνόπαυση, και κάποιες μελέτες που τη συσχετίζουν με αυξημένο κίνδυνο για κατάθλιψη, και σε αυτή την περίπτωση τα δεδομένα είναι αντικρουόμενα. Είναι σαφές ότι ο κύριος προγνωστικός δείκτης για την εμφάνιση κατάθλιψης στην εμμηνόπαυση είναι το ιστορικό κατάθλιψης στην προεμμηνόπαυση. Άλλοι επίσης παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν την εμφάνιση συμπτωμάτων κατάθλιψης είναι τα έντονα αγγειοκινητικά συμπτώματα, και άλλοι όπως η έλλειψη υποστήριξης από το περιβάλλον και κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες (Soares CN., 2013) Για τις περισσότερες γυναίκες πάντως η μετάβαση στη μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο έχει

λίγες ή καθόλου σημαντικές επιπτώσεις στην ψυχική υγεία. Στοιχεία από τη μελέτη SWAN (Study of Women's Health Across the Nation) και άλλες επιδημιολογικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η περιεμμηνόπαυση είναι μια περίοδος υψηλού κινδύνου για συμπτώματα κατάθλιψης και κλινικές ή υποκλινικές καταθλιπτικές διαταραχές, ενώ δε βρέθηκε κάποια στατιστικά σημαντική αύξηση του κινδύνου στην μετεμμηνόπαυση (Bromberger JT et al., 2011, Freeman EW., 2010).

Η απώλεια οιστρογόνων μετά την εμμηνόπαυση έχει συνδεθεί με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης εκφυλιστικών ασθενειών, όπως κατάθλιψη, άγχος, οστεοπόρωση, καρδιαγγειακή και αγγειακή εγκεφαλική νόσο (Buckler H 2005)). Στην πραγματικότητα, παρατηρείται μεγαλύτερη συχνότητα γνωσιακών συμπτωμάτων, όπως βραχυπρόθεσμες διαταραχές μνήμης καθώς και δυσκολία στην ανάκληση λέξεων ή αριθμών κατά τη διάρκεια της μεταβατικής εμμηνοπαυσιακής περιόδου (Greendale GA et al, 2011)). Όπως έχει περιγραφεί πρόσφατα, η διαμεσολαβούμενη από τον ιπόκαμπο διαδικασία της μνήμης είναι πιο ευαίσθητη στην αναπαραγωγική γήρανση (Jacobs EG et al, 2016). Η σταθεροποίηση και η αποθήκευση της μνήμης διατηρούνται κατά τη διάρκεια των αρχών της μέσης ζωής μιας γυναίκας, ενώ η αρχική εκμάθηση και η ανάκτηση της μνήμης της φθίνει με την αναπαραγωγική γήρανση (Rentz DM et al, 2017). Πιο συγκεκριμένα, η μετάβαση στην εμμηνόπαυση έχει συσχετιστεί με δυσλειτουργία μνήμης σε περιοχές επεισοδιακής και λειτουργικής μνήμης, η οποία είναι πιο εμφανής κατά το πρώτο έτος μετά την τελευταία εμμηνορρυσιακή περίοδο. (Weber MT et al, 2013, Maki PM 2015)

Πολλές μελέτες καταδεικνύουν την ύπαρξη διαφορών μεταξύ των δύο φύλων στη γνωσιακή λειτουργία με το πέρασμα των ετών, υποστηρίζοντας περαιτέρω την πιθανή νευρορρυθμιστική δράση των φυλετικών ορμονών (Hogervost E, 2013). Η συσχέτιση μεταξύ των φυλετικών ορμονών και των διαταραχών της μνήμης δεν έχει

καθοριστεί σαφώς, με μελέτες να αναφέρουν θετικές και αρνητικές επιδράσεις ή απουσία συσχέτισης (Hogervost E, 2013, Xin G et al, 2012, Lan YL et al, 2014, Boss L et al, 2014) Από την άλλη πλευρά, δοκιμές παρέμβασης που αξιολογούν το όφελος της χορήγησης οιστρογόνων για την περιεμμηνοπαυσιακή γνωσιακή δυσλειτουργία απέτυχαν να προσδιορίσουν ένα σαφές όφελος από τη θεραπεία (Hogervost E, 2013, Pompili A et al, 2012) .Η δημογραφική παράμετρος μπορεί επίσης να εμπλέκεται στην απόδοση της μνήμης, με την εθνότητα να εμφανίζεται ως ένας περαιτέρω σημαντικός καθοριστικός παράγοντας της γνωσιακής λειτουργίας (Schwartz BS et al, 2004). Η κλιμακτηριακή συμπτωματολογία μπορεί επίσης να συσχετιστεί με τη λειτουργία της μνήμης μετά την εμμηνόπαυση (Triantafylloy N et al, 2016).

1γ Μακροπρόθεσμες επιπτώσεις εμμηνόπαυσης

Οι κύριες μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της εμμηνόπαυσης είναι η οστεοπόρωση και η καρδιαγγειακή νόσος.

Στα οστά συντελείται μια συνεχής αναδιαμόρφωση (remodeling), ως αποτέλεσμα της ισορροπίας μεταξύ σχηματισμού οστίτη ιστού από τους οστεοβλάστες και απορρόφησης οστίτη ιστού από τη δραστηριότητα των οστεοκλαστών. Η ποσότητα του οστίτη ιστού σε κάθε φάση της ζωής είναι λοιπόν αποτέλεσμα της μεταβολής της ισορροπίας αυτής μεταξύ σχηματισμού και απορρόφησης του οστίτη ιστού.

Η γήρανση, και η απώλεια των οιστρογόνων, οδηγούν σε αυξημένη δραστηριότητα των οστεοκλαστών. Η οστεοπόρωση σύμφωνα με τον παγκόσμιο οργανισμό υγείας (WHO), ορίζεται ως ελαττωμένη οστική μάζα η οποία συνοδεύεται από διαταραχή της μικροαρχιτεκτονικής του οστίτη ιστού, με επακόλουθη αύξηση της ευθραυστότητας του οστού (Genant HK et al., 1999).

Είναι κοινώς αποδεκτός ο όρος μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση, καθώς διάφορες μελέτες έχουν αποδείξει την προστατευτική δράση των οιστρογόνων στα οστά, και το γεγονός ότι η πτώση των οιστρογόνων σε πολύ χαμηλά επίπεδα μετά την εμμηνόπαυση συσχετίζεται με ελάττωση της οστικής πυκνότητας ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες κινδύνου. Η απουσία λοιπόν των οιστρογόνων στην εμμηνόπαυση φέρει ως αποτέλεσμα την μείωση της οστικής μάζας (Greendale GA et al., 1997; Cummings SR et al., 1998). Σύμφωνα δε με διάφορες μελέτες μεταξύ των οποίων και εκείνη των Caley et al, η οιστρογονοθεραπεία στην εμμηνόπαυση ελαττώνει την οστική απορρόφηση και μειώνει τα ποσοστά καταγμάτων, αυξάνοντας την οστική πυκνότητα (Cauley JA et al., 2003) Σύμφωνα με τους Sirola et al, ποσοστό ως 5% του σπογγώδους ιστού και 1-1,5% της ολικής οστικής μάζας χάνεται κάθε χρόνο μετά την εμμηνόπαυση. Αυτή η γρήγορη απώλεια διαρκεί περίπου 5 έτη, ενώ μετά από αυτά η απώλεια σε οστίτη ιστό μειώνεται αισθητά αλλά συνεχίζεται και λόγω της γήρανσης. Τα πρώτα 20 έτη μετά την εμμηνόπαυση η απώλεια οστίτη ιστού φθάνει το 50% σε σπογγώδες οστό και 30% σε φλοιώδες οστό (Sirola J et al., 2003). Σε μια άλλη μελέτη τα πρώτα χρόνια της εμμηνόπαυσης η απώλεια οστικής πυκνότητας κυμαινόταν σε ποσοστά 1,8-2,3% ετησίως στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και 1,0-1,4% στο ισχίο. Στην ίδια μελέτη αναδεικνύεται η σημασία του σωματικού βάρους ως ανεξάρτητου προβλεπτικού παράγοντα για το ποσοστό απώλειας, με απώλεια αρκετά υψηλότερη (35-55%) σε γυναίκες στο χαμηλότερο τριτημόριο σωματικού βάρους σε σχέση με αυτές στο υψηλότερο τριτημόριο (Finkelstein JS et al., 2008).

Υπολογίζεται ότι μία στις δύο Καυκάσιες γυναίκες θα υποστούν ένα οστεοπορωτικό κάταγμα κατά τη διάρκεια της ζωής τους, με ότι αυτό συνεπάγεται για την οικονομική επιβάρυνση και κυρίως τη νοσηρότητα στο γυναικείο πληθυσμό,

λαμβάνοντας δε και υπ'όψιν ότι ο μέσος όρος ζωής έχει αυξηθεί κατά πολύ τις τελευταίες δεκαετίες, κι έτσι όλο και μεγαλύτερος αριθμός γυναικών περνούν το ένα τρίτο της ζωής τους στην εμμηνόπαυση (Office of The Surgeon General US, 2004). Στατιστικά, χαμηλότερες τιμές οστικής πυκνότητας ανευρίσκονται στις γυναίκες Ασιατικής καταγωγής, ενδιάμεσες στις Καυκάσιες και υψηλότερες στις έγχρωμες. Τα ποσοστά όμως καταγμάτων ακολουθούν ένα διαφορετικό μοτίβο, καθώς υψηλότερα ποσοστά παρατηρούνται στις Καυκάσιες, ενδιάμεσα στις γυναίκες Ασιατικής καταγωγής, και τα χαμηλότερα ποσοστά στις έγχρωμες (Lo JC et al., 2011)

Η πιο αξιόπιστη μέθοδος μέτρησης της οστικής πυκνότητας είναι αυτή με τη χρήση δέσμης φωτονίων διπλής ενέργειας (dual energy x-ray absorptiometry DXA) και αποτελεί τη μέθοδο εκλογής. Η διάγνωση της οστεοπόρωσης τίθεται όταν η τιμή του T-score (ο αριθμός των σταθερών αποκλίσεων πάνω ή κάτω από τη μέση τιμή της οστικής πυκνότητας νέων υγιών λευκών γυναικών), πέφτει κάτω από -2,5 SD (Baim S et al., 2008) Ο Εθνικός Οργανισμός οστεοπόρωσης στην Αμερική (NOF) συνιστά να γίνεται έλεγχος της οστικής πυκνότητας: σε όλες τις γυναίκες άνω των 65 ετών, σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μικρότερες των 65 ετών αλλά με κάποιον παράγοντα κινδύνου για κάταγμα, και σε όλες τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ιστορικό κατάγματος. Εκεί έγκειται και η κλινική αξία της διάγνωσης της οστεοπόρωσης, δηλαδή στην εκτίμηση του κινδύνου για μελλοντικό κάταγμα και κατ' επέκταση την πρόληψή του (Malabanan AO et al., 2013).

Οι συνέπειες της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης είναι τόσο σωματικές, όσο και ψυχικές και οικονομικές, επιβαρύνοντας σημαντικά την ασθενή. Ένα ενδεχόμενο κάταγμα σημαίνει συνήθως παύση δραστηριοτήτων για αρκετούς μήνες. Τα συχνότερα οστεοπορωτικά κατάγματα αφορούν τη σπονδυλική στήλη, το ισχίο, και τον καρπό. Είναι λοιπόν πρωταρχικής σημασίας η αναγνώριση των γυναικών αυτών

στην εμμηνόπαυση οι οποίες είναι υψηλού κινδύνου για κάταγμα, και ιδίως στα πρώτα χρόνια της εμμηνόπαυσης όταν και μπορούν να ωφεληθούν περισσότερο από μια έγκαιρη παρέμβαση με στόχο τη διατήρηση ή την αύξηση της οστικής πυκνότητας, ελαττώνοντας έτσι τον κίνδυνο για μελλοντικό κάταγμα. Πριν ή σε συνδυασμό με τη φαρμακευτική θεραπεία που έχει αναπτυχθεί αρκετά τα τελευταία χρόνια για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης, όλες οι γυναίκες μπορούν να ωφεληθούν από παρεμβάσεις που αφορούν στον τρόπο ζωής, όπως η ισορροπημένη διατροφή με επαρκή λήψη ασβεστίου και βιταμίνης D, η συστηματική άσκηση, προληπτικά μέτρα για να αποφεύγονται οι πτώσεις, αποφυγή καπνίσματος, και ελάττωση κατανάλωσης αλκοόλ (Delaney MF et al., 2006).

Η **καρδιαγγειακή νόσος** βρίσκεται στην πρώτη θέση στα αίτια θανάτου παγκοσμίως, τόσο όσον αφορά στους άνδρες όσο και στις γυναίκες. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων η καρδιαγγειακή νόσος αφορά στην αθηροσκληρυντική στεφανιαία νόσο. Αναγνωρισμένοι παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο είναι το οικογενειακό ιστορικό καρδιοπάθειας, το κάπνισμα, η αρτηριακή υπέρταση, η υπερχοληστερολαιμία, η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης, και η έλλειψη άσκησης. Ενώ στην αναπαραγωγική ηλικία η θνησιμότητα από έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι τρεις έως πέντε φορές μικρότερη, στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες ίδιας ηλικίας, η διαφορά αυτή μειώνεται στα χρόνια της εμμηνόπαυσης. Αύξηση του επιπολασμού μετά την εμμηνόπαυση παρατηρείται και όσον αφορά στα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, ενώ στην αναπαραγωγική ηλικία τα ποσοστά εμφάνισης είναι πολύ χαμηλά (ESHRE Capri Workshop Group, 2006).

Από το παρελθόν μέχρι και σήμερα έχει αποτελέσει αντικείμενο πολυάριθμων μελετών η προσπάθεια διαχωρισμού των επιπτώσεων της εμμηνόπαυσης (και της πτώσης των επιπέδων των οιστρογόνων) και εκείνων της ηλικίας, στο

καρδιοαγγειακό σύστημα. Διάφορες παλιότερες μελέτες τόνιζαν την προστατευτική δράση των οιστρογόνων στα αγγεία, όπως εκείνη των Mendelsohn και Karas σύμφωνα με την οποία τα οιστρογόνα προκαλούν αγγειοδιαστολή και αναστέλλουν την απάντηση των αγγείων στη βλάβη και την επακόλουθη αθηροσκλήρυνση, κι έτσι σε συνδυασμό με την επίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ προστατεύουν από την αγγειακή νόσο, ενώ με την πτώση των επιπέδων τους μετά την εμμηνόπαυση αυξάνεται ο κίνδυνος και η επίπτωση της καρδιοαγγειακής νόσου (Mendelsohn ME et al., 1999) Επίσης, σύμφωνα με τους Lima et al, η αρτηριακή πίεση αυξάνεται με την ηλικία, με τον επιπολασμό της υπέρτασης στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες να γίνεται υψηλότερος από αυτόν στους άνδρες της ίδιας ηλικίας, με αποτέλεσμα το 41% των γυναικών στην εμμηνόπαυση να γίνονται υπερτασικές (Lima R et al., 2012) ενώ και όσον αφορά τον κίνδυνο για αγγειακή εγκεφαλική νόσο, αυτός διπλασιάζεται σχεδόν στις γυναίκες κατά την πρώτη δεκαετία μετά την εμμηνόπαυση (Lisabeth L et al., 2012).

Κοινό χαρακτηριστικό των μελετών όσον αφορά στις μεταβολές σε παράγοντες κινδύνου στην εμμηνόπαυση, είναι οι μεταβολές στο λιπιδαιμικό προφίλ. Μια μελέτη κοόρτης υγιών γυναικών κατά τη μετάβαση στην εμμηνόπαυση έδειξε μια αύξηση του κοιλιακού λίπους, των τριγλυκεριδίων, της ολικής χοληστερόλης και της LDL χοληστερόλης, ελάττωση της HDL χοληστερόλης, αύξηση της γλυκόζης νηστείας και άλλων δεικτών αντίστασης στην ινσουλίνη, αυξημένο δείκτη μάζας σώματος και αύξηση της αρτηριακής πίεσης (Matthews KA et al., 2001). Μια πιο πρόσφατη μελέτη των Matthews et al, από το Study of Women Across the Nation (SWAN), ανέδειξε ότι από τους παράγοντες κινδύνου για καρδιοαγγειακή νόσο εκείνοι που σχετίζονται σαφώς με την εμμηνόπαυση ανεξαρτήτως ηλικίας είναι η ολική χοληστερόλη, η LDL και η απολιποπρωτεΐνη B, οι οποίες αυξήθηκαν σημαντικά στο

πρώτο έτος της εμμηνόπαυσης, ενώ οι υπόλοιποι παράγοντες κινδύνου είχαν μια γραμμική μεταβολή λόγω ηλικίας (Matthews KA et al., 2009). Στη μελέτη ανασκόπησης της Borrett-Conor το 2013, αναφέρονται τα αποτελέσματα των μεγαλύτερων μελετών που έχουν γίνει ως σήμερα συμπεριλαμβανομένης της SWAN, καθώς και των Healthy Women Study (HWS), της Nurses Health Study (NHS) και της Rancho Bernardo Study (RBS), οι οποίες εξακολουθούν να δίνουν στοιχεία για νέες δημοσιεύσεις ως σήμερα. Σύμφωνα και με αυτές λοιπόν, ο ακριβής ρόλος της εμμηνόπαυσης στην καρδιαγγειακή νόσο παραμένει ασαφής. Πιο συγκεκριμένα, σύμφωνα με την HWS, στα πρώτα δύομισι έτη μετά την εμμηνόπαυση παρατηρήθηκε μια μείωση της HDL και μια αύξηση της LDL χοληστερόλης σε σχέση με την προεμμηνόπαυση. Στοιχεία από τη SWAN εκτός των προαναφερθέντων έδειξαν μετά από δεκαετή παρακολούθηση ότι η αύξηση της αρτηριακής πίεσης οφείλεται στην ηλικία και όχι στη χρονική περίοδο της εμμηνόπαυσης, και τέλος από τη μελέτη NHS αναδείχθηκε ότι γυναίκες που είχαν φυσική εμμηνόπαυση δεν είχαν αυξημένο κίνδυνο για στεφανιαία νόσο σε σχέση με τις προεμμηνοπαυσιακές ως την ηλικία των 55 ετών που ήταν το όριο του δείγματος που αναλύθηκε. Αντίθετα, γυναίκες που είχαν υποβληθεί σε αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομή είχαν διπλάσιο κίνδυνο αν δεν υποβάλλονταν σε θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (Barrett-Connor E., 2013). Η δυσκολία να αποσαφηνιστεί ότι (εκτός της επήρειας στο λιπιδαιμικό προφίλ), η εμμηνόπαυση ανεξάρτητα από την ηλικία είναι υπεύθυνη για την αύξηση του επιπολασμού των καρδιαγγειακών νοσημάτων, περιγράφεται από τον Tunstall-Pedoe στο Lancet, με τίτλο "Μύθοι και παράδοξα του κινδύνου για στεφανιαία νόσο σχετιζόμενη με την εμμηνόπαυση", ο οποίος αναφέρει ότι τόσο η στεφανιαία νόσος όσο και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια θα έπρεπε να αυξηθούν στατιστικά ως αντίδραση αναπήδησης (rebound effect), ως αποτέλεσμα της πτώσης

των επιπέδων οιστρογόνων. Κάτι τέτοιο όμως δεν υπάρχει, και επίσης η διαφορά κινδύνου μεταξύ των δύο φύλων δεν αμβλύνεται τα πρώτα χρόνια εμμηνόπαυσης ενώ δεν εξισώνεται σε καμία ηλικία (Tunstall-Pedoe H., 1998).

Συμπερασματικά, το μήνυμα που αποδίδεται από τις εως τώρα μελέτες είναι ότι κάποιοι παράγοντες κινδύνου όντως μεταβάλλονται κατά την περιεμμηνόπαυση, κάποιοι σχετιζόμενοι με αυτήν και κάποιοι άλλοι λόγω της ηλικίας, και έτσι ο κίνδυνος για καρδιαγγειακά νοσήματα ούτως ή άλλως αυξάνεται. Θα πρέπει λοιπόν να πληροφορούνται για τις μεταβολές αυτές και να ενθαρρύνονται να βελτιώσουν τον τρόπο ζωής τους για να αντισταθμίσουν αυτή την αύξηση κινδύνου, και συγχρόνως να φροντίζουν να ελέγχουν τους παράγοντες αυτούς με ιατρική παρακολούθηση και τις απαραίτητες εξετάσεις ούτως ώστε να αναγνωρίζονται έγκαιρα οι γυναίκες που χρήζουν φαρμακευτικής θεραπείας για την πρόληψη της καρδιοαγγειακής νόσου.

2. ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ ΚΑΙ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

2α Υποκλινική αρτηριακή νόσος

Στο παρελθόν οι παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο δεν ήταν επαρκώς προβλεπτικοί όσον αφορά στον καθορισμό των ατόμων που θα νοσούσαν στο μέλλον. Μεγάλος αριθμός θανάτων ,δε, από καρδιαγγειακά αίτια συμβαίνουν σε ανθρώπους που δε θεωρούνται υψηλού κινδύνου σύμφωνα με τις υπάρχουσες κλίμακες διαστρωμάτωσης κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, και πιο συγκεκριμένα, σε μια μελέτη ανασκόπησης του Toth αναφέρεται ότι 50% των ανδρών και 64% των γυναικών στην Αμερική που πεθαίνουν αιφνιδίως από στεφανιαία νόσο, δεν είχαν καμία κλινική εκδήλωση της νόσου πριν το συμβάν (Toth PP., 2008). Τα δεδομένα αυτά ώθησαν στην προσπάθεια ελέγχου και διάγνωσης της υποκλινικής νόσου με στόχο την πρόληψη κλινικής εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Αν βρεθεί αθηρωματική νόσος σε ασυμπτωματικούς ασθενείς, κάποιες κλινικές μελέτες υποστηρίζουν την παρέμβαση με στατίνες για να ανασταλεί η εξέλιξη της νόσου. Η διερεύνηση της υποκλινικής αθηροσκλήρυνσης βοήθησε στις προβλέψεις επιτρέποντας καλύτερα στοχευμένη προληπτική θεραπεία. Η αθηρωμάτωση ξεκινά συνήθως χρόνια πριν την πρώτη κλινική εκδήλωση νόσου, σε σημεία ενδοθηλιακής βλάβης. Η βλάβη αυτή μπορεί να επέλθει ως αποτέλεσμα διαφόρων παραγόντων, το αποτέλεσμα των οποίων είναι η ελαττωμένη παραγωγή από τα ενδοθηλιακά κύτταρα μονοξειδίου του αζώτου, και εν τέλει η αλλοίωση της ικανότητας αγγειοδιαστολής και της προστατευτικής λειτουργίας του αγγειακού ενδοθηλίου (Toth PP et al, 2008). Η χρησιμότητα της μέτρησης της υποκλινικής αρτηριακής νόσου αποδεικνύεται από το γεγονός ότι η αθηροσκλήρυνση αυξάνει τον κίνδυνο για νόσο, και από το ότι

ευνοϊκές αλλαγές στην υποκλινική αθηροσκλήρυνση μειώνουν παράλληλα τον κίνδυνο αυτό (Bots ML et al., 2002). Η αθηρωμάτωση στις καρωτιδικές αρτηρίες αποτελεί ένα δείκτη της γενικής εικόνας του αγγειακού συστήματος συμπεριλαμβανομένων των στεφανιαίων αγγείων, ενώ και τα άτομα με υποκλινική καρδιαγγειακή νόσο έχουν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο θανάτου και καρδιαγγειακών επεισοδίων σε σχέση με τα άτομα χωρίς υποκλινική νόσο (Vlachopoulos C et al., 2010).

Γίνεται εύκολα κατανοητό ότι οι επεμβατικές μέθοδοι εντοπισμού αθηροσκληρυντικών βλαβών όπως η στεφανιογραφία και το ενδοαγγειακό υπερηχογράφημα δεν έχουν ένδειξη σε άτομα χαμηλού κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Η υποκλινική αθηρωμάτωση λοιπόν, μπορεί να αξιολογηθεί, συνηθέστερα στις καρωτιδικές αρτηρίες, μη επεμβατικά, με υπερηχογράφημα B-mode. Περιλαμβάνει, δε, τόσο λειτουργικούς (ανάλυση κύματος πίεσεως, μέτρηση ταχύτητας μετάδοσης του σφυγμικού κύματος, μέτρηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας με τον υπολογισμό της εξαρτώμενης από τη ροή αγγειοδιαστολής της βραχιονίου αρτηρίας), όσο και δομικούς (πάχος έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων) δείκτες.

2β Λειτουργικοί υπερηχογραφικοί δείκτες

Οι βασικοί λειτουργικοί δείκτες υποκλινικής αθηρωμάτωσης είναι η ανάλυση του κύματος πίεσεως (Pulse wave analysis - PWA), η ταχύτητα μετάδοσης του σφυγμικού κύματος (Pulse wave velocity - PWV), η εξαρτώμενη από τη ροή αγγειοδιαστολή της βραχιονίου αρτηρίας (Flow mediated dilation - FMD), και η διατασιμότητα του αγγείου (distensibility).

- Η μορφολογία του σφυγμικού κύματος πίεσεως επηρεάζεται τόσο από τη δομή όσο και από τη λειτουργία των αρτηριών, οποιουδήποτε μεγέθους. Καθώς το

σφυγμικό κύμα ταξιδεύει από την αορτή μέχρι τα πιο μικρά αρτηριόλια, η συστολική πίεση σταδιακά αυξάνεται ενώ μεταβάλλεται και η διαστολική πίεση. Για την **ανάλυση του κύματος πίεσεως (PWA)** γίνεται υπολογισμός και ανάλυση στην αορτή ως εξής : αρχικά λαμβάνονται κυματομορφές πίεσεως από την περιφέρεια στην κερκιδική αρτηρία με τη χρήση ενός τονόμετρου υψηλής ευκρίνειας. Με τη χρήση εφαρμοσμένων μαθηματικών τύπων υπολογίζεται η κυματομορφή στην αορτή. Η ανάλυση της υπολογισμένης κυματομορφής στην αορτή επιτρέπει τον υπολογισμό δεικτών που σχετίζονται με την αρτηριακή σκληρία και κυρίως τη σκληρία στην αορτή, καθώς και με την ένταση των ανακλώμενων κυμάτων από την περιφέρεια. Ο αυξητικός δείκτης (Augmentation index - AI), ορίζεται ως ο λόγος της επαύξησης της συστολικής πίεσεως από την επιστροφή των ανακλώμενων κυμάτων από την περιφέρεια προς τη διαφορετική πίεση της αορτής. Λόγω της ισχυρής συσχέτισης αυτού του δείκτη με την καρδιακή συχνότητα στην ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιείται ο διορθωμένος ως προς τη συχνότητα στις 75 σφύξεις ανά λεπτό αυξητικός δείκτης (James J.Oliver et al., 2003).

- Η **ταχύτητα μετάδοσης του σφυγμικού κύματος (PWV)** μέσα στο αρτηριακό δίκτυο σχετίζεται άμεσα με τη σκληρία του δικτύου αυτού και είναι τόσο μεγαλύτερη όσο πιο σκληρές είναι οι αρτηρίες που διασχίζει. Είναι η ταχύτητα μετάδοσης του συστολικού παλμού από την αριστερή κοιλία στις περιφερικές αρτηρίες, και σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με τη διάμετρο και την ελαστικότητα των αγγείων (James J.Oliver et al., 2003). Μια απλή, μη επεμβατική και κυρίως αξιόπιστη μέθοδος μέτρησης της σκληρίας των μεγάλων αρτηριών είναι η μέτρηση του καρωτιδο-κερκιδικού, καθώς και του καρωτιδο-μηριαίου PWV. Δυο αισθητήρες από πιεζοηλεκτρικό υλικό τοποθετούνται στην καρωτίδα και την κερκιδική αρτηρία ή στην καρωτίδα και στη μηριαία αρτηρία. Με αυτή τη διάταξη λαμβάνονται

καταγραφές σφυγμικών κυμάτων ταυτόχρονα από δύο θέσεις του αρτηριακού δικτύου για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα. Η τιμή του PWV υπολογίζεται ως το κλάσμα της απόστασης που έχει διανυθεί (απόσταση μεταξύ των δύο καταγραφικών σημείων μετρημένη από το χειριστή) προς τον απαιτούμενο χρόνο. Η αρτηριακή σκληρία με τη χρήση του PWA και του PWV, έχει αξιολογηθεί και ταυτοποιηθεί ως ένας ανεξάρτητος δείκτης του κινδύνου τόσο για καρδιαγγειακή θνησιμότητα όσο και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (Laurent S et al., 2001).

- Με τον υπολογισμό της εξαρτώμενης από τη ροή αγγειοδιαστολής της βραχιονίου αρτηρίας (**FMD**) εκτιμάται μη επεμβατικά με B-mode υπερηχογράφημα η ενδοθηλιακή λειτουργία των αρτηριών. Η αρχή της μεθόδου βασίζεται στην έκλυση οξειδίου του αζώτου (NO) από τα ενδοθηλιακά κύτταρα της βραχιονίου αρτηρίας μετά από αύξηση της διατμητικής τάσης. Η αύξηση του οξειδίου του αζώτου οδηγεί σε αγγειοδιαστολή, η οποία μπορεί να ποσοτικοποιηθεί σαν δείκτης ενδοθηλιακής λειτουργίας. Απαιτείται παράλληλη καταγραφή με ηλεκτροκαρδιογράφημα για τον προσδιορισμό των φάσεων του καρδιακού κύκλου. Με τη χρήση παλμικού Doppler προσδιορίζεται η ταχύτητα ροής στη βραχιόνιο αρτηρία. Αρχικά λαμβάνονται μετρήσεις διαμέτρου και ροής σε ηρεμία. Ακολουθεί ισχαιμική περίδεση με περιχειρίδα που τοποθετείται περιφερικά ή κεντρικά της θέσης μέτρησης και φουσκώνεται σε πίεση 250mm Hg για 5 λεπτά. Η λύση της προκαλεί παροδική αύξηση της ροής (αντιδραστική υπεραιμία) στη βραχιόνιο αρτηρία με αποτέλεσμα αύξηση της ροής και της διατμητικής τάσης και τελικά αγγειοδιαστολή. Η FMD υπολογίζεται ως η μέγιστη επί τοις εκατό μεταβολή της διαμέτρου μετά την έκλυση αντιδραστικής υπεραιμίας.

Όσον αφορά στη διατασιμότητα, αυτή μετράται στην κοινή καρωτίδα, και συγκεκριμένα μετράται η εξωτερική διάμετρος (από ορογόνο σε ορογόνο χιτώνα) της

αριστερής κοινής καρωτίδας 1 εκατοστό κάτωθεν του καρωτιδικού διχασμού στη διάρκεια του καρδιακού κύκλου και υπολογίζεται ο δείκτης διατασιμότητας από τη σχετική μεταβολή της διαμέτρου στη φάση της διαστολής και της συστολής, συνεκτιμώντας και τη διαφορετική πίεση (James J.Oliver et al., 2003).

2γ Δομικοί υπερηχογραφικοί δείκτες

Η πάχυνση του έσω - μέσου χιτώνα μιας αρτηρίας (Intima media thickness - IMT) θεωρείται το πρώτο στάδιο στη δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας σύμφωνα με τα κριτήρια της American Heart Association, και αποτελεί μια ασφαλή και αξιόπιστη μέθοδο εκτίμησης πρώιμων αλλοιώσεων του τοιχώματος των αγγείων. Συσχετίζεται δε σύμφωνα με αρκετές μελέτες ως προγνωστικός δείκτης με μελλοντική ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου αλλά και αιμορραγικής εγκεφαλικής νόσου (Lorenz MW et al., 2007). Η μέτρηση του πάχους του έσω - μέσου χιτώνα των καρωτίδων μετράται ως η μέγιστη απόσταση από το εγγύς όριο του έσω χιτώνα ως και το άπω όριο του μέσου χιτώνα στο άπω τοίχωμα του υπό εξέταση αρτηριακού τμήματος. Η καταγραφή γίνεται σε τρία τμήματα των καρωτίδων άμφω, (κοινές καρωτίδες, καρωτιδικοί βολβοί, έσω καρωτιδικές αρτηρίες). Ακολουθεί η καταγραφή της παρουσίας τυχόν αθηρωματικών πλακών καθώς και η καταγραφή ενδεχόμενων στενώσεων ή αποφράξεων των καρωτιδικών αρτηριών. Το IMT της μηριαίας αρτηρίας μετράται στο άπω τοίχωμα ενός τμήματος ένα εκατοστό κεντρικά του διχασμού αυτής. Είναι απαραίτητος σαφώς κατά τις μετρήσεις ο υπολογισμός του συντελεστή συσχέτισης μεταξύ διαφορετικών παρατηρητών αλλά και εντός του ίδιου παρατηρητή για την αξιολόγηση της επαναληψιμότητας. Όσον αφορά την αξιολόγηση των τιμών του IMT, παλιότερα χρησιμοποιείτο ως παθολογικό όριο το 1 χιλιοστό, όμως λόγω της υποκειμενικότητας των μετρήσεων οι κανονικές τιμές έχουν

πλέον καθορίζεται με βάση ιστογράμματα κατανομής των τιμών στο γενικό πληθυσμό, και επηρεάζονται σημαντικά από ηλικία και φύλο (Denarie N et al., 2000). Η μέτρηση του IMT μπορεί τέλος να πραγματοποιηθεί και μέσω ανάλυσης στον ηλεκτρονικό υπολογιστή (AMS - Artery measurement software).

3. ΥΠΕΡΤΑΣΗ

3α Επιδημιολογία Υπέρτασης

Η αυξημένη αρτηριακή πίεση είναι ένα κοινό εύρημα κατά τη διάρκεια της κλινικής εξέτασης των μεσήλικων ανθρώπων. Παρ' όλ' αυτά, η εμφάνιση αρτηριακής πίεσης υπόκειται σε ένα φυλετικό διμορφισμό. Οι γυναίκες στην αναπαραγωγική ηλικία εμφανίζουν χαμηλότερη αρτηριακή πίεση συγκρινόμενοι με τους συνομηλίκους τους άνδρες. Η έναρξη, όμως, της εμμηνόπαυσης απομακρύνει αυτή τη διαφορά (Ong, Tso et al. 2008). Η απότομη αύξηση στην επίπτωση της υπερτάσεως μετά την εμμηνόπαυση σχετίζεται κυρίως με τη σκλήρυνση του αρτηριακού τοιχώματος, μια μεταβολή που συνοδεύεται με την αύξηση της ηλικίας καθώς και με την πτώση των επιπέδων των κυκλοφορούντων οιστρογόνων (Taddei 2009). Η πτώση των επιπέδων των οιστρογόνων, άμεσα ενεργοποιεί το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, αυξάνει την αγγειοτενσίνη II, την ενδοθηλίνη 1, μειώνει τη συνθετάση του NO καθώς και ενεργοποιεί το συμπαθητικό νευρικό σύστημα. (Taddei 2009; Davis, Lambrinoudaki et al. 2015). Εμμέσως προκαλεί κοιλιακή και σπλαχνική παχυσαρκία, προάγει τη δυσλιπιδαιμία μέσω μείωσης της HDL χοληστερόλης και αύξησης της LDL, αύξησης της τιμής των τριγλυκεριδίων, της ινσουλινικής αντίστασης και της χρόνιας φλεγμονής. Σε αυτό το πλαίσιο, η υπέρταση αποτελεί τον κύριο καρδιαγγειακό παράγοντα κινδύνου σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση και συνεπώς η διάγνωση και η θεραπεία της υπερτάσεως θα πρέπει να θεωρείται ως ο βασικός στόχος για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. (Lima, Wofford et al. 2012). Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να μετράται δύο φορές και θα πρέπει να καταγράφεται ο μέσος όρος της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης. Συστολική αρτηριακή πίεση μεγαλύτερη από 130mm Hg ή διαστολική αρτηριακή

πίεση μεγαλύτερη από 90mm Hg θα πρέπει να κινητοποιεί τον γιατρό προς την εμφάνιση υπερτάσεως.(Mancia, Fagard et al. 2013).

3β Συμπτωματολογία αρτηριακής υπέρτασης

Η υπέρταση σπανίως συνοδεύεται από συμπτώματα. Μερικοί άνθρωποι αναφέρουν κυρίως κεφαλαλγία καθώς επίσης και ίλιγγο, εμβοές ώτων και διαταραχές στην όραση. Κατά τη φυσική εξέταση, η υπέρταση μπορεί να συνδεθεί με την παρουσία αλλαγών στον οπτικό βυθό, όπως αυτές διακρίνονται από την οφθαλμοσκόπηση. Επιπρόσθετα, η σοβαρότητα των χαρακτηριστικών της υπερτασικής νεφροπάθειας βαθμολογείται από το I σε IV από τους οποίους οι βαθμοί I και II είναι συνήθως δύσκολο να διαφοροποιηθούν.(Wong TY et al.,2007) Η δριμύτητα της νεφροπάθειας συσχετίζεται κατά προσέγγιση με τη διάρκεια ή η δριμύτητα της δευτεροπαθούς υπέρτασης(Fisher ND et al.,2005)

3γ Δευτεροπαθής υπέρταση

Η δευτεροπαθής υπέρταση αποτελεί ένα είδος υπέρτασης με συγκεκριμένα σημεία και συμπτώματα που οφείλεται σε μια σαφώς ευπροσδιόριστη αιτία. Παραδείγματος χάριν, το σύνδρομο Cushing προκαλεί συχνά παχυσαρκία, διαταραχή στο μεταβολισμό της γλυκόζης, πανσεληνοειδές προσώπιο, ένα εξόγκωμα λίπους πίσω από το λαιμό/τον ώμο (καλούμενο βουβάλειος ύβος) καθώς επίσης και αρτηριακή υπέρταση. Ο υπερθυρεοειδισμός προκαλεί συχνά απώλεια βάρους με συνοδό αυξανόμενη όρεξη, ταχυαρρυθμίες, εξόφθαλμο και συστολική αρτηριακή υπέρταση. Η στένωση νεφρικών αρτηριών (RAS) μπορεί να συνδεθεί με έναν εντοπισμένο κοιλιακό ήχο στα αριστερά ή τα δεξιά της μέσης γραμμής (μονομερές RAS), ή και στις δύο θέσεις (διμερές RAS). Η στένωση της αορτής προκαλεί συχνά

μειωμένη πίεση αίματος στα κάτω άκρα σχετικά με τα άνω, μα αποτέλεσμα απόντες ή καθυστερημένους μηριαίους αρτηριακούς σφυγμούς. Το φαιοχρωμοκύτωμα μπορεί να προκαλέσει απότομα («παροξυσμικά») επεισόδια υπέρτασης που συνοδεύονται από κεφαλαλγία, αίσθημα παλμών, ωχρότητα δέρματος καθώς και επεισόδια υπερτασικής κρίσης (O'Brien E et al., 2007)

3δ Πρόληψη

Στρατηγικές απαιτούνται για να μειώσουν τις συνέπειες της υψηλής πίεσης αίματος και να μειώσουν την ανάγκη για τη χορήγηση αντιυπερτασικών φαρμάκων. Συστήνονται αλλαγές τρόπου για την επίτευξη χαμηλότερης πίεσης αίματος, πριν οι ασθενείς ξεκινήσουν φαρμακευτική αγωγή. Οι βρετανικές οδηγίες για την υπέρταση (Williams B et al., 2004) πρότειναν αλλαγές στον τρόπο ζωής σύμφωνες με εκείνες που περιγράφηκαν από το αμερικανικό πρόγραμμα εκπαίδευσης (Whelton PK et al, 2002) για την αρχική πρόληψη της υπέρτασης:

- Διατήρηση φυσιολογικού βάρους σώματος (ΔΜΣ: 20-25 kg/m²)
- Μείωση της διαιτητικής εισαγωγής νατρίου <100 mmol την ημέρα (<6 γρ. του χλωριούχου νατρίου ή <2.4 γρ του νατρίου ανά ημέρα)
- αεροβική σωματική δραστηριότητα
- διατροφή πλούσια σε φρούτα και λαχανικά (π.χ. τουλάχιστον πέντε μερίδες ανά ημέρα)

Η αποτελεσματική τροποποίηση του τρόπου ζωής μπορεί να επιφέρει χαμηλότερη πίεση αίματος τόσο όσο και ένα μεμονωμένο αντιυπερτασικό φάρμακο. Οι συνδυασμοί δύο ή περισσότερων τροποποιήσεων τρόπου ζωής μπορούν να επιτύχουν ακόμα καλύτερα αποτελέσματα(Williams B et al., 2004) Είναι ιδιαίτερα τα στοιχεία ότι η μείωση της προσθήκης άλατος στη δίαιτα χαμηλώνει την πίεση

αίματος, αλλά εάν αυτό μεταφράζεται σε μια μείωση της θνησιμότητας από καρδιαγγειακή νόσο, παραμένει ακόμα αβέβαιο.(The Lancet, 2016)

3ε Αλλαγές στον τρόπο ζωής

Η πρώτη γραμμή για την αντιμετώπιση της υπέρτασης είναι οι αλλαγές του τρόπου ζωής, συμπεριλαμβανομένων των διαιτητικών αλλαγών, σωματικής άσκησης, και απώλειας βάρους. Αν και αυτά όλα έχουν συστηθεί στα επιστημονικά συμβούλια (Go AS et al, 2014) μια πρόσφατη συστηματική αναθεώρηση Cochrane δεν βρήκε κανένα στοιχείο για τα αποτελέσματα των παραγόντων αυτών στη θνησιμότητα,, τις μακροπρόθεσμες περιπλοκές ή σε άλλα δυσμενή γεγονότα σχετικά με την υπέρταση.

3στ Φάρμακα

Διάφορες κατηγορίες φαρμάκων, συλλογικά καλούμενες τα αντιυπερτασικά φάρμακα, είναι διαθέσιμες για την αντιμετώπιση της υπέρτασης.

Τα φάρμακα πρώτης γραμμής για την υπέρταση περιλαμβάνουν τα θειαζιδικά διουρητικά, τους αναστολείς διαύλων ασβεστίου, τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης, τους αναστολείς της αγγιοτενσίνης II. Αυτά τα φάρμακα μπορούν να χρησιμοποιηθούν μόνα ή σε συνδυασμό.(James PA et al, 2014)

4. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΣΤΙΣ ΜΕΤΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΕΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ

Η γήρανση τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες χαρακτηρίζεται από αύξηση της αρτηριακής πίεσης και ο επιπολασμός της υπέρτασης στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είναι υψηλότερος από ότι στους άνδρες, με το 41% των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών να είναι υπέρτασικές.(Ong KL et al.,2008) Σε όλο τον κόσμο, το 25% των ενήλικων γυναικών είναι υπέρτασικές, με το ποσοστό αυτό να φτάνει στις Ηνωμένες Πολιτείες στο 75 % για γυναίκες ηλικίας άνω των 60 ετών. (Taddei S,2008) Σε μελέτες που χρησιμοποίησαν το δείγμα δεδομένων της NHANES IV (1999-2004), το ποσοστό των ατόμων με μη ελεγχόμενη ΑΠ ήταν $50,8 \pm 2,1\%$ στους άνδρες και $55,9 \pm 1,5\%$ στις γυναίκες, παρά το γεγονός ότι ο μεγαλύτερος αριθμός των γυναικών είχε μετρήσει την ΑΠ κατά τους προηγούμενους 6 μήνες. Επιπλέον, μια μελέτη που συνέκρινε την κοόρτη NHANES III με την ομάδα της NHANES IV έδειξε ότι η υπέρταση ήταν λιγότερο καλά ελεγχόμενη στις γυναίκες απ'ότι στους άνδρες, αν και η φάρμακευτική αγωγή για τη θεραπεία της ήταν παρόμοια στους άνδρες και στις γυναίκες. (Kim JKet al, 2006) Έτσι, παρόλο που οι αντιυπερτασικές θεραπείες είναι παρόμοιες σε άνδρες και γυναίκες και οι γυναίκες έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να μετρήσουν την αρτηριακή τους πίεση, η υπέρταση φαίνεται να είναι λιγότερο καλά ελεγχόμενη στις γυναίκες με αυξημένη πιθανότητα για βλάβες σε όργανα-στόχους. Αυτό υποδηλώνει ότι οι γυναίκες μπορεί να μην αντιμετωπίζονται τόσο επιθετικά για την υπέρταση όσο οι άνδρες και / ή ότι οι μηχανισμοί που ευθύνονται για την υπέρταση στις γηράσκουσες γυναίκες μπορεί να διαφέρουν από εκείνους στους άνδρες.(Routledge FS et al., 2009)

4α Ο ρόλος των αγγειοσυσταλτικών στην υπέρταση στις γυναίκες

Ένας μηχανισμός με τον οποίο η ΑΠ μπορεί να αυξηθεί στον πληθυσμό των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών είναι η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης (RAS). Οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες εμφανίζουν αύξηση στη δραστικότητα ρενίνης πλάσματος, γεγονός που υποδηλώνει την ενεργοποίηση του RAS. Επιπλέον, η γενετική ποικιλομορφία του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης ενδέχεται να συμβάλλει στην μετεμμηνοπαυσιακή υπέρταση, καθώς ορισμένοι πολυμορφισμοί του γονιδίου της ρενίνης συνδέονται με υπέρταση σε γυναίκες ηλικίας 40 έως 70 ετών, αλλά όχι σε άνδρες. (Yanes LL et al, 2010) Στους μετεμμηνοπαυσιακούς υπερτασικούς θηλυκούς αρουραίους (SHRs) που παρουσιάζουν αύξηση στην ΑΠ σε επίπεδα που είναι παρόμοια ή υψηλότερα από αυτά των αρσενικών, ο ανταγωνιστής του υποδοχέα αγγειοτενσίνης τύπου I (AT1) λοσαρτάνη μείωσε αλλά δεν εξομάλυνε την ΑΠ, δείχνοντας ότι η ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης δεν ήταν ο μόνος παράγοντας που συνέβαλε στην αύξηση της ΑΠ στο μετεμμηνοπαυσιακό αυτό μοντέλο. (Mansego ML et al., 2008) Έτσι, ο άξονας ρενίνης-αγγειοτενσίνης μπορεί να συμβάλει στην υπέρταση σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αλλά μπορεί να μην είναι ο μόνος μεσολαβητής. Η χρόνια έγχυση αγγειοτενσίνης II (Ang II) έχει αποδειχθεί ότι διεγείρει τη σύνθεση προπροενδοθηλίνης, ενός άλλου ισχυρού αγγειοσυσταλτικού. Όταν χορηγείται χρονίως, η ενδοθηλίνη προκαλεί αύξηση επαναρρόφησης του νατρίου από τους νεφρούς και αύξηση της ΑΠ. Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, τα επίπεδα ενδοθηλίνης στο πλάσμα αυξάνονται, υποδηλώνοντας ότι η ενδοθηλίνη μπορεί να παίζει ρόλο στην αυξημένη ΑΠ μετά την εμμηνόπαυση. Η βιολογική δραστικότητα της ενδοθηλίνης διαμεσολαβείται από δύο υποδοχείς, τους υποδοχείς ETA και ETB. (Ballew JR et al., 2001) Η πλειονότητα της αγγειοσυσταλτικής δράσης της

ενδοθηλίνης θεωρείται ότι προκαλείται μέσω των υποδοχέων ETA. Πιστεύεται ότι οι υποδοχείς ETB συζεύγνυνται με το μονοξείδιο του αζώτου (NO) και ο αποκλεισμός του υποδοχέα του ETB σχετίζεται με αυξημένη ΑΠ σε αρουραίους που υποβλήθηκαν σε αγωγή με Ang II.(Ballew JR et al, 2001). Η παρεμπόδιση των υποδοχέων της ETA μειώνει την ΑΠ στους μετεμμηνοπαυσιακούς θηλυκούς αρουραίους, αλλά δεν έχει καμία επίδραση σε νεαρά θηλυκά ή σε αρσενικά ίδιας ηλικίας. Τα δεδομένα αυτά υποστηρίζουν τον ισχυρισμό ότι η ενδοθηλίνη μπορεί να συνεισφέρει στην αυξημένη ΑΠ στα θηλυκά ποντίκια μετά την εμμηνόπαυση, αλλά και πάλι, δεν είναι ο μόνος μηχανισμός. Το κατά πόσον υπάρχουν μεταβολές στους υποδοχείς ενδοθηλίνης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που μπορεί να συμβάλουν στην αύξηση της ΑΠ δεν έχει ευρέως μελετηθεί. (Yanes LL et al.,2005)

Ο μηχανισμός αύξησης της ενδοθηλίνης στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες δεν είναι σαφής. Η σύνθεση ενδοθηλίνης μπορεί να πυροδοτηθεί από την Αγγειοτενσίνη II, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, ενώ και οι υποδοχείς ETA έχουν αποδειχθεί ότι ασκούν μεσολαβητικό ρόλο.(Ballew JR et al.,2001) Ο ρόλος που διαδραματίζει η οιστραδιόλη στον προσδιορισμό των επιπέδων ενδοθηλίνης είναι αμφιλεγόμενος. Ενώ οι μη υποβληθείσες σε θεραπεία μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες φαίνεται ότι έχουν αυξημένα επίπεδα ενδοθηλίνης, η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (ΘΟΥ) είτε με μικρονισμένη 17β-οιστραδιόλη και διυδρογεστερόνη είτε με συζευγμένο οιστρογόνο ιπποειδούς και μεδροξυπρογεστερόνη οδηγεί σε περαιτέρω αυξήσεις των επιπέδων ενδοθηλίνης.(de Kraker AT et al.,2009) Τα αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων που εμφανίζονται με την εμμηνόπαυση και τη γήρανση θα μπορούσαν επίσης να αυξήσουν τα επίπεδα ενδοθηλίνης. Τα διαφυλικά άτομα που λαμβάνουν ανδρογόνα για αρρενοποίηση έχουν δείχθει ότι έχουν αυξημένα επίπεδα ενδοθηλίνης στο πλάσμα, αν και τα επίπεδα ανδρογόνων που παράγονται από συμπληρώματα

ανδρογόνων στους διαφυλικούς είναι σημαντικά υψηλότερα από ότι σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.(Alexander BT et al, 2001) Αντίθετα, η ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης RAS που προκαλείται από ανδρογόνο-μεσολαβούμενες αυξήσεις της αγγειοτενσίνης , θα μπορούσε επίσης να οδηγήσει σε αυξήσεις στην ενδοθηλίνη, καθώς η Αγγειοτενσίνη II διεγείρει την ενδοθηλιακή σύνθεση. Η αυξημένη ενδοθηλίνη είναι επίσης ένας παράγοντας στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που εμφανίζεται με τη γήρανση. Τέλος, τόσο η ενδοθηλίνη όσο και η Αγγειοτενσίνη II μπορούν να συνεισφέρουν στην οξειδωτική καταπόνηση - στρες με κυρίαρχη συνέπεια τη μείωση του NO. Οι δείκτες οξειδωτικού στρες αυξάνονται στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, με αποτέλεσμα την αύξηση της ΑΠ μέσω της μειωμένης βιοδιαθεσιμότητας του αγγειοδιασταλτικού NO. Ωστόσο, τα δεδομένα από τις μελέτες σε αρουραίους δεν υποστηρίζουν κάποιο ρόλο για το οξειδωτικό στρες , καίριο για τον έλεγχο της ΑΠ σε γυναίκες. (Castelao JE et al, 2008) Σε μελέτες σε ανθρώπους, η αντιοξειδωτική θεραπεία (βιταμίνες E και / ή C) δεν οδήγησε σε μείωση της ΑΠ. Επιπλέον, παρουσία ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, όπως συμβαίνει με την πρόοδο της ηλικίας και / ή χρόνιες παθήσεις, τα επίπεδα NO μειώνονται και χωρίς ένα ακέραιο σύστημα NO, τα αντιοξειδωτικά δεν μπορούν να μειώσουν την ΑΠ. Έτσι, ο ρόλος που παίζει το οξειδωτικό στρες στη διαμεσολάβηση της υπέρτασης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες δεν έχει προσδιοριστεί επαρκώς.(Yanes L et al, 2005)

4β Ο ρόλος της παχυσαρκίας στην μετεμμηνοπαυσιακή υπέρταση

Ένας άλλος μηχανισμός με τον οποίο η ΑΠ μπορεί να είναι αυξημένη στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είναι η παρουσία παχυσαρκίας. Η παχυσαρκία αποτελεί ένα σύνολο χαρακτηριστικών γνωστών ως μεταβολικό σύνδρομο που

περιλαμβάνει επίσης την αντίσταση στην ινσουλίνη, τον διαβήτη τύπου 2, τη δυσλιπιδαιμία και την αύξηση της λεπτίνης.(Flegal KM et al.,2010) Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας μπορεί να φθάσει το 40% στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Παρατηρούνται, δε, εθνικές διαφορές στην επίπτωση της παχυσαρκίας στις Ηνωμένες Πολιτείες. Πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι το 23,3% των μη ισπανόφωνων λευκών γυναικών και το 41,9% των μη ισπανόφωνων γυναικών είναι παχύσαρκες. Έχει αποδειχθεί ότι η παχυσαρκία αυξάνεται μετά την χειρουργική εμμηνόπαυση και σε γυναίκες που άρχισαν την ΘΟΥ εντός 12 μηνών από την τελευταία έμμηνο ρύση. Υπάρχουν επίσης ενδείξεις ότι ακόμη και αν οι γυναίκες δεν κερδίσουν επιπλέον βάρος μετά την εμμηνόπαυση, επισυμβαίνει ανακατανομή του σωματικού λίπους που ευνοεί την αύξηση του κοιλιακού λίπους αντί του υποδόριου λίπους στην περιοχή των ισχίων.(Ford S et al.,2011) Το συσσωρευμένο βάρος στην κοιλιακή χώρα συνδέεται με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου από το βάρος που συσσωρεύεται στο κάτω μέρος του σώματος. Ο Rossi et al ανέφεραν ότι η βελτίωση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και της φλεγμονής που παρατηρήθηκε ως απάντηση στη λήψη αντιυπερτασικών φαρμάκων εξασθενήθηκε σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ηλικίας 47 έως 60 ετών που εμφάνισαν συμπτώματα μεταβολικού συνδρόμου. Με τον τρόπο αυτόν, η παρουσία του μεταβολικού συνδρόμου μπορεί όχι μόνο να συμβάλει στην υπέρταση αλλά και επηρεάσει τις μεμονωμένες αντιδράσεις σε αντιυπερτασικές θεραπείες σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Είναι αμφιλεγόμενο αν η αύξηση της ΑΠ και του κινδύνου καρδιαγγειακής και νεφρικής νόσου προκαλείται είτε μόνο από το σωματικό βάρος , είτε από το συνδυασμό παχυσαρκίας με τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου, όπως την αντίσταση στην ινσουλίνη, την υπεργλυκαιμία και τις δυσλιπιδαιμίες. Επιπρόσθετα, η συνύπαρξη μίας ή δύο παραμέτρων του μεταβολικού

συνδρόμου και του διαβήτη αύξησε σημαντικά τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες, υποδηλώνοντας ότι η παρουσία μεταβολικών ανωμαλιών και διαβήτη είναι περισσότερο ενδεικτική του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου απ'ότι μόνη την κοιλιακή παχυσαρκία.(Wildman RP et al., 2011)

4γ Ο ρόλος της ενεργοποίησης του συμπαθητικού συστήματος

στην μετεμμηνοπαυσιακή υπέρταση

Το αυξημένο σωματικό βάρος, τα επίπεδα λεπτίνης στο πλάσμα και η πρόοδος της ηλικίας έχουν αποδειχθεί ότι προκαλούν ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος. Επιπλέον, το αυξημένο σωματικό βάρος λόγω της αυξημένης διατροφής με λίπος σε σκύλους συνδέεται με αύξηση της ΑΠ που μπορεί να προληφθεί με νεφρική απονεύρωση, υποδηλώνοντας ότι το συμπαθητικό νευρικό σύστημα επηρεάζει την αύξηση της ΑΠ που παρατηρείται με την αύξηση του βάρους.(Hall JE et al.,2010) Επιπλέον, η παχυσαρκία σχετίζεται με αύξηση στη λεπτίνη πλάσματος και η έγχυση λεπτίνης αυξάνει την ΑΠ στα ζώα. Η παρεμπόδιση της δράσης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος αποτρέπει αυτό το υπερτασικό αποτέλεσμα, εμπλέκοντας έτσι τη λεπτίνη σε συμπαθητική ενεργοποίηση. Η λεπτίνη πιστεύεται ότι ενεργοποιεί το συμπαθητικό νευρικό σύστημα μέσω ενεργοποίησης υποδοχέων μελανοκορτίνης (MC) 4 σε νευρώνες προ-οπιομελανοκορτίνης στον υποθάλαμο.(Haynes WG et al, 2010). Ο αποκλεισμός αυτών των υποδοχέων μειώνει την ΑΠ σε παχύσαρκους αρουραίους. Αυτές οι προκλινικές παρατηρήσεις υποδεικνύουν την πιθανότητα ότι η παχυσαρκία και οι επακόλουθες αυξήσεις της λεπτίνης μπορούν να δώσουν αυξήσεις στην σε γυναίκες πριν και μετά την εμμηνοπαυση μέσω ενεργοποίησης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Το αν η

συμπαθητική ενεργοποίηση παίζει ρόλο στην μετεμμηνοπαυσιακή υπέρταση δεν είναι σαφής, αλλά είναι γνωστό ότι η συμπαθητική δραστηριότητα είναι υψηλότερη στην μετεμμηνοπαυσιακή απ'ότι στις γυναίκες πριν από την εμμηνόπαυση.(Hall JE et al., 2001) Επιπλέον, είναι αμφιλεγόμενο αν η συμπαθητική δραστηριότητα αυξάνεται στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που δεν είναι παχύσαρκες. Οι Czarnicka et al, ανέφεραν ότι τα επίπεδα νορεπινεφρίνης και λεπτίνης ήταν υψηλότερα στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες από ότι σε μεγαλύτερες προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Αντίθετα, οι Hogarth et al διαπίστωσαν ότι η μυϊκή συμπαθητική νευρική δραστηριότητα (MSNA) ήταν χαμηλότερη στις μετεμμηνοπαυσιακές νορμοτασικές και υπερτασικές γυναίκες από ότι σε υπερτασικούς άνδρες ανάλογης ηλικίας. Συνεπώς, ο ρόλος του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στην υπέρταση στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες χρειάζεται περαιτέρω μελέτη.

4δ Ο ρόλος της σχέσης οιστρογόνου / ανδρογόνου στην υπέρταση στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες

Είναι αμφιλεγόμενο αν η παρουσία οιστρογόνων προστατεύει τις γυναίκες από την αύξηση της ΑΠ πριν την εμμηνόπαυση και αντίθετα, αν η έλλειψη οιστρογόνων συμβάλλει στην υπέρταση σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Για παράδειγμα, η Olszanecka και οι συνεργάτες της μέτρησαν την περιπατητική ΑΠ σε νορμοτασικές και υπερτασικές γυναίκες ηλικίας 40 έως 60 ετών και διαπίστωσαν ότι η ΑΠ ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες ανεξάρτητα από την κατάσταση της εμμηνόπαυσης. (Olszanecka A et al.,2010) Δυστυχώς, δεν υπάρχουν μελέτες στις οποίες η περιπατητική ΑΠ μετρήθηκε κατά τη διάρκεια της μετεμμηνοπαυσιακής μετάβασης προκειμένου να τεκμηριωθεί οποιαδήποτε μεταβολή της ΑΠ με μεταβατική εμμηνόπαυση. Σε πειραματικά περιβάλλοντα, πολλά απ'αυτά in vitro, η οιστραδιόλη

έχει αποδειχθεί ότι προστατεύει το καρδιαγγειακό σύστημα. Ωστόσο, οι μεγάλες κλινικές δοκιμές της επίδρασης της HRT σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες δεν υποστήριξαν αυτά τα ευρήματα. Τα αποτελέσματα των δοκιμών WHI και HERS I και HERS II δεν επιβεβαίωσαν ότι υπάρχει ρόλος για την ΘΟΥ στην πρωτογενή ή δευτερογενή πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων.(Rossouw JE et al.,2002)

Παρομοίως, δεν έχει αποδειχθεί ότι η ΘΟΥ μειώνει σταθερά την ΑΠ σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες . Ο τρόπος χορήγησης της ΘΟΥ (από του στόματος ή διαδερμικά), η δόση (είτε υψηλή είτε χαμηλή) και εάν χρησιμοποιείται οιστραδιόλη ή άλλο σκεύασμα μπορεί να διαδραματίσει κάποιο ρόλο στην επίδραση στην ΑΠ.(Cacciatore B et al., 2001)

Για παράδειγμα, το συνεξυγμένο οιστρογόνο ιπποειδών (CEE), μια κοινώς χρησιμοποιούμενη οιστρογονική ΘΟΥ, προέρχεται από τα ούρα των έγκυων φοράδων και περιέχει αρκετά άλλα στεροειδή, όπως τα ανδρογόνα. Πολλές μελέτες σχετικά με την επίδραση της ΘΟΥ στην ΑΠ είναι βραχυπρόθεσμες (δηλαδή <1 έτος). Οι Ichikawa et al διαπίστωσαν ότι η διαδερμική ορμονοθεραπεία για 12 και 24 μήνες μείωσε τη διαστολική και τη μέση ΑΠ σε νορμοτασικές μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Αντίθετα, οι Prelevic et al μελέτησαν υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που λάμβαναν ΘΟΥ για τουλάχιστον 5 χρόνια και διαπίστωσαν ότι δεν υπήρξε καμία επίδραση στη ΑΠ ή ότι η ΑΠ ήταν στην πραγματικότητα υψηλότερη σε μερικές γυναίκες που χρησιμοποιούσαν ΘΟΥ. Σε μια νέα αξιολόγηση του WHI, ερευνητές διαπίστωσαν ότι σε νεότερες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που ελάμβαναν μόνο οιστρογόνα, υπήρξε σημαντική μείωση της στεφανιαίας νόσου μετά από τα έτη 7 έως 8. Είναι πιθανό ότι και η ΑΠ μπορεί να έχει επηρεαστεί ευνοϊκά, αν και δεν ήταν ένα καταληκτικό σημείο αξιολόγησης σε αυτή τη μελέτη.(Harman SM et al, 2011)

Συνεπώς, δεν είναι σαφές αν η παρουσία οιστρογόνων προστατεύει τις νεαρές γυναίκες από την υπέρταση ή η απώλεια οιστρογόνων προάγει την υπέρταση που πυροδοτείται από την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία λόγω διαταραχής του FMD σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Υπάρχουν ενδείξεις, σύμφωνα με τους Taddei et al, ότι η απώλεια οιστρογόνων σε οποιαδήποτε ηλικία συμβάλλει στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η οποία είναι κοινή σε άτομα με υπέρταση. ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Η παρατήρηση ότι η ΘΟΥ προστατεύεται από την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σε νεαρές αλλά όχι σε μεγαλύτερες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, υποστηρίζει τον ισχυρισμό ότι η γήρανση μπορεί να αλλάξει την ανταπόκριση στην ΘΟΥ και έτσι μπορεί ανεξάρτητα να συμβάλλει στην αύξηση της ΑΠ σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που υποβάλλονται σε θεραπεία με ΘΟΥ.

Η ελάττωση της οιστραδιόλης στην εμμηνόπαυση θα μπορούσε επίσης να επηρεάσει το RAS. Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η οιστραδιόλη μειώνει τον ρυθμό των υποδοχέων AT1 και του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACE), προστατεύοντας έτσι από την ενεργοποίηση του RAS και την επακόλουθη αγγειοσυστολή. Συνεπώς, οι μειώσεις στην οιστραδιόλη τείνουν να ενεργοποιούν το RAS. (Schunkert H et al, 1997)

Επιπρόσθετα δεν είναι σαφές αν τα ανδρογόνα συμβάλλουν στην εμφάνιση υπέρτασης στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Οι νεαρές γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών έχουν αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων πλάσματος με φυσιολογικά επίπεδα οιστραδιόλης στο πλάσμα, τα οποία σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου τόσο σε προ- όσο και μετεμμηνοπαυσιακά έτη. Οι περισσότερες μελέτες έχουν δείξει ότι τα ανδρογόνα του ορού είναι χαμηλά αμέσως μετά την εμμηνόπαυση, αλλά από την ηλικία των 70 ετών αυξάνονται σε επίπεδα που βρίσκονται σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. (Shaw LJ et al., 2008) Η ωοθήκη σε

μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες αποτελεί τη μεγαλύτερη πηγή ανδρογόνων, παρ'όλα αυτά όλο και περισσότερα δεδομένα υποστηρίζουν την τοπική παραγωγή ανδρογόνων σε μη αναπαραγωγικούς ιστούς, όπως ο νεφρός. Επιπλέον, τα επίπεδα ανδρογόνων στον ορό αυξάνονται με την αύξηση του δείκτη μάζας σώματος σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αλλά όχι πριν από την εμμηνόπαυση. Αντίθετα, η πτώση του επιπέδου των ανδρογόνων συνδέεται με αύξηση του δείκτη μάζας σώματος και παχυσαρκία στους άνδρες. Επιπλέον, η αυξημένη τεστοστερόνη του ορού συσχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο διαβήτη τύπου 2 σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αλλά όχι σε άνδρες ανάλογης ηλικίας. (Ding EL et al., 2006)

4ε Ο ρόλος του άγχους και της κατάθλιψης στην υπέρταση στις γυναίκες

Το άγχος και η κατάθλιψη μπορούν να συμβάλουν στην εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Σύμφωνα με μια ισπανική μελέτη, το χρόνιο κι αυξημένο άγχος πυροδοτεί αύξηση της συμπαθητικής δραστηριότητας, με αποτέλεσμα την εμφάνιση υπέρτασης ή ακόμη και καρδιαγγειακού νοσήματος, ιδιαίτερα αν συνυπάρχει μεταβολικό σύνδρομο ή παχυσαρκία. Οι μηχανισμοί με τους οποίους το άγχος μπορεί να πυροδοτήσει την εμφάνιση υπέρτασης δεν είναι ακόμη σαφείς κι απαιτούνται νέες μελέτες για την αποσαφήνισή τους. (Garcia-Vera MP et al., 2010)

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ-ΣΚΟΠΟΣ

Η αύξηση του κινδύνου εμφάνισης υπέρτασης με την πρόοδο της ηλικίας έχει αποδειχθεί περισσότερο στις γυναίκες απ' ό τι στους άνδρες, έτσι ώστε μετά την ηλικία των 65 ετών η συχνότητα της υπέρτασης στις γυναίκες να υπερβαίνει αυτή των ανδρών (Benjamin EJ et al, 2017) (Zhou Y et al, 2015). Αυτή η ταχεία αύξηση στην αρτηριακή πίεση έχει σημαντικές δυσμενείς επιπτώσεις στην καρδιαγγειακή υγεία μετά την εμμηνόπαυση (Ettehad D et al, 2016). Αν και η συνειδητοποίηση και η θεραπεία της υπέρτασης βελτιώνονται στο μέσης ηλικίας γυναικείο πληθυσμό, οι στόχοι της θεραπείας επιτυγχάνονται λιγότερο συχνά στις γυναίκες έναντι των ανδρών (Gu Q et al, 2008) (Muiesan ML et al, 2016).

Οι παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου της υπέρτασης όπως η υπερβολική προσθήκη άλατος, το υπερβολικό βάρος και η έλλειψη δραστηριότητας έχουν περιγραφεί εκτενώς σε μικτούς πληθυσμούς (Appelman Y et al, 2015). Εκτός, όμως, από τις διαφορές φύλου στα ποσοστά υπέρτασης, όλο και περισσότερα δεδομένα υποστηρίζουν την ύπαρξη φυλετικών και εθνικών διαφορών, γεγονότα που περιπλέκουν περαιτέρω τις ιατρικές προσπάθειες για να ελεγχθεί η πίεση αίματος (Delgado J et al, 2017) (Gu A et al, 2017). Κατά συνέπεια, ο προσδιορισμός σε εθνικό επίπεδο παραγόντων κινδύνου της υπέρτασης μετά την εμμηνοπαυσιακή μετάβαση φαίνεται λογικός.

Ο στόχος της παρούσας μελέτης ήταν να ερευνηθεί η επίπτωση της αρτηριακής υπέρτασης και να προσδιορίσει τους παράγοντες κινδύνου που συμβάλλουν σε αυτήν την επίπτωση σε ένα δείγμα υγιών, μη-διαβητικών, προσφάτως μετεμμηνοπαυσιακών Ελληνίδων γυναικών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Στόχος μας ήταν, επίσης,

να αξιολογήσουμε τη συσχέτιση των φυλετικών ορμονών με τη λειτουργία της μνήμης σε ένα υποσύνολο των παραπάνω μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών.

2. ΥΛΙΚΟ - ΜΕΘΟΔΟΙ

Σε αυτήν την προοπτική μελέτη σχετικά με την συσχέτιση ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου και υπέρτασης εξετάσαμε συνολικά 702 μετεμμηνοπαυστικές γυναίκες, που είναι καταχωρημένες στη βάση δεδομένων του Τμήματος Κλιμακτηρίου - Εμμηνόπαυσης μεταξύ των ετών 2006 και 2008. Συμπεριλάβαμε τελικά 141 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που εκπλήρωσαν τα ακόλουθα κριτήρια στην πρώτη επίσκεψή τους στην κλινική μας, που θεωρήθηκε ως βάση δεδομένων:

- 1) φυσιολογική αρτηριακή πίεση,
- 2) καμία λήψη αντιυπερτασικών δισκίων,
- 3) να υπάρχει τουλάχιστον μια ακόλουθη επίσκεψη στην κλινική μας 12 μήνες ή περισσότερο από την πρώτη επίσκεψη,
- 4) πλήρη δεδομένα του ιατρικού ιστορικού και της αρτηριακής πίεσης τόσο στην πρώτη επίσκεψη όσο και στη συνέχεια
- 5) ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) > 60 ml/min ως αρχική τιμή, όπως αξιολογείται από τον τύπο MDRD (Gu A et al, 2017),
- 6) υπερηχογραφική αξιολόγηση του ενδομητρίου με πάχος $\leq 5\text{mm}$,
- 7) απουσία κλινικά προφανούς καρδιαγγειακής νόσου, σακχαρώδους διαβήτη, πρώιμης ωοθηκικής ανεπάρκειας, θρομβοεμβολικού νοσήματος ή θυρεοειδική δυσλειτουργία

Γυναίκες με σύνδρομο στέρησης (π.χ., αλκοολισμός) δεν συμπεριελήφθησαν στη μελέτη.

Τα ηλεκτρονικά αρχεία του πρωτοκόλλου της μελέτης μας αναθεωρήθηκαν για να επιλέξουν τις γυναίκες, οι οποίες παρουσιάζονταν ετησίως για την επαναξιολόγησή τους, κατά τη διάρκεια μιας χρονικής περιόδου 8 ετών. Καταγράφηκε λεπτομερές ιατρικό ιστορικό για κάθε γυναίκα σε κάθε επίσκεψη,

συμπεριλαμβανομένων στοιχείων σχετικά με τις δημογραφικές και άλλες παραμέτρους του τρόπου ζωής, χορήγηση φαρμάκων καθώς επίσης και παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Η αρτηριακή πίεση αίματος (ΣΑΠ και ΔΑΠ: συστολική και διαστολική), η περιφέρεια μέσης και ισχίων καθώς επίσης και το βάρος και το ύψος μετρήθηκαν το πρωί και με ελαφρύ ιματισμό, προκειμένου να υπολογιστούν ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) και η αναλογία μέση-ισχίων (WHR). Η παχυσαρκία ορίστηκε ως $\Delta\text{Μ}\Sigma \geq 30 \text{ kg/m}^2$.

Δύο μετρήσεις πίεσης αίματος λήφθηκαν από κάθε γυναίκα χρησιμοποιώντας την αυτοματοποιημένη συσκευή Omron 705IT (Omron). Υπολογίστηκε ο μέσος όρος των δύο μετρήσεων για να χρησιμοποιηθεί στην ανάλυση των στοιχείων. Οι αιματολογικές εξετάσεις και οι υπερηχογραφικές εκτιμήσεις εκτελέστηκαν σε αρχικό χρόνο. Οι ασθενείς παροτρύνθηκαν να μην καπνίσουν για 12 ώρες προ της αιμοληψίας και στη συνέχεια, τα δείγματα φλεβικού αίματος νηστείας ελήφθησαν στις 8:30 - 9:30 π.μ., φυγοκεντρήθηκαν και ο ορός αποθηκεύτηκε στους -80 βαθμούς C μέχρι την αξιολόγηση. Οι υπερηχογραφικές εξετάσεις εκτελέστηκαν αμέσως μετά σε μια συνεδρία.

Ως νέα, πρωτοεμφανιζόμενη υπέρταση ορίστηκε $\Sigma\text{ΑΠ} \geq 140 \text{ χιλ. Hg}$ ή $\Delta\text{ΑΠ} \geq 90 \text{ χιλ. Hg}$, που μετρήθηκε σε 2 διαφορετικές επισκέψεις μέσα σε 2 μήνες ή το ιστορικό έναρξης αντιυπερτασικού φαρμάκου, σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες (Williams B et al, 2018), η εμμηνοπαυσιακή κατάσταση καθορίστηκε ως τιμή $\text{FSH} > 25 \text{ mIU/ml}$ και $\text{E2} < 50 \text{ pg/ml}$, μετά από 12 διαδοχικούς μήνες χωρίς έμμηνο ρύση.

Επιπρόσθετα μελετήσαμε ένα μικρό υποσύνολο του προαναφερθέντος δείγματος γυναικών, 44 γυναίκες, οι οποίες διατύπωσαν υποκειμενικά παράπονα για διαταραχές της μνήμης. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές ως προς την κατάσταση υγείας αλλά και άλλες παραμέτρους (εθνικές, δημογραφικές, ανθρωπομετρικές) μεταξύ των γυναικών

αυτών και του υπολοίπου δείγματος των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Όλες οι συμμετέχουσες υποβλήθηκαν σε πρόγραμμα αξιολόγησης ρουτίνας, το οποίο περιελάμβανε μέτρηση γλυκόζης πλάσματος, έλεγχο θυρεοειδικής λειτουργίας, ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας, γυναικολογική αξιολόγηση, μαστογραφία και τεστ Παπανικολάου. Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν τα εξής: 1) μη θεραπευθείσα θυρεοειδική δυσλειτουργία, δεδομένης της γνωστής επίδρασης των θυρεοειδικών ορμονών στις γνωσιακές λειτουργίες και γενικά στο κεντρικό νευρικό σύστημα (Accorroni A et al.,2017). 2) τρέχουσα ή προηγηθείσα γυναικολογική ή άλλη κακοήθεια, για την εξάλειψη της επίδρασης του καρκίνου στην πτώση της γνωσιακής λειτουργίας (Sleight A et al.,2016)). 3) χορήγηση ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης, με σκοπό να επικεντρωθεί η μελέτη στην επίδραση μόνο των ενδογενών και όχι των εξωγενών ορμονών του φύλου · 4) κλινικά εμφανής (π.χ. εμπειρία οποιουδήποτε τύπου καρδιαγγειακού συμβάματος στο παρελθόν ή προηγούμενη διάγνωση οξείας στεφανιαίας νόσου) ή χορήγηση θεραπευτικής αγωγής για στεφανιαία ή περιφερική αγγειακή νόσο, με στόχο την ελαχιστοποίηση της επίδρασης της αγγειακής νόσου στη γνωσιακή λειτουργία (Gorelick PB et al.,2011). 6) σακχαρώδης διαβήτης, ένας καρδιαγγειακός παράγοντας κινδύνου που συνδέεται ολοένα με τη γνωσιακή έκπτωση (Beeri MS et al.,2009). 7) χρόνια φλεγμονώδη νόσο, που μπορεί να επηρεάσει τη γνωσιακή λειτουργία (Beeri MS et al., 2009)

Η θεσμική έγκριση του πρωτοκόλλου λήφθηκε από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του νοσοκομείου Αρεταιείου στην Αθήνα, Ελλάδα.

2α Βιοχημικές παράμετροι

Για το δείγμα των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών μετρήσαμε βιοχημικά τις τιμές γλυκόζης πλάσματος, κρεατινίνης, ολικής χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων, HDL-

χοληστερόλης, Απολιποπρωτεΐνης Α και Απολιποπρωτεΐνης Β οι οποίες αξιολογήθηκαν ενζυμικά από τον αυτοαναλυτή (ARCHITECTc i8200, Διαγνωστικά εργαστήρια Abbott, Abbott park, IL 60064 ΗΠΑ, Abbott 65205, Βισμπάντεν, Γερμανία). Η εξίσωση Friedewald (LDL Χοληστερόλη =Ολική χοληστερόλη - Τριγλυκερίδια/5 – HDL χοληστερόλη) χρησιμοποιήθηκε για να υπολογίσει την LDL χοληστερόλη. Η ινσουλίνη μετρήθηκε με συσκευή ανάλυσης Abbott i1000. Το συνολικό CV% κυμάνθηκε από 1.9% ως 5.2%, και η αναλυτική ευαισθησία ήταν 1μU/ml. Ο δείκτης αξιολόγησης της ινσουλινικής αντίστασης (homa-IR) υπολογίστηκε ως εξής: γλυκόζη νηστείας ινσουλίνης νηστείας (μU/ml) X (mmol/l) /22.5.

Ειδικά για το υποσύνολο των γυναικών με τη μνημονική έκπτωση , μετρήσαμε επιπρόσθετα, εκτός των προαναφερομένων παραμέτρων, τα επίπεδα της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH), της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) και της οιστραδιόλης (E2) πλάσματος. Ο συνολικός συντελεστής μεταβολής (CV%) κυμάνθηκε από 3,2% έως 4,6% για την FSH, από 2,9% έως 4,1% για την LH και από 1,9% έως 7,1% για την E2. Μετρήσαμε την ολική τεστοστερόνη πλάσματος, με το συνολικό συντελεστή μεταβολής να κυμαίνεται από 3,1% έως 8,0% και η αναλυτική ευαισθησία να είναι 0,08 ng / mL. Οι συγκεντρώσεις SHBG μετρήθηκαν με ανοσοφθορισμό ηλεκτροχημειοφωταύγειας σε αναλυτή Cobas e-411 (Roche Diagnostics, Μανχάιμ, Γερμανία). Ο ολικός συντελεστής CV% κυμάνθηκε από 2,6% έως 5,6% και η αναλυτική ευαισθησία της ανάλυσης ήταν 0,35 nmol / L. Τέλος, ο δείκτης ελεύθερων οιστρογόνων (FEI) και ο δείκτης ελεύθερων ανδρογόνων (FAI) υπολογίστηκαν μέσω της ολικής E2 και της ολικής τεστοστερόνης, αντίστοιχα, καθώς και των τιμών SHBG σύμφωνα με τις ακόλουθες εξισώσεις: $FEI = E2 \text{ (pg/ml)} \times 0.367 / SHBG$) · $FAI = \text{τεστοστερόνη (ng/ml)} \times 347 / SHBG \text{ (nmol/l)}$.

2β Κλιμακτηριακά συμπτώματα

Η ένταση των κλιμακτηρικών συμπτωμάτων αξιολογήθηκε με τη χρήση της κλινικής κλίμακας Greene (Greene JG, 2018) σε τέσσερις τομείς συμπτωμάτων. Τα αγγειοκινητικά, ψυχολογικά, ψυχοσωματικά και σεξουαλικά συμπτώματα αξιολογήθηκαν με ένα σύστημα βαθμολόγησης, ανάλογα με τη σοβαρότητα αυτών των συμπτωμάτων. Η απουσία συμπτωμάτων αντιστοιχεί σε 0 βαθμούς, η ήπια ένταση αντιστοιχεί σε 1 βαθμό, η μέτρια ένταση των συμπτωμάτων αντιστοιχεί σε 2 και η σοβαρή ένταση αντιστοιχεί σε 3 βαθμούς. Οι βαθμοί που ελήφθησαν αποδόθηκαν σε κάθε μια από τις 21 κατηγορίες συμπτωμάτων. Μία συμμετέχουσα μπορεί να επιτύχει ένα μέγιστο σκορ 63 βαθμών.

2γ Γνωσιακή αξιολόγηση

Οι 44 συμμετέχουσες αξιολογήθηκαν για την ύπαρξη παραπόνων υποκειμενικής μνήμης χρησιμοποιώντας την ακόλουθη ερώτηση: "Έχετε προβλήματα μνήμης σε σχέση με το παρελθόν;". Οι γυναίκες που ανταποκρίθηκαν θετικά παραπέμφθηκαν για γνωσιακή εκτίμηση. Η γνωσιακή αξιολόγηση περιελάμβανε τη δοκιμασία Λεκτικής Εκμάθησης Hopkins (HVLT) (Brandt J.,1991), τη Δοκιμασία Βραχείας Οπτικής στο χώρο μνήμης (BVMT) (RHBB 1997)) και τη δοκιμασία ανάστροφης Έκφρασης ψηφίων (VSPAN) (Orsini A et al., 1987). Η λεκτική μνήμη επεισοδίων αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας το HVLT, το οποίο περιελάμβανε τα ακόλουθα στάδια: α) τρεις δοκιμασίες εκμάθησης 12 λέξεων (τέσσερις σε κάθε μία από τις τρεις σημασιολογικές κατηγορίες), β) 30 λεπτά δοκιμή καθυστερημένης ανάκλησης, γ) δοκιμή ναι / όχι καθυστερημένης αναγνώρισης. Η τελευταία αποτελείται από μια τυχαία λίστα 12 λέξεων-στόχων και 12 μη-στόχων, μεταξύ των οποίων 6 λέξεις

επιλέγονται από τις ίδιες σημασιολογικές κατηγορίες με τους στόχους. Το BVMT αντιπροσωπεύει ένα όργανο για την αξιολόγηση της επεισοδιακής μνήμης, το οποίο αποτελείται από τα ακόλουθα: α) τρεις δοκιμασίες εκμάθησης με έξι αριθμούς, β) 30 λεπτά δοκιμασία καθυστερημένης ανάκλησης, γ) μια καθυστερημένη εργασία αναγνώρισης ναι / όχι. Κάθε γυναίκα καλείται να παρατηρήσει τα έξι τυπωμένα γεωμετρικά σχήματα για 10 δευτερόλεπτα και να τραβήξει όσο το δυνατόν περισσότερους αριθμούς στις σωστές τοποθεσίες της σελίδας. Τέλος, κάθε συμμετέχουσα καλείται να αναγνωρίσει τα έξι προκαθορισμένα στοιχεία σε ένα φυλλάδιο που περιλαμβάνει δώδεκα γεωμετρικά στοιχεία.

Και για τις δύο εξετάσεις επεισοδιακής μνήμης, αξιολογήσαμε τα συνολικά αποτελέσματα μέσω των μαθησιακών δοκιμών (συνολική βαθμολογία HVLT και συνολική βαθμολογία BVMT), τις βαθμολογίες καθυστερημένης ανάκλησης (καθυστέρηση ανάκλησης HVLT και καθυστέρηση ανάκλησης BVMT), το ποσοστό των λέξεων που διατηρήθηκε μεταξύ της καθυστερημένης ανάκλησης (HVLT% που διατηρήθηκε), το ποσοστό των αριθμών που διατηρήθηκαν μεταξύ της δοκιμασίας εκμάθησης και της καθυστερημένης ανάκλησης (BVMT% που διατηρήθηκε) και του δείκτη αναγνώρισης διάκρισης (DI) (HVLT DI και BVMT DI) που αντανακλά την ακρίβεια της καθυστερημένης αναγνώρισης.

Τέλος, χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία ανάστροφου λόγου (VSPAN) για την εκτίμηση της χωρητικότητας μνήμης εργασίας, απαιτώντας από τη συμμετέχουσα να αναπαράγει μια δεδομένη λίστα με τα αντικείμενα με την αντίστροφη σειρά.

2δ Υπερηχογραφικές μετρήσεις

Το πάχος του μέσου – έσω χιτώνα (IMT) μετρήθηκε σε τρία ταξινομημένα κατά ζεύγος τμήματα, της δεξιάς και αριστερής κοινής καρωτιδας (CCA), του καρωτιδικού

βολβού (CB), και της έσω καρωτιδας (ICA), από μια σταθερή πλευρική γωνία μετατροπών χρησιμοποιώντας την απεικόνιση υπερήχου b-mode (Touboul PJ et al, 2007). Η μέση τιμή του δεξιού και αριστερού καρωτιδικού πάχους μέσου-έσω χιτώνα ορίστηκε ως συνδυασμένο IMT. Ένας χειριστής εκτέλεσε όλες τις μετρήσεις και τις αναλύσεις (ο συντελεστής μεταβολής CV% για το μέσο καρωτιδικό IMT είναι 10.6%). Η αρτηριοσκληρυντική πλάκα ορίστηκε ως μια σαφώς προσδιορισμένη περιοχή εστιακά αυξανόμενου IMT >1.5 χιλ(Stein JH et al, 2008).

3. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η στατιστική ανάλυση εκτελέσθηκε από την έκδοση 17.0 του SPSS (SPSS, Σικάγο, IL, ΗΠΑ). Τα στοιχεία εκφράζονται ως τιμές επί τοις εκατό ή απόλυτοι αριθμοί (μέσος όρος $\pm$ Σταθερή Απόκλιση). Οι πιθανοί προγνωστικοί παράγοντες της καρδιαγγειακής νόσου συσχετίστηκαν με την παρουσία ιδιοπαθούς υπέρτασης, χρησιμοποιώντας την ανάλυση ANOVA για τις συνεχείς μεταβλητές. Η ανάλυση COX εκτελέσθηκε για να προσδιορίσει τους σημαντικότερους προγνωστικούς δείκτες της πρωτοεμφανιζόμενης υπέρτασης. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας τέθηκε στο 0.05.

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ο χρόνος παρακολούθησης των γυναικών ήταν 1.7 ± 1.6 έτη (από 1 έως 8 έτη). Αρτηριακή υπέρταση διεγνώσθη σε 30 από τις 141 γυναίκες (21.3%). Ο μέσος χρόνος στη εμφάνιση υπέρτασης ήταν 3.5 έτη. Το 7.8% των γυναικών ελάμβανε ορμονική θεραπεία, ενώ το 14.9% των γυναικών ελάμβανε υπολιπιδαιμικά φάρμακα. Ο πίνακας 1 παρουσιάζει τις συσχετίσεις μεταξύ των ανθρωπομετρικών και βιοχημικών παραγόντων με την παρουσία υπέρτασης στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η πρωτοεμφανιζόμενη υπέρταση συσχετίστηκε με την τεκνοποίηση, τη μεγαλύτερη περιφέρεια μέσης καθώς επίσης και υψηλότερο ΔΜΣ. Επιπλέον, τα υψηλά επίπεδα ολικής χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων καθώς επίσης και ινσουλίνης και του δείκτη ινσουλινικής αντίστασης συνδέθηκαν με την εμφάνιση υπέρτασης.

Πίνακας 1. Συσχέτιση μεταξύ των ανθρωπομετρικών, βιοχημικών και ορμονικών παραμέτρων στην αρχική επίσκεψη και την πρωτοεμφανιζόμενη αρτηριακή υπέρταση

Παράγοντες	Πρωτοεμφανιζόμενη υπέρταση		p-value*
	Ναι	Όχι	
Ηλικία(έτη)	54.9±4.8	54.3±5.5	0.570
Έτη από Εμμηνόπαυση (έτη)	6.2±3.3	5.9±3.9	0.661
Κάπνισμα	26.7%	34.2%	0.514
Εκπαίδευση			
✓ Πρωτοβάθμια	23.3%	14.4%	0.212
✓ Δευτεροβάθμια	50.0%	42.3%	
✓ Πανεπιστημιακή	26.7%	43.3%	
Έχοντας παιδιά	100.0%	84.7%	0.013
Περίμετρος (εκ.)	87.0±10.0	82.3±10.1	0.026
Αναλογία περιμέτρου μέσης-ισχίων	0.83±0.06	0.82±0.06	0.268
ΔΜΣ (kg/m ²)	26.5±3.7	24.6±3.3	0.007
Χοληστερόλη (mg/dL)	238.3±39.2	220.0±38.9	0.024
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	116.7±59.5	83.1±33.3	<0.001
HDL- χοληστερόλη (mg/dL)	60.5±19.4	61.9±14.01	0.631
LDL-χοληστερόλη (mg/dL)	140.7±36.0	134.9±38.0	0.456
Απολιποπρωτεΐνη Α (mg/dL)	163.1±33.2	164.1±29.7	0.870
Απολιποπρωτεΐνη Β (mg/dL)	101.7±24.8	91.6±25.5	0.058
Σάκχαρο νηστείας (mg/dL)	93.3±11.7	91.8±8.8	0.439
Ινσουλίνη	8.5±4.7	6.4±3.6	0.010
Δείκτης ινσουλινικής αντίστασης	1.98±1.07	1.48±0.92	0.014

(μU/mL)			
Ομοκυστεΐνη (μmol/L)	10.6±2.2	11.1±2.9	0.432
Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (%)	5.29±0.52	5.23±0.69	0.663
Ρυθμός σπειραματικής διήθησης	90.4±11.8	89.7±11.7	0.783
* Οι συγκρίσεις εκτελέστηκαν χρησιμοποιώντας ANOVA ή το ακριβές τεστ Fisher Η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε στο επίπεδο του p-value<0.05			

Ο πίνακας 2 παρουσιάζει τη συσχέτιση μεταξύ της αρτηριακής υπέρτασης και των υπερηχογραφικών μετρήσεων. Η παρουσία υπέρτασης συσχετίστηκε με υψηλότερο μέσο όρο συνδυασμένου πάχους μέσου – έσω χιτώνα (p-value=0.028). Επιπλέον, σημειώνεται ότι οι τιμές του πάχους έσω- μέσου χιτώνα της κοινής καρωτίδας παρουσίασαν διαφορά μεταξύ των γυναικών με την πρωτοεμφανιζόμενη υπέρταση και των γυναικών με φυσιολογική αρτηριακή πίεση (p-value=0.057). Η παρουσία αρτηριοσκληρυντικών πλακών στις καρωτίδες ή μηριαίες δεν συνδέθηκε με την υπέρταση

Πίνακας 2 Συσχέτιση μεταξύ της αρτηριακής υπέρτασης και των υπερηχογραφικών μετρήσεων

Αγγειακές Παράμετροι	Πρωτοεμφανιζόμενη υπέρταση		p-value
	Ναι N=30	Όχι N=111	
Αγγειακή Δομή			
Πάχος μέσω-έσω χιτώνα			
✓ Κοινή καρωτίδα	0.70±0.14	0.66±0.11	0.057
✓ Καρωτιδικός βολβός	0.89±0.18	0.84±0.19	0.196
✓ Έσω καρωτίδα	0.68±0.14	0.63±0.17	0.169
✓ Συνδυασμένο	0.76±0.10	0.71±0.11	0.028
✓ Μηριαίες αρτηρίες	0.60±0.19	0.64±0.21	0.318
Αθηροσκληρωτικές πλάκες			
✓ Συνδυασμένο	20.0%	10.8%	0.217
✓ Μηριαίες αρτηρίες	16.6%	8.1%	0.177
Υποκλινική αθηροσκλήρυνση	30.0%	18.0%	0.201

Ο πίνακας 3 παρουσιάζει τα αποτελέσματα της COX-ανάλυσης χρησιμοποιώντας την παρουσία πρωτοεμφανιζόμενης υπέρτασης σαν εξαρτημένη μεταβλητή και πιθανούς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου ως ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες (π.χ. ηλικία, ΔΜΣ, περιφέρεια μέσης, ολική χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, Δείκτης Ινσουλινικής Αντίστασης). Συμπεριλάβαμε στην πολυπαραγοντική ανάλυση όλους τους προγνωστικούς παράγοντες που παρουσίασαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τη επίπτωση υπέρτασης στην μονοπαραγοντική ανάλυση. Η ηλικία συμπεριλήφθηκε, αν και καμία σημαντική συσχέτιση δεν ανιχνεύθηκε στη μεταβλητή ανάλυση, καθώς θεωρείται ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου σε όλα τα πρότυπα αξιολόγησης του κινδύνου. Μόνο η τεκνοποίηση δεν περιλήφθηκε ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας στο πολυπαραγοντικό μοντέλο, δεδομένου ότι όλες οι γυναίκες με τη πρωτοεμφανιζόμενη υπέρταση ήταν μητέρες. Η αύξηση μιας μονάδας στο Δείκτη Ινσουλινικής Αντίστασης συνδέθηκε με διπλάσιο κίνδυνο για την εμφάνιση υπέρτασης (πρότυπο 1: Homa-IR, $\exp b=1.988$, $p\text{-value}=0.043$). Επιπλέον, η παρουσία παχυσαρκίας ($\Delta\text{ΜΣ}>30$) συνδέθηκε με 3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για την εμφάνιση υπέρτασης έναντι των χαμηλότερων τιμών ΔΜΣ (πρότυπο 2: παχυσαρκία, $\exp b=3.746$, $p\text{-value}=0.019$).

Πίνακας 3. Ανάλυση γραμμικής συµµεταβολής COX συµπεριλαµβανοµένης της παρουσίας αρτηριακής υπέρτασης ως εξαρτηµένη µεταβλητή και σηµαντικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου ως ανεξάρτητους δείκτες πρόγνωσης για τις 141 γυναίκες της µελέτης µας.

	Exp(B)	p-value
Μοντέλο 1		
Ηλικία (έτη)	0.914	0.089
ΔΜΣ (kg/m ²)	1.161	0.141
Περίμετρος μέσης (cm)	0.953	0.160
Χοληστερόλη (mg/dL)	1.010	0.148
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	0.993	0.231
Δείκτης ινσουλινικής αντίστασης	1.988	0.043
Μοντέλο 2		
Ηλικία (έτη)	0.183	0.669
Παχυσαρκία ¹	3.746	0.019
Περίμετρος μέσης (cm)	0.651	0.420
Χοληστερόλη (mg/dL)	0.071	0.791
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	0.108	0.742
Δείκτης ινσουλινικής αντίστασης	1.823	0.177
ΔΜΣ=Δείκτης Μάζας Σώματος; ¹ Η παχυσαρκία ορίστηκε ως ΔΜΣ ≥ 30kg/m ²		
Τα σκούρα µαύρα υποδεικνύουν στατιστική σηµαντικότητα µε τα επίπεδα p-value<0.050		

Για το υποσύνολο των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με τα υποκειμενικά παράπονα μνήμης ο πίνακας 4 παρουσιάζει τα βασικά δημογραφικά - ανθρωπομετρικά αποτελέσματα. Οι μέσες βαθμολογίες των κλιμακτηριακών συμπτωμάτων ήταν: ψυχολογικά συμπτώματα 7.42 ± 5.4 , σωματικά συμπτώματα 3.33 ± 2.25 , αγγειοκινητικά συμπτώματα 0.67 ± 1.04 , σεξουαλικά συμπτώματα 1.51 ± 1.09 , συνδυασμένα συμπτώματα 12.9 ± 6.9 .

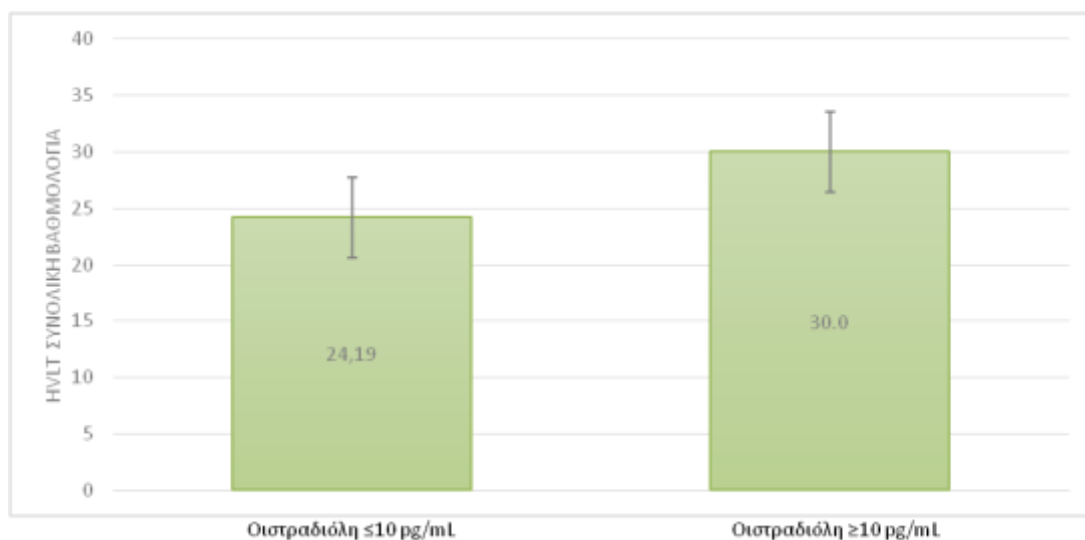
Πίνακας 4. Δημογραφικά και ορμονολογικά χαρακτηριστικά των 44 μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών που συμμετέχουν στη μελέτη

	Μ.Ο±ΣΔ ή Συχνότητα	Ελάχιστο-Μέγιστο
Ηλικία (έτη)	58.7±6.5	42-77
Χρόνος από την εμμηνόπαυση (έτη)	10.2±6.9	1-33
Εκπαίδευση (έτη)	11.3±3.6	6-18
Τουλάχιστον 12 έτη εκπαίδευσης	25.0%	-
ΔΜΣ (kg/m ²)	27.9±3.5	21.9-39.4
Περίμετρος μέσης (cm)	89.7±9.8	72-113
Αναλογία περιμέτρου μέσης-ισχίου	0.83±0.07	0.67-1.03
FSH (mIU/mL)	62.8±25.8	29.6-147.0
LH (mIU/mL)	16.9±8.7	10.2-31.6
Οιστραδιόλη (pg/mL)	11.4±3.8	9.0-26.0
Τεστοστερόνη (ng/mL)	0.34±0.11	0.15-0.57
SHBG (nmol/L)	82.6±45.6	45.6-200.0
FEI	0.07±0.06	0.02-0.24
FAI	1.52±1.00	0.56-4.47

Σημείωση: FSH=ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη, LH=ωχρινοτρόπος ορμόνη, ΔΜΣ= Δείκτης Μάζας Σώματος; SHBG=δεσμευτική σφαιρίνη των φυλετικών ορμονών, FEI=δείκτης ελεύθερων οιστρογόνων; FAI=δείκτης ελεύθερων ανδρογόνων.

Οι μέσες τιμές των νευροψυχολογικών βαθμών συγκρίθηκαν σύμφωνα με τα επίπεδα του logFEI, logFAI, τεστοστερόνης και οιστραδιόλης, χρησιμοποιώντας ως μέσο σύγκρισης τη μέση τιμή. Παρατηρήσαμε ότι οι συνολικές βαθμολογίες HVLT διέφεραν σημαντικά ανάλογα με τα επίπεδα οιστραδιόλης. Οι γυναίκες με οιστραδιόλη $> 10,0 \text{ pg / mL}$ είχαν υψηλότερες συνολικές βαθμολογίες HVLT σε σύγκριση με γυναίκες με οιστραδιόλη $\leq 10,0 \text{ pg / mL}$ ($30,0 \pm 7,9 \text{ pg / mL}$ έναντι $24,3 \pm 3,36 \text{ pg / mL}$, τιμή $p = 0,007$, t -test για ανεξάρτητα δείγματα, όπως φαίνεται στο σχήμα 1). Δεν παρατηρήθηκαν άλλες σημαντικές διαφορές μεταξύ των βαθμολογιών των νευροψυχολογικών εξετάσεων και των επιπέδων του logFEI, του logFAI ή της τεστοστερόνης.

Σχήμα 1. Μέσες τιμές της δοκιμασίας Λεκτικής Εκμάθησης Hopkins (συνολική βαθμολογία) σύμφωνα με τη μέση τιμή της κυκλοφορούσας οιστραδιόλης στις 44 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες αυτού του δείγματος.



Σημείωση: $p\text{-value} = 0,007$ (t-test για ανεξάρτητα δείγματα). προσαρμοσμένη τιμή $p = 0,016$, σε πολυπαραγοντικό μοντέλο που περιελάμβανε την εκπαίδευση, τα συνδυασμένα συμπτώματα εμμηνόπαυσης, την ηλικία και τα επίπεδα τεστοστερόνης ως πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.. Η στατιστική σημαντικότητα καθορίστηκε στο επίπεδο της τιμής $p < 0,05$.

Προχωρήσαμε στην αξιολόγηση της συσχέτισης διαφορετικών δημογραφικών και καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου με τα αποτελέσματα των νευροψυχολογικών κλιμάκων, δηλαδή της ηλικίας και των ετών από την εμμηνόπαυση. Παρατηρήθηκε οριακή συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας και των συνολικών βαθμολογιών HVLT ($r = -0,292$, $p\text{-value} = 0,055$), ενώ τα Έτη από την Εμμηνόπαυση δεν συσχετίστηκαν με τις νευροψυχολογικές βαθμολογίες.

Χρησιμοποιήθηκαν πολλαπλά μοντέλα που συμπεριελάμβαναν αποτελέσματα νευροψυχολογικών εξετάσεων ως εξαρτημένες μεταβλητές (κάθε κλίμακα ανεξάρτητα) και ορμονών φύλου, εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα και έτη εκπαίδευσης ως ανεξάρτητες μεταβλητές.

Οι βαθμολογίες VSPAN προβλέπονταν από: 1) το logFAI (β -συντελεστής = 0,505, τιμή $p < 0,001$) καθώς και τη μόρφωση και τα συνδυασμένα κλιμακτήρια συμπτώματα, σε ένα πρότυπο που περιελάμβανε επίσης το logFEI και την ηλικία. 2) το logFAI (β -συντελεστής = 0,634, τιμή $p < 0,001$) και την εκπαίδευση, σε μοντέλο προσαρμοσμένο για τα σεξουαλικά συμπτώματα, την ηλικία και το logFEI. 3) το logFAI (β -συντελεστής = 0,634, $p\text{-value} = < 0,001$) καθώς και την εκπαίδευση, σε μοντέλο προσαρμοσμένο για την ηλικία, τα αγγειοκινητικά συμπτώματα και το logFEI. 4) το logFAI (β -συντελεστής = 0,581, τιμή $p < 0,001$) καθώς και την εκπαίδευση και τα σωματικά συμπτώματα, σε ένα μοντέλο προσαρμοσμένο για την ηλικία και το logFEI. 5) το logFAI (β -συντελεστής = 0,634, τιμή $p < 0,001$) καθώς και την εκπαίδευση, σε μοντέλο προσαρμοσμένο για τα ψυχολογικά συμπτώματα, την ηλικία και το logFEI. Επιπλέον, οι συνολικές βαθμολογίες BVMT προβλέφθηκαν από τα επίπεδα logFAI (β -συντελεστής = 0,244, $p\text{-value} = 0,002$) καθώς και την εκπαίδευση και τα συνδυασμένα εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα σε μοντέλο

προσαρμοσμένο για την ηλικία και το logFEI . Επιπλέον, οι εκτιμήσεις για το σύνολο των BVMT προβλέφθηκαν από το logFAI (b-συντελεστής = 0,454, p-value = 0,001) καθώς και από την εκπαίδευση και τα ψυχολογικά συμπτώματα, σε μοντέλο που περιελάμβανε επίσης την ηλικία και το logFEI. Δεν παρατηρήθηκαν άλλες συσχετίσεις μεταξύ βαθμολογίας νευροψυχολογικών κλιμάκων και οποιασδήποτε από τις αξιολογούμενες ορμόνες φύλου. Τα πολυπαραγοντικά μοντέλα έχουν επίσης προσαρμοσθεί χρησιμοποιώντας την ηλικία ως διχοτομημένη τιμή (π.χ. τιμές ηλικίας > μέσος όρος 59,5 ετών έναντι $\leq 59,5$ ετών), ωστόσο, η ηλικία δεν έδειξε σημαντική συσχέτιση με καμία από τις αξιολογημένες νευροψυχολογικές εξετάσεις.

Όσον αφορά τη συσχέτιση ολικής οιστραδιόλης και τεστοστερόνης με τα αποτελέσματα των νευροψυχολογικών εξετάσεων, η σταδιακή ανάλυση πολλαπλών μεταβλητών γραμμικής παλινδρόμησης έδειξε ότι η συνολική βαθμολογία HVLT προβλεπόταν από επίπεδα οιστραδιόλης $> 10,0 \text{ pg / mL}$ (b-συντελεστής = 0,318, τιμή $p = 0,024$, 4), σε ένα μοντέλο προσαρμοσμένο για την εκπαίδευση, τα συνδυασμένα συμπτώματα εμμηνόπαυσης, την ηλικία, την υπέρταση και τα επίπεδα τεστοστερόνης. Δεν εντοπίστηκαν άλλες σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των επιπέδων ολικής οιστραδιόλης και τεστοστερόνης και των βαθμολογιών οποιασδήποτε από τις υπόλοιπες νευροψυχολογικές κλίμακες (Πίνακας 5).

Πίνακας 5. Σταδιακή ανάλυση πολλαπλών μεταβλητών γραμμικής παλινδρόμησης που περιλαμβάνει βαθμολογίες της δοκιμασίας Λεκτικής Εκμάθησης Hopkins ως εξαρτημένες μεταβλητές και τα επίπεδα των φυλετικών ορμονών (π.χ. τεστοστερόνη, οιστραδιόλη) καθώς και εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα και την εκπαίδευση ως ανεξάρτητες μεταβλητές.

HVLT βαθμολογίες	Πρότυπο R ²	b-μεταβλητή	p-value
Επίπεδα οιστραδιόλης >10.0pg/mL ¹	22.3%	0.318	0.024
Τεστοστερόνη (ng/mL)		-0.123	0.405
Συνδυασμένα κλιμακτηριακά συμπτώματα		-0.152	0.307
Εκπαίδευση (έτη)		0.353	0.013
Ηλικία (έτη)		-0.197	0.186
Σημείωση: Το σκούρο μαύρο υποδεικνύει στατιστική σημαντικότητα, η οποία τέθηκε στο επίπεδο του p-value<0.05			
¹ Κατηγορία αρχικής επίσκεψης: επίπεδα οιστραδιόλης ≤10.0pg/mL (μέση τιμή)			
HVLT=Hopkins Verbal Learning Test			

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η μελέτη μας έδειξε ότι το 21% των γυναικών με φυσιολογική αρτηριακή πίεση αίματος μετέβη στην αρτηριακή υπέρταση, μέσα σε ένα διάστημα 3.5 ετών μετά την εμμηνοπαυσιακή μετάβαση. Ο κίνδυνος για πρωτοεμφανιζόμενη υπέρταση αυξήθηκε από τη δυσλιπιδαιμία και την τεκνοποίηση, ενώ η αντίσταση ινσουλίνης και η παχυσαρκία ήταν οι πιο προφανείς παράγοντες κινδύνου. Το ποσοστό των Ελληνίδων μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών που εμφανίζουν αρτηριακή υπέρταση ήταν σχετικά μεγαλύτερο σε σύγκριση με παρόμοιες διεθνείς μελέτες. Στην πραγματικότητα, όταν παρακολουθήθηκαν 3.848 μετεμμηνοπαυσιακές Ισπανίδες για 3 έτη, 27.3% των νορμοτασικών γυναικών προχώρησαν σε προυπέρταση και 9.0% έγιναν υπερτασικές (Zambrana et al, 2014).

Στην παρούσα μελέτη η παχυσαρκία ήταν προγνωστικός παράγοντας για την εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης στην εμμηνόπαυση. Διαχρονικά, η εναπόθεση λίπους στην κοιλιακή χώρα συνδεόταν με αυξημένη αρτηριακή υπέρταση. Η συσχέτιση μεταξύ παχυσαρκίας και εμφάνισης υπέρτασης μετά την εμμηνόπαυση έχει περιγραφεί ήδη από λίγες ανάλογες μελέτες. Ο κίνδυνος πρωτοεμφανιζόμενης υπέρτασης για τις νορμοτασικές γυναίκες επιτάθηκε ιδιαίτερα από την ύπαρξη υπερβαρότητας ή παχυσαρκίας, όπως περιγράφεται σε μια μεγάλη μετεμμηνοπαυσιακή ομάδα Ισπανίδων, η οποία συμφωνεί με τα συμπεράσματά μας (Zambrana et al, 2014). Επιπρόσθετα, οι Ben Ali et al, μελέτησαν 242 γυναίκες ηλικίας 35 έως 70 ετών και διαπίστωσαν ότι η αύξηση στην περίμετρο της μέσης, χαρακτηριστικό της κοιλιακής παχυσαρκίας και η αύξηση της Απολιποπρωτεΐνης Β οδήγησαν σε μεγαλύτερη επίπτωση υπέρτασης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (Ben Ali S et al, 2016). Επιπλέον, ο παράγοντας της κεντρικής παχυσαρκίας έχει σημειωθεί ως ισχυρός ανεξάρτητος προβλεπτικός παράγοντας της εμφάνισης υπέρτασης,

σύμφωνα με τα αποτελέσματα μελετών παρατήρησης ασιατικών μετεμμηνοπαυσιακών ομάδων γυναικών. Συγκεκριμένα, οι Oh GC et al, διεξήγαγαν προοπτική μελέτη με εξεταζόμενο δείγμα 1502 γυναικών ηλικίας 42 έως 53 ετών, συμπεραίνοντας ότι η εμμηνόπαυση συνδέεται στενά με αυξημένη επίπτωση υπέρτασης, η οποία δεν θα πρέπει, όμως, να αποδοθεί σε αυτήν την ίδια, αλλά στην αυξημένη επίπτωση κεντρικής παχυσαρκίας και μεταβολικού συνδρόμου(Oh GC et al, 2018). Σε ανάλογα συμπεράσματα οδηγούνται Κινέζοι ερευνητές οι οποίοι μελέτησαν ένα μεγάλο αριθμό γυναικών (Zhou Y et al, 2014)) Από την άλλη μεριά, άλλες επιδημιολογικές μελέτες που αξιολογούν τις προ και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες δεν έχουν ανιχνεύσει σύνδεση μεταξύ παχυσαρκίας και της αρτηριακής πίεσης αίματος Οι Hu L et al, μέσω της μελέτης 15296 γυναικών, οδηγούνται στο συμπέρασμα ότι απαιτούνται επιπρόσθετες μελέτες για να καταδειχθεί το κοιλιακό λίπος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση υπέρτασης.

Η συσχέτιση μεταξύ της αντίστασης ινσουλίνης και της υπέρτασης έχει περιγραφεί από διάφορες προηγούμενες μελέτες, οι οποίες αξιολόγησαν μικτούς πληθυσμούς από προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Μια πενταετής μελέτη με 10.894 νορμοτασικές γυναίκες από την Κορέα κατέδειξε ότι και τα υψηλώς κυκλοφορούντα επίπεδα ινσουλίνης και ο δείκτης homa-IR είναι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της υπέρτασης σε έναν σχετικά αδύνατο και υγιή πληθυσμό(Sung KC et al, 2011). Μια μεταανάλυση συμπεριλαμβανομένων 10 μελετών με στοιχεία όσον αφορά την υπέρταση (36.617 άτομα και 4.491 περιπτώσεις) παρουσίασε μια σύνδεση μεταξύ της υπερινσουλιναϊμίας και του κινδύνου υπέρτασης, σύμφωνα με την οποία κάθε αύξηση 50 pmol/l στην ινσουλίνη νηστείας παρατηρήθηκε μια αύξηση 25% στον κίνδυνο υπέρτασης [RR: 1.25 (1.14, 1.36)] (Xun P et al, 2013). Κατά ενδιαφέροντα τρόπο, οι γυναίκες με υψηλά επίπεδα ινσουλίνης νηστείας και του

δείκτη *homa-IR* φαίνονται να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης υπέρτασης έναντι των ανδρών με παρόμοια επίπεδα (Sung KC et al, 2011) (Xun P et al, 2013) . Η αντίσταση ινσουλίνης είναι πιθανώς ο λόγος για τον οποίο ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και η υπέρταση πολύ συχνά συνυπάρχουν και αυτή η συνύπαρξη οδηγεί σε έναν τετραπλό αυξανόμενο κίνδυνο για την εμφάνιση καρδιαγγειακής πάθησης (Pavlou DI et al, 2018).

Η τεκνοποίηση συσχετίστηκε θετικά με την πρωτοεμφανιζόμενη υπέρταση σε αυτό το δείγμα των Ελληνίδων μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Η εγκυμοσύνη αλλάζει την αγγειακή φυσιολογία, την καρδιακή παροχή και την αιμοδυναμική ισορροπία, καταστάσεις που μπορούν να έχουν επιπτώσεις στην αρτηριακή πίεση αίματος με έναν πιο μόνιμο τρόπο (Gunderson EP et al, 2008). Η σύνδεση μεταξύ του αναπαραγωγικού ιστορικού και της υπέρτασης μέσης ηλικίας παραμένει ασαφής, με τις μελέτες να εκθέτουν τόσο μια προστατευτική επίδραση της τεκνοποίησης στην πίεση αίματος των νεότερων γυναικών (Lao XQ et al, 2006) , όσο και άλλες που δεν περιγράφουν καμία σημαντική ή ακόμα και θετική σύνδεση (Lao XQ et al, 2006) (Kritz-Silverstein et al, 1989) . Σε μία πρόσφατη ιταλική μελέτη, οι Giubertoni et al μελέτησαν 1000 περιεμμηνοπαυσιακές και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ανευρίσκοντας ότι η τεκνοποίηση συνδεόταν ανεξάρτητα με πρώιμη υπέρταση κατά τη διάρκεια της εμμηνοπαυσιακής μετάβασης, χωρίς, όμως, να συσχετίζεται με την μετεμμηνοπαυσιακή υπέρταση (Giubertoni E. Et al, 2012) Μία Κορεατική μελέτη που συμπεριέλαβε 8890 γυναίκες κατέδειξε ότι η τεκνοποίηση επέδρασε προστατευτικά στην εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης μετά την εμμηνοπαυση (Miae Jang et al, 2015). Αντίθετα, οι Dratva J et al, κατέδειξαν ότι υπάρχει διαφορετική επίδραση της τεκνοποίησης στην αρτηριακή υπέρταση ανάλογα με την ηλικία, με τις μικρότερες σε

ηλικία γυναίκες να προστατεύονται ενώ στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση να αυξάνει ο κίνδυνος για εμφάνιση υπέρτασης.

Ομοίως, η μελέτη υπέρτασης Trabzon κατέδειξε μια γραμμική συσχέτιση μεταξύ της τεκνοποίησης και της επίπτωσης της υπέρτασης (Kritz-Silverstein et al, 1989) .

Μια άλλη μελέτη για τις αφροαμερικανίδες κατέδειξε ότι η ΣΑΠ αυξήθηκε γραμμικά με την τεκνοποίηση, αλλά η ΔΑΠ μειώθηκε μετά την απόκτηση τριών έως τεσσάρων παιδιών (Gunderson EP et al, 2008). Η πολυτοκία έχει συνδεθεί με αύξηση του βάρους και ινσουλινική αντίσταση σε όψιμο στάδιο της ζωής (Lao XQ et al, 2006). Τέλος, η τεκνοποίηση έχει συνδεθεί με πρόωρη υπέρταση που αναπτύσσεται γύρω από το χρόνο της εμμηνοπαυσιακής μετάβασης, σε ένα μεγάλο δείγμα νέων μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με μια μέση παρακολούθηση 63 μηνών (Giubertoni E et al, 2013).

Αναφορικά με το υποσύνολο των 44 γυναικών με τα υποκειμενικά συμπτώματα διαταραχών μνήμης, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, οι κυκλοφορούσες φυλετικές ορμόνες συνδέονται με την απόδοση της μνήμης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Οι βαθμολογίες μνήμης εργασίας και οι βαθμολογίες μνήμης επεισοδίων οπτικού έργου στο χώρο συνδέθηκαν θετικά με τον ελεύθερο δείκτη ανδρογόνων. Οι γυναίκες με επίπεδα οιστραδιόλης πάνω από το μέσο όρο είχαν καλύτερη επίδοση στη μνήμη επεισοδίων σε σύγκριση με γυναίκες με επίπεδα οιστραδιόλης κάτω από το μέσο όρο. Η σχέση αυτή ήταν ανεξάρτητη από την ηλικία, την εκπαίδευση ή τα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης.

Η παρουσία εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων σχετίζεται με μειωμένη απόδοση μνήμης, όπως έχουμε ήδη αποδείξει. Επομένως, μπορεί να υποτεθεί ότι η κλιμακτηριακή συμπτωματολογία, η οποία συνήθως συνδέεται με χαμηλά επίπεδα οιστραδιόλης, μπορεί να μεσολαβήσει στη σχέση μεταξύ της μνήμης και των

στεροειδών του φύλου. Ωστόσο, οι συσχετίσεις που παρατηρήθηκαν στην παρούσα μελέτη ήταν ανεξάρτητες από τα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης. Η βιβλιογραφία μέχρι σήμερα υποστηρίζει την ευεργετική επίδραση της οιστραδιόλης στη μνήμη επεισοδίων, τη σημασιολογική μνήμη, τη λεκτική μνήμη και τη λεκτική μάθηση στις γυναίκες. Τα υψηλότερα ολικά και ελεύθερα επίπεδα οιστραδιόλης συσχετίστηκαν με καλύτερα αποτελέσματα σημασιολογικής μνήμης (Ryan J et al.,2012) Η μελέτη Πρώιμη έναντι Όψιμη Παρέμβαση με Οιστραδιόλη (ELITE) αξιολόγησε 643 υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και ανέφερε θετικές συσχετίσεις ανάμεσα στα ελεύθερα οιστρογόνα και τη σημασιολογική μνήμη, αλλά μόνο μεταξύ των νεότερων γυναικών μετά την εμμηνόπαυση (Henderson VW et al.,2013). Ομοίως, δύο μικρότερες μελέτες αναγνώρισαν σημαντικές θετικές συσχετίσεις μεταξύ των επιπέδων της οιστραδιόλης και της λεκτικής μνήμης (Drake EB et al.,2000, Wolf OT et al.,2002).

Τα στοιχεία σχετικά με την επίδραση των εξωγενών οιστρογόνων στη μνήμη των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών εξακολουθούν να είναι αντικρουόμενα. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης μεταανάλυσης που περιελάμβανε 36 τυχαιοποιημένες μελέτες, το ευεργετικό αποτέλεσμα της θεραπείας με οιστρογόνα είναι κυρίως εμφανές στον τομέα της λεκτικής μνήμης (Hogervost E et al., 2010). Από την άλλη πλευρά, οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ηλικίας ≥ 65 ετών εμφάνισαν ελλείμματα στην συλλογική και εξατομικευμένη γνωσιακή μνήμη μετά από τη χορήγηση ορμονικής θεραπείας με συνεξευγμένα οιστρογόνα (CEE), σύμφωνα με τα αποτελέσματα της Μελέτης Μνήμη της WHI (Espeland MA et al.,2010). Επιπλέον, ίδια μελέτη αξιολόγησε την επίδραση της CEE σε 1326 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ηλικίας 50-54 ετών, χωρίς να επισημαίνει διαφορές μεταξύ των γυναικών που υποβάλλονται σε ορμονική θεραπεία και εικονικού φαρμάκου για συλλογικές ή

ατομικές γνωσιακές λειτουργίες. Καμία συσχέτιση μεταξύ οιστρογόνων και λεκτικής μνήμης δεν έχει παρατηρηθεί σε δείγμα 200 φυσιολογικά μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών ηλικίας 50-65 ετών που τυχαιοποιήθηκαν για θεραπεία με ενδεκανοϊκή τεστοστερόνη 40 mg / ημέρα, οιστρογόνα 2 mg / ημέρα ή εικονικό φάρμακο για διάστημα 4 εβδομάδων (Kocoska – Maras L et al.,2010).

Η συσχέτιση μεταξύ των κυκλοφορούντων ανδρογόνων και της απόδοσης μνήμης σε γυναίκες μέσης ηλικίας είναι λιγότερο ξεκάθαρη. Παρατηρήσαμε μια σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ των βιοδιαθέσιμων ανδρογόνων και των επιδόσεων της απόδοσης μνήμης εργασίας, ανεξάρτητα από παράγοντες κινδύνου όπως η ηλικία, η εμμηνόπαυση και η εκπαίδευση ή τα επίπεδα κυκλοφορούντων οιστρογόνων. Σύμφωνα με τις γνώσεις μας, αυτή η μελέτη είναι η πρώτη που αξιολογεί τη συσχέτιση των ανδρογόνων στην απόδοση της μνήμης εργασίας σε ένα μετεμμηνοπαυσιακό πληθυσμό. Ομοίως, σε προηγούμενη μελέτη, σε σχέση με τη γυναικεία υποομάδα (Wolf OT et al., 2002), έχει αναφερθεί θετική συσχέτιση μεταξύ ολικών επιπέδων τεστοστερόνης και λεκτικής μνήμης. Επιπρόσθετα, η αναλογία FAI προς FEI που μετατράπηκε σε λογαριθμική αναλογία συσχετίστηκε με μια καλύτερη απόδοση σε μια δοκιμασία ταχύτητας επεξεργασίας ψηφίων (δηλ. το Symbol Digit Testing Modalities Test), σύμφωνα με τα αποτελέσματα του Μεσογειακού Σχεδίου Υγείας των Γυναικών της Μελβούρνης. Από την άλλη πλευρά, οι Ryan et al αναγνώρισαν μειωμένη μνήμη επεισοδίων σε συνολικά 148 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με υψηλότερα επίπεδα ελεύθερης τεστοστερόνης κατά την 2ετή παρακολούθηση. Η απόδοση της λεκτικής μνήμης συσχετίστηκε θετικά με τα επίπεδα του SHBG αλλά όχι με τα επίπεδα ελεύθερης τεστοστερόνης, στις 643 υγιείς πρώιμες και πρόσφατες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες της πρόσφατης μελέτης ELITE. Τέλος, δεν εντοπίστηκαν σαφείς συσχετισμοί μεταξύ των επιπέδων ανδρογόνων και της

απόδοσης μνήμης σε ένα μεγάλο δείγμα 3044 ηλικιωμένων γυναικών (Koyama AK et al.,2016).

Οι σχετικά περιορισμένες ενδείξεις σχετικά με την επίδραση της εξωγενούς χορήγησης τεστοστερόνης στη λειτουργία του εγκεφάλου είναι αντιφατικές, γεγονός που υποδηλώνει ευεργετική επίδραση στη λεκτική μάθηση και στη μνήμη (Davison SL et al.,2011, Davis SR et al, 2014) ή χωρίς σημαντικές επιδράσεις σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Είναι ενδιαφέρον ότι πρόσφατη μελέτη αξιολόγησε τη λειτουργική απόδοση του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια μίας δοκιμασίας μνήμης εργασίας, σε μια ομάδα νέων γυναικών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, με τη χρήση Μαγνητικής Τομογραφίας (MRI) (Soleman RS et al,2016). Αυτή η μελέτη έδειξε μια λειτουργική βλάβη των νευρώνων που βρίσκεται στο δεξιό ανώτερο και κατώτερο βρεγματικό λοβό κατά τη διάρκεια της εργασίας σε γυναίκες με PCOS, οι οποίες εξαφανίστηκαν μετά από αντιανδρογονική θεραπεία.

Η συσχέτιση των σεξουαλικών στεροειδών και της μνήμης υποστηρίζει μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ του ορμονικού περιβάλλοντος των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών και της λειτουργίας του εγκεφάλου. Οι σεξουαλικές ορμόνες αντιπροσωπεύουν κρίσιμα σηματοδοτικά μόρια μέσα στον εγκέφαλο, που διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό με διαμεμβρανική διάχυση και ενεργούν εντός του κεντρικού νευρικού συστήματος ως αντι-ρυθμιστές (Koyama AK et al.,2016). Τα οιστρογόνα διευκολύνουν τη πλαστικότητα μεταξύ των συνάψεων και βελτιώνουν ορισμένους γνωσιακούς τομείς, ενώ ασκούν επίσης προστατευτική δράση έναντι μιας σειράς τοξικών διαταραχών (Scott E et al.,2012). Επιπλέον, τόσο τα οιστρογόνα όσο και τα ανδρογόνα αλληλεπιδρούν με το σεροτονινεργικό σύστημα, επηρεάζοντας έτσι τη μνήμη και τη διάθεση (Jovanovic H et al.,2014). Η μετάδοση

του σήματος της τεστοστερόνης εντός του εγκεφάλου μπορεί να συμβεί άμεσα και έμμεσα μέσω της αρωματοποίησης σε οιστραδιόλη (Rosario L et al.,2010). Καθώς η τεστοστερόνη στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είναι ένα πρόδρομο στεροειδές για την οιστραδιόλη, η παρατηρούμενη συσχέτιση μπορεί να αντικατοπτρίζει την επίδραση των οιστρογόνων.

Η ισχύς αυτής της μελέτης στηρίζεται στην ομοιογένεια του δείγματος μας και στα αυστηρά κριτήρια ένταξης: μόνο οι υγιείς, μη-διαβητικές γυναίκες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία συμπεριλήφθηκαν. Επιπλέον, η παρακολούθηση ήταν μακροχρόνια, μέχρι 8 έτη. Οι περιορισμοί της μελέτης είναι το αναδρομικό μοντέλο, το μικρό δείγμα, καθώς επίσης και το γεγονός ότι η κλινική εμμηνόπαυσης του τμήματός μας είναι ένα κέντρο παραπομπής, υπονοώντας ότι τα αποτελέσματα που περιγράφονται μπορεί να μην απεικονίζουν το γενικό πληθυσμό των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών.

Ολοκληρώνοντας, ένα μεγάλο ποσοστό Ελληνίδων γυναικών παρουσιάζει υπέρταση σύντομα μετά την εμμηνοπαυσιακή μετάβασή τους, ένας κίνδυνος που μεσολαβείται πιθανώς από την παχυσαρκία και την ινσουλινική αντίσταση. Επιπρόσθετα, οι φυλετικές ορμόνες φαίνεται ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη λεκτική και άλλα είδη μνήμης που περιγράψαμε. Συνεπώς, οι επιστήμονες υγείας οφείλουν να σταθούν απέναντι σε αυτά τα πρόβλήματα, προτείνοντας λύσεις για την αντιμετώπιση της υπέρτασης, της παχυσαρκίας και της διαταραχής του μεταβολισμού γλυκόζης, ως τμήμα της πρόληψης καρδιαγγειακών νοσημάτων μετά την εμμηνόπαυση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- Accorroni A, Chiellini G, Origlia N. Effects of Thyroid Hormones and their Metabolites on Learning and Memory in Normal and Pathological Conditions. *Curr Drug Metab.* 2017;18(3):225-36.
- Adeniran I., D.H. MacIver, J.C. Hancox, H. Zhang, Abnormal calcium homeostasis in heart failure with preserved ejection fraction is related to both reduced contractile function and incomplete relaxation: an electromechanically detailed biophysical modeling study, *Front. Physiol.* 6 (78) (2015).
- Affinito P, Palomba S, Bonifacio M, Fontana D, Izzo R, Trimarco B, Nappi C. Effects of hormone replacement therapy in postmenopausal hypertensive patients. *Maturitas.* 2001;40:75–83.
- Alexander BT, Cockrell KL, Rinewalt AN, Herrington JN, Granger JP. Enhanced renal expression of preproendothelin mRNA during chronic angiotensin II hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2001;280:R1388–R139219.
- Appelman Y, van Rijn BB, Ten Haaf ME, et al. Sex differences in cardiovascular risk factors and disease prevention. *Atherosclerosis.* 2015;241:211-218.
- Ballew JR, Fink GD. Role of endothelin ETB receptor activation in angiotensin II-induced hypertension: effects of salt intake. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001;281:H2218–H2225.
- Ballew JR, Fink GD. Role of ET(A) receptors in experimental Ang II-induced hypertension in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2001;281:R150–R154.

- Barrett-Connor E., Menopause, atherosclerosis, and coronary artery disease., *Curr Opin Pharmacol.* 2013 Apr;13(2):186-91. doi: 10.1016/j.coph.2013.01.005. Epub 2013 Jan 23.
- Beeri MS, Ravona-Springer R, Silverman JM, Haroutunian V. The effects of cardiovascular risk factors on cognitive compromise. *Dialogues Clin Neurosci.* 2009;11(2):201-12.
- Belin de Chantemèle EJ, Mintz JD, Rainey WE, Stepp DW. Impact of leptin-mediated sympatho-activation on cardiovascular function in obese mice. *Hypertension.* 2011;58:271–279.
- Ben Ali S, Belfki-Benali H, Ahmed DB, et al. Postmenopausal hypertension, abdominal obesity, apolipoprotein and insulin resistance. *Clin Exp Hypertens.* 2016;38(4):370-374.
- Ben-Dov IZ, Kark JD, Ben-Ishay D, Mekler J, Ben-Arie L, Bursztyn M. Predictors of all-cause mortality in clinical ambulatory monitoring. Unique aspects of BP during sleep. *Hypertension.* 2007;49:235–1241.
- Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135(10):e146- e603
- Boss L, Kang DH, Marcus M, Bergstrom N. Endogenous sex hormones and cognitive function in older adults: a systematic review. *West J Nurs Res.* 2014;36(3):388-426.
- Bots ML, Dijk JM, Oren A, Grobbee DE., Carotid intima-media thickness, arterial stiffness and risk of cardiovascular disease: current evidence, *J Hypertens.* 2002 Dec;20(12):2317-25.

- Brandt J. The Hopkins Verbal Learning Test: Development of a new memory test with six equivalent forms. *The Clinical Neuropsychologist*. 1991;5:125-42.
- Braszko JJ, Karwowska-Polecka W, Halicka D, Gard PR. Captopril and enalapril improve cognition and depressed mood in hypertensive patients. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2003;14:323–343.
- Bromberger JT, Kravitz HM., Mood and menopause: findings from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) over 10 years., *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2011 Sep;38(3):609-25. doi: 10.1016/j.ogc.2011.05.011.
- Buckler H. The menopause transition: endocrine changes and clinical symptoms. *J Br Menopause Soc*. 2005;11(2):61-5.
- Bui AL, Katz R, Kestenbaum B, de Boer IH, Fried LF, Polak JF, Wasserman BA, Sarnak MJ, Siscovick D, Shlipak MG., Cystatin C and carotid intima-media thickness in asymptomatic adults: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)., *Am J Kidney Dis*. 2009 Mar;53(3):389-98. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.06.025. Epub 2008 Sep 27.
- Bui HN, Struys EA, Martens F, de Ronde W, Thienpont LM, Kenemans P, Verhoeven MO, Jakobs C, Dijstelbloem HM, Blankenstein MA. Serum testosterone levels measured by isotope dilution-liquid chromatography-tandem mass spectrometry in postmenopausal women versus those in women who underwent bilateral oophorectomy. *Ann Clin Biochem*. 2010;47:248–252.
- Burger HG, Dudley EC, Hopper JL, Groome N, Guthrie JR, Green A, Dennerstein L., Prospectively measured levels of serum follicle-stimulating hormone, estradiol, and the dimeric inhibins during the menopausal transition in a population-based cohort of women, *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Nov;84(11):4025-30.

- Burry KA. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Curr Women's Health Rep.* 2002;2:331–332.
- Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D. Prevalence of hypertension in the US adult population. results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey 1988–1991. *Hypertension.* 1995;25:305–313.
- Cacciatore B, Paakkari I, Hasselblatt R, Nieminen MS, Toivonen J, Tikkanen MI, Ylikorkala O. Randomized comparison between orally and transdermally administered hormone replacement therapy regimens of long-term effects on 24-hr ambulatory BP in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:904–909.
- Carr MC., The emergence of the metabolic syndrome with menopause, *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Jun;88(6):2404-11.
- Casiglia E, Tikhonoff V, Caffi S, et al. Menopause does not affect blood pressure and risk profile, and menopausal women do not become similar to men. *J Hypertens.* 2008;26(10):1983-1992.
- Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, LeBoff M, Lewis CE, McGowan J, Neuner J, Pettinger M, Stefanick ML, Wactawski-Wende J, Watts NB; Women's Health Initiative Investigators., Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial., *JAMA.* 2003 Oct 1;290(13):1729-38.
- Chae CU, Derby CA., The menopausal transition and cardiovascular risk, *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2011 Sep;38(3):477-88. doi: 10.1016/j.ogc.2011.05.005.

- Chen M-J, Yang W-S, Yang J-H, Chen C-L, Ho H-N, Yang Y-S. Relationship between androgen levels and blood pressure in young women with polycystic ovary syndrome. *Hypertension*. 2007;49:1442–1447.
- Chen Y-F, Naftilan AJ, Oparil S. Androgen-dependent angiotensinogen and rennin messenger RNA expression in hypertensive rats. *Hypertension*. 1992;19:456–463.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289(19):2560-2572.
- Cifkova R, Pitha J, Lejskova M, et al. Blood pressure around the menopause: a population study. *J Hypertens*. 2008;26(10):1976-1982.
- Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH., Menopause and the risk of coronary heart disease in women, *N Engl J Med*. 1987 Apr 30;316(18):1105-10.
- Coylewright M, Reckelhoff JF, Ouyang P. Menopause and hypertension: an age-old debate. *Hypertension*. 2008;51(4):952-959.
- Crandall CJ, Barrett-Connor E., Endogenous sex steroid levels and cardiovascular disease in relation to the menopause: a systematic review, *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013 Jun;42(2):227-53. doi: 10.1016/j.ecl.2013.02.003. Epub 2013 Apr 6.
- Creatsa M, Armeni E, Stamatelopoulos K, Rizos D, Georgiopoulos G, Kazani M, Alexandrou A, Dendrinou S, Augouleas A, Papamichael C, Lambrinoudaki I.,

- Circulating androgen levels are associated with subclinical atherosclerosis and arterial stiffness in healthy recently menopausal women, *Metabolism*. 2012 Feb;61(2):193-201. doi: 10.1016/j.metabol.2011.06.005. Epub 2011 Aug 4.
- Cummings SR, Browner WS, Bauer D, Stone K, Ensrud K, Jamal S, Ettinger B., Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group., *N Engl J Med*. 1998 Sep 10;339(11):733-8.
- Czarnecka D, Pośnik-Urbańska A, Kawecka-Jaszcz K, Kolasińska-Kloch W, Wojciechowska W, Fedak D. Indices of autonomic nervous system activity in women with mild hypertension in the perimenopausal period. *Kardiologia Pol*. 2009;67:243–251.
- Davis SR, Jane F, Robinson PJ, Davison SL, Worsley R, Maruff P, et al. Transdermal testosterone improves verbal learning and memory in postmenopausal women not on oestrogen therapy. *Clin Endocrinol*. 2014;81(4):621-8.
- Davison SL, Bell RJ, Gavrilescu M, Searle K, Maruff P, Gogos A, et al. Testosterone improves verbal learning and memory in postmenopausal women: Results from a pilot study. *Maturitas*. 2011;70(3):307-11.
- de Carvalho MN, Nobre F, Mendes MC, Dos Reis RM, Ferriani RA, Silva de Sá MF. Low-dose transdermal hormone therapy does not interfere with the BP of hypertensive menopausal women: a pilot study. *Blood Press Monit*. 2008;13:277–283.
- de Kat AC, Dam V, Onland-Moret NC, et al. Unraveling the associations of age and menopause with cardiovascular risk factors in a large population-based study. *BMC Med*. 2017;15(1):2.

- de Kleijn MJ, van der Schouw YT, Verbeek AL, Peeters PH, Banga JD, van der Graaf Y, Endogenous estrogen exposure and cardiovascular mortality risk in postmenopausal women, *Am J Epidemiol*. 2002 Feb 15;155(4):339-45.
- de Kraker AT, Kenemans P, Smolders RG, Kroeks MV, van der Mooren MJ. Short-term effects of continuous combined oestrogen-progestogen therapy on several cardiovascular risk markers in healthy postmenopausal women a randomized control trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;142:139–144.
- de Paula T P, C.K. Kramer, L.V. Viana, M.J. Azevedo, Effects of individual micronutrients on blood pressure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials, *Sci. Rep.* 7 (40751) (2017).
- Delaney MF, Strategies for the prevention and treatment of osteoporosis during early postmenopause., *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Feb;194(2 Suppl):S12-23.
- Delgado J, Jacobs EA, Lackland DT et al Differences in blood pressure control in a large population-based sample of older African Americans and non-Hispanic Whites *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012;67(11):1253-8
- Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, Engström G, Evans GW, de Graaf J, Grobbee DE, Hedblad B, Hofman A, Holewijn S, Ikeda A, Kavousi M, Kitagawa K, Kitamura A, Koffijberg H, Lonn EM, Lorenz MW, Mathiesen EB, Nijpels G, Okazaki S, O'Leary DH, Polak JF, Price JF, Robertson C, Rembold CM, Rosvall M, Rundek T, Salonen JT, Sitzer M, Stehouwer CD, Witteman JC, Moons KG, Bots ML., Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis, *JAMA*. 2012 Aug 22;308(8):796-803. doi: 10.1001/jama.2012.9630.

- Denarié N, Gariepy J, Chironi G, Massonneau M, Laskri F, Salomon J, Levenson J, Simon A., Distribution of ultrasonographically-assessed dimensions of common carotid arteries in healthy adults of both sexes., *Atherosclerosis*. 2000 Feb;148(2):297-302.
- Dent TH., Predicting the risk of coronary heart disease. II: the role of novel molecular biomarkers and genetics in estimating risk, and the future of risk prediction, *Atherosclerosis*. 2010 Dec;213(2):352-62. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.06.021. Epub 2010 Jun 18.
- Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovarian syndrome; pathophysiology, molecular aspects and clinical implications. *Exp Rev Mol Med*. 2008;10:1–21.
- Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type II diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2006;295:1288–1299.
- Drake EB, Henderson VW, Stanczyk FZ, McCleary CA, Brown WS, Smith CA, et al. Associations between circulating sex steroid hormones and cognition in normal elderly women. *Neurology*. 2000;54(3):599-603.
- Dubey RK, Oparil S, Imthurn B, Jackson EK. Sex hormones and hypertension. *Cardiovasc Res*. 2002;53:688–708.
- Ellison KE, Ingelfinger JR, Pivor M, Dzau VJ. Androgen regulation of rat renal angiotensinogen messenger RNA expression. *J Clin Invest*. 1989;83:1941–1945.
- Elneihoum AM, Falke P, Hedblad B, Lindgärde F, Ohlsson K., Leukocyte activation in atherosclerosis: correlation with risk factors, *Atherosclerosis*. 1997 May;131(1):79-84.
- Engelen L, Ferreira I, Stehouwer CD, Boutouyrie P, Laurent S; Reference Values for Arterial Measurements Collaboration, Reference intervals for common carotid

- intima-media thickness measured with echotracking: relation with risk factors, Eur Heart J. 2013 Aug;34(30):2368-80. doi: 10.1093/eurheartj/ehs380. Epub 2012 Nov 27.
- ESHRE Capri Workshop Group., Hormones and cardiovascular health in women., Hum Reprod Update. 2006 Sep-Oct;12(5):483-97. Epub 2006 Jun 28.
- Esler MD, Elkelis N, Lambert E, Straznicky N. Neural mechanisms and management of obesity-related hypertension. Curr Cardiol Rep. 2008;10:456–463.
- Espeland MA, Brunner RL, Hogan PE, Rapp SR, Coker LH, Legault C, et al. Long-term effects of conjugated equine estrogen therapies on domain-specific cognitive function: results from the Women's Health Initiative study of cognitive aging extension. J Am Geriatr Soc. 2010;58(7):1263-71.
- Espeland MA, Shumaker SA, Leng I, Manson JE, Brown CM, LeBlanc ES, et al. Long-term effects on cognitive function of postmenopausal hormone therapy prescribed to women aged 50 to 55 years. JAMA Intern Med. 2013;173(15):1429-36.
- Estaban Castela J, Gago-Dominguez M. Risk factors for cardiovascular disease in women: relationship to lipid peroxidation and oxidative stress. Med Hypotheses. 2008;71:39–44.
- Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2016;387(10022):957-967.
- Feinleib M, Kannel WB, Garrison RJ, McNamara PM, Castelli WP., The Framingham Offspring Study. Design and preliminary data, Prev Med. 1975 Dec;4(4):518-25.

- Fernandez-Vega F, Abellan J, Vegazo O, De Vinuesa SG, Rodriguez JC, Maceira B, de Castro SS, Nicolas RR, Luno J. Angiotensin II type 1 receptor blockade to control BP in postmenopausal women: influence of hormone replacement therapy. *Kidney Int.* 2002;(Suppl):S36–S41.
- Finkelstein JS, Brockwell SE, Mehta V, Greendale GA, Sowers MR, Ettinger B, Lo JC, Johnston JM, Cauley JA, Danielson ME, Neer RM., Bone mineral density changes during the menopause transition in a multiethnic cohort of women., *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Mar;93(3):861-8. Epub 2007 Dec 26.
- Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2008. *JAMA.* 2010;303:235–241.
- Ford ES, Li C, Zhao G, Tsai J. Trends in obesity and abdominal obesity among adults in the United States from 1999 to 2008. *Int J Obes (Lond)* 2011;35:736–743.
- Freeman EW., Associations of depression with the transition to menopause., *Menopause.* 2010 Jul;17(4):823-7. doi: 10.1097/gme.0b013e3181db9f8b.
- Gallagher PE, Li P, Lenhart JR, Chappell MC, Brosnihan KB. Estrogen regulation of angiotensin-converting enzyme mRNA. *Hypertension.* 1999;33:323–328.
- Ganguli D, Das N, Saha I, et al. Risk factors for hypertension in a population-based sample of postmenopausal women in Kolkata, West Bengal, India. *Asia Pac J Public Health.* 2013;25(5):388-397.
- Genant HK, Cooper C, Poor G, Reid I, Ehrlich G, Kanis J, Nordin BE, Barrett-Connor E, Black D, Bonjour JP, Dawson-Hughes B, Delmas PD, Dequeker J, Ragi Eis S, Gennari C, Johnell O, Johnston CC Jr, Lau EM, Liberman UA, Lindsay R, Martin TJ, Masri B, Mautalen CA, Meunier PJ, Khaltayev N, et al., Interim report and recommendations of the World Health Organization Task-Force for Osteoporosis., *Osteoporos Int.* 1999;10(4):259-64.

- Giubertoni E, Bertelli L, Bartolacelli Y, et al. Parity as predictor of early hypertension during menopausal transition. *J Hypertens*. 2013;31(3):501-7.
- Goldstein BI, Fagiolini A, Houck P, Kupfer DJ. Cardiovascular disease and hypertension among adults with bipolar disorder in the United States. *Bipolar Disord*. 2009;11:657–662.
- Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. 2011;42(9):2672-713.
- Gougeon A, Ecochard R, Thalabard JC., Age-related changes of the population of human ovarian follicles: increase in the disappearance rate of non-growing and early-growing follicles in aging women., *Biol Reprod*. 1994 Mar;50(3):653-63.
- Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, Hsia J, Hulley S, Herd A, Khan S, Newby LK, Waters D, Vittinghoff E, Wenger N HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II) *JAMA*. 2002;288:49–57.
- Grady D., Clinical practice. Management of menopausal symptoms., *N Engl J Med*. 2006 Nov 30;355(22):2338-47.
- Greendale GA, Derby CA, Maki PM. Perimenopause and cognition. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 2011;38(3):519-35.
- Greendale GA, Edelstein S, Barrett-Connor E., Endogenous sex steroids and bone mineral density in older women and men: the Rancho Bernardo Study., *J Bone Miner Res*. 1997 Nov;12(11):1833-43.
- Greene JG. Constructing a standard climacteric scale. *Maturitas*. 1998;29(1):25-31.

- Greene JG., Constructing a standard climacteric scale, *Maturitas*. 2008 Sep-Oct;61(1-2):78-84.
- Gu A, Yue Y, Desai RP, Argulian E Racial and Ethnic Differences in Antihypertensive Medication Use and Blood Pressure Control Among US Adults With Hypertension: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2003 to 2012 *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;10(1).pii:e003166
- Gu Q, Burt VL, Paulose-Ram R, et al. Gender differences in hypertension treatment, drug utilization patterns, and blood pressure control among US adults with hypertension: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. *Am J Hypertens*. 2008;21(7):789-798.
- Gunderson EP, Chiang V, Lewis CE, et al. Long-term blood pressure changes measured from before to after pregnancy relative to nonparous women. *Obstet Gynecol*. 2008;112(6):1294-1302.
- Hall JE, da Silva AA, do Carmo JM, Dubinon J, Hamza S, Munusamy S, Smith G, Stec DE. Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin and melanocortins. *J. Biol Chem*. 2010;85:17271–17276. This review describes the roles played by leptin and the MC4 receptor in mediating increased sympathetic activity in obesity.
- Hall JE, Hildebrandt DA, Kuo J. Obesity hypertension: role of leptin and sympathetic nervous system. *Am J Hypertens*. 2001;14:103S–115S.
- Harman SM, Vittinghoff E, Brinton EA, Budoff MJ, Cedars MI, Lobo RA, Merriam GR, Miller VM, Naftolin F, Pal L, Santoro N, Taylor HS, Black DM. Timing and duration of menopausal hormone treatment may affect cardiovascular outcomes. *Am J Med*. 2011;124:199–205.

- Haynes WG, Morgan DA, Djalali A, Sivitz WI, Mark AL. Interactions between the melanocortin system and leptin in control of sympathetic nerve traffic. *Hypertension*. 1999;33:542–547.
- Henderson VW, St John JA, Hodis HN, McCleary CA, Stanczyk FZ, Karim R, et al. Cognition, mood, and physiological concentrations of sex hormones in the early and late postmenopause. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(50):20290-5.
- Herrington DM. The HERS trial results: paradigms lost? Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Int Med*. 1999;131:463–466.
- Hogarth AJ, Burns J, Mckintosh AF, Mary DA. Sympathetic nerve hyperactivity of essential hypertension is lower in postmenopausal women than men. *J Hum Hypertension*. 2008;22:544–549.
- Hogervorst E, Bandelow S. Sex steroids to maintain cognitive function in women after the menopause: a meta-analyses of treatment trials. *Maturitas*. 2010;66(1):56-71.
- Hogervorst E. Effects of gonadal hormones on cognitive behaviour in elderly men and women. *J Neuroendocrinol*. 2013;25(11):1182-95.
- Ichikawa A, Sumino H, Ogawa T, Ichikawa S, Nitta K. Effects of long term transdermal hormone replacement therapy on the renin-angiotensin-aldosterone system, plasma bradykinin levels and BP in normotensive postmenopausal women. *Geriatr Gerontol Int*. 2008;8:259–264.
- Iñarrea P, Casanova A, Alava MA, Iturralde M, Cadenas E. Melatonin and steroid hormones activate intermembrane Cu,Zn-superoxide dismutase by means of mitochondrial cytochrome P450. *Free Radic Biol Med*. 2011;50:1575.

- Jacobs EG, Weiss BK, Makris N, Whitfield-Gabrieli S, Buka SL, Klibanski A, et al. Impact of Sex and Menopausal Status on Episodic Memory Circuitry in Early Midlife. *The Journal of Neuroscience*. 2016;36(39):10163-73.
- James J. Oliver, David J. Webb., Noninvasive Assessment of Arterial Stiffness and Risk of Atherosclerotic Events, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:554-566.
- Jeon GH, Kim SH, Yun SC, Chae HD, Kim CH, Kang BM., Association between serum estradiol level and coronary artery calcification in postmenopausal women, *Menopause*. 2010 Sep-Oct;17(5):902-7. doi: 10.1097/gme.0b013e3181d76768.
- Jovanovic H, Kocoska-Maras L, Rådestad AF, Halldin C, Borg J, Hirschberg AL, et al. Effects of estrogen and testosterone treatment on serotonin transporter binding in the brain of surgically postmenopausal women – a PET study. *Neuroimage*. 2015;106:47-54.
- Kalantaridou SN, Naka KK, Papanikolaou E, Kazakos N, Kravariti M, Calis KA, Paraskevaidis EA, Sideris DA, Tsatsoulis A, Chrousos GP, Michalis LK. Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: normalization with hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3907–3913.
- Kannel WB, The Framingham Study: historical insight on the impact of cardiovascular risk factors in men versus women., *J Gend Specif Med*. 2002 Mar-Apr;5(2):27-37.
- Kassab S, Kato T, Wilkins FC, Chen R, Hall JE, Granger JP. Renal denervation attenuates sodium retention and hypertension associated with obesity. *Hypertension*. 1995;25:893–897.

- Kato I, Toniolo P, Akhmedkhanov A, Koenig KL, Shore R, Zeleniuch-Jacquotte A. Prospective study of factors influencing the onset of natural menopause, *J Clin Epidemiol*. 1998 Dec;51(12):1271-6.
- Kaufman D W , D Slone, L Rosenberg, O S Miettinen, and S Shapiro, Cigarette smoking and age at natural menopause, *Am J Public Health*. 1980 April; 70(4): 420–422.
- Kaya C, Cengiz SD, Cengiz B, Akgun G. Long-term effects of low dose 17beta-estradiol plus dydrogesterone on 24-hr ambulatory BP in healthy postmenopausal women: a 1 year, randomized, prospective study. *Gynecol Endocrinol*. 2007;23(Suppl 1):62–67.
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension; analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365:217–223.
- Kelemen M, Vaidya D, Waters DD, Howard BV, Cobb F, Younes N, Tripputti M, Ouyang P. Hormone therapy and antioxidant vitamins do not improve endothelial vasodilator function in postmenopausal women with established coronary artery disease: a substudy of the Women’s Angiographic Vitamin and Estrogen (WAVE) trial. *Atherosclerosis*. 2005;179:193–200.
- Kim JK, Alley D, Seeman T, Karlamangla A, Crimmins E. Recent changes in cardiovascular risk factors among women and men. *J Women’s Health (Larchmont)* 2006;15:734–746.
- Kocoska-Maras L, Zethraeus N, Radestad AF, Ellingsen T, von Schoultz B, Johannesson M, et al. A randomized trial of the effect of testosterone and estrogen on verbal fluency, verbal memory, and spatial ability in healthy postmenopausal women. *Fertil Steril*. 2011;95(1):152-7.

- Komatsumoto S, Nara M. Changes in the level of endothelin-1 with aging. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi*. 1995;32:664–669.
- Koyama AK, Tworoger SS, Eliassen AH, Okereke OI, Weisskopf MG, Rosner B, et al. Endogenous sex hormones and cognitive function in older women. *Alzheimers Dement*. 2016;12(7):758-65.
- Kravitz HM, Ganz PA, Bromberger J, Powell LH, Sutton-Tyrrell K, Meyer PM., Sleep difficulty in women at midlife: a community survey of sleep and the menopausal transition., *Menopause*. 2003 Jan-Feb;10(1):19-28.
- Kritz-Silverstein D, Wingard DL, Barrett-Connor E. The relation of reproductive history and parenthood to subsequent hypertension. *Am J Epidemiol* 1989;130:399–403.
- Krug E, Berga SL. Postmenopausal hyperthecosis: function dysregulation of androgenesis in climacteric ovary. *Obstet Gynecol*. 1999;99:893–897.
- Kwon D.H., Y.K. Kim, H. Kook, New aspects of vascular calcification: histone deacetylases and beyond, *J. Korean Med. Sci.* 32 (11) (2017) 1738–1748.
- L.Speroff, M. Fritz, *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 2005, Lippincott Williams and Wilkins
- Lambert E, Dawood T, Straznicki N, Sari C, Schlaich M, Esler M, Lambert G. Association between the sympathetic firing pattern and anxiety level in patients with metabolic syndrome and elevated BP. *J Hypertension*. 2010;28:543–550.
- García-Vera MP, Sanz J, Espinosa R, Fortún M, Magán I. Differences in emotional personality traits and stress between sustained hypertension and normotension. *Hypertension Res*. 2010;33:203–208.
- Lambrinoudaki I, Armeni E, Georgiopoulos G, Kazani M, Kouskouni E, Creatsa M, Alexandrou A, Fotiou S, Papamichael C, Stamatelopoulos K., Subclinical

atherosclerosis in menopausal women with low to medium calculated cardiovascular risk, *Int J Cardiol.* 2013 Mar 20;164(1):70-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.06.063. Epub 2011 Jul 6.

Lan YL, Zhao J, Li S. Estrogen receptors' neuroprotective effect against glutamate-induced neurotoxicity. *Neurol Sci.* 2014;35(11):1657-62.

Langrish JP, Mills NL, Bath LE, Warner P, Webb DJ, Kelnar CJ, Critchley HO, Newby DE, Wallace WH. Cardiovascular effects of physiological and standard sex steroid replacement regimens in premature ovarian failure. *Hypertension.* 2009;53:805–811. This publication shows that women 18 to 41 years of age who had premature ovarian failure and were treated with HRT did not have the cardiovascular side effects that women in the WHI cohort experienced. These data support the notion that changes in response to estrogens occur with aging.

Lao XQ, Thomas GN, Jiang CQ, et al. Parity and the metabolic syndrome in older Chinese women: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;65(4):460-9.

Laughlin GA, Barrett-Connor E, Kritz-Silverstein D, von Mühlen D. Hysterectomy, oophorectomy and endogenous sex hormones levels in older women: the Rancho Bernardo study. *J Endocrinol Metab.* 2000;85:645–651.

Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A., Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients., *Hypertension.* 2001 May;37(5):1236-41.

Lee-Feldstein A, Harburg E, Hauenstein L. Parity and blood pressure among four racestress groups of females in Detroit. *Am J Epidemiol* 1980;111:356–366

- Legendre G, Fritel X, Ringa V, Lesavre M, Fernandez H., Urinary incontinence and menopause., *Prog Urol.* 2012 Oct;22(11):615-21. doi: 10.1016/j.purol.2012.08.267. Epub 2012 Sep 12.
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999;130(6):461-470.
- Libby P., P. Theroux, Pathophysiology of coronary artery disease, *Circulation* 111 (25) (2005) 3481–3488.
- Lima R, Wofford M, Reckelhoff JF., Hypertension in postmenopausal women., *Curr Hypertens Rep.* 2012 Jun;14(3):254-60. doi: 10.1007/s11906-012-0260-0.
- Lisabeth L, Bushnell C., Stroke risk in women: the role of menopause and hormone therapy., *Lancet Neurol.* 2012 Jan;11(1):82-91. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70269-1.
- Lo JC, Burnett-Bowie SA, Finkelstein JS., Bone and the perimenopause., *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2011 Sep;38(3):503-17. doi: 10.1016/j.ogc.2011.07.001.
- Lobo RA. Metabolic syndrome after menopause and the role of hormones. *Maturitas.* 2008;60:10–18. 41. Ozbey N, Sencer E, Molvalilar S, Orhan Y. Body fat distribution and cardiovascular disease risk factors in pre- and post-menopausal obese women with similar BMI. *Endocrinol J.* 2002;49:503–509.
- Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M., Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis., *Circulation.* 2007 Jan 30;115(4):459-67. Epub 2007 Jan 22.
- Lukanova A, Lundin E, Zeleniuch-Jacquotte A, Muti P, Mure A, Rinaldi S, Dossus L, Micheli A, Arslan A, Lenner P, Shore RE, Krogh V, Koenig KL, Riboli E,

- Berrino F, Hallmans G, Stattin P, Toniolo P, Kaaks R. Body mass index, circulating levels of sex steroid hormones, IGF-I and IGF-binding protein-3: a cross-sectional study in healthy women. *Eur J Endocrinol*. 2004;150:161–171.
- Maki PM. Verbal memory and menopause. *Maturitas*. 2015;82(3):288-90.
- Malabanan AO, Rosen HN, Vokes TJ, Deal CL, Alele JD, Olenginski TP, Schousboe JT., Indications of DXA in women younger than 65 yr and men younger than 70 yr: the 2013 Official Positions., *J Clin Densitom*. 2013 Oct-Dec;16(4):467-71. doi: 10.1016/j.jocd.2013.08.002. Epub 2013 Sep 20.
- Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3313–3318.
- Manhem K, Ahlm H, Milson I, Svensson A. Transdermal oestrogen reduces daytime BP in hypertensive women. *J Hum Hypertens*. 1998;12:323–327.
- Mansego ML, Redon J, Marin R, González-Albert V, Martin-Escudero JC, Fabia MJ, Martinez F, Chaves FJ. Renin polymorphisms and haplotypes are associated with BP levels and hypertension risk in postmenopausal women. *J Hypertension*. 2008;26:230–237.
- Matthews KA, Crawford SL, Chae CU, Everson-Rose SA, Sowers MF, Sternfeld B, Sutton-Tyrrell K., Are changes in cardiovascular disease risk factors in midlife women due to chronological aging or to the menopausal transition?, *J Am Coll Cardiol*. 2009 Dec 15;54(25):2366-73. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.009.
- Matthews KA, Kuller LH, Sutton-Tyrrell K, Chang YF., Changes in cardiovascular risk factors during the perimenopause and postmenopause and carotid artery atherosclerosis in healthy women., *Stroke*. 2001 May;32(5):1104-11.

- Matthews KA, Meilahn E, Kuller LH, Kelsey SF, Caggiula AW, Wing RR.,
Menopause and risk factors for coronary heart disease, *N Engl J Med.* 1989 Sep
7;321(10):641-6.
- McQueen MJ, Lonn E, Gerstein HC, Bosch J, Yusuf S. The HOPE (Heart Outcomes
Prevention Evaluation) study and its consequences. *Scand J Clin Lab Invest
Suppl.* 2005;240:143–156.
- Mendelsohn ME, Karas RH., The protective effects of estrogen on the cardiovascular
system., *N Engl J Med.* 1999 Jun 10;340(23):1801-11.
- Miae Jang, Yeonji Lee, Jiho Choi, Beomseok Kim, Jayeon Kang, Yongchae Kim,
Sewook Cho, Association between parity and blood pressure in Korean women:
Korean national health and nutrition examination survey, 2010 – 2012, *KJFM*
2015; 36:341-348
- Mortensen KH, Hansen KW, Erlandsen M, Christiansen JS, Gravholt CH.
Ambulatory arterial stiffness index in Turner syndrome: the impact of sex
hormone therapy. *Horm Res.* 2009;72:184–189.
- Mortensen LH, Pawloski CM, Kanagy NL, Fink GD. Chronic hypertension produced
by infusion of endothelin in rats. *Hypertension.* 1990;15:729–733.
- Mozos I., D. Stoian, C.T. Luca, Crosstalk between vitamins A, B12, D, K, C, and E
status and arterial stiffness, *Dis. Mark.* 8784971 (10) (2017) 12.
- Muiesan ML, Salvetti M, Rosei CA, et al. Gender Differences in Antihypertensive
Treatment: Myths or Legends? *High Blood Press Cardiovasc Prev.*
2016;23(2):105-113.
- Nambi V, Chambless L, He M, Folsom AR, Mosley T, Boerwinkle E, Ballantyne
CM., Common carotid artery intima-media thickness is as good as carotid intima-
media thickness of all carotid artery segments in improving prediction of

coronary heart disease risk in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study, *Eur Heart J*. 2012 Jan;33(2):183-90. doi: 10.1093/eurheartj/ehr192. Epub 2011 Jun 11.

National Center for Health and Statistics Health, United States, 2010, with special feature on death and dying. Hyattsville MD: Data Tables; 2011. p. 67. This publication contains the most recent national statistics and data on cardiovascular disease and obesity and thus is an excellent resource.

Nelson HD, Haney E, Humphrey L, Miller J, Nedrow A, Nicolaidis C, Vesco K, Walker M, Bougatsos C, Nygren P., Management of menopause-related symptoms., *Evid Rep Technol Assess (Summ)*. 2005 Mar;(120):1-6.

Ness RB, Kramer RA, Flegal KM. Gravidity, blood pressure, and hypertension among white women in the Second National Health and Nutrition Examination Survey. *Epidemiology* 1993; 4:303–309.

Nickenig G, Bäumer AT, Grohè C, Kahlert S, Strehlow K, Rosenkranz S, Stäblein A, Beckers F, Smits JF, Daemen MJ, Vetter H, Böhm M. Estrogen modulates AT1 receptor gene expression in vitro and in vivo. *Circ*. 1998;97:2197–2201.

Nickenig G, Bäumer AT, Grohè C, Kahlert S, Strehlow K, Rosenkranz S, Stäblein A, Beckers F, Smits JF, Daemen MJ, Vetter H, Böhm M. Estrogen modulates AT1 receptor gene expression in vitro and in vivo. *Circ*. 1998;97:2197–2201.

Office of the Surgeon General (US)., Bone Health and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General., Rockville (MD): Office of the Surgeon General (US); 2004. Reports of the Surgeon General.

Oh GC, Kang KS, Park CS, Sung HK, Ha KH, Kim HC, Park S, Ihm SH, Lee HY, Metabolic Syndrome, not menopause, is a risk factor for hypertension in perimenopausal women, *Clin Hypertens* 2018 15; 24:14

- Olszanecka A, Pośnik-Urbańska A, Kawecka-Jaszcz K, Czarnecka D, Fedak D. Adipocytokines and BP, lipids and glucose metabolism in hypertensive perimenopausal women. *Kardiolo Pol.* 2010;68:753–760.
- Ong KL, Tso AWK, Lam KS, Cheung BM. Gender differences in BP control and cardiovascular risk factors in Americans with diagnosed hypertension. *Hypertension.* 2008;51:1142–1148.
- Orsini A, Grossi D, Capitani E, Laiacona M, Papagno C, Vallar G. Verbal and spatial immediate memory span: normative data from 1355 adults and 1112 children. *Ital J Neurol Sci.* 1987;8(6):539-48.
- Ouyang P, Vaidya D, Dobs A, Golden SH, Szklo M, Heckbert SR, Kopp P, Gapstur SM., Sex hormone levels and subclinical atherosclerosis in postmenopausal women: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis., *Atherosclerosis.* 2009 May;204(1):255-61. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.08.037. Epub 2008 Sep 6.
- Parish SJ, Nappi RE, Krychman ML, Kellogg-Spadt S, Simon JA, Goldstein JA, Kingsberg SA., Impact of vulvovaginal health on postmenopausal women: a review of surveys on symptoms of vulvovaginal atrophy., *Int J Womens Health.* 2013 Jul 29;5:437-47. doi: 10.2147/IJWH.S44579. Print 2013.
- Pavlou DI, Paschou SA, Anagnostis P, et al. Hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus: Targets and management. *Maturitas.* 2018; 112:71-77.
- Pechanova O, Simko F. Chronic antioxidant therapy fails to ameliorate hypertension: potential mechanisms behind. *J Hypertension Suppl.* 2009;27:S32–S36.
- Pelzer T, de Jager T, Muck J, Stimpel M, Neyses L. Oestrogen action on the myocardium in vivo: specific and permissive for angiotensin-converting enzyme inhibition. *J Hypertens.* 2002;20:1001–1006.

- Pérez-López FR, Chedraui P, Gilbert JJ, Pérez-Roncero G. Cardiovascular risk in menopausal women and prevalent related co-morbid conditions: facing the post-Women's Health Initiative era. *Fertil Steril*. 2009;92:1171–1186.
- Plantinga Y, Dogan S, Grobbee DE, Bots ML., Carotid intima-media thickness measurement in cardiovascular screening programmes, *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009 Dec;16(6):639-44. doi: 10.1097/HJR.0b013e3283312ece.
- Polderman KH, Stehouwer CD, van Kamp GJ, Dekker GA, Verheugt FW, Gooren LJ. Influence of sex hormones on plasma endothelin levels. *Ann Intern Med*. 1993;118:429–432.
- Pompili A, Arnone B, Gasbarri A. Estrogens and memory in physiological and neuropathological conditions. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(9):1379-96.
- Portman DJ, Gass ML; Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel., Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society., *Menopause*. 2014 Oct;21(10):1063-8. doi: 10.1097/GME.0000000000000329.
- Prelevic GM, Kwong P, Byrne DJ, Jagroop IA, Ginsburg J, Mikhailidis DP. A cross-sectional study of the effect of hormone replacement therapy on cardiovascular disease risk profile in healthy postmenopausal women. *Fertil Steril*. 2002;77:945–951.
- Quinkler M, Bumke-Vogt C, Meyer B, Bähr V, Oelkers W, Diederich S. The human kidney is a progesterone-metabolizing and androgen-producing organ. *J Clin Endocrin Metab*. 2003;88:2803–2809.

- Rapkin AJ., Vasomotor symptoms in menopause: physiologic condition and central nervous system approaches to treatment., *Am J Obstet Gynecol.* 2007 Feb;196(2):97-106.
- Reckelhoff JF, Romero JC. Role of oxidative stress in angiotensin-induced hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2003;284:R893–R912.
- Rentz DM, Weiss BK, Jacobs EG, Cherkerzian S, Klibanski A, Remington A, et al. Sex differences in episodic memory in early midlife: impact of reproductive aging. *Menopause.* 2017;24(4):400-8.
- RHB B. Brief visuospatial memory test - revised: Professional Manual. 1997.
- Romero JC, Reckelhoff JF. Role of angiotensin and oxidative stress in essential hypertension. *Hypertension.* 1999;34:943–949.
- Rosario ER, Carroll J, Pike CJ. Testosterone regulation of Alzheimer-like neuropathology in male 3xTg-AD mice involves both estrogen and androgen pathways. *Brain Res.* 2010;4:281-90.
- Rossi R, Nuzzo A, Origliani G, Modena MG. Metabolic syndrome affects cardiovascular risk profile and response to treatment in hypertensive postmenopausal women. *Hypertension.* 2008;52:865–872.
- Rossi R, Nuzzo A, Origliani G, Modena MG. Prognostic role of flow-mediated dilation and cardiac risk factors in post-menopausal women. *J Am Coll Card.* 2008;51:997–1002.
- Routledge FS, McFetridge-Durdle JA, Dean CR. Stress, menopausal status and nocturnal BP dipping patterns among hypertensive women. *Can J Cardiol.* 2009;25:e157–e163.
- Runte K.E., S.P. Bell, D.E. Selby, T.N. Haussler, T. Ashikaga, M.M. LeWinter, B.M. Palmer, M. Meyer, Relaxation and the role of calcium in isolated contracting

- myocardium from patients with hypertensive heart disease and heart failure with preserved ejection fraction, *Circ. Heart Fail.* 10 (8) (2017) 004311.
- Ryan J, Stanczyk FZ, Dennerstein L, Mack WJ, Clark MS, Szoeki C, et al. Executive functions in recently postmenopausal women: absence of strong association with serum gonadal steroids. *Brain Res.* 2011;16:199-205.
- Ryan J, Stanczyk FZ, Dennerstein L, Mack WJ, Clark MS, Szoeki C, et al. Hormone levels and cognitive function in postmenopausal midlife women. *Neurobiol Aging.* 2012;33(7):1138-47.
- Santoro N., The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN), *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2011 Sep;38(3):xvii-xix. doi: 10.1016/j.ogc.2011.07.002.
- Sasser JM, Pollock JS, Pollock DM. Renal endothelin in chronic angiotensin II hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2002;283:R243–R248.
- Schunkert H, Danser AH, Hense HW, Derkx FH, Kurzinger S, Riegger GA. Effects of estrogen replacement therapy on the renin-angiotensin system in postmenopausal women. *Circ.* 1997;95:39–45.
- Schunkert H, Danser AH, Hense HW, Derkx FH, Kürzinger S, Riegger GA. Effects of estrogen replacement therapy on the renin-angiotensin system in postmenopausal women. *Circ.* 1997;95:39–45.
- Schwartz BS, Glass TA, Bolla KI, Stewart WF, Glass G, Rasmussen M, et al. Disparities in cognitive functioning by race/ethnicity in the Baltimore Memory Study. *Environ Health Perspect.* 2004;112(3):314-20.
- Scott E, Zhang QG, Wang R, Vadlamudi R, Brann D. Estrogen neuroprotection and the critical period hypothesis. *Front Neuroendocrinol.* 2012;33(1):85-104.

- Seely EW, Walsh BW, Gerhard MD, Williams GH. Estradiol with or without progesterone and ambulatory BP in postmenopausal women. *Hypertension*. 1999;33:1190–1194.
- Shaw LJ, Bairey Merz CN, Azziz R, Stanczyk FZ, Sopko G, Braunstein GD, Kelsey SF, Kip KE, Cooper-Dehoff RM, Johnson BD, Vaccarino V, Reis SE, Bittner V, Hodgson TK, Rogers W, Pepine CJ. Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from NIH-NHLBI Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:1276–1284.
- Shek EW, Brands MW, Hall JE. Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension*. 1998;31:409–414.
- Sirola J, Kröger H, Honkanen R, Jurvelin JS, Sandini L, Tuppurainen MT, Saarikoski S; OSTPRE Study Group., Factors affecting bone loss around menopause in women without HRT: a prospective study., *Maturitas*. 2003 Jul 25;45(3):159-67.
- Sjoberg L, Kaaja R, Tuomilehto J. Epidemiology of postmenopausal hypertension. *Int J Clin Pract Suppl*. 2004;139:4–12.
- Sleight A. Coping with cancer-related cognitive dysfunction: a scoping review of the literature. *Disabil Rehabil*. 2016;38(4):400-8.
- Soares CN., Depression in peri- and postmenopausal women: prevalence, pathophysiology and pharmacological management., *Drugs Aging*. 2013 Sep;30(9):677-85. doi: 10.1007/s40266-013-0100-1.
- Soleman RS, Kreukels BP, Veltman DJ, Cohen-Kettenis PT, Hompes PG, Drent ML, et al. Does polycystic ovary syndrome affect cognition? A functional magnetic resonance imaging study exploring working memory. *Fertil Steril*. 2016;105(5):1314-21.

- Staessen J, Bulpitt CJ, Fagard R, et al. The influence of menopause on blood pressure. *J Hum Hypertens*. 1989;3(6):427-433.
- Stanworth RD, Jones TH. Testosterone in obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Front Horm Res*. 2009;37:74–90.
- Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al; American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(2):93- 111; quiz 189-190.
- Stein JH, Korcarz CE, Post WS, Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: summary and discussion of the American Society of Echocardiography consensus statement, *Prev Cardiol*. 2009 Winter;12(1):34-8.
- Steiner M, Dunn E, Born L. Hormones and mood: from menarche to menopause and beyond. *J Affect Disord*. 2003;74:67–83.
- Stolarz K, Staessen JA, O'Brien ET. Night-time BP: dipping into the future? *J Hypertension*. 2002;21:2131–2133.
- Sung KC, Lim S, Rosenson RS. Hyperinsulinemia and homeostasis model assessment of insulin resistance as predictors of hypertension: a 5-year follow-up study of Korean sample. *Am J Hypertens*. 2011;24(9):1041-1045.
- Taddei S, Virdis A, Ghiadooni L, Mattei P, Sudano I, Bernini G, Salvetti A. Menopause is associated with endothelial dysfunction in women. *Hypertension*. 1996;28:576–582.
- Taddei S. BP through aging and menopause. *Climacteric*. 2009;12(Suppl 1):36–40

- Teede HJ, Lombard C, Deeks AA., Obesity, metabolic complications and the menopause: an opportunity for prevention, *Climacteric*. 2010 Jun;13(3):203-9. doi: 10.3109/13697130903296909.
- The ARIC investigators, The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: design and objectives. The ARIC investigators, *Am J Epidemiol*. 1989 Apr;129(4):687-702.
- Thompson B., D.A. Towler, Arterial calcification and bone physiology: role of the bone-vascular axis, *Nat. Rev. Endocrinol*. 8 (9) (2012) 529–543.
- Toth PP., Subclinical atherosclerosis: what it is, what it means and what we can do about it., *Int J Clin Pract*. 2008 Aug;62(8):1246-54. doi: 10.1111/j.1742-1241.2008.01804.x. Epub 2008 Jun 28.
- Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, Csiba L, Desvarieux M, Ebrahim S, Fatar M, Hernandez Hernandez R, Jaff M, Kownator S, Prati P, Rundek T, Sitzler M, Schminke U, Tardif JC, Taylor A, Vicaute E, Woo KS, Zannad F, Zureik M., Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006, *Cerebrovasc Dis*. 2007;23(1):75-80. Epub 2006 Nov 14.
- Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23(1):75-80.

- Triantafyllou N, Armeni E, Christidi F, Rizos D, Kaparos G, Palaologou A, et al. The intensity of menopausal symptoms is associated with episodic memory in postmenopausal women. *Climacteric*. 2016;19(4):393-9.
- Tunstall-Pedoe H., Myth and paradox of coronary risk and the menopause., *Lancet*. 1998 May 9;351(9113):1425-7.
- Tunstall-Pedoe H., S.A.E. Peters, M. Woodward, A.D. Struthers, J.J.F. Belch, Twenty-year predictors of peripheral arterial disease compared with coronary heart disease in the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC), *J. Am. Heart Assoc.: Cardiovasc. Cerebrovasc. Dis.* 6 (9) (2017) e005967.
- US Census Bureau. The 2012 Statistical Abstract: The National Data Book. <http://www.census.gov/compendia/statab/cats/population.html>.
- van Kesteren PJ, Kooistra T, Lansink M, van Kamp JG, Asscheman H, Gooren LJ, Emeis JJ, Vischer UM, Stehouwer CD. The effects of sex steroids on plasma levels of marker proteins of endothelial cell functioning. *Thromb Haemost.* 1998;79:1029–1033.
- Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Guerrieri M, Gatteschi C, Zampi I, Santucci A, Ambulatory BP. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension*. 1994;24:793–801.
- Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C., Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis., *J Am Coll Cardiol*. 2010 Mar 30;55(13):1318-27. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.061.
- Wassmann K, Ghiassi A, Wassmann S, Böhm M, Nickenig G. AT1 Receptor antagonism improves endothelial dysfunction in postmenopausal women. *Maturitas*. 2006;53(2):176–183.

- Weber MT, Rubin LH, Maki PM. Cognition in perimenopause: the effect of transition stage. *Menopause*. 2013;20(5):511-7.
- Weiner CP, Lizasoain I, Baylis SA, Knowles RG, Charles IG, Moncada S. Induction of calcium-dependent nitric oxide synthases by sex hormones. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994;91:5212–5216.
- Wellons M, Ouyang P, Schreiner PJ, Herrington DM, Vaidya D., Early menopause predicts future coronary heart disease and stroke: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, *Menopause*. 2012 Oct;19(10):1081-7.
- Wiinberg N, Høegholm A, Christensen HR, Bang LE, Mikkelsen KL, Nielsen PE, Svendsen TL, Kampmann JP, Madsen NH, Bentzon MW. 24-h ambulatory BP in 352 normal Danish subjects, related to age and gender. *Am J Hypertension*. 1995;8:978–986.
- Wildman RP, McGinn AP, Lin J, Wang D, Muntner P, Cohen HW, Reynolds K, Fonseca V, Sowers MR. Cardiovascular disease risk of abdominal obesity vs metabolic abnormalities. *Obesity (Silver Spring)* 2011;19:853–860.
- Wilkins FC, Jr, Alberola A, Mizelle HL, Opgenorth TJ, Granger JP. Systemic hemodynamics and renal function during long-term pathophysiological increases in circulating endothelin. *Am J Physiol*. 1995;268:R375–R381.
- Wolf OT, Kirschbaum C. Endogenous estradiol and testosterone levels are associated with cognitive performance in older women and men. *Horm Behav*. 2002;41(3):259-66.
- Wyatt AW, Steinert JR, Mann GE. Modulation of the L-arginine/nitric oxide signaling pathway in vascular endothelial cells. *Biochem Soc Symp*. 2004;71:143–156.

- Xin J, Zhang J, Gao Y, Xiong L. Association of estrogen receptor beta gene polymorphisms with vascular dementia in women. *Neurol Sci.* 2012;33(5):1029-35.
- Xun P, Wu Y, He Q, et al. Fasting insulin concentrations and incidence of hypertension, stroke, and coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr.* 2013;98(6):1543-1554.
- Yanes L, Romero D, Iliescu R, Cucchiarelli VE, Fortepiani LA, Santacruz F, Bell W, Zhang H, Reckelhoff JF. Systemic arterial pressure response to two weeks of Tempol therapy in SHR: involvement of NO the RAS oxidative stress. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005;288:R229–R233.
- Yanes L, Romero D, Iliescu R, Cucchiarelli VE, Fortepiani LA, Santacruz F, Bell W, Zhang H, Reckelhoff JF. Systemic arterial pressure response to two weeks of Tempol therapy in SHR: involvement of NO, the RAS oxidative stress. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005;288:R229–R233.
- Yanes LL, Romero DG, Cucchiarelli VE, Fortepiani LA, Gomez-Sanchez CE, Santacruz F, Reckelhoff JF. Role of endothelin in mediating postmenopausal hypertension in a rat model. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005;288:R229–R333.
- Yanes LL, Romero DG, Iliescu R, Zhang H, Davis D, Reckelhoff JF. Postmenopausal hypertension: role of the renin-angiotensin system. *Hypertension.* 2010;56(3):359–363.
- Zambrana RE, López L, Dinwiddie GY, et al. Prevalence and incident prehypertension and hypertension in postmenopausal Hispanic women: results from the Women's Health Initiative. *Am J Hypertens.* 2014;27(3):372-381.

Zanchetti A, Facchetti R, Cesana GC, et al; SIMONA participants. Menopause-related blood pressure increase and its relationship to age and body mass index: the SIMONA epidemiological study. *J Hypertens*. 2005;23(12):2269-22 .

Zhou Y, Zhou X, Guo X, et al. Prevalence and risk factors of hypertension among preand post-menopausal women: a cross-sectional study in a rural area of northeast China. *Maturitas*. 2015;80(3):282-287.