



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ  
Β' ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ & ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ - ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**  
**ΤΟΜΕΑΣ ΥΓΕΙΑΣ ΜΗΤΕΡΑΣ-ΠΑΙΔΙΟΥ**  
**Β' ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**  
**ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ Κ. ΚΡΕΑΤΣΑΣ**

**ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΣΕ**  
**ΥΓΙΕΙΣ ΜΕΤΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΕΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΚΑΙ**  
**ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ.**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**Παπαδημητρίου Ι. Δήμητρα, MD**

**Ιατρός**

**Αθήνα 2014**



## Ιστορικό διδακτορικής διατριβής

---

Η παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε στο ΤΜΗΜΑ ΚΛΙΜΑΚΤΗΡΙΟΥ ΚΑΙ ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗΣ της Β' ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ της ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ στο ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ.

### Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

**Λαμπρινουδάκη Ειρήνη**, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας (Επιβλέπουσα Καθηγήτρια)

**Παπαδιάς Κωνσταντίνος**, Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας.

**Πανουλής Κωνσταντίνος**, Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας.

Ημερομηνία αίτησης: 26.09.2007

Ημερομηνία Ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 14.11.2007

Ημερομηνία Ορισμού Θέματος: 20.02.2008

Ημερομηνία Κατάθεσης 1<sup>ης</sup> Προόδου: 27.02.2009

Ημερομηνία Κατάθεσης 2<sup>ης</sup> Προόδου: 17.2.2010

Ημερομηνία Κατάθεσης 3<sup>ης</sup> Προόδου: 20.2.2011

### **MTHFR C677T polymorphism modifies the effect of HRT on metabolic parameters in postmenopausal women.**

Lambrinouadaki I, Papadimitriou D, Kaparos G, Rizos D, Panoulis C, Deligeoroglou E, Alexandrou A, Augoulea A, Apostolakis M, Creatsa M, Kouskouni E.

2nd Department of Obstetrics and Gynecology, University of Athens, Aretaieio Hospital, Athens.

**Climacteric. 2013 Oct;16(5):568-75.**

**PMID:23145891**

#### **Abstract**

**OBJECTIVE:** To assess the interaction of the MTHFR C677T polymorphism with changes in lipid and glucose metabolism effected by oral hormone replacement therapy (HRT) in postmenopausal women.

**METHODS:** In this open-label, prospective, interventional study parameters of lipid and glucose metabolism, as well as homocysteine, were assessed in 97 postmenopausal women at baseline and 1 year after the initiation of HRT. Participants were stratified into three subgroups, according to the MTHFR C677T polymorphism (wild-type: CC genotype; heterozygous: CT genotype; homozygous for the mutant variable: TT genotype).

**RESULTS:** The TT genotype was associated with an elevation of total and low density lipoprotein (LDL) cholesterol, while CT and CC genotypes were associated with a reduction of total cholesterol and LDL cholesterol after 1 year of HRT ( $p = 0.032$  for total cholesterol and  $p = 0.002$  for LDL cholesterol). Women with the TT genotype had higher glucose levels in contrast to women with the CC genotype who had lower glucose levels after 1 year of HRT ( $p = 0.011$ ). Additionally, CC carriers under HRT had a significant elevation of apolipoprotein A1 levels ( $p = 0.018$ ), contrarily to CT and TT genotypes.

CONCLUSION: While HRT was associated with favorable changes in lipid and metabolic parameters in carriers of the CC genotype, this effect was not evident in carriers of the T allele. The MTHFR C677T polymorphism may modify the effect of HRT on lipid and metabolic parameters in postmenopausal women.

## Ο όρκος του Ιπποκράτη

---

Ὅμνυμι Ἀπόλλωνα ἰητρὸν, καὶ Ἀσκληπιὸν, καὶ Ὑγίαν, καὶ Πανάκειαν, καὶ θεοὺς πάντας τε καὶ πάσας, ἴστορας ποιεύμενος, ἐπιτελέα ποιήσῃν κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν ὄρκον τόνδε καὶ ξυγγραφὴν τήνδε. Ἠγήσασθαι μὲν τὸν διδάξαντά με τὴν τέχνην ταύτην ἴσα γενέτησιν ἐμοῖσι, καὶ βίου κοινώσασθαι, καὶ χρεῶν χρηρίζοντι μετάδοσιν ποιήσασθαι, καὶ γένος τὸ ἐξ αὐτέου ἀδελφοῖς ἴσον ἐπικρινέειν ἄρῃεσι, καὶ διδάξειν τὴν τέχνην ταύτην, ἣν χρηρίζωσι μανθάνειν, ἄνευ μισθοῦ καὶ ξυγγραφῆς, παραγγελίης τε καὶ ἀκροήσιος καὶ τῆς λοιπῆς ἀπάσης μαθήσιος μετάδοσιν ποιήσασθαι υἱοῖσί τε ἐμοῖσι, καὶ τοῖσι τοῦ ἐμὲ διδάξαντος, καὶ μαθηταῖσι συγγεγραμμένοισί τε καὶ ὠρκισμένοις νόμῳ ἰητρικῷ, ἄλλῳ δὲ οὐδενί. Διαιτήμασί τε χρήσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν, ἐπὶ δηλήσει δὲ καὶ ἀδικίῃ εἴρξειν. Οὐ δώσω δὲ οὐδὲ φάρμακον οὐδενὶ αἰτηθεὶς θανάσιμον, οὐδὲ ὑψηγήσομαι ξυμβουλίην τοιήνδε. Ὅμοίως δὲ οὐδὲ γυναικὶ πεσσὸν φθόριον δώσω. Ἀγνῶς δὲ καὶ ὀσίως διατηρήσω βίον τὸν ἐμὸν καὶ τέχνην τὴν ἐμὴν. Οὐ τεμέω δὲ οὐδὲ μὴν λιθιῶντας, ἐκχωρήσω δὲ ἐργάτησιν ἀνδράσι πρήξιος τῆσδε. Ἐς οἰκίας δὲ ὀκόσας ἂν ἐσίω, ἐσελεύσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων, ἐκτὸς ἐὼν πάσης ἀδικίης ἐκουσίης καὶ φθορίας, τῆς τε ἄλλης καὶ ἀφροδισίων ἔργων ἐπὶ τε γυναικείων σωμάτων καὶ ἀνδρῶν, ἐλευθέρων τε καὶ δούλων. Ἄ δ' ἂν ἐν θεραπείῃ ἢ ἴδω, ἢ ἀκούσω, ἢ καὶ ἄνευ θεραπείης κατὰ βίον ἀνθρώπων, ἃ μὴ χρή ποτε ἐκλαλέεσθαι ἔξω, σιγήσομαι, ἄρῃετα ἠγεύμενος εἶναι τὰ τοιαῦτα. Ὅρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελέα ποιέοντι, καὶ μὴ ξυγγέοντι, εἴη ἐπαύρασθαι καὶ βίου καὶ τέχνης δοξαζομένῳ παρὰ πᾶσιν ἀνθρώποις ἐς τὸν αἰεὶ χρόνον. παραβαίνοντι δὲ καὶ ἐπιορκοῦντι, τάναντία τουτέων.



## Νεολληνική μετάφραση

Ορκίζομαι στον Απόλλωνα τον ιατρό και στον Ασκληπιό και στην Υγεία και στην Πανάκεια και σ' όλους τους θεούς και τις θεές, που βάζω μάρτυρες, ότι θα εκπληρώσω τον όρκο μου αυτό και το συμβόλαιο αυτό, σύμφωνα με τη δύναμη μου και την κρίση μου.

Ότι θα θεωρώ εκείνον που μου δίδαξε την τέχνη αυτή ίσο με τους γονείς μου, και θα τον κάνω κοινωνικό του βίου μου, και θα του προσφέρω από τα δικά μου ό,τι χρειάζεται. Τους απογόνους του θα θεωρώ ως αδελφούς μου και θα τους διδάξω την τέχνη αυτή, αν επιθυμούν να μάθουν, χωρίς μισθό και χωρίς συμφωνία.

Ότι θα μεταδώσω τους επαγγελματικούς κανόνες, τα θεωρητικά μαθήματα και τις υπόλοιπες κάθε είδους ασκήσεις στους γιους μου, στους γιους του διδασκάλου μου, και σε μαθητές που έχουν συνδεθεί μαζί μου με όρκο και συμβόλαιο, κατά τη συνήθεια των ιατρών, και σε κανένα άλλο. Θα χρησιμοποιήσω τη θεραπευτική δίαιτα μόνο για ωφέλεια των αρρώστων, όσο εξαρτάται από τη δύναμη και την κρίση μου, και (υπόσχομαι ότι) θα τους παραφυλάξω από κάθε βλάβη και αδικία.

Δεν θα χορηγήσω θανατηφόρο φάρμακο σε κανένα, όσο και αν παρακληθώ, ούτε θα υποδείξω τέτοια συμβουλή. Επίσης δεν θα δώσω σε γυναίκα φάρμακο για να αποβάλλει. Αγνή και καθαρή θα διατηρήσω τη ζωή μου και την τέχνη μου.

Δεν θα χειρουργήσω οπωσδήποτε αυτούς που πάσχουν από πέτρα, αλλά θα αφήσω την πράξη αυτή στους εξασκημένους. Σε όσα σπίτια προσκαλούμαι, θα μπαίνω για το καλό των αρρώστων, κρατώντας τον εαυτό μου μακριά από κάθε θεληματική αδικία ή διαφθορά και προ πάντων μακριά από κάθε αφροδισιακή πράξη σε σώματα γυναικών και ανδρών, ελευθέρων ή δούλων.

Όσα δε κατά τη διάρκεια της θεραπείας θα δω ή θα ακούσω, ή και πέρα από τις ασχολίες μου, στην καθημερινή ζωή, όσα δεν πρέπει ποτέ να κοινολογούνται στους έξω, θα τα αποσιωπώ, θεωρώντας ότι αυτά είναι ιερά μυστικά. Όσο λοιπόν θα τηρώ τον όρκο μου αυτό και δεν θα τον παραβιάζω, είτε να πετυχαίνω στη ζωή και στην τέχνη μου, έχοντας καλό όνομα ανάμεσα στους ανθρώπους. Εάν όμως τον παραβώ και γίνω επίορκος, να πάθω τα αντίθετα.



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

## Ευχαριστίες

---

Η εκπόνηση της παρούσας διδακτορικής διατριβής θα ήταν αδύνατη χωρίς την συμβολή προσώπων που διαδραμάτισαν σημαντικό ρόλο στην μέχρι σήμερα πορεία μου.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Καθηγητή Γ. Κ. Κρεατσά για την εμπιστοσύνη και τη δυνατότητα που μου προσέφερε να διατελέσω υποψήφια διδάκτωρ και επιστημονικός συνεργάτης στο Τμήμα Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης της Β΄ Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του Αρεταιείου Νοσοκομείου.

Ιδιαίτερη ευγνωμοσύνη αισθάνομαι για την Επιβλέπουσα Καθηγήτρια της διδακτορικής μου διατριβής, την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας Ε.Λαμπρινουδάκη. Την ευχαριστώ ολόψυχα για την εμπιστοσύνη της και την τιμητική επιλογή μου ως επιστημονικό συνεργάτη του Τμήματος Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης. Το αμέριστο ενδιαφέρον, η επιμονή και η καθοδήγηση της κατά τη διάρκεια της έρευνας μου οδήγησαν σε μία άψογη συνεργασία που υπήρξε καθοριστική για την ολοκλήρωση της προσπάθειάς μου.

Ευχαριστώ θερμά τον Επίκουρο Καθηγητή Μαιευτικής και Γυναικολογίας Κ.Πανουλή που με στήριξε και με καθοδήγησε με συνέπεια κατά την εκπόνηση της διατριβής μου.

Θερμές ευχαριστίες οφείλω στον Καθηγητή Μαιευτικής και Γυναικολογίας Κ. Παπαδιά η συμβολή του οποίου ήταν σημαντική για την ολοκλήρωση της προσπάθειας μου.

Ιδιαίτερα ευχαριστώ τον Καθηγητή Γ. Χριστοδουλάκο για την εμπιστοσύνη και τις πολύτιμες συμβουλές του.

Η παρούσα έρευνα δεν θα μπορούσε να ολοκληρωθεί χωρίς την καίρια συμβολή του Επίκουρου Καθηγητή Μικροβιολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών Γ. Καπαρού τον οποίο ευχαριστώ ιδιαίτερα για την συνεργασία μας κατά την τέλεση του γονιδιακού ελέγχου και για την στήριξή του.

Πολύτιμη κρίνεται η συμβολή της Αναπληρώτριας Καθηγήτριας Βιοπαθολογίας Ε. Κουσκούνη και του Αναπληρωτή Καθηγητή Κλινικής Χημείας Δ. Ρίζου στην διενέργεια των απαραίτητων εργαστηριακών μετρήσεων για την ολοκλήρωση της παρούσας ερευνητικής προσπάθειας.

Ευχαριστώ τους συνεργάτες του Τμήματος Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης, καθώς και τις γυναίκες που έλαβαν μέρος στην παρούσα μελέτη.

Η διδακτορική μου διατριβή, καθώς και η μέχρι σήμερα Ιατρική μου πορεία, δεν θα ελάμβαναν χώρα χωρίς την συνεχή στήριξη της οικογένειας μου.

Ευχαριστώ ολόψυχα και ευγνωμονώ για την συμβολή, την επιμονή και την πίστη τους σε εμένα τον πατέρα μου *Ιωάννη*, την μητέρα μου *Αγγελική*, τον αδερφό μου *Παναγιώτη* και τον αρραβωνιαστικό μου *Ιωάννη*.

Η υποψήφια διδάκτωρ

Παπαδημητρίου Ι. Δήμητρα

ΑΘΗΝΑ 2014





ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

Στον πατέρα μου *Ιωάννη*,  
στη μητέρα μου *Αγγελική*,  
στον αδερφό μου *Παναγιώτη*.

Στον αρραβωνιαστικό μου *Ιωάννη*.

## Περιεχόμενα

---

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ.....	12
A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	16
ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	17
1. ΟΡΙΣΜΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ .....	19
2. ΕΠΠΤΩΣΗ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ .....	22
3. ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ – ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΣΥΝΙΣΤΩΣΑ .....	24
4. ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ C677T ΤΗΣ ΜΕΘΥΛΕΝΟΤΕΤΡΑΪΔΡΟ-ΦΥΛΛΙΚΗΣ ΡΕΔΟΥΚΤΑΣΗΣ (MTHFR) .....	27
5. ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ ΡΑΙ-1 4G/5G ΤΟΥ ΑΝΑΣΤΟΛΕΑ ΤΟΥ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΤΗ ΤΟΥ ΠΛΑΣΜΙΝΟΓΟΝΟΥ .....	30
6. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΑΙ ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΙΣ ΜΕΤΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΕΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ .....	34
B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....	44
ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	45
ΜΕΘΟΔΟΣ .....	45
1. ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ .....	45
2. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ .....	46
3. ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	46
4. ΓΟΝΙΔΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ .....	49
5. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	51
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ .....	51

ΜΕΛΕΤΗ ΥΠΟΟΜΑΔΩΝ.....	57
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	115
1. ΥΠΟΟΜΑΔΑ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΠΟΥ ΔΕΝ ΕΛΑΒΑΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	115
2. ΥΠΟΟΜΑΔΑ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΠΟΥ ΕΛΑΒΑΝ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ.....	116
3. ΥΠΟΟΜΑΔΑ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΠΟΥ ΕΛΑΒΑΝ ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗ ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ.....	134
4. ΥΠΟΟΜΑΔΑ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΠΟΥ ΕΛΑΒΑΝ ΤΙΒΟΛΟΝΗ.....	139
5. ΥΠΟΟΜΑΔΑ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΠΟΥ ΕΛΑΒΑΝ ΡΑΛΟΞΙΦΑΙΝΗ.....	144
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	153
ΙΣΧΥΣ ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	161
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	163
ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ.....	178

# ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

## ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Όνοματεπώνυμο: Παπαδημητρίου Δήμητρα (του Ιωάννη)  
Ημερομηνία Γέννησης: Απρίλιος 1, 1982  
Τόπος Γέννησης: Ξάνθη  
Τόπος Διαμονής : Αθήνα  
Διεύθυνση: Λουλουδιών 6, Γουδή, Ζωγράφου 15773.  
Τηλέφωνο: 210 7752728 , 6974835635  
E-mail: dpapdm@otenet.gr - dpapdm@gmail.com  
Γλώσσες: Αγγλικά (Cambridge Proficiency)

## ΠΡΟΠΤΥΧΙΑΚΕΣ ΣΠΟΥΔΕΣ

**2000 - 2006:** Φοιτήτρια Ιατρικής Σχολής Αθηνών μετά από επιτυχείς Εισαγωγικές Πανελλαδικές εξετάσεις.

**09.08.2006 :** Πτυχίο της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Βαθμός Πτυχίου: 7.9

**2006 :** Άδεια ασκήσεως Ιατρικού Επαγγέλματος (23824/24.08.06)

## ΙΑΤΡΙΚΗ ΠΡΟΫΠΗΡΕΣΙΑ

**06.2008 - 09.2009 :** Εκπλήρωση Υποχρεωτικής Υπηρεσίας Υπαίθρου ως Αγροτικός Ιατρός στο Κέντρο Υγείας Σαλαμίνας και Αναπληρώτρια Ιατρός πλοίων (Άγονο Αγροτικό Ιατρείο).

**30.9.2010 - 30.03.2010:** Ειδικευόμενη Παθολογίας στην Γ΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Νοσημάτων Θώρακος «Η ΣΩΤΗΡΙΑ»

**01.06.2012 - 07.08.12:** Ειδικευόμενη Καρδιολογίας στο Γ.Ν. ΞΑΝΘΗΣ.

**10.08.12 μέχρι σήμερα:** Ειδικευόμενη Καρδιολογίας στο Γ.Ν.Α. «Η ΕΛΠΙΣ»

## **ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΕΣ ΣΠΟΥΔΕΣ**

**06.2007-σήμερα :** Επιστημονικός Συνεργάτης του Ιατρείου Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης στη Β΄ Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική της Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών στο Αρεταίειο Νοσοκομείο.

**02.2008-σήμερα:** Υποψήφιος Διδάκτωρ της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών με θέμα Διδακτορικής Διατριβής: «ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΣΕ ΥΓΙΕΙΣ ΜΕΤΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΕΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΚΑΙ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ.»

## **ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ-ΣΥΓΓΡΑΦΙΚΟ ΕΡΓΟ**

### **ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ**

1. Lambrinoudaki I, Kararos G, Papadimitriou D, Sergentanis TN, Creatsa M, Alexandrou A, Logothetis E, Christodoulakos G, Kouskouni E. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism is associated with central adiposity and increased androgenicity in healthy postmenopausal women. *Eur J Endocrinol*. 2008 Sep; 159(3):233-41.
2. Lambrinoudaki I, Vlachou S, Galapi F, Papadimitriou D, Papadias K. Once-yearly zoledronic acid in the prevention of osteoporotic bone fractures in postmenopausal women. *Clin Interv Aging*. 2008;3(3):445-51.
3. Lambrinoudaki I, Papadimitriou D. Pathophysiology of bone loss in the female athlete. *Ann N Y Acad Sci*. 2010 Sep;1205:45-50.
4. Papadimitriou D, Lambrinoudaki I. Zoledronic Acid: Efficacy of Single-Dose 2-year Protection Against Postmenopausal Osteoporosis. *Clinical Medicine Reviews in Women's Health*. 2012; 2. Publication date: 20/04/2010.

5. Lambrinouadaki I, Papadimitriou D, Kaparos G, Rizos D, Panoulis C, Deligeoroglou E, Alexandrou A, Auguolea A, Apostolakis M, Creatsa M, Kouskouni E. MTHFR C677T polymorphism modifies the effect of HRT on metabolic parameters in postmenopausal women. *Climacteric*. 2013 Oct;16(5):568-75.

## **ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΤΗΝ ΔΙΑΔΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ:**

### **ΠΡΟΦΟΡΙΚΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ:**

1. Πολυμορφισμός του γονιδίου της MTHFR C677T και ανδρογόνα σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Γ. Καπαρός, Δ. Παπαδημητρίου, Σ.Βλάχου, Φ.Γκαλάπη, Α.Αλεξάνδρου, Ε.Λαμπρινουδάκη, Θ.Σεργεντάνης, Μ.Κρεατσά, Ε.Καλλίγερου, Λ. Αραβαντινός, Γ. Χριστοδουλάκος, Ε. Κουσκούνη, Δ. Μπότσης. 4<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης, Μέγαρο Μουσικής, Αθήνα, Απρίλιος 2008.
2. Serum androgens are increased in the presence of MTHFR ala222val polymorphism in healthy postmenopausal women. Papadimitriou D, Kaparos G, Rizos D, Armeni E, Christantoni E, Tsakonas E, Creatsa M, Alexandrou A, Christodoulakos G, Lambrinouadaki I. 14<sup>th</sup> World Congress of Gynecological Endocrinology. Firenze, Italy, 4-7 March 2010. Η συγκεκριμένη εργασία βραβεύτηκε στο διαγωνισμό 'Under 34 competition' ως ένα από τα 100 winning abstracts.]

### **ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ:**

1. MTHFR C677T polymorphism and serum androgens in healthy postmenopausal women. Dimitra Papadimitriou, Irene Lambrinouadaki, George Kaparos, Theodoros N Sergeantanis, Maria Creatsa, Andreas Alexandrou, Irene Kalligerou, George Christodoulakos, Evangelia Kouskouni. 12<sup>th</sup> World Congress on the Menopause, Madrid, Spain, May 2008.
2. MTHFR ala222val polymorphism associates with increased androgenicity in healthy Greek postmenopausal women. Dimitra Papadimitriou, Irene Lambrinouadaki, George Kaparos, Theodoros Sergetanis, Maria Creatsa, Andreas Alexandrou, Irene Kallirerou, George

Christodoulakos, Evangelia Kouskouni. XVI Meeting of Balkan Clinical Laboratory Federation and 7th Hellenic Congress of Clinical Chemistry, Athens, Greece, October 2008.

3. MTHFR C677T polymorphism is associated with increased androgenicity in healthy postmenopausal women. G. Kaparos, D. Papadimitriou, T. Sergetanis, M. Creatsa, A. Alexandrou, G. Christodoulakos, A. Augoulea, I. Lambrinouadaki. XIX FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics, Cape Town, South Africa, October 2009.

4. Androgenicity is enhanced in the presence of MTHFR ala222val polymorphism in healthy postmenopausal women. Papadimitriou D, Kaparos G, Rizos D, Armeni E, Creatsa M, Alexandrou A, Christodoulakos G, Lambrinouadaki I. 12<sup>th</sup> European Congress of Endocrinology. Prague, Czech Republic, 24-28 April 2010.

#### **ΜΕΛΟΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΕΤΑΙΡΕΙΩΝ**

1. Ελληνική Εταιρεία Μελέτης Κλιμακτηρίου – Εμμηνόπαυσης.
2. Μέλος της International Society of Gynecological Endocrinology.
3. Μέλος της Ελληνικής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης.
4. Μέλος European Society of Cardiology.

#### **ΒΡΑΒΕΙΑ-ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ**

Η εργασία: ‘Serum androgens are increased in the presence of MTHFR ala222val polymorphism in healthy postmenopausal. Papadimitriou D, Kaparos G, Rizos D, Armeni E, Christantoni E, Tsakonas E, Creatsa M, Alexandrou A, Christodoulakos G, Lambrinouadaki I.’ βραβεύτηκε στο διαγωνισμό ‘Under 34 competition’ του 14<sup>th</sup> World Congress of Gynecological Endocrinology (Firenze, Italy, 4-7 March 2010) ως μία από τις 100 καλύτερες (100 winning abstracts).



## **A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**



## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το μεταβολικό σύνδρομο αποτελεί ένα σύνολο από παράγοντες κινδύνου που προδιαθέτουν στην εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου, όπως στεφανιαία νόσος και καρδιακή ανεπάρκεια. Οι βασικές διαταραχές που το συναποτελούν είναι η παχυσαρκία, η δυσλιπιδαιμία, η υπεργλυκαιμία και η αρτηριακή υπέρταση. Θεωρείται ανεξάρτητος παράγων κινδύνου αθηρωμάτωσης των στεφανιαίων αγγείων,<sup>1</sup> ενώ έχει φανεί ότι σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο παρατηρείται υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας και διαταραγμένη συστολική και διαστολική λειτουργία της δεξιάς κοιλίας.<sup>2</sup> Σε μία μελέτη μη διαβητικών ασθενών που είχαν υποστεί οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση (NSTEMI, non-ST elevation myocardial infarction) η παρουσία μεταβολικού συνδρόμου συσχετίστηκε με επιδεινωμένη συστολική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας.<sup>3</sup> Επιπρόσθετα, η αρτηριακή σκληρία, όπως αυτή μετράται με την ταχύτητα μετάδοσης του σφυγμικού κύματος (brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV)), βρίσκεται αυξημένη σε ασθενείς με το σύνδρομο αυτό, φαινόμενο που επιτείνεται όσο περισσότεροι παράγοντες μεταβολικού συνδρόμου είναι παρόντες.<sup>4</sup>

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν κύρια αιτία θανάτου στις γυναίκες και η ανάγκη για την πρωτογενή τους πρόληψη είναι επιτακτική. Στα πρώτα δέκα έτη μετά την εμμηνόπαυση ο κίνδυνος για καρδιαγγειακή νόσο αυξάνει κατά 4 φορές.<sup>5</sup> Τα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο φέρουν διπλάσιο κίνδυνο για εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου τα επόμενα πέντε έως δέκα έτη της ζωής τους.<sup>6</sup> Είναι χαρακτηριστικό ότι το μεταβολικό σύνδρομο αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου που αυξάνει την πρόωμη και όψιμη θνητότητα μετά από επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης.<sup>7</sup> Ως υποκείμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί ενοχοποιούνται η αντίσταση στην ινσουλίνη και η κοιλιακή παχυσαρκία.<sup>8</sup> Η αντίσταση στην ινσουλίνη σε κάθε όργανο συμβάλλει διαφορετικά σε ό,τι αφορά την εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου. Η παχυσαρκία είναι αποτέλεσμα αντίστασης της ινσουλίνης στον εγκέφαλο, τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης αποδίδονται στην αντίσταση στην ινσουλίνη στον εγκέφαλο, στο ήπαρ και στον λιπώδη ιστό. Η υπερλιπιδαιμία είναι αποτέλεσμα της αντίστασης της ινσουλίνης στον λιπώδη ιστό και στον εγκέφαλο, ενώ η αρτηριακή υπέρταση αποδίδεται στην αντίσταση στην ινσουλίνη στα ενδοθηλιακά κύτταρα.<sup>9</sup>

Το μεταβολικό σύνδρομο αυξάνει επιπλέον την πιθανότητα εκδήλωσης Σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 κατά 5 φορές, ωστόσο η αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου συμβαίνει πριν

την εκδήλωση εμφανούς διαβήτη.<sup>10, 6</sup> Θεωρείται ότι οι ασθενείς που έχουν μεταβολικό σύνδρομο βρίσκονται σε μια προφλεγμονώδη και προθρομβωτική κατάσταση. Επιπλέον, πάσχουν από αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία, η οποία εκτός από υψηλά τριγλυκερίδια και χαμηλή HDL εκδηλώνεται και με αυξημένα sd LDL particles (small density LDL particles), καθώς και χαμηλή απολιποπρωτεΐνη Β. Τέλος, το μεταβολικό σύνδρομο αυξάνει τον κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και περιφερικής αγγειακής νόσου και θεωρείται ότι αυξάνει συνολικά τη θνητότητα, ακόμη και απουσία καρδιαγγειακής νόσου και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.<sup>11,12</sup> Σε πρόσφατες μελέτες το μεταβολικό σύνδρομο έχει συσχετιστεί και με την εκδήλωση κακοηθειών, όπως ο καρκίνος του ενδομητρίου και του μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.<sup>13,14</sup>

Διχογνωμίες έχουν επικρατήσει κατά καιρούς σχετικά με το κατά πόσο πρόκειται για σύνδρομο ή για μια συνύπαρξη ανεξάρτητων μεταξύ τους φαινοτύπων. Ως σύνδρομο ορίζεται ένα σύνολο από παράγοντες που τείνουν να παρουσιάζονται ταυτόχρονα πιο συχνά από ότι παρουσιάζεται ο κάθε ένας ανεξάρτητα από τους υπόλοιπους και η αιτιολογία αυτών παραμένει αδιευκρίνιστη. Το μεταβολικό σύνδρομο πληρεί αυτά τα κριτήρια, ωστόσο δεν αποτελεί νόσο ούτε δείκτη απόλυτου κινδύνου, επειδή δεν εμπεριέχει παράγοντες που εκφράζουν απόλυτο κίνδυνο, όπως η ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα ή η LDL-χοληστερόλη.<sup>6</sup> Εξακολουθεί ωστόσο να αποτελεί ανεξάρτητη οντότητα καθώς η κλινική του επίδραση είναι μεγαλύτερη από αυτήν που προκύπτει από το άθροισμα των επιδράσεων του κάθε παράγοντα του ξεχωριστά.<sup>15, 16</sup> Παρά τις διαφωνίες φαίνεται τελικά ότι ο όρος μεταβολικό σύνδρομο είναι κοινώς αποδεκτός προκειμένου να ορίσει την κατάσταση εκείνη στην οποία συνυπάρχουν πολλοί μεταβολικοί παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο και σακχαρώδη διαβήτη.<sup>6</sup>

## 1. ΟΡΙΣΜΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ

Η ποικιλία ορισμών που έχουν προταθεί για το μεταβολικό σύνδρομο έχει αποτελέσει εμπόδιο στην διάγνωση του συνδρόμου αυτού αλλά και στην χρήση του ως κλινικό εργαλείο με στόχο την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου και του σακχαρώδη διαβήτη. Ο κυριότεροι ορισμοί που έχουν προταθεί κατά καιρούς για το μεταβολικό σύνδρομο είναι οι ακόλουθοι:

Σύμφωνα με τον ορισμό κατά **NCEP/ ATP III 2001** <sup>17</sup> (National Cholesterol Education Program Expert Panel-Adult Treatment Panel III) ένα άτομο θεωρείται ότι πάσχει από μεταβολικό σύνδρομο όταν έχει τουλάχιστον *τρία* από τα ακόλουθα *πέντε* κριτήρια:

1. Κοιλιακή παχυσαρκία: περίμετρος μέσης >102εκ. για τους άντρες και >88εκ. για τις γυναίκες.
2. Αυξημένα τριγλυκερίδια αίματος:  $\geq 150$  mg/dl.
3. Χαμηλή HDL χοληστερόλη αίματος : <40 mg/dl για τους άντρες και <50 mg/dl για τις γυναίκες.
4. Υψηλή αρτηριακή πίεση :  $\geq 130/85$ mmHg.
5. Υψηλή γλυκόζη νηστείας : >110 mg/dl.

Σύμφωνα με το NCEP/ ATP III, σε απουσία καρδιαγγειακής νόσου ή διαβήτη το μεταβολικό σύνδρομο αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση τους. Όταν όμως τα ανωτέρω νοσήματα εκδηλωθούν, τότε το μεταβολικό σύνδρομο συνυπάρχει και όσο περισσότερες παράμετροι του είναι παρούσες τόσο περισσότερο αυτό συμβάλλει στην εξέλιξη των ανωτέρω νοσημάτων.

Το 2005 ακολούθησε αναθεώρηση των ανωτέρω κριτηρίων από τις **AHA/NHLBI** <sup>18</sup> (An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement) σύμφωνα με την οποία το μεταβολικό σύνδρομο τεκμηριώνεται παρουσία 3 από τα 5 άνωθεν κριτήρια με τη διαφορά ότι ως υψηλή τιμή γλυκόζης ορίζεται η τιμή >100 mg/dl.

Ο ορισμός κατά **IDF 2005** <sup>19</sup> (International Diabetes Federation) περιλαμβάνει τα εξής:

Κοιλιακή παχυσαρκία οριζόμενη ως : περίμετρος μέσης  $\geq 94$  εκ. στους άντρες και  $\geq 80$  εκ. στις γυναίκες (οι τιμές αυτές προσαρμόζονται ανάλογα με την εθνότητα) και επιπλέον 2 από τα ακόλουθα :

1. Τριγλυκερίδια αίματος:  $\geq 150$  mg/dl.
2. HDL χοληστερόλη αίματος:  $< 40$  mg/dl για τους άντρες και  $< 50$  mg/dl για τις γυναίκες.
3. Αρτηριακή πίεση :  $\geq 130/85$ mmHg.
4. Γλυκόζη νηστείας :  $> 100$  mg/dl.

Τέλος, ο **WHO** (World Health Organization) όρισε το 1998 ως κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου τα εξής<sup>20</sup> :

Αντίσταση στη ινσουλίνη οριζόμενη ως: σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 ή διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας ή διαταραχή στην ανοχή στη γλυκόζη ή παθολογικά ευρήματα στην καμπύλη γλυκόζης, και επιπλέον 2 από τα ακόλουθα :

1. Υπέρταση:  $> 140/90$ mmHg
2. Τριγλυκερίδια αίματος:  $> 150$  mg/dl.
3. HDL χοληστερόλη αίματος:  $< 35$  mg/dl για τους άντρες και  $< 39$ mg/dl για τις γυναίκες.
4. BMI  $> 30$  ή/και λόγος περιμέτρου μέσης : περίμετρο ισχίου  $> 0.9$  για τους άντρες και  $> 0,85$  για τις γυναίκες.
5. Μικρολευκωματινουρία.

Σε πρόσφατο άρθρο στο οποίο συγκρίθηκαν οι ορισμοί κατά AHA και IDF , ATP III σε πληθυσμό 2000 ατόμων βρέθηκε ότι ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου ήταν σαφώς υψηλότερος όταν χρησιμοποιούνταν οι ορισμοί κατά AHA και IDF σε σύγκριση με τον παλιότερο ορισμό κατά ATP III. Παρ' όλα αυτά η συχνότητα καρδιαγγειακής νόσου θανατηφόρου ή μη, υπέρτασης, σακχαρώδη διαβήτη και υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας ήταν ίδια και με τους τρεις ορισμούς.<sup>21</sup> Ωστόσο, σύμφωνα με μία μελέτη που διενεργήθηκε σε ελληνικό πληθυσμό, η καρδιαγγειακή νοσηρότητα ήταν αυξημένη παρουσία του μεταβολικού συνδρόμου ανεξάρτητα από τον ορισμό που χρησιμοποιήθηκε, αλλά το ποσοστό αύξησης ήταν

υψηλότερο όταν χρησιμοποιήθηκαν στον ίδιο πληθυσμό οι ορισμοί κατά NCEP-ATP-III και AHA/NHLBI συγκριτικά με τον ορισμό κατά IDF.<sup>22</sup>

Τον Οκτώβριο του 2009 ανακοινώθηκε μια επίσημη αναφορά ομοφωνίας των οργανισμών που ασχολούνται και διερευνούν το μεταβολικό σύνδρομο σχετικά με τον ορισμό αυτό. Ο στόχος της ενέργειας αυτής ήταν να γίνουν αυστηρά συγκεκριμένα τα κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου, ώστε ο ορισμός και κατ' επέκταση η διάγνωση του να αποτελούν εργαλεία πρόληψης στην κλινική πράξη σε παγκόσμιο επίπεδο. Στην επίσημη αυτή ανακοίνωση συμμετείχαν οι κάτωθι οργανισμοί : International Diabetes Federation (IDF), the National Heart, Lung, and Blood Institute(NHLBI), the World Heart Federation, the International Atherosclerosis Society and the American Heart Association (AHA). Από την ομόφωνη αυτή ανακοίνωση αναφορικά με τον ορισμό του μεταβολικού συνδρόμου απουσίασαν η ADA (American Diabetes Association) και η EASD ( European Association for the study of Diabetes).<sup>6</sup>

Η βασική διαφοροποίηση του νέου ορισμού έγκειται στον προσδιορισμό των ορίων της περιμέτρου μέσης βάσει φυλετικών και εθνικών διαφορών. Σύμφωνα με το νέο ορισμό, ένα άτομο θεωρείται ότι πάσχει από μεταβολικό σύνδρομο όταν φέρει τα *τρία* από τα *πέντε* ακόλουθα κριτήρια, χωρίς κανένα από αυτά να λειτουργεί ως προαπαιτούμενο:

1. **Αυξημένη περίμετρος μέσης**, βάσει των ορίων που έχουν καθοριστεί για την φυλή στην οποία ανήκει το άτομο (Καυκάσιος, Ασιάτης κλπ)
2. **Αυξημένα τριγλυκερίδια αίματος**: >150 mg/dl (1.7 mmol/L) ή λήψη φαρμάκου για τα αυξημένα τριγλυκερίδια.
3. **Χαμηλή HDL χοληστερόλη αίματος** : <40 mg/dl (1 mmol/L) για τους άντρες και <50 mg/dl (1.3 mmol/L)για τις γυναίκες ή λήψη φαρμάκου για την χαμηλή HDL.
4. **Αυξημένη αρτηριακή πίεση**: Συστολική ΑΠ≥130 mmHg και/ή Διαστολική ≥85mmHg ή λήψη φαρμάκου σε άτομο με διαγνωσμένη αρτηριακή υπέρταση.
5. **Αυξημένη γλυκόζη νηστείας** : ≥100 mg/dl ή λήψη φαρμάκου για αυξημένη γλυκόζη.

Στην Εικόνα 1 φαίνονται τα όρια για την διάγνωση της κοιλιακής παχυσαρκίας ανάλογα με την φυλή και την εθνικότητα, όπως αυτά έχουν οριστεί από τους διάφορους οργανισμούς.<sup>6</sup>

Population	Organization (Reference)	Recommended Waist Circumference Threshold for Abdominal Obesity	
		Men	Women
Europid	IDF (4)	≥94 cm	≥80 cm
Caucasian	WHO (7)	≥94 cm (increased risk) ≥102 cm (still higher risk)	≥80 cm (increased risk) ≥88 cm (still higher risk)
United States	AHA/NHLBI (ATP III)* (5)	≥102 cm	≥88 cm
Canada	Health Canada (8,9)	≥102 cm	≥88 cm
European	European Cardiovascular Societies (10)	≥102 cm	≥88 cm
Asian (including Japanese)	IDF (4)	≥90 cm	≥80 cm
Asian	WHO (11)	≥90 cm	≥80 cm
Japanese	Japanese Obesity Society (12)	≥85 cm	≥90 cm
China	Cooperative Task Force (13)	≥85 cm	≥80 cm
Middle East, Mediterranean	IDF (4)	≥94 cm	≥80 cm
Sub-Saharan African	IDF (4)	≥94 cm	≥80 cm
Ethnic Central and South American	IDF (4)	≥90 cm	≥80 cm

\*Recent AHA/NHLBI guidelines for metabolic syndrome recognize an increased risk for CVD and diabetes at waist-circumference thresholds of ≥94 cm in men and ≥80 cm in women and identify these as optional cut points for individuals or populations with increased insulin resistance.

**Εικόνα 1 :** Όρια κοιλιακής παχυσαρκίας ανάλογα με την φυλή και την εθνικότητα. (6)

Σύμφωνα με τις νέες οδηγίες και έως ότου προκύψουν νέα δεδομένα συστήνεται να χρησιμοποιούνται τα όρια που έχει ορίσει η IDF όταν πρόκειται για μη Ευρωπαίους, ενώ για τους Ευρωπαίους μπορούν να χρησιμοποιηθούν τα όρια της κοιλιακής παχυσαρκίας τόσο της IDF όσο και των AHA/NHLBI. Αξίζει ακόμη να αναφερθεί ότι σύμφωνα με τον τελευταίο ορισμό, η πλειοψηφία των ατόμων με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 έχουν μεταβολικό σύνδρομο.

## 2. ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ

Η επίπτωση του μεταβολικού συνδρόμου αυξάνεται παγκοσμίως, φαινόμενο που αποδίδεται στην αύξηση της παχυσαρκίας και του καθιστικού τρόπου ζωής. Το 25% των ατόμων στις ΗΠΑ πάσχουν από τη διαταραχή αυτή.<sup>23,24</sup> Η μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης απαντάται σε γυναίκες Ισπανικής καταγωγής με ποσοστό 37%, ενώ η μικρότερη σε Αφροαμερικανούς άντρες με ποσοστό 16%.<sup>24</sup> Ελάχιστα όμως είναι τα δεδομένα που υπάρχουν για την επιδημιολογία του μεταβολικού συνδρόμου στην Ελλάδα. Σύμφωνα με μια πολυκεντρική μελέτη για το μεταβολικό σύνδρομο στην Ελλάδα, ο επιπολασμός της διαταραχής αυτής είναι 23,6%, είναι όμοιος και στα δύο φύλα και αυξάνεται προϊούσης της ηλικίας.<sup>25</sup>

Το μεταβολικό σύνδρομο εκδηλώνεται συχνότερα στους άντρες σε σχέση με τις γυναίκες στην ηλικία των 20-40 ετών. Μελέτες έχουν δείξει ότι μετά την εμμηνόπαυση όμως, η διαταραχή αυτή εκδηλώνεται συχνότερα στις γυναίκες σε σχέση με τους άντρες. Επομένως, εκτός από την ηλικία που αποτελεί κυρίαρχο παράγοντα για την εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου και στα δύο φύλα, στις γυναίκες υπεισέρχεται και η εμμηνόπαυση ως επιπρόσθετος παράγων κινδύνου.<sup>26,27</sup> Από μελέτες έχει φανεί ότι το μεταβολικό σύνδρομο αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για αυξημένη ολική, καρδιαγγειακή και μη καρδιαγγειακή θνησιμότητα στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες σε αντίθεση με τους άντρες και τις γυναίκες πριν την εμμηνόπαυση.<sup>28</sup> Στην Sant Antonio Heart Study αναφέρεται ότι γυναίκες με μεταβολικό σύνδρομο και σακχαρώδη διαβήτη έχουν 14 φορές υψηλότερο κίνδυνο να εκδηλώσουν καρδιαγγειακή νόσο σε σύγκριση με τους άντρες που έχουν και τις δύο παθήσεις στους οποίους ο κίνδυνος αυξάνει κατά 4 φορές.<sup>29</sup> Θεωρείται ότι η έλλειψη των οιστρογόνων, συνέπεια της πάυσης της ωοθηκικής λειτουργίας ευνοεί την εκδήλωση του συνδρόμου αυτού.

Η κεντρική παχυσαρκία είναι μια χαρακτηριστική διαταραχή που εκδηλώνεται σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Μελέτες δείχνουν ότι σε γυναίκες μέσης ηλικίας παρατηρείται ετησίως αύξηση βάρους κατά 0.55 kg.<sup>27</sup> Χαρακτηριστικό είναι ότι αυξάνει ο λόγος σπλαχνικού προς υποδόριο λίπος. Επιπλέον, η εμμηνόπαυση συσχετίζεται με δυσμενές λιπιδαιμικό προφίλ. Πιο συγκεκριμένα, αυξάνονται η ολική χοληστερόλη, η LDL χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, η λιποπρωτεΐνη (a) και ελαττώνεται η HDL χοληστερόλη. Επίσης, και η αντίσταση στην ινσουλίνη, η οποία εμπλέκεται ως μηχανισμός στην εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου, ευνοείται από την μετεμμηνοπαυσιακή ένδεια των οιστρογόνων.<sup>30</sup>

Το μεταβολικό σύνδρομο χαρακτηρίζεται ως προφλεγμονώδης κατάσταση και σε πρόσφατες μελέτες έχει δειχθεί ότι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με μεταβολικό σύνδρομο έχουν αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως η ιντερλευκίνη-6, αλλά και το μονοξειδίο του αζώτου, και αυξημένα επίπεδα φερριτίνης, που αποτελεί δείκτη φλεγμονής.<sup>31,32</sup> Αναφορικά με την εκδήλωση μεταβολικού συνδρόμου στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες φαίνεται ότι οι τρεις μεταβολικοί παράγοντες που περιλαμβάνονται στον ορισμό δεν συμβάλλουν ομότιμα. Σύμφωνα με τη μελέτη των Gailliard et al. σε ένα πληθυσμό μη διαβητικών παχύσαρκων μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, η υψηλή τιμή γλυκόζης και η χαμηλή τιμή HDL-χοληστερόλης είχαν καλύτερη προγνωστική ισχύ για την εκδήλωση μεταβολικού συνδρόμου σε αντίθεση με την υψηλή τιμή τριγλυκεριδίων.<sup>33</sup>

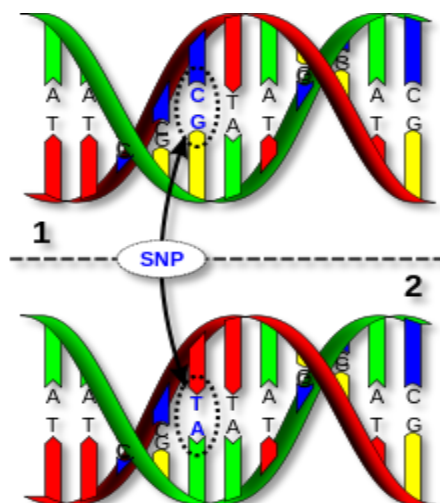
### 3. ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ – ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΣΥΝΙΣΤΩΣΑ

Η παγκόσμια αύξηση της συχνότητας του μεταβολικού συνδρόμου καθιστά αναγκαία την εύρεση μεθόδων πρόληψης της εκδήλωσης του. Ιδιαίτερο επιστημονικό ενδιαφέρον, επομένως, αποκτά η μελέτη των προδιαθεσικών παραγόντων του μεταβολικού συνδρόμου. Η εκδήλωση της διαταραχής αυτής αποδίδεται σε μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση κληρονομικών - μη τροποποιήσιμων αλλά και περιβαλλοντικών - τροποποιήσιμων παραγόντων, όπως το κάπνισμα, η κακή διατροφή, η έλλειψη άσκησης. Η ύπαρξη γενετικού υποβάθρου αναφορικά με το μεταβολικό σύνδρομο έχει αποδειχθεί από μελέτες σε δίδυμα και σε οικογένειες.<sup>15,34</sup> Επιπρόσθετα, το 50% της μεταβλητότητας των επιμέρους φαινοτύπων του μεταβολικού συνδρόμου (αρτηριακή πίεση, δυσλιπιδαιμία, παχυσαρκία) έχει αποδοθεί σε γενετικούς παράγοντες.<sup>15</sup> Η μελέτη αυτής της γενετικής συνιστώσας θα οδηγήσει στην δυνατότητα εντοπισμού ατόμων υψηλού κινδύνου για τη διαταραχή αυτή και ακολούθως στην εξατομικευμένη πρόληψη της.

Τελευταία, έντονο ερευνητικό ενδιαφέρον συγκεντρώνεται γύρω από τη μελέτη γενετικών πολυμορφισμών, με πλειοτροπικές δράσεις που μέχρι τώρα έχουν συσχετιστεί με υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, παχυσαρκία και σακχαρώδη διαβήτη, ως προς τη συμβολή τους στην εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου.<sup>16,35-38</sup> Ως πολυμορφισμός (single nucleotide polymorphism, SNP) ορίζεται μία ακολουθία DNA που προκύπτει όταν ένα νουκλεοτίδιο (αδερίνη(A), Θυμίνη(T), Κυτοσίνη (C), Γουανίνη (G)) διαφοροποιείται μέσα στο γονιδίωμα μελών των ίδιων βιολογικών ειδών ή μεταξύ ζευγών χρωματοσωμάτων. (Εικόνα 2) Οι δύο διαφορετικές εκδοχές της ακολουθίας DNA που προκύπτουν ονομάζονται αλληλία. Οι SNPs μπορεί να εντοπίζονται σε κωδικοποιητικές ή μη κωδικοποιητικές περιοχές του DNA ή σε περιοχές μεταξύ των γονιδίων (intergenic regions) Οι SNPs που απαντώνται σε κωδικοποιητικές περιοχές δεν τροποποιούν απαραίτητα την αλληλουχία των πρωτεϊνών που μεταφράζονται από αυτές τις περιοχές. Επίσης, οι SNPs που εντοπίζονται σε μη κωδικοποιητικές περιοχές μπορεί να επηρεάζουν τη λειτουργία των γονιδίων, επιδρώντας π.χ. σε μεταγραφικούς παράγοντες ή στην αποσύνθεση του mRNA. Η σημασία των SNPs έγκειται στην επίδραση που μπορούν να εξασκήσουν στην εκδήλωση νόσων, αλλά και στην απόκριση των ασθενών σε παθογόνα και θεραπευτικές παρεμβάσεις. Θεωρείται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην διαμόρφωση της εξατομικευμένης ιατρικής.<sup>39</sup>



Εκτός από την κληρονομικότητα που διέπει καθεμία από τις διαταραχές που συναποτελούν το μεταβολικό σύνδρομο, υπάρχουν και γενετικοί παράγοντες που επηρεάζουν το μεταβολικό σύνδρομο καθολικά και ανεξάρτητα, μέσω πολύπλοκων οδών αλληλεπιδράσεων.<sup>40</sup> Σύμφωνα με τον Sookoian et al, τα γονίδια που έχουν έως τώρα συσχετιστεί με τις παραμέτρους του μεταβολικού συνδρόμου δημιουργούν ένα δίκτυο πολύπλοκων αλληλεπιδράσεων δρώντας μέσω συνέργειας ή ως ένα ενοποιημένο σύστημα. Η δράση του εκάστοτε γονιδίου μέσα σε ένα λειτουργικό μονοπάτι εξαρτάται από την παρουσία ή απουσία άλλων γονιδίων ή παραλλαγών τους. Τα ανωτέρω περιγράφουν ένα φαινόμενο που καλείται επίσταση.<sup>16</sup>



**Εικόνα 2:** Το μόριο DNA 1 διαφέρει από το μόριο DNA 2 κατά ένα συγκεκριμένο ζεύγος βάσεων. (πολυμορφισμός C/T). ([http://en.wikipedia.org/wiki/Single\\_nucleotide\\_polymorphism](http://en.wikipedia.org/wiki/Single_nucleotide_polymorphism))

Το ποσοστό κληρονομικότητας του μεταβολικού συνδρόμου θεωρείται ότι κυμαίνεται από 10% έως 30%.<sup>41,42</sup> Έχουν αναγνωριστεί πολυμορφισμοί (SNPs) οι οποίοι ευοδώνουν<sup>41</sup> ή αναστέλλουν την εκδήλωση του συνδρόμου αυτού. Σε μία πρόσφατη μεταανάλυση των μελετών συσχέτισης πολυμορφισμών με το μεταβολικό σύνδρομο αναφέρεται ότι ταυτοποιήθηκαν 8 SNPs που συσχετίζονται με το σύνδρομο αυτό και εντοπίζονται κυρίως σε γονίδια που ελέγχουν το μεταβολισμό των λιπιδίων.<sup>41</sup> Σε άλλη μελέτη μόνο ένα μικρό ποσοστό της μεταβλητότητας των παραμέτρων του μεταβολικού συνδρόμου μπόρεσε να εξηγηθεί από τους γνωστούς

πολυμορφισμούς που μελετήθηκαν, κάνοντας την ανάγκη για περαιτέρω διερεύνηση της γενετικής του μεταβολικού συνδρόμου επιτακτική.<sup>43</sup>

Στην παρούσα μελέτη αναζητείται η συμβολή των γενετικών πολυμορφισμών στη εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, καθώς η επίπτωση της διαταραχής στην ηλικιακή αυτή ομάδα είναι αυξημένη. Συγκεκριμένα, μελετώνται ο πολυμορφισμός C677T της μεθυλενοτετραϋδροφυλλικής ρεδοκτάσης (MTHFR) και ο πολυμορφισμός PAI-1 4G/5G του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου.

#### 4. ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ C677T ΤΗΣ ΜΕΘΥΛΕΝΟΤΕΤΡΑΪΔΡΟ-ΦΥΛΛΙΚΗΣ ΡΕΔΟΥΚΤΑΣΗΣ (MTHFR)

Η μεθυλενοτετραϋδροφυλλική ρεδοκτάση (methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR) είναι ένα ένζυμο που παίζει σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό της ομοκυστεΐνης. Η ομοκυστεΐνη ( $\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$ ) είναι ένα αμινοξύ ομόλογο με την κυστεΐνη, από την οποία διαφέρει κατά μία μεθυλο-ομάδα ( $-\text{CH}_2-$ ). Η ομοκυστεΐνη μπορεί να μεταβολιστεί μέσω δύο οδών. Μετατρέπεται σε μεθειονίνη με τη βοήθεια της MTHFR και της συνθετάσης της μεθειονίνης, διαδικασία που ονομάζεται επανამεθυλίωση. Η μεθειονίνη μπορεί να μεταβολιστεί αντιστρόφως σε ομοκυστεΐνη με την αφαίρεση μιας μεθυλικής ομάδας. Η έτερη μεταβολική οδός, που ονομάζεται διαθείωση, οδηγεί στη μετατροπή της ομοκυστεΐνης αρχικά σε κυσταθειονίνη και ακολούθως σε κυστεΐνη με τη βοήθεια της βιταμίνης B6 και της β-συνθάσης της κυσταθειονίνης. Τα ανωτέρω φαίνονται σχηματικά στην Εικόνα 3.

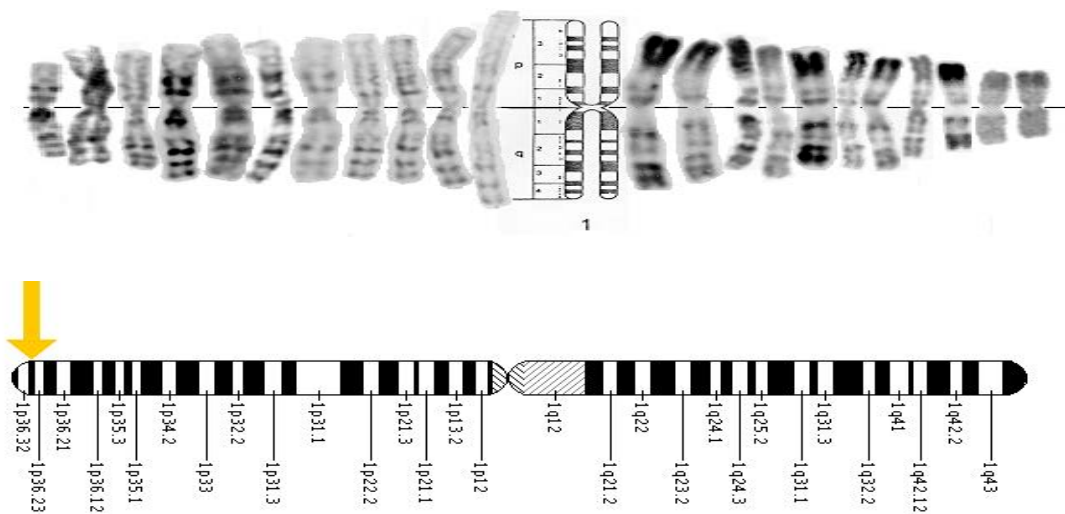


**Εικόνα 3:** Σχηματική αναπαράσταση του μεταβολισμού της ομοκυστεΐνης. Στο κάτω δεξί τμήμα παρατίθεται η χημική δομή της ομοκυστεΐνης.

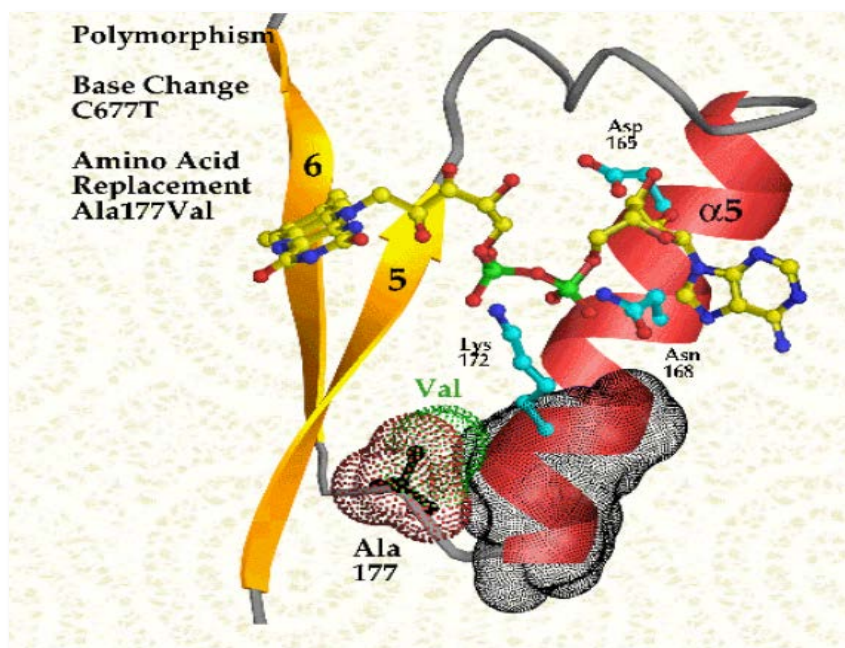
Υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου και στα 2 φύλα, ΑΕΕ και περιφερικής αρτηριοπάθειας. Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται είναι η άμεση τοξική επίδραση στο αγγειακό ενδοθήλιο, ο πολλαπλασιασμός των λείων μυικών ινών, που ευοδώνει την πρόιμη αθηρωμάτωση και η οξειδωση της LDL χοληστερόλης. Επίσης, τα υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης παρεμβαίνουν και στον αιμοστατικό μηχανισμό μειώνοντας την έκφραση της θρομβομοδουλίνης, η οποία δημιουργεί ένα σύμπλεγμα με την θρομβίνη, που οδηγεί στην ενεργοποίηση της πρωτεΐνης C. Συνεπώς, η υπερομοκυστεΐναιμία συσχετίζεται με μείωση της ενεργοποίησης της πρωτεΐνης C, που είναι αναστολέας πήξης και ευνοείται η θρόμβωση. Παρόλα αυτά, σύμφωνα με την SEARCH TRIAL, η μείωση της ομοκυστεΐνης με τη χορήγηση φυλλικού οξέος και B12 δεν μείωσε τον κίνδυνο εκδήλωσης μείζονος αγγειακού επεισοδίου.<sup>44</sup> Αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης έχουν συσχετιστεί και με την εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου.<sup>45 46</sup>

Το γονίδιο της MTHFR εντοπίζεται στη θέση 36.3 του βραχίονα p του χρωμοσώματος 1 και συγκεκριμένα από το ζεύγος βάσεων 11.845.786 έως το ζεύγος βάσεων 11.866.159.(Εικόνα 4) Η πιο συχνή γενετική διαταραχή του γονιδίου της MTHFR είναι ο πολυμορφισμός C677T ή ala222val. (Εικόνα 5) Το νουκλεοτίδιο στη θέση 677 του γονιδίου μπορεί να εμπεριέχει κυτοσίνη (C) ή θυμίνη (T). Όταν εμπεριέχει κυτοσίνη οδηγείται στο σχηματισμό αλανίνης και αποτελεί το φυσιολογικό αλληλίο. Όταν όμως εμπεριέχει θυμίνη τότε σχηματίζεται βαλίνη αντί αλανίνης στο αμινοξύ 222 της πρωτεΐνης.

Το παθολογικό αλληλίο απαντάται με συχνότητα 0.3-0.4 σε Ευρωπαϊκούς και Ασιατικούς πληθυσμούς.<sup>47</sup> Ο CC γονότυπος ορίζεται ως wildtype, οι ετεροζυγώτες φέρουν τον CT γονότυπο και οι ομοζυγώτες τον TT γονότυπο. Το ένζυμο που εμπεριέχει τη βαλίνη είναι θερμοευαίσθητο και διατηρεί μόνο κατά ήμισυ την ενζυμική του δραστηριότητα. Έχει μειωμένη ικανότητα σύνδεσης με τον συμπάραγοντα φλαβιν-αδενινο-δινουκλεοτίδιο (flavin adenine dinucleotide, FAD). Η διαταραγμένη δραστηριότητα του ενζύμου μπορεί να αναστραφεί από το φυλλικό οξύ ή τον ανωτέρω συμπάραγοντα.<sup>48</sup> Περίπου 15% του πληθυσμού είναι ομόζυγο για το ένζυμο με τη βαλίνη. Συγκεκριμένα, σε έλλειψη φυλλικού οξέος στη διαίτα, οι φορείς του ενζύμου με τη βαλίνη έχουν αυξημένο κίνδυνο αθηροσκλήρυνσης και φλεβικής θρόμβωσης.



**Εικόνα 4 :** Το γονίδιο της MTHFR (χρωμόσωμα 1, 1p36.3) (<http://biology-forums.com/index.php?topic=16989.0>)



**Εικόνα 5:** Πολυμορφισμός της MTHFR C677T ή ala222val. (Guenther & Sheppard et al, 1999)

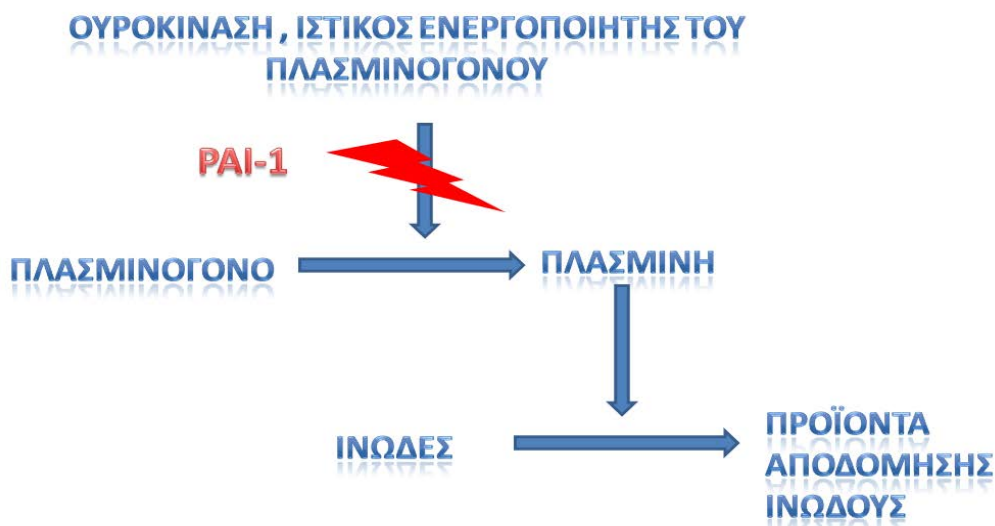
Ο επιπολασμός του πολυμορφισμού της MTHFR C677T διαφέρει ανάλογα με την εθνικότητα. Είναι πολύ χαμηλός στους Αφρικανικούς πληθυσμούς, ενώ στην Ευρώπη και στην

Βόρεια Αμερική κυμαίνεται μεταξύ 5% και 15%. Στην Ιταλία έχουν αναφερθεί περιοχές με ακόμη μεγαλύτερο επιπολασμό, ενώ στην Ελλάδα το 35.02% φέρουν αυτόν τον πολυμορφισμό, όπως αναφέρεται στην μελέτη ATTICA.<sup>49</sup> Η συσχέτιση του πολυμορφισμού αυτού με την καρδιαγγειακή νόσο περιγράφηκε πρώτη φορά το 1988 από τους Kang et al.<sup>50</sup> Η ομοζυγωτία για το T αλληλίο απαντάται συχνότερα σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, καθώς και σε ασθενείς που υπέστησαν οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου σε νεαρή ηλικία σε σύγκριση με υγιείς.<sup>51-52</sup> Σε πρόσφατη μελέτη ο πολυμορφισμός αυτός συσχετίστηκε και με αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη, αυξημένη συχνότητα μεταβολικού συνδρόμου και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.<sup>46</sup> Έχει επίσης συσχετιστεί με περιφερική αρτηριακή νόσο, κοιλιακή παχυσαρκία, υπερτριγλυκεριδαιμία και χαμηλή HDL.<sup>53,54</sup> Ωστόσο, μέχρι τώρα ελάχιστα και αντιφατικά είναι τα δεδομένα για τη συσχέτιση του πολυμορφισμού αυτού με το μεταβολικό σύνδρομο στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.<sup>55-57</sup>

## **5. ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ PAI-1 4G/5G ΤΟΥ ΑΝΑΣΤΟΛΕΑ ΤΟΥ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΤΗ ΤΟΥ ΠΛΑΣΜΙΝΟΓΟΝΟΥ**

Το ινωδολυτικό σύστημα περιλαμβάνει μια σειρά από πρωτεολυτικά ένζυμα και συμμετέχει παθοφυσιολογικά σε μια σειρά από διεργασίες όπως είναι ο αιμοστατικός μηχανισμός, η ιστική αναδιαμόρφωση και η αγγειογένεση. Κεντρικό ρόλο στο ινωδολυτικό σύστημα διαδραματίζει η πλασμίνη, η οποία αποδομεί την ινική σε προϊόντα αποδόμησης ινώδους. Η μετατροπή του πλασμινογόνου σε πλασμίνη επάγεται από δύο μεσολαβητές, την ουροκινάση (urokinase-type plasminogen activator, uPA) και τον ιστικό ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (tissue-type plasminogen activator, tPA). (Εικόνα 5) Η δραστηριότητα των μεσολαβητών αυτών εξαρτάται από τον αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (plasminogen activator inhibitor, PAI) Πρόκειται για μία γλυκοπρωτεΐνη που αποτελείται από 379 αμινοξέα και απαντάται σε 3 μορφές.<sup>58</sup> Ο αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου τύπου 1 (PAI-1) είναι η κυριότερη πρωτεάση - αναστολέας του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (tPA) και της ουροκινάσης (uPA) in vivo. Αναστέλλει τις πρωτεάσες σερίνης (serine protease inhibitor, SERPINE ).<sup>58,59</sup>

Ο PAI-1 συντίθεται κυρίως στα ενδοθηλιακά κύτταρα και στα ηπατοκύτταρα. Εκκρίνεται επίσης από τα αιμοπετάλια μόλις αυτά ενεργοποιηθούν προκειμένου να προστατευτεί ο θρόμβος από πρόωμη ινωδόλυση. Ο PAI-1 απαντάται και στην υπενδοθηλιακή εξωκυττάρια ουσία, όπου μπορεί να αναστείλει την τοπική πρωτεόλυση. Ο PAI-1 είναι δομικά ασταθής και έχει χρόνο ημίσειας ζωής στην κυκλοφορία 1-2 ώρες. Η σύνδεση του με την εξωκυττάρια πρωτεΐνη βιτρονεκτίνη έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του χρόνου ημίσειας ζωής του συμπλέγματος σε 4-6 ώρες. Συντίθεται και εκκρίνεται στην δραστική του μορφή, ωστόσο μπορεί να μετατραπεί στην ανενεργή του μορφή μέσω δομικών μεταβολών που αποκρύπτουν την δραστική μοριακή του δομή. Η σύνθεση του PAI-1 ρυθμίζεται από διάφορους διαμεσολαβητές της φλεγμονής, όπως είναι η ενδοτοξίνη, η ιντερλευκίνη-1, ο TNF ( tumor necrosis factor), ο FGF -2 (fibroblast growth factor-2) και η αγγειοτενσίνη 2. Ο PAI-1 εμποδίζει τη μετατροπή του πλασμινογόνου σε πλασμίνη και επομένως αναστέλλει την επαγόμενη από την πλασμίνη καταστροφή του ινώδους. (Εικόνα 6) Επομένως, ο PAI-1 έχει σημαντική αντι-ινωδολυτική δράση και τα αυξημένα επίπεδα αυτού συσχετίζονται με θρόμβωση. Ανευρίσκεται σε δύο μορφές στην κυκλοφορία του αίματος, τη δραστική (PAI-1 που είναι συνδεδεμένος με τη βιτρονεκτίνη) και την αδρανή (ελεύθερος PAI-1).<sup>58</sup>

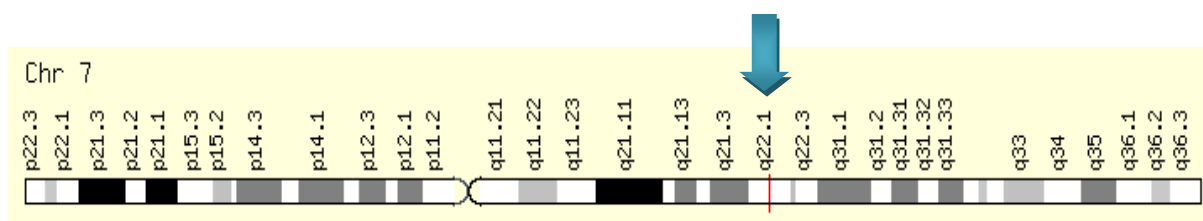


**Εικόνα 6 :** Σχηματική αναπαράσταση της δράσης του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI 1)

Έχει βρεθεί ότι τα ποσοστά του PAI-1 είναι υψηλότερα στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες σε σχέση με τις προεμμηνοπαυσιακές.<sup>60</sup> Ένα αξιοσημείωτο ποσοστό της μεταβλητότητας των

επιπέδων PAI-1 ( 42 % σύμφωνα με τους Hong et al. σε Σουηδικό πληθυσμό) αποδίδεται σε γενετικούς παράγοντες.<sup>61</sup> Σύμφωνα με ορισμένες μελέτες, η συμβολή των πολυμορφισμών στην μεταβλητότητα των επιπέδων του PAI-1 είναι εντονότερη στις γυναίκες συγκριτικά με τους άντρες.<sup>62,63</sup>

Το γονίδιο που κωδικοποιεί τον PAI-1 εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 7 ( 7q21.3-q22). Ο λειτουργικός πολυμορφισμός 4G/5G που εδράζει στη θέση -675 του ενεργοποιητή του γονιδίου επηρεάζει τη σύνδεση των πυρηνικών πρωτεϊνών που εμπλέκονται στη μεταγραφή του PAI-1 γονιδίου. (Εικόνα 7) Αξίζει να σημειωθεί ότι οι πυρηνικές πρωτεΐνες φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία του μεταβολικού συνδρόμου λόγω των πλειοτροπικών τους δράσεων, αλλά και της συμμετοχής τους στην κυτταρική ανάπτυξη και διαφοροποίηση. Επιπλέον, μπορούν να αποτελέσουν στόχο θεραπευτικών παρεμβάσεων.<sup>16,64</sup>



**Εικόνα 7:** Εντόπιση του γονιδίου του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου επί του χρωμοσώματος 7. (<http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=SERPINE1>)

Ως wildtype ορίζεται ο γονότυπος 5G/5G (insertion), οι ετεροζυγώτες έχουν τον γονότυπο 4G/5G και οι ομοζυγώτες τον γονότυπο 4G/4G (deletion). Το 4G αλληλίο φαίνεται να συνδέεται μόνο με επαγωγή με αποτέλεσμα περισσότερη σύνθεση PAI-1 στο γονότυπο αυτό, ενώ το 5G αλληλίο συνδέεται και με επαγωγή και με αναστολέα με αποτέλεσμα να συμβαίνει σε μικρότερο βαθμό μεταγραφή του γονιδίου.<sup>58</sup> Περίπου το 35-40% του πληθυσμού φέρει το 4G σε αυτή τη θέση, ενώ το υπόλοιπο 60-65% φέρει το αλληλίο 5G. Τα επίπεδα του PAI 1 στο πλάσμα αυξάνονται σε φορείς του 4G αλληλίου συγκριτικά με τους ομοζυγώτες του 5G. Οι ομοζυγώτες για το 4G αλληλίο έχουν 25% υψηλότερα επίπεδα PAI-1 σε σύγκριση με τους ομοζυγώτες για το 5G αλληλίο.<sup>65</sup>

Ο κίνδυνος εμφράγματος αυξάνεται κατά 1.6 στα άτομα που είναι ομόζυγα για το 4G αλληλίο. Τα αυξημένα επίπεδα του PAI-1, ωστόσο, χάνουν την προγνωστική τους αυτή



ικανότητα μετά από προσαρμογή για τους παράγοντες του μεταβολικού συνδρόμου, κάτι που υποδηλώνει πως το μεταβολικό σύνδρομο είναι ίσως προαπαιτούμενο για τα υψηλά επίπεδα PAI-1 σε ασθενείς με τάση προς αθηροθρόμβωση.<sup>66</sup> Σε μία μελέτη από τους Corsetti et al, ο πολυμορφισμός 4G/5G του PAI-1 ήταν ο μόνος προγνωστικός δείκτης υποτροπής της νόσου σε μετεμφραγματικούς ασθενείς.<sup>67</sup> Ο PAI-1 ευοδώνει την αποδόμηση του κυτταρικού υποστρώματος, τη μετακίνηση των λείων μυϊκών ινών και την αγγειογένεση, με αποτέλεσμα τη δημιουργία αθηρωματικών βλαβών. Οι αθηρωματικές αυτές πλάκες είναι επιρρεπείς στη ρήξη λόγω του υψηλού λόγου λιπιδία προς λεία μυϊκά κύτταρα και λόγω ελαττωμένης κυτταρικής μετακίνησης.<sup>68,69</sup>

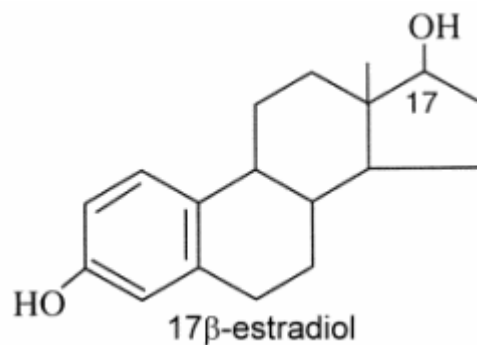
Εκτός από την αθηροσκλήρυνση και τη στεφανιαία νόσο, τα αυξημένα επίπεδα του PAI στο αίμα έχουν συσχετιστεί σε ορισμένες μελέτες με αυξημένη επίπτωση μεταβολικού συνδρόμου, παχυσαρκίας, υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας, αντίστασης στην ινσουλίνη και σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2.<sup>66,70,71</sup> Ο λιπώδης ιστός αποτελεί ένα από τα όργανα παραγωγής PAI-1. Τα επίπεδα του PAI-1 αυξάνονται στην παχυσαρκία και ελαττώνονται με τη απώλεια βάρους. Συγκεκριμένα, η παραγωγή του PAI-1 συντελείται στα μακροφάγα και στα λιποκύτταρα με την επίδραση συγκεκριμένων επαγωγέων, όπως είναι η φλεγμονή, το οξειδωτικό stress και ορισμένες πρωτεΐνες (circadian clock proteins). Θεωρείται, μάλιστα, ότι τα επίπεδα του PAI-1 δεν εξαρτώνται τόσο από τη μάζα του λιπώδη ιστού, αλλά αντανακλούν την ανακατανομή του και μπορούν να αποτελέσουν ένα βιοδείκτη έκτοπης αποθήκευσης λιπώδη ιστού.<sup>68</sup> Πρόσφατα έχει βρεθεί ότι ο PAI-1 παρεμβαίνει άμεσα στην επίδραση της ινσουλίνης, επηρεάζοντας τη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων και την οργάνωση των φλεγμονωδών κυττάρων εντός του λιπώδη ιστού.<sup>68</sup>

Μέχρι τώρα, δεν είναι ξεκάθαρο αν ο πολυμορφισμός 4G/5G του PAI-1 συσχετίζεται με το μεταβολικό σύνδρομο, καθώς έρευνες έχουν δείξει αντικρουόμενα αποτελέσματα.<sup>45,71-75</sup> Σύμφωνα με τον Mertens et al, στο μεταβολικό σύνδρομο η γλυκόζη και η ινσουλίνη αυξάνουν την σύνθεση του PAI-1 από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων. Όταν δε μελετήθηκαν διάφοροι παράγοντες φλεγμονής και πήξης, ο PAI-1 βρέθηκε να συσχετίζεται ισχυρά με το μεταβολικό σύνδρομο.<sup>76</sup> Θεωρείται, επομένως, αναγκαία η διερεύνηση της συσχέτισης αυτής ειδικότερα σε πληθυσμούς με υψηλή επίπτωση του μεταβολικού συνδρόμου, όπως είναι οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

## 6. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΑΙ ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΙΣ ΜΕΤΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΕΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ

### Α. ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΗ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΑ

Η θεραπευτική δράση της ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης (ΟΘΥ) σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση αποτελεί πεδίο έρευνας από το 1960. Τα οιστρογόνα που χρησιμοποιούνται μπορεί να είναι συζευγμένα (conjugated equine estrogen, CEE) δηλαδή εμπεριέχουν οιστρόνη (estrone sulfate) και τουλάχιστον δέκα άλλες ορμόνες όχι απαραίτητα ανθρώπινης προέλευσης. Εναλλακτικά χρησιμοποιείται 17-β-οιστραδιόλη, το πιο δραστικό φυσικό οιστρογόνο, το οποίο απαντάται στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. (Εικόνα 8) Η ισχύς σύνδεσης της οιστρόνης με τον υποδοχέα των οιστρογόνων α (estrogen receptor α, ER α) είναι κατά 1/3 ασθενέστερη και για τον υποδοχέα των οιστρογόνων β (estrogen receptor β, ER β) κατά 2/3 ασθενέστερη συγκριτικά με αυτήν της οιστραδιόλης. Επιπλέον, διαφέρει η ικανότητα συμμετοχής τους σε διαμεμβρανικές διεργασίες σε επίπεδο κυττάρου.

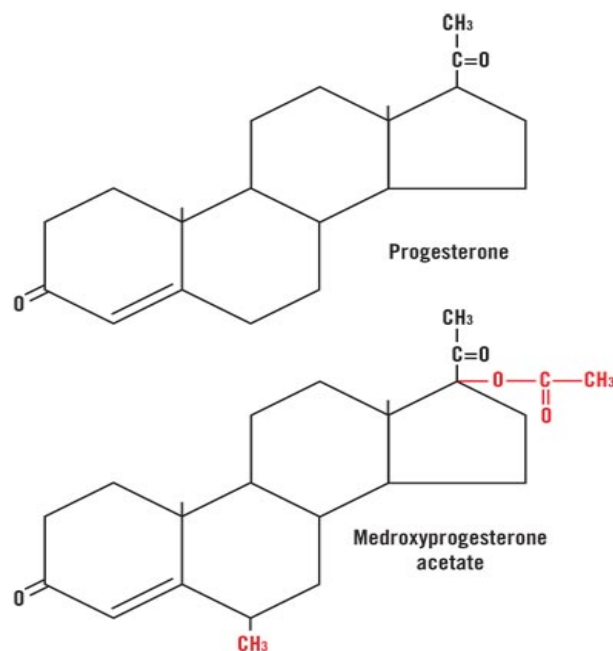


**Εικόνα 8:** Χημική δομή οιστραδιόλης (<http://www.cyberlipid.org/simple/simple0008.htm>)

Συνολικά, η οιστραδιόλη θεωρείται αποτελεσματικότερη ΟΘΥ σε σχέση με την οιστρόνη. Οποιαδήποτε μορφή οιστρογόνων από τις ανωτέρω μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πρόληψη της οστεοπόρωσης και τον έλεγχο των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων. Ωστόσο, η οιστραδιόλη δημιουργεί ένα ορμονικό προφίλ που προσομοιάζει καλύτερα αυτό των γυναικών προ της εμμηνόπαυσης σε ό,τι αφορά τις καρδιαγγειακές και νευροορμονικές επιδράσεις.<sup>77</sup>

Η οδός χορήγησης της ΟΘΥ έχει επίσης μεγάλη σημασία για τη θεραπευτική δράση και το προφίλ ασφαλείας. Η από του στόματος ΟΘΥ έχει ως αποτέλεσμα τον ηπατικό μεταβολισμό των οιστρογόνων με αποτέλεσμα στην κυκλοφορία να αναπτύσσεται μία αναλογία οιστρόνης:οιστραδιόλης που κυμαίνεται από 5:1 έως 7:1. Επιπλέον, τα από του στόματος χορηγούμενα οιστρογόνα επάγουν τη σύνθεση παραγόντων πήξης κατά το μεταβολισμό πρώτης δόδου που υφίστανται στο ήπαρ με αποτέλεσμα να ενοχοποιούνται για θρομβοεμβολικά επεισόδια. Η διαδερμική χορήγηση οιστρογόνων αντίθετα παρακάμπτει τον ηπατικό μεταβολισμό και στην κυκλοφορία επιτυγχάνεται μια αναλογία οιστρόνης προς οιστραδιόλη 1:1 αντίστοιχη με αυτή που παρατηρείται προ της εμμηνόπαυσης. Επιπρόσθετα, η διαδερμική θεραπεία δεν αυξάνει τις δεσμευτικές γλυκοπρωτεΐνες, όπως η SHBG (sex hormone binding globulin) με αποτέλεσμα να υπάρχει περισσότερη ελεύθερη οιστραδιόλη στην κυκλοφορία.

Βασικός κανόνας της ορμονικής θεραπείας είναι η συγχορήγηση προγεσταγόνου μαζί με το οιστρογόνο σε γυναίκες που δεν έχουν υποστεί υστερεκτομή προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος υπερπλασίας και καρκίνου του ενδομητρίου. Τα προγεσταγόνα περιλαμβάνουν τόσο προγεστερόνη, δηλαδή το φυσικό μόριο που παράγεται από την ωοθήκη, όσο και συνθετικά μόρια που ονομάζονται προγεστίνες (progestins). (Εικόνα 9) Οι προγεστίνες έχουν την ιδιότητα να θέτουν το ενδομήτριο στην εκκριτική του φάση και ελαττώνουν έτσι την πιθανότητα νόσου του ενδομητρίου.<sup>78</sup> Υπάρχουν πλέον συνθετικά προγεσταγόνα που προσομοιάζουν το φυσικό μόριο και παράγονται σε μικροϊονισμένη μορφή επιτυγχάνοντας καλή βιοδιαθεσιμότητα. Χορηγούνται κυκλικά για 10-14 ημέρες το μήνα προσομοιώνοντας τη φυσική παραγωγή και φαίνεται ότι στερούνται ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως είναι τα θρομβοεμβολικά επεισόδια και οι επιπτώσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα και το μεταβολισμό των λιπιδίων.<sup>79</sup>



**Εικόνα 9:** Χημική δομή του φυσικού μορίου της προγεστερόνης και ενός συνθετικού προγεσταγόνου. ([http://www.lef.org/magazine/mag2006/apr2006\\_report\\_progesterone\\_01.htm](http://www.lef.org/magazine/mag2006/apr2006_report_progesterone_01.htm))

Η ΟΘΥ αποτελεί την αποτελεσματικότερη θεραπεία των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων σε κάθε ηλικία, ωστόσο η σχέση οφέλους/κινδύνου είναι ευνοϊκότερη για γυναίκες κάτω των 60 ετών και εντός 10 ετών από την εμμηνόπαυση. Προστατεύει επίσης από τον κίνδυνο οστεοπορωτικών καταγμάτων μετά την εμμηνόπαυση. Εντοπισμένη χορήγηση (ενδοκολπικά) έχει ένδειξη σε περιπτώσεις που προεξάρχει η κολπική ξηρότητα και η δυσπαρεύνια.<sup>80</sup>

Μελέτες παρατήρησης κατά το παρελθόν ανέδειξαν πλειοτρόπες προστατευτικές δράσεις της ΟΘΥ στο καρδιαγγειακό σύστημα. Ακολούθησαν ωστόσο μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες που ανέδειξαν αντίθετα αποτελέσματα. Συγκεκριμένα, το 2002 η μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη WHI (Women's Health Initiative) τερματίστηκε πρόωρα, καθώς ανέδειξε αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού στις γυναίκες που ελάμβαναν ΟΘΥ, ενώ δεν προέκυψαν οφέλη για το καρδιαγγειακό σύστημα.<sup>81</sup> Η μελέτη HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) διενεργήθηκε παράλληλα με την WHI και έδειξε αύξηση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε γυναίκες με προϋπάρχουσα νόσο που ελάμβαναν ΟΘΥ<sup>82,83</sup>

Ωστόσο, η σύγχρονη άποψη είναι ότι η ΟΘΥ σε γυναίκες κατά την αρχική μετεμμηνοπαυσιακή φάση προστατεύει από καρδιαγγειακά συμβάματα (έμφραγμα μυοκαρδίου,

καρδιακή ανεπάρκεια), ειδικά όταν δεν προϋπάρχει κανένα υπόστρωμα καρδιαγγειακής νόσου, χωρίς να αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού, εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Το γεγονός ότι η δράση της ΟΘΥ στο καρδιαγγειακό σύστημα εξαρτάται από το χρονικό διάστημα μεταξύ εμμηνόπαυσης και έναρξης της ΟΘΥ αποτέλεσε το επίκεντρο της "χρονικής υπόθεσης" (timing hypothesis).<sup>84-86</sup> Σύμφωνα με πρόσφατη επίσημη έκθεση ομοφωνίας από τους αρμόδιους οργανισμούς αναφορικά με την ΟΘΥ, η χορήγηση οιστρογόνου χωρίς προγεσταγόνο έχει φανεί από τυχαίοποιημένες μελέτες ότι μειώνει την στεφανιαία νόσο και την ολική θνητότητα. Η χορήγηση οιστρογόνου με προγεσταγόνο δεν επηρέασε σε στατιστικά σημαντικά την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου.<sup>80</sup>

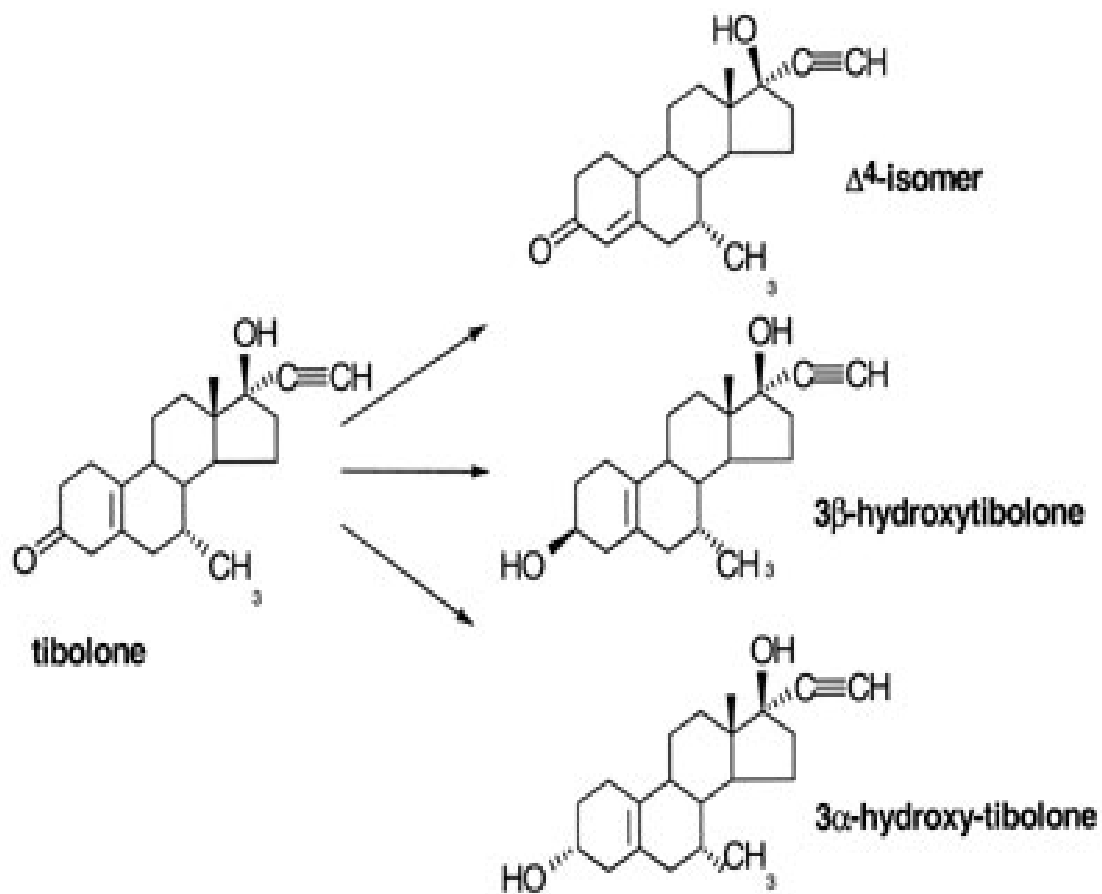
Η απόφαση για έναρξη ΟΘΥ, το είδος και η διάρκεια αυτής πρέπει να εξατομικεύονται, λαμβάνοντας υπόψιν εκτός από την επιθυμία της ασθενούς, βασικές παραμέτρους όπως είναι η ηλικία, τα έτη από τη εμμηνόπαυση, ο κίνδυνος που διατρέχει για θρομβοεμβολικά επεισόδια, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, στεφανιαία νόσο και καρκίνο του μαστού. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο κίνδυνος για αγγειακά εγκεφαλικά και θρομβοεμβολικά επεισόδια είναι υψηλότερος με από του στόματος ΟΘΥ συγκριτικά με τη διαδερμικά χορηγούμενη και ο απόλυτος κίνδυνος θεωρείται πολύ μικρός σε ηλικία κάτω των 60 ετών. Σε ό,τι αφορά τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού αυτός θεωρείται μικρός, συσχετίζεται με τη συνδυαστική χορήγηση οιστρογόνου και προγεσταγόνου και είναι ανάλογος της διάρκειας χορήγησης, ελαττώνεται δε με τη διακοπή της θεραπείας.<sup>80</sup>

Έχει βρεθεί ότι περίπου το 40% των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών θα εκδηλώσουν τελικά μεταβολικό σύνδρομο. Η υψηλή αυτή επίπτωση σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση δικαιολογείται εν μέρει από την κοιλιακή παχυσαρκία. Η επίπτωση του μεταβολικού συνδρόμου στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μειώνεται με τη χρήση ορμονικής θεραπείας.<sup>87,88</sup> Μελέτες έχουν δείξει ότι η ορμονική θεραπεία (οιστρογόνο με ή χωρίς προγεσταγόνο) επιδρά θετικά στη μάζα και την κατανομή του λιπώδους ιστού, μειώνοντας την κοιλιακή παχυσαρκία. Επίσης, μειώνει το λόγο LDL:HDL χοληστερόλη, την αντίσταση στην ινσουλίνη, την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη, ελαττώνει τη μέση αρτηριακή πίεση σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και οι δείκτες φλεγμονής που αυξάνονται στο μεταβολικό σύνδρομο, μειώνονται.<sup>36,89</sup> Υπάρχουν ενδείξεις ότι ακόμη και η διαδερμική χορήγηση οιστρογόνου βελτιώνει τις παραμέτρους του μεταβολικού συνδρόμου, όπως φάνηκε από μία μελέτη με γυναίκες μετά από χειρουργική εμμηνόπαυση.<sup>90 91</sup>

Επιπλέον, η ορμονική θεραπεία μειώνει το ινωδογόνο και τον αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου, μειώνοντας την ηπατική του παραγωγή και αυξάνοντας την ηπατική του κάθαρση και επομένως αυξάνει τη δραστηριότητα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου. Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι η χορήγηση ορμονικής θεραπείας σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ομοζυγωτία 4G/4G ελαττώνει τα επίπεδα του PAI-1, ωστόσο τα αποτελέσματα μέχρι σήμερα παραμένουν αντικρουόμενα και χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης.<sup>60,92</sup> Στην παρούσα μελέτη διερευνάται η επίδραση της ορμονικής θεραπείας αναφορικά με την εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες συνδυαστικά με την παρουσία των υπό μελέτη πολυμορφισμών.

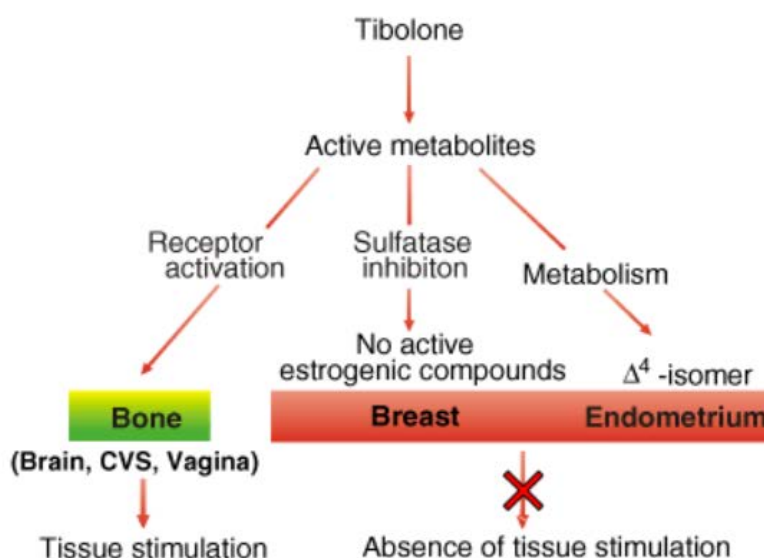
## B. ΤΙΒΟΛΟΝΗ

Η τιβολόνη αποτελεί ένα ανάλογο μίας προγεστίνης, της νορεθινοδρέλης, και παρουσιάζει πλειοτρόπο δράση ανάλογα με τον ιστό στον οποίο απευθύνεται. Πρόκειται για ένα ορμονοτροποποιητικό φάρμακο, το οποίο μέσω ειδικών επιδράσεων σε υποδοχείς και ένζυμα επηρεάζει την σύνθεση και τον μεταβολισμό των ενδογενών οιστρογόνων, προγεσταγόνων και ανδρογόνων.<sup>93</sup> Η τιβολόνη χορηγούμενη από το στόμα (2.5mg/24ωρο) μεταβολίζεται στον γαστρεντερικό σωλήνα και στο ήπαρ σε μεταβολίτες που έχουν αγωνιστική ή/και ανταγωνιστική οιστρογονική δράση (3-α-υδροξυτιβολόνη, 3-β-υδροξυτιβολόνη που έχουν χρόνο ημίσειας ζωής 7 ώρες) αλλά και ιδιότητες προγεσταγόνου ή ανδρογόνου (δέλτα-4-τιβολόνη).(Εικόνα 10)<sup>93,94</sup> Το 80% της συνολικής από του στόματος χορηγούμενης δόσης κυκλοφορεί ως ο ανενεργός μεταβολίτης 3-άλφα-θειική τιβολόνη, η οποία λειτουργεί ως δεξαμενή για τη σύνθεση δραστικών μορίων με οιστρογονική δράση, όπως η 3-άλφα-υδροξυτιβολόνη.<sup>95</sup>



**Εικόνα 10 :** Χημική δομή της τιβολόνης και των ενεργών μεταβολιτών της: 3-α υδροξυτιβολόνη, 3-β-υδροξυτιβολόνη και δέλτα-4-τιβολόνη. (<http://www.medscape.com/viewarticle/423471>)

Η θεραπευτική ιδιαιτερότητα της τιβολόνης έγκειται στην προαναφερθείσα της ιδιότητα να επιδεικνύει διαφορετική ορμονολογική δράση ανάλογα με τον ιστό στον οποίο απευθύνεται. Δρα ευνοϊκά στην θεραπεία των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων και στην διατήρηση της οστικής μάζας μέσω των οιστρογονικών της δράσεων , ταυτόχρονα όμως προστατεύει όργανα, όπως ο μαστός και το ενδομήτριο στα οποία η δράση των οιστρογόνων είναι δυνητικά βλαπτική. (Εικόνα 11) Πιο συγκεκριμένα, η τιβολόνη αυξάνει την οστική μάζα τόσο στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, όσο και στο ισχίο και η αύξηση αυτή είναι δοσοεξαρτώμενη.<sup>96</sup>



**Εικόνα 11** : Η διαφορετική ορμονολογική δράση της τιβολόνης ανάλογα με τον ιστό στον οποίο απευθύνεται. (cme.medcomasia.com)

Αναφορικά με το ενδομήτριο, η τιβολόνη παρουσιάζει δράση προγεσταγόνου αποτρέποντας την υπερπλασία του.<sup>93</sup> Σε μία μεταανάλυση τυχαιοποιημένων μελετών φάνηκε ότι η τιβολόνη ήταν λιγότερο αποτελεσματική σε σχέση με την κλασική ΟΘΥ στην αντιμετώπιση των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων, αλλά συσχετίστηκε με μικρότερο ποσοστό κολπικής αιμορραγίας. Στον μαστικό δε αδένα, ελαττώνει τα επίπεδα των οιστρογόνων αναστέλλοντας της δραστικότητα της σουλφατάσης, επιδρά ελάχιστα στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και προκαλεί μικρή μόνο αύξηση στην πυκνότητα του μαστικού αδένα (2-6%), όπως αυτή προσδιορίζεται μαστογραφικά.<sup>97</sup> Υπάρχουν ωστόσο δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η τιβολόνη αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού, αλλά σε γυναίκες που ήδη είχαν προσβληθεί από αυτήν την κακοήθεια.<sup>98</sup>

Πολλαπλές είναι και οι δράσεις της τιβολόνης σε μεταβολικές παραμέτρους στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Αναφορικά με την επίδραση της τιβολόνης στον μεταβολισμό της γλυκόζης έχει φανεί ότι ελαττώνει την ευαισθησία των περιφερικών ιστών στην ινσουλίνη, αν και η επίδραση στην ανοχή στην γλυκόζη ήταν ουδέτερη.<sup>99,100</sup> Η ευαισθησία στην ινσουλίνη σε γυναίκες που λαμβάνουν τιβολόνη βελτιώνεται όταν υπάρχει αντίσταση στην ινσουλίνη.<sup>101</sup> Καλό θα ήταν λοιπόν να χορηγείται με προσοχή σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με



προδιάθεση για σακχαρώδη διαβήτη. Η τιβολόνη δεν παρουσιάζει δυσμενή επίδραση στην αρτηριακή πίεση ακόμη και σε γυναίκες με προϋπάρχουσα υπέρταση.<sup>102</sup> Αναφορικά με το λιπιδαιμικό προφίλ, η τιβολόνη ελαττώνει την ολική και την LDL χοληστερόλη, το μέγεθος των κυττάρων της LDL, τα τριγλυκερίδια και την λιποπρωτεΐνη (a).<sup>103</sup>

Εκτός όμως από την ευνοϊκή επίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ, η τιβολόνη ελαττώνει επίπεδα της HDL χοληστερόλης που έχουν καρδιοπροστατευτική δράση.<sup>101,104</sup> Η HDL χοληστερόλη απομακρύνει την περίσσεια χοληστερόλης από τους περιφερικούς ιστούς και την μεταφέρει στο ήπαρ, όπου μεταβολίζεται σε χολικά οξέα. Αρχικά συντίθεται στο ήπαρ η πρωχή σε περιεκτικότητα σε λιπίδια απολιποπρωτεΐνη Α. Η απολιποπρωτεΐνη Α συνδέεται με ειδικούς υποδοχείς στους περιφερικούς ιστούς, όπως το αγγειακό ενδοθήλιο, και προσλαμβάνει την περίσσεια χοληστερόλης με αποτέλεσμα να δημιουργείται έτσι η πρώιμη μορφή της HDL.

Η πρώιμη μορφή της HDL μεταβολίζεται στην ώριμη μορφή της μέσω του ενζύμου LCAT (Lecithin—cholesterol acyltransferase) και επιστρέφει στο ήπαρ μέσω δύο οδών. Η πρώτη οδός διαμεσολαβείται από τον ηπατικό υποδοχέα B1. Η έτερη οδός πραγματοποιείται μέσω της πρωτεΐνης μεταφοράς χοληστερόλης CETP (cholesterol ester transfer protein) στην VLDL, ακολούθως μέσω του μεταβολισμού της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης στην LDL χοληστερόλη και μέσω του υποδοχέα αυτής καταλήγει στο ήπαρ. Η HDL χοληστερόλη ελαττώνει την αθηροσκλήρυνση καθώς προστατεύει την LDL από την οξείδωση και την δημιουργία των αφρωδών κυττάρων.<sup>93</sup> Η χαμηλή HDL χοληστερόλη συσχετίζεται με αυξημένη αθηροσκλήρυνση όταν τα χαμηλά επίπεδα αυτής αποδίδονται σε μειωμένη παραγωγή. Κάτι τέτοιο δεν ισχύει όταν η ελάττωση των επιπέδων της HDL αποδίδεται σε αυξημένη κάθαρση.<sup>105,106</sup>

Η ελάττωση των επιπέδων της HDL σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που λαμβάνουν τιβολόνη είναι της τάξεως 20%–30%.<sup>93</sup> Σε ένα follow up διάρκειας 7.5 ετών μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που ελάμβαναν τιβολόνη δεν είχαν αύξηση στο πάχος έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων ή στον αριθμό των αθηρωματικών πλακών.<sup>107</sup> Η ελάττωση της HDL αποδίδεται εν μέρει στην μειωμένη σύνθεση των πρόδρομων μορίων της HDL από το ήπαρ, ενώ η δραστηριότητα ενζύμων όπως η CETP δεν επηρεάζεται.<sup>106</sup>

Δεν υπάρχουν ξεκάθαρα βιβλιογραφικά δεδομένα για την επίδραση της τιβολόνης στην εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Στην παρούσα μελέτη

επιδιώκεται η διερεύνηση της πιθανής αυτής συσχέτισης καθώς και η αλληλεπίδραση της τιβολόνης με τους υπό μελέτη πολυμορφισμούς στις παραμέτρους του μεταβολικού συνδρόμου.

### Γ. ΡΑΛΟΞΙΦΑΙΝΗ

Η ραλοξιφαίνη ανήκει στην κατηγορία των δεύτερης γενιάς εκλεκτικών ρυθμιστών των οιστρογονικών υποδοχέων (selective estrogen receptor modulator, SERM). (Εικόνα 12) Η ραλοξιφαίνη χορηγείται από του στόματος σε δοσολογία 60 mg μία φορά την ημέρα. Τροποποιεί την γονιδιακή μεταγραφή και συνδέεται με τους πυρηνικούς υποδοχείς των οιστρογόνων.<sup>108</sup> Δρα ως αγωνιστής ή ανταγωνιστής ανάλογα με τον ιστό στον οποίο απευθύνεται. Οι οιστρογονικοί υποδοχείς στους οποίους επιδρά η ραλοξιφαίνη είναι τουλάχιστον δύο και απαντώνται με διαφορετική αναλογία σε κάθε ιστό.<sup>109,110</sup>



**Εικόνα 12 :** Χημική δομή ραλοξιφαίνης ([www.cambridgemedchemconsulting.com](http://www.cambridgemedchemconsulting.com))

Έχει λάβει έγκριση για την πρόληψη των οστεοπορωτικών καταγμάτων και την πρόληψη του καρκίνου του μαστού (estrogen receptor-positive breast cancer) σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση.<sup>109,110</sup> Ελαττώνει τον κίνδυνο σπονδυλικών καταγμάτων από 4.3% σε 1.9% και αυξάνει την οστική πυκνότητα σε ισχίο, σπονδυλική στήλη μέχρι και 2.6% μετά από 3 έτη χορήγησης.<sup>111</sup> Διαθέτει ικανοποιητικό προφίλ ασφαλείας αναφορικά με το ενδομήτριο, καθώς μειώνει τον κίνδυνο υπερπλασίας και καρκίνου του ενδομητρίου σε αντίθεση με την πρώτη γενιάς SERM ταμοξιφαίνη. Επιπλέον, δρα ευνοϊκά στο λιπιδαιμικό προφίλ ελαττώνοντας την LDL χοληστερόλη, χωρίς να επηρεάζει σε στατιστικά σημαντικό βαθμό τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης, έχει όμως και άμεση ευνοϊκή επίδραση στην λειτουργία του αγγειακού ενδοθηλίου<sup>112 113</sup>

Η ραλοξιφαίνη επιδρά και στον μεταβολισμό της γλυκόζης ελαττώνοντας την αντίσταση στην ινσουλίνη.<sup>114</sup> Διαθέτει, όμως, προθρομβωτική δράση καθώς έχει βρεθεί ότι αυξάνει την δραστικότητα παραγόντων πήξης (IX, XII), με αποτέλεσμα να αυξάνεται ο κίνδυνος θρομβοεμβολικών επεισοδίων, κάτι που θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψιν σε συνδυασμό πάντα με το προφίλ της ασθενούς.<sup>109,110,115</sup> Όπως φάνηκε από την μελέτη MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation trial), η ραλοξιφαίνη δεν επηρέασε σε βαθμό στατιστικά σημαντικό τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα στο σύνολο της μελέτης, ενώ από την ανάλυση των υποομάδων φάνηκε ότι ο κίνδυνος αυτός ελαττώθηκε στην υποκατηγορία των γυναικών υψηλού κινδύνου.<sup>116,117</sup> Δεδομένα, ωστόσο για την επίδραση της ραλοξιφαίνης στην εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση δεν ανευρέθησαν από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. Στην παρούσα μελέτη επιδιώκεται η διερεύνηση της πιθανής αυτής συσχέτισης καθώς και η πιθανή αλληλεπίδραση της ραλοξιφαίνης με τους υπό μελέτη πολυμορφισμούς στις παραμέτρους του μεταβολικού συνδρόμου.



## **B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σκοπός της παρούσας προοπτικής μελέτης παρέμβασης είναι να διερευνηθεί η γενετική συνιστώσα των παραμέτρων του μεταβολικού συνδρόμου στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση με απώτερο στόχο την ταυτοποίηση συγκεκριμένων γενετικών πολυμορφισμών που ενοχοποιούνται για την εκδήλωσή του. Η επίτευξη αυτού του σκοπού θα συμβάλει στην ανάπτυξη μεθόδων πρόληψης της εκδήλωσης του σε ομάδες υψηλού κινδύνου, όπως είναι οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Πρωτογενής σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να διερευνηθεί η επίδραση των πολυμορφισμών MTHFR C677T και PAI-1 4G/5G στην εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου, αλλά και σε κάθε μία από τις παραμέτρους που το συναποτελούν. Ταυτόχρονα, θα μελετηθεί η αλληλεπίδραση των πολυμορφισμών αυτών με τις διάφορες μορφές ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης στην εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου και των κριτηρίων του.

Δευτερογενής σκοπός είναι να μελετηθεί η επίδραση της ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης και των υπό μελέτη πολυμορφισμών σε ανθρωπομετρικές, μεταβολικές και ορμονολογικές παραμέτρους, σε δείκτες της γενικής αίματος και σε παράγοντες του μηχανισμού πηκτικότητας.

## ΜΕΘΟΔΟΣ

### 1. ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η κλινική μελέτη περιέλαβε 160 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που βρίσκονται στην εμμηνόπαυση > 1 έτος. Το δείγμα προέρχεται από το Ιατρείο Κλιμακτηρίου-Εμμηνόπαυσης της Β΄ Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών στο Αρεταίειο Νοσοκομείο. Ο ορισμός της εμμηνόπαυσης προϋποθέτει απουσία εμμήνου ρύσεως για 12 συναπτούς μήνες με αντίστοιχο ορμονολογικό προφίλ, δηλαδή FSH > 25 mIU/mL και οιστραδιόλη < 50 pg/mL.

## 2. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ

Στην παρούσα μελέτη δεν έλαβαν μέρος μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με τα ακόλουθα χαρακτηριστικά: πάχος ενδομητρίου > 5χιλ., ιστορικό καρκίνου του γεννητικού συστήματος, παρουσία στεφανιαίας νόσου, ιστορικό θρομβοεμβολικών επεισοδίων, παρουσία σακχαρώδη διαβήτη, αθεράπευτη θυρεοειδοπάθεια και λήψη αντιυπερτασικής ή υπολιπιδαιμικής αγωγής. Γυναίκες με αδυναμία συμμόρφωσης στο πρωτόκολλο της μελέτης ( π.χ. ιστορικό καταχρήσεων) επίσης εξαιρέθηκαν από τη μελέτη.

## 3. ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΜΕΛΕΤΗΣ

Στη μελέτη συμμετείχαν 160 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες από τις οποίες οι 145 συμφώνησαν να λάβουν ορμονική θεραπεία από του στόματος (N=70) που περιείχε 1mg οιστραδιόλης/2mg δροσπιρενόνης ή διαδερμικά 25 mcg οιστραδιόλης/250 mg νορεθιστερόνης (N=17) ή 2.5 mg τιβολόνης (N=27) ή 60 mg ραλοξιφαίνης (N=31) για την θεραπεία αγγειοκινητικών συμπτωμάτων. Οι υπόλοιπες 15 δεν έλαβαν καμία θεραπεία σχετικά με την εμμηνόπαυση. Η επανεκτίμηση των ασθενών έγινε μετά από 1 έτος. Ενυπόγραφη δήλωση συναίνεσης ελήφθη από όλες τις συμμετέχουσες στην παρούσα μελέτη, η οποία έχει λάβει την έγκριση της Επιτροπής Ηθικής και Δεοντολογίας του Αρεταιείου Νοσοκομείου Αθηνών.

Κατά την αρχική αξιολόγηση των ασθενών ελήφθη πλήρες ιατρικό ιστορικό, που περιελάμβανε δημογραφικά χαρακτηριστικά, έξεις και συνήθειες ζωής, στοιχεία καρδιαγγειακού κινδύνου, γυναικολογικό και μαιευτικό ιστορικό. Κατά την κλινική εξέταση μετρήθηκαν αρχικά ανθρωπομετρικές παράμετροι, όπως το ύψος σε ορθία θέση με υψομετρητή τοίχου μετά την αφαίρεση των υποδημάτων και το βάρος σε ηλεκτρονική ζυγαριά με ελαφρύ ρουχισμό. Ακολούθως, υπολογίστηκε ο δείκτης μάζας σώματος με βάση τον τύπο:  $\text{body mass index - BMI} = \frac{\text{βάρος (kg)}}{\text{ύψος (m)}^2}$ . Οι τιμές  $\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$  θεωρήθηκαν παθολογικές. Χρησιμοποιώντας μεζούρα μετρήθηκε η περίμετρος μέσης 1 εκ πάνω από το επίπεδο του ομφαλού, η περίμετρος του ισχίου στο ύψος των μειζόνων τροχαντήρων και υπολογίστηκε ο λόγος περιμέτρου μέσης προς περίμετρο ισχίου (waist to hip ratio-WHR). Τιμές  $\text{WHR} > 0.8$  θεωρήθηκαν παθολογικές. Η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης πραγματοποιήθηκε με υδραργυρικό πιεσόμετρο σε καθιστή θέση με το χέρι στο ύψος της καρδιάς, μετά από 10λεπτη ανάπαυση και εφόσον δεν είχε προηγηθεί κατανάλωση φαγητού, καφέ ή καπνού. Σε κάθε γυναίκα έγιναν 2

μετρήσεις που απείχαν μεταξύ τους 5 λεπτά και υπολογίστηκε ο μέσος όρος αυτών. Παθολογικές θεωρήθηκαν οι τιμές  $\geq 140/90$  mmHg.

Πριν από την έναρξη της μελέτης οι γυναίκες υποβλήθησαν σε κλινικοεργατηριακό έλεγχο στο Ιατρείο Εμμηνόπαυσης, που περιελάμβανε αμφίχειρη γυναικολογική εξέταση, ψηλάφηση μαστών, μαστογραφία, τεστ Παπανικολάου, διακολπικό υπερηχογράφημα, μέτρηση οστικής πυκνότητας, έλεγχο της θυρεοειδικής, νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας, καθώς και έλεγχο πηκτικότητας.

Για τη διενέργεια του αιματολογικού ελέγχου οι συμμετέχουσες παρέμειναν νήστες και χωρίς να καπνίσουν επί 12 ώρες. Οι αιμοληψίες διενεργήθηκαν μεταξύ 8.30-9.30 π.μ. από φλέβα του βραχίονα, εφόσον είχε προηγηθεί 12ωρη νηστεία και αποχή από κάπνισμα. Τα δείγματα ολικού αίματος εστάλησαν άμεσα μετά τη φλεβοκέντηση στο Αιματολογικό, Βιοχημικό και Ορμονολογικό Εργαστήριο του Αρεταιείου Νοσοκομείου, ενώ δείγματα ορού αποθηκεύτηκαν για περαιτέρω επεξεργασία στους  $-80^{\circ}\text{C}$ .

Οι βιοχημικές παράμετροι μετρήθηκαν στον αυτόματο αναλυτή ARCHITECT-ci8200 (Abbott Diagnostics Laboratories, Abbott Park, IL 60064 USA, Abbott 65205, Wiesbaden, Germany). Όλες μετρήθηκαν σε mg/dl, εκτός των SGOT, SGPT, ALP και γGT που μετρήθηκαν σε IU/l. Για τη μέτρηση της γλυκόζης χρησιμοποιήθηκε το kit Glucose assay (Abbott) με συντελεστή μεταβλητότητας  $\leq 5\%$  και ευαισθησία 2.5 mg/dL. Η ολική χοληστερόλη μετρήθηκε με το kit Cholesterol assay (Abbott) με συντελεστή μεταβλητότητας  $\leq 3\%$  και ευαισθησία 5.0 mg/dL. Τα τριγλυκερίδια μετρήθηκαν χρησιμοποιώντας το kit triglyceride assay της Abbott με συντελεστή μεταβλητότητας και ευαισθησία  $\leq 5\%$  και 5.0 mg/dL αντίστοιχα. Το kit Ultra HDL assay (Abbott) χρησιμοποιήθηκε για τη μέτρηση της HDL χοληστερόλης με συντελεστή μεταβλητότητας  $\leq 4\%$  και ευαισθησία 2.5 mg/dL. Η ApoA1 μετρήθηκε χρησιμοποιώντας το Apolipoprotein A1 assay (Abbott) με συντελεστή μεταβλητότητας  $\leq 4.9\%$  and λειτουργική ευαισθησία 16 mg/dL. Για τη μέτρηση της ApoB χρησιμοποιήθηκε το kit Apolipoprotein B assay με συντελεστή μεταβλητότητας  $\leq 6.5\%$  και λειτουργική ευαισθησία 11 mg/dL. Η LDL-χοληστερόλη υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας την εξίσωση Friedewald [(LDL-cholesterol=total cholesterol – HDL-cholesterol – (triglycerides/5)]. Η αντίσταση στην ινσουλίνη υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας τον δείκτη HOMA-IR (homeostatic model assessment of insulin resistance) Ο ανωτέρω δείκτης υπολογίζεται από τον τύπο  $\text{HOMA-IR} = \text{insulin} (\mu\text{U/ml}) \times \text{glucose} (\text{mmol/l}) / 22.5$  χρησιμοποιώντας την γλυκόζη και την ινσουλίνη νηστείας. Αυξημένη αντίσταση στην

ινσουλίνη διαγιγνώσκεται όταν  $HOMA-IR \geq 2$ . Η κρεατινίνη μετρήθηκε με συντελεστή μεταβλητότητας  $< 2\%$ , η SGPT και η SGOT με συντελεστές μεταβλητότητας  $< 2\%$  και  $< 6\%$  αντίστοιχα, το μαγνήσιο και ο φώσφορος με συντελεστή μεταβλητότητας  $< 1\%$ .

Οι παράμετροι της γενικής αίματος εκτιμήθηκαν στον αναλυτή Cell Dyn 3700 της Abbott του Αιματολογικό Εργαστήριο του Αρεταιείου Νοσοκομείου. Η αιμοσφαιρίνη μετρήθηκε σε gr/dl με συντελεστή μεταβλητότητας  $\leq 1.2\%$ , ο αιματοκρίτης μετρήθηκε σε %, τα λευκά αιμοσφαίρια και τα αιμοπετάλια σε /uL με συντελεστές μεταβλητότητας  $\leq 2.5\%$  και  $\leq 5\%$  αντίστοιχα. Από τους αναστολείς πήξης, η μελέτη των οποίων έγινε στον αναλυτή Sysmex CA 1500, οι πρωτεΐνες C και S μετρήθηκαν σε mg/dl και η αντιθρομβίνη III σε mg/L.

Από τις παραμέτρους που προσδιορίστηκαν στο Ορμονολογικό Εργαστήριο του Αρεταιείου Νοσοκομείου οι FSH, LH και TSH μετρήθηκαν σε mIU/mL, η οιστραδιόλη και η FT3 σε pg/mL, η προλακτίνη, η Δ-4-ανδροστενδιόνη και η τεστοστερόνη σε ng/mL, η DHEAS σε μg/dL, η SHBG σε nmol/L και η FT4 σε ng/dL. Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη HbA<sub>1c</sub> μετρήθηκε σε %, η ινσουλίνη σε μU/ml, το οστικό κλάσμα της ALP σε % και η ομοκυστεΐνη σε μm/lt. Η FSH και η LH μετρήθηκαν με την ανοσο-ενζυμική μέθοδο μικροσωματιδίων Microparticle Enzyme Immunoassay kit της Abbott AxSYM στον αναλυτή AxSYM analyzer (Abbott Laboratories). Ο συντελεστής μεταβλητότητας κυμαινόταν μεταξύ 5.3% και 8.5%. Η προλακτίνη μετρήθηκε, επίσης, με την ανοσοενζυμική μέθοδο μικροσωματιδίων χρησιμοποιώντας το Abbott AxSYM Prolactin kit σε αναλυτή AxSYM (Abbott Laboratories). Ο συντελεστής μεταβλητότητας κυμαινόταν από 3.4% μέχρι 6.3%. Η οιστραδιόλη μετρήθηκε με την ανοσοενζυμική μέθοδο Enzyme Immunoassay kit: DSK-10-4300 (Diagnostic Systems Laboratories Inc., Webster, TX, USA) με συντελεστή μεταβλητότητας που κυμαινόταν από 4.3% έως 6.1% και η ευαισθησία ανάλυσης ήταν 8 pg/ml.

Η Δ-4-ανδροστενδιόνη μετρήθηκε με το kit IBL 'Androstendione ELISA' kit (IBL GmbH, Hamburg, Germany) με συντελεστή μεταβλητότητας που κυμαινόταν μεταξύ 6.5% και 8.1%. Η τεστοστερόνη και η DHEAS μετρήθηκαν με τα 'Total Testosterone' και 'DHEA-SO<sub>4</sub>' Immulite analyzer kits (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA). Οι συντελεστές μεταβλητότητας κυμαίνονταν από 8.0% έως 16.0% και από 8.1% έως 15% αντίστοιχα. Η SHBG μετρήθηκε χρησιμοποιώντας το DPC Immulite SHBG chemiluminescent enzyme immunometric assay kit της Diagnostic Products Corporation με συντελεστή μεταβλητότητας που κυμαινόταν



από 4.1% μέχρι 9.2%. Ο λόγος των ελεύθερων οιστρογόνων FEI (free estrogen index) υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας την ολική οιστραδιόλη και την SHBG βάσει του τύπου:  $FEI = \text{estradiol (pg/ml)} \times 0.367 / \text{SHBG (nmol/l)}$ . Ο λόγος των ελεύθερων ανδρογόνων υπολογίστηκε από την ολική τεστοστερόνη και την SHBG βάσει του τύπου:  $FAI = \text{testosterone (ng/ml)} \times 3.47 \times 100 / \text{SHBG (nmol/l)}$ .

Οι μετρήσεις της Hcy πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας το Abbott commercial kit: IMx Homocysteine (Abbott Lab, Abbott Park, IL 60064) με συντελεστή μεταβλητότητας (%) και ευαισθησία 4.3% and 0.5 mmol/l αντίστοιχα. Η ινσουλίνη ορού μετρήθηκε στον αυτόματο αναλυτή ARCHITECT-i1000 (Abbott Diagnostics Laboratories, Abbott Park, IL 60064 USA, Abbott 65205, Wiesbaden, Germany) χρησιμοποιώντας το kit Architect insulin assay (Abbott) με total CV  $\leq 7\%$  και ευαισθησία  $\leq 1.0 \mu\text{U/ml}$ . Η TSH και η FT4 μετρήθηκαν με τις ανοσοενζυμικές μεθόδους «TSH(2<sup>nd</sup> gen), Abbott AxSYM» και «FT4 Abbott AxSYM» και συντελεστές μεταβλητότητας που κυμαίνονταν από 5.1-10.3% και 3.6-10% αντίστοιχα.

#### 4. ΓΟΝΙΔΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

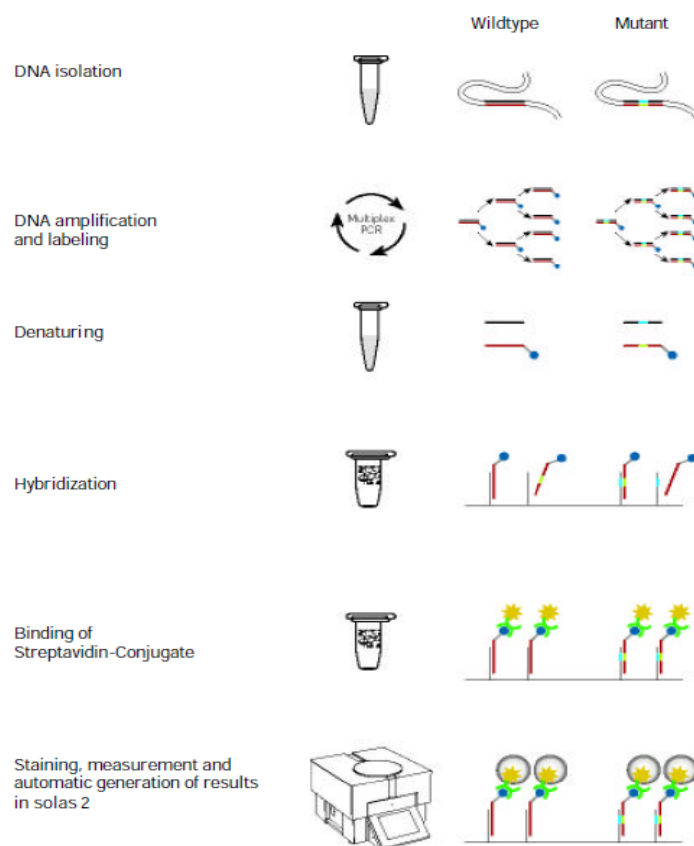
Ο έλεγχος των γενετικών πολυμορφισμών πραγματοποιήθηκε στο Ερευνητικό Εργαστήριο Γενετικής Ανάλυσης Πολυγονιδιακών Νοσημάτων της Β΄ Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών στο Αρεταίειο Νοσοκομείο. Μελετήθηκαν οι εξής γονιδιακοί πολυμορφισμοί: Plasminogen activator inhibitor (PAI) - 1 4G/5G και Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) ala222val.

Το DNA απομονώθηκε από 200μl ολικού αίματος που είχε προηγουμένως αποθηκευτεί σε φιαλίδιο με EDTA και εφόσον χρησιμοποιήθηκε το blood spin protocol από το QIAampR DNA Blood Mini Kit της Qiagen Corporation.

Για την ανίχνευση του Methylenetetrahydrofolate reductase ala222val (C677T) πολυμορφισμού χρησιμοποιήθηκε το LightMix<sup>®</sup> Kit MTHFR C677T της Roche Diagnostics GmbH με ευαισθησία ανίχνευσης 1 ng γενομικού DNA και εύρος μέτρησης 1 ng έως 100 ng ανθρώπινου γενομικού DNA. ([http://www.roche-as.es/logs/LightMix%C2%AE\\_40-0095-16\\_MTHFRC677T\\_V081022.pdf](http://www.roche-as.es/logs/LightMix%C2%AE_40-0095-16_MTHFRC677T_V081022.pdf)) Για την ανίχνευση του Plasminogen activator inhibitor 1 4G/5G πολυμορφισμού χρησιμοποιήθηκε το LightMix<sup>®</sup> Kit human PAI-1 4G/5G της Roche

Diagnostics GmbH με ευαισθησία ανίχνευσης 1 ng γενωμικού DNA και εύρος μέτρησης 1 ng έως 100 ng ανθρώπινου γενωμικού DNA. ([http://www.roche-as.es/logs/LightMix%C2%AE\\_40-0099-16\\_PAI\\_V080509.pdf](http://www.roche-as.es/logs/LightMix%C2%AE_40-0099-16_PAI_V080509.pdf)) (Εικόνα 13).

Ο γονιδιακός έλεγχος των δύο υπό μελέτη πολυμορφισμών και η κλινική διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου στο συγκεκριμένο πληθυσμό θα αναδείξει πιθανές συσχετίσεις με στόχο να διευκρινιστεί το γενετικό υπόστρωμα της διαταραχής αυτής στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Ταυτόχρονα, θα διερευνηθεί και η αλληλεπίδραση των πολυμορφισμών αυτών με τις διάφορες μορφές ορμονικής θεραπείας στο μεταβολικό σύνδρομο.



**Εικόνα 13:** Multiplex-PCR και Array TubeR hybridization βάσει του πρωτοκόλλου coro/check στο solas 2. (Instruction Manual for Multiplex-PCR and ArrayTube hybridization for solas 2. Version 2006-03)

## 5. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το πρόγραμμα στατιστικής επεξεργασίας SPSS version 17.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois). Οι ποσοτικές μεταβλητές εκφράστηκαν ως μέσες τιμές  $\pm$  σταθερά απόκλιση και οι ποιοτικές μεταβλητές ως ποσοστά. Για μεταβλητές των οποίων η κατανομή ήταν μη κανονική προηγήθηκε λογαρίθμηση. Αρχικά πραγματοποιήθηκε μελέτη διακύμανσης (analysis of variance, ANOVA) της μέσης τιμής των υπό μελέτη μεταβλητών κατά την αρχή της μελέτης στις 3 υποομάδες γονοτύπων (wildtype, ετεροζυγώτες και ομοζυγώτες) για τους υπο μελέτη πολυμορφισμούς για να διερευνηθεί αν υπάρχουν εξαρχής στατιστικά σημαντικές διακυμάνσεις στους 3 γονοτύπους που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα.

Ακολούθως, ο πληθυσμός της μελέτης διαχωρίστηκε σε υποομάδες ανάλογα με την αγωγή που έλαβε. Σε κάθε υποομάδα συγκρίθηκαν τα ποσοστά ύπαρξης μεταβολικού συνδρόμου στην αρχή και στο τέλος της μελέτης. Επίσης, συγκρίθηκαν οι μέσες τιμές των επιμέρους παραμέτρων του μεταβολικού συνδρόμου στην αρχή και στο τέλος της μελέτης (Paired T-test). Κατόπιν, μελετήθηκε η διακύμανση της ποσοστιαίας μεταβολής κάθε παραμέτρου στις τρεις υποομάδες γονοτύπων για τους εκάστοτε πολυμορφισμούς. Η ποσοστιαία ή επί της εκατό μεταβολή των ποσοτικών παραμέτρων στο τέλος της μελέτης συγκριτικά με την αρχή υπολογίστηκε από τον τύπο :  $(\text{τιμή της μεταβλητής στο τέλος της μελέτης} - \text{τιμή της μεταβλητής στην αρχή της μελέτης}) \times 100 / \text{τιμή της μεταβλητής στην αρχή της μελέτης}$ .

Πραγματοποιήθηκε ανάλυση της διακύμανσης (analysis of variance, ANOVA) των επί τοις εκατό μεταβολών των ποσοτικών μεταβλητών στους τρεις διαφορετικούς γονοτύπους του κάθε πολυμορφισμού (TT, CT ή CC γονότυπος για τον MTHFR C677T πολυμορφισμό και 4G/4G, 4G/5G, 5G/5G για τον PAI 4G/5G πολυμορφισμό). Επιπλέον, χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία T-test (Independent samples T-test) για να συγκριθεί η μέση τιμή της ποσοστιαίας μεταβολής κάθε παραμέτρου μεταξύ δύο υποομάδων, η πρώτη εκ των οποίων περιελάμβανε τον γονότυπο wildtype και η δεύτερη τους γονοτύπους του παθολογικού γονιδίου σε ομόζυγη ή ετερόζυγη μορφή. Ως όριο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το  $p < 0.05$ .

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στον Πίνακα 1α φαίνονται τα βασικά δημογραφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού μελέτης (ποσοτικές μεταβλητές) κατά την έναρξη της μελέτης. Η μέση ηλικία των γυναικών ήταν 51.1 έτη, βρισκόταν σε εμμηνόπαυση κατά μέσο όρο 4.4 έτη και ήταν ελαφρά υπέρβαρες (μέσος δείκτης μάζας σώματος=25.95 kg/m<sup>2</sup>) Κατά την έναρξη της μελέτης παρατηρήθηκε αυξημένη μέση τιμή ολικής και LDL χοληστερόλης (230.34 και 149.57 mg/dl αντίστοιχα).

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1α :** Βασικά δημογραφικά χαρακτηριστικά (ποσοτικές μεταβλητές).

<b>ΠΟΣΟΤΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ</b>	<b>Μέση</b>	<b>Διάμεσος</b>	<b>SD</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>
Ηλικία	51.12	51	5.22	34	65
Έτη από εμμηνόπαυση	4.41	3.00	4.02	1	19
BMI	25.95	25.12	4.67	19.14	39.95
WHR	0.83	0.83	0.57	0.72	1
Περίμετρος μέσης	85.53	85	11.88	67	116
ΣΑΠ	118.21	116	14.74	90	166
ΔΑΠ	77.05	80	11.40	55	110
<b>ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ</b>					
Γλυκόζη αίματος	94.01	93	11.28	59	154
Ολική χοληστερόλη	230.34	227.70	42.05	148	387
LDL χοληστερόλη	149.57	149.40	39.73	42	254
HDL χοληστερόλη	59.94	60	13.01	32	97
Τριγλυκερίδια	99.28	87	46.72	34	292
<b>ΟΡΜΟΝΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ</b>					
FSH	79.76	79.70	28.88	24	150
LH	43.91	41.9	19.55	10.60	123
PRL	10.87	8.5	8.36	3.1	61.6
E <sub>2</sub>	19.49	15.00	10.74	10	47
FEI	0.15	0.12	0.12	0.02	0.68
Τεστοστερόνη	0.38	0.34	0.22	0.07	1.1
SHBG	68.48	60.75	32.72	17	177
Δ4Α	144.81	124.5	77.77	33	454
DHEAS	94.98	82	57.08	10.6	277
FAI	2.45	2.05	1.95	0.19	10.60
Ινσουλίνη	7.73	7.1	4.75	2.1	35.9
HOMA-IR	1.89	1.56	1.60	0.42	13.73
Ομοκυστεΐνη	10.97	10.37	3.81	5.69	29.6

**SD**=Standard Deviation, σταθερή απόκλιση, **BMI** = body mass index, δείκτης μάζας σώματος, **WHR**= Waist to Hip Ratio - Λόγος περιμέτρου μέσης προς περίμετρο ισχίου, **ΣΑΠ** = Συστολική Αρτηριακή πίεση, **ΔΑΠ** = Διαστολική Αρτηριακή πίεση

Στον **Πίνακα 1β** παρουσιάζονται οι ποιοτικές μεταβλητές κατά την έναρξη της μελέτης. Το 23.75% των γυναικών ήταν καπνίστριες στην παρούσα φάση, ενώ το 14.37% είχε διακόψει το κάπνισμα. Τα 44.37% ανέφερε περιστασιακή λήψη αλκοόλ και το 48.75% καθόλου χρήση. Αναφορικά με την άσκηση το 51.87% ασκούσαν < 3 ώρες την εβδομάδα και το 21.25% > 3 ώρες την εβδομάδα. Χειρουργική εμμηνόπαυση είχε το 16.87% του πληθυσμού μελέτης.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1β:** Βασικά δημογραφικά χαρακτηριστικά (ποιοτικές μεταβλητές).

<b>ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ</b>	<b>N</b>	<b>ΠΟΣΟΣΤΟ (%)</b>
<b>ΚΑΠΝΙΣΜΑ</b>		
0 (όχι)	99/160	61.875%
1 (ναι)	38/160	23.75%
2 (παλαιά καπνίστρια)	23/160	14.375%
<b>ΑΛΚΟΟΛ</b>		
0 (όχι)	78/160	48.75%
1 (περιστασιακά)	71/160	44.375%
2 (καθημερινά)	11/160	6.875%
<b>ΑΣΚΗΣΗ</b>		
0 (όχι)	43/160	26.875%
1 (<1 ώρα/εβδομάδα)	32/160	20%
2 (1-3 ώρες/εβδομάδα)	51/160	31.875%
3 (>3 ώρες/εβδομάδα)	34/160	21.25%
<b>ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ</b>		
0 (όχι)	133/160	83.125%
1 (ναι)	27/160	16.875%
<b>ΥΠΕΡΤΑΣΗ</b>		
0 (όχι)	144/160	90%
1 (ναι)	16/160	10%
<b>ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ</b>		
0 (όχι)	126/160	78.75%
1 (Αυξημένη LDL) *	31/160	19.375%
2 (Αυξημένα ΤΓΛ>150 mg/dl)	0/160	0%
3 (Μικτή δυσλιπιδαιμία)	3/160	1.875%
<b>ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ II</b>		
0 (όχι)	158/160	98.75%
1 (ναι)	2/160	1.25%

\*LDL>115 mg/dl για SCORE 1-5% ή LDL>100 mg/dl για SCORE 5-10% ή LDL>70 mg/dl για SCORE>10%

Κατά την έναρξη της μελέτης η δυνατότητα εκτίμησης της ύπαρξης του μεταβολικού συνδρόμου βάσει του αναθεωρημένου ορισμού του 2009 κατέστη εφικτή στις 120 από τις 160 γυναίκες λόγω ελλειπών στοιχείων. Στον πληθυσμό αυτό λοιπόν η επίπτωση του μεταβολικού συνδρόμου ήταν 3.33%.

Στη λήξη της μελέτης 1 χρόνο μετά η δυνατότητα διάγνωσης του μεταβολικού συνδρόμου βάσει του αναθεωρημένου ορισμού του 2009 κατέστη εφικτή στις 132 από τις 160 γυναίκες λόγω

ελλιπών στοιχείων και μη προσέλευσης στην ετήσια επανεκτίμηση στο πέρας της μελέτης. Η επίπτωση του μεταβολικού συνδρόμου ένα χρόνο μετά ήταν 6%.

Στον **Πίνακα 2** παρουσιάζεται η διακύμανση των ποσοτικών μεταβλητών στις τρεις υποομάδες του Methylenetetrahydrofolate (MTHFR) ala222val πολυμορφισμού κατά την έναρξη της μελέτης. Το 36.87% (59/160) των γυναικών έφεραν τον CC γονότυπο (wildtype), 48.12% (77/160) τον CT γονότυπο (ετεροζυγώτες) και το 15% (24/160) τον TT γονότυπο (ομοζυγώτες). Όπως φαίνεται από την ανάλυση της διακύμανσης, οι τρεις υποομάδες (wildtype, ετεροζυγώτες και ομοζυγώτες) δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς τις ανθρωπομετρικές και αιματολογικές μετρήσεις κατά την έναρξη της μελέτης.

**Πίνακας 2:** Συσχέτιση του πολυμορφισμού Methylenetetrahydrofolate (MTHFR) ala222val με τις ποσοτικές μεταβλητές κατά την έναρξη της μελέτης (baseline).

	CC γονότυπος n=59	CT γονότυπος n=77	TT γονότυπος n=24	P
Ηλικία	50.87(5.61)	51.05(4.96)	51.91(5.21)	0.475
Έτη από εμμηνόπαυση	4.71(4.036)	4.16(3.69)	4.55(5.08)	0.829
<b><u>ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ:</u></b>				
<b><u>ΚΡΙΤΗΡΙΑ</u></b>				
1.Περίμετρος μέσης	82.33(12.0)	88.77(12.83)	81.3(5.72)	0.791
2. ΣΑΠ	118.39(14.66)	117.1(12.89)	121.14(20.00)	0.766
ΔΑΠ	77.67(11.34)	76.71(11.43)	76.78(12.19)	0.742
3.HDL χοληστερόλη	62.33(13.40)	58.45(12.39)	58.99(13.69)	0.153
4.Τριγλυκερίδια	102.53(54.31)	98.28(42.22)	94.64(41.78)	0.792
5. Γλυκόζη	94.52(9.44)	94.40(13.21)	91.54(8.58)	0.365
<b><u>ΟΡΜΟΝΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ</u></b>				
FSH	81.14(29.70)	75.60(27.39)	87.45(30.34)	0.704
LH	44.79(16.43)	42.60(22.64)	45.50(17.29)	0.972
Οιστραδιόλη	19.54(10.70)	20.81(11.39)	15.86(8.40)	0.224
PRL	12.23(10.40)	10.30(7.59)	9.21(3.06)	0.275
FEI	0.14(0.13)	0.17(0.12)	0.11(0.82)	0.987
Τεστοστερόνη	0.41(0.24)	0.38(0.22)	0.34(0.20)	0.373
SHBG	72.45(34.48)	63.38(31.57)	76.65(31.38)	0.994
FAI	2.37(1.86)	2.71(2.185)	1.68(0.81)	0.686
DHEAS	86.24(48.61)	100.01(62.22)	98.47(58.35)	0.638
Δ4Α	151.62(90.04)	141.90(71.39)	137.83(70.69)	0.543
TSH	1.66(1.27)	1.52(1.05)	1.17(0.78)	0.440
FT3	2.34(0.45)	2.43(0.49)	2.41(0.47)	0.478
FT4	1.08(0.18)	1.05(0.16)	1.19(0.28)	0.135
<b><u>ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ</u></b>				
Βάρος	64.99(10.53)	67.61(12.20)	66.66(9.04)	0.436
Ύψος	1.61(0.06)	1.62(0.06)	1.61(0.07)	0.834
BMI	25.60(4.58)	26.02(4.78)	26.46(4.65)	0.601
Περίμετρος ισχίου	100.75(11.78)	105.07(11.20)	98.3(5.71)	0.523

WHR	0.829(0.04)	0.84(0.07)	0.82(0.05)	0.786
<b><u>ΓΕΝΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΣ-ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΠΗΞΗΣ</u></b>				
Αιμοσφαιρίνη	13.49(1.03)	13.28(1.15)	13.45(1.00)	0.635
Αιματοκρίτης	40.37(2.96)	39.89(3.07)	40.83(3.20)	0.848
Λευκά αιμοσφαίρια	5.95(1.53)	5.87(1.54)	5.95(1.16)	0.921
Αιμοπετάλια	246.7(57.76)	258.61(63.91)	235.78(45.97)	0.794
Αντιθρομβίνη III	261.54(71.86)	251.98(63.44)	258.56(58.44)	0.844
Πρωτεΐνη C	3.30(0.79)	3.24(0.69)	3,15(0.52)	0.482
Πρωτεΐνη S	21.07(4.33)	20.53(3.29)	20.47(3.92)	0.511
<b><u>ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ</u></b>				
Ολική χοληστερόλη	235.86(42.22)	227.93(40.91)	224.71(45.52)	0.213
LDL χοληστερόλη	150.02(39.82)	150.59(40.07)	145.22(39.80)	0.706
Λιποπρωτεΐνη (a)	42.29(66.72)	26.24(23.92)	31.19(33.45)	0.423
Απολιποπρωτεΐνη A	162.63(30.72)	161.98(28.48)	165.63(29.35)	0.889
Απολιποπρωτεΐνη B	103.83(27.27)	105.17(29.17)	100.87(33.5)	0.835
Ασβέστιο (Ca)	9.57(0.69)	9.70(0.55)	9.68(0.43)	0.331
Μαγνήσιο (Mg)	2.16(0.31)	2.28(0.52)	2.32(0.55)	0.784
Φώσφορος (P)	3.52(0.51)	3.6(0.63)	3.56(0.46)	0.621
Ουρία	31.91(7.74)	33.42(7.62)	33.34(10.65)	0.358
Κρεατινίνη	0.77(0.13)	0.76(0.13)	0.81(0.12)	0.338
SGOT	21.48(9.04)	20.40(6.74)	21.10(4.58)	0.926
SGPT	22.95(11.13)	23.05(13.67)	20.28(7.54)	0.380
ALP	77.64(29.18)	80.08(34.38)	70.52(16.16)	0.513
γGT	20.13(20.46)	19.11(16.08)	15.78(6.25)	0.230
Οστικό κλάσμα ALP	54.63(18.08)	51.50(16.56)	58.27(15.86)	0.734
Ινσουλίνη	7.12(0.98)	2.14(2.10)	1.61(0.99)	0.990
HOMA-IR	1.72(0.98)	2.14(2.10)	1.61(0.99)	0.812
HbA <sub>1c</sub>	5.32(0.28)	5.233(0.58)	5.03(0.35)	0.446
Ομοκυστεΐνη	10.29(3.25)	10.98(3.37)	12.70(5.76)	0.066

1. **CC:** wildtype, **CT:** ετεροζυγωτία, **TT:** ομοζυγωτία
2. P < 0.05, test for linear trend (ANOVA) \* P < 0.05, between groups
3. Οι μεταβλητές παρατίθενται σε μέση τιμή (σταθερή απόκλιση). Παρατίθενται οι αντιλογαριθμισμένες τιμές των παραμέτρων στις οποίες έγινε λογαρίθμηση λόγω μη κανονικότητας της κατανομής. Στις περιπτώσεις στις οποίες η κατανομή της μεταβλητής ήταν μη κανονική ακόμη και μετά από μετασχηματισμό της (π.χ. λογαρίθμηση) πραγματοποιήθηκε μη παραμετρική ανάλυση της διακύμανσης της μεταβλητής στους 3 διαφορετικούς γονοτύπους (Kruskal-Wallis test)

Στον **Πίνακα 3** παρουσιάζεται η διακύμανση των ποσοτικών μεταβλητών στις τρεις υποομάδες του πολυμορφισμού Plasminogen Activator Inhibitor (PAI) 4G/5G κατά την έναρξη της μελέτης. Το 21.25 % (34/160) των γυναικών ήταν wildtype, το 48.12% (77/160) ήταν ετεροζυγώτες και το 30.62% (49/160) ήταν ομοζυγώτες. Όπως φαίνεται από την ανάλυση της διακύμανσης, οι τρεις υποομάδες (wildtype, ετεροζυγώτες και ομοζυγώτες) δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς τις ανθρωπομετρικές και αιματολογικές μετρήσεις κατά την έναρξη της μελέτης, με εξαίρεση τις παραμέτρους DHEAS και ινσουλίνη. Συγκεκριμένα, η θειική δεϋδροεπιανδροστερόνη παρουσίαζε μέση τιμή 78.71(±52.51) μg/dL στην ομάδα wildtype, 115.11(±65.44) μg/dL στους ετεροζυγώτες και 75.27(±32.67) μg/dL στους ομοζυγώτες 4G/4G (P=0.005). Η ινσουλίνη παρουσίασε μέση τιμή 8.07(±4.79) και 8.68(±5.39) μU/ml στις

ομάδες wildtype και ετεροζυγωτών αντίστοιχα και 6.09(±3.17) μU/ml στην ομάδα ομοζυγωτών για το παθολογικό αλλήλιο(P=0.045).

**Πίνακας 3:** Συσχέτιση του πολυμορφισμού Plasminogen Activator Inhibitor (PAI) 4G/5G με τις ποσοτικές μεταβλητές κατά την έναρξη της μελέτης (baseline).

	<b>5G/5G</b> n=34	<b>4G/5G</b> n=77	<b>4G/4G</b> n=49	<b>P</b>
Ηλικία	53.48(4.98)	50.16(5.45)	50.98(4.54)	0.063
Έτη από εμμηνόπαυση	4.91(4.23)	3.76(3.74)	5.05(4.42)	0.266
<b>ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ:</b>				
<b>ΚΡΙΤΗΡΙΑ</b>				
1. Περίμετρος μέσης	91(17.10)	84.88(10.92)	84.68(11.54)	0.414
2. ΣΑΠ	115(12.95)	120.54(14.55)	116.67(16.20)	0.875
ΔΑΠ	74.44(11.74)	78.66(10.06)	76.25(13.21)	0.749
3. HDL χοληστερόλη	61.01(14.83)	60.24(11.86)	58.72(13.562)	0.420
4. Τριγλυκερίδια	88.42(38.76)	104.38(51.63)	98.79(42.96)	0.282
5. Γλυκόζη	93.44(10.95)	94.93(12.06)	92.96(10.33)	0.763
<b>ΟΡΜΟΝΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ</b>				
FSH	77.14(27.07)	80.09(30.92)	81.01(27.22)	0.609
LH	39.89(19.04)	44.49(21.26)	45.78(17.12)	0.243
Οιστραδιόλη	19.81(11.98)	20(10.63)	18.46(10.21)	0.773
PRL	9.84(3.60)	11.50(8.48)	10.58(10.40)	0.407
FEI	0.17(0.16)	0.15(0.11)	0.14(0.11)	0.680
Τεστοστερόνη	0.36(0.21)	0.41(0.24)	0.37(0.20)	0.915
SHBG	60.59(21.83)	66.98(34.86)	75.55(34.46)	0.157
FAI	2.17(1.15)	2.96(2.48)	1.90(1.19)	0.288
DHEAS	78.71(52.51)	115.11(65.44)	75.27(32.67)	<b>0.005</b>
Δ4A	130.67(63.65)	157.88(89.96)	131.32(60.25)	0.920
TSH	1.55(1.19)	1.670(1.22)	1.25(0.81)	0.270
FT3	2.403(0.37)	2.397(0.48)	2.37(0.52)	0.798
FT4	1.01(0.13)	1.08(0.23)	1.07(0.19)	0.588
<b>ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ</b>				
Βάρος	68.2(11.85)	66.84(10.72)	65.25(11.61)	0.286
Ύψος	1.61(0.06)	1.61(0.06)	1.60(0.06)	0.378
BMI	27.12(5.51)	25.63(4.19)	25.66(4.75)	0.324
Περίμετρος ισχίου	103.8(12.79)	102.34(10.49)	102.32(10.37)	0.829
WHR	0.87(0.73)	0.83(0.06)	0.82(0.05)	0.148
<b>ΓΕΝΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΣ-ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΠΗΞΗΣ</b>				
Αιμοσφαιρίνη	13.49(0.96)	13.45(1.08)	13.19(1.16)	0.205
Αιματοκρίτης	40.4(2.51)	40.38(3.10)	39.78(3.31)	0.348
Λευκά αιμοσφαίρια	5.60(1.75)	5.96(1.47)	6.05(1.26)	0.216
Αιμοπετάλια	241.27(61.61)	254.43(63.60)	250.55(49.93)	0.581
Αντιθρομβίνη III	247.26(49.05)	264.16(78.99)	251.15(50.38)	0.863
Πρωτεΐνη C	3.35(0.88)	3.28(0.70)	3.10(0.52)	0.168
Πρωτεΐνη S	19.66(3.56)	20.89(3.65)	21.26(4.03)	0.122
<b>ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ</b>				
Ολική Χοληστερόλη	228.02(32.7)	236.67(47.62)	221.81(37.19)	0.381
LDL χοληστερόλη	149.18(33.09)	155.03(45.33)	141.11(33.07)	0.271
Λιποπρωτεΐνη (a)	27.27(21.95)	38.04(58.95)	28.30(30.68)	0.589
Απολιποπρωτεΐνη A	163.14(25.86)	162.57(27.52)	162.76(34.75)	0.963
Απολιποπρωτεΐνη B	100.05(18.52)	110.79(35.73)	96.46(20.06)	0.449
Ασβέστιο	9.67(0.72)	9.72(0.52)	9.54(0.58)	0.226



Μαγνήσιο	2.30(0.53)	2.26(0.46)	2.19(0.44)	0.446
Φωσφόρος	3.52(0.54)	3.54(0.59)	3.63(0.53)	0.412
Ουρία	34.16(9.12)	32.63(7.48)	32.30(8.55)	0.334
Κρεατινίνη	0.78(0.12)	0.77(0.13)	0.7(0.13)	0.823
SGOT	20.18(5.84)	19.79(5.31)	23.10(10.19)	0.069
SGPT	23.97(12.60)	21.05(9.46)	23.96(14.72)	0.845
ALP	73.64(21.21)	75.29(24.81)	83.98(40.77)	0.107
γGT	17.94(13.29)	17.95(9.24)	21.17(25.66)	0.561
Οστικό κλάσμα ALP	57.19(17.18)	53.65(15.93)	51.51(18.83)	0.197
Ινσουλίνη	8.07(4.79)	8.68(5.39)	6.09(3.17)	<b>0.045</b>
HOMA-IR	1.91(1.33)	2.19(2.04)	1.45(0.89)	0.080
HbA <sub>1c</sub>	5.30(0.74)	5.17(0.49)	5.23(0.24)	0.874
Ομοκυστεΐνη	11.17(3.69)	10.94(3.72)	10.91(4.12)	0.861

1. **5G/5G:** wildtype, **4G/5G:** ετεροζυγώτης, **4G/4G:** ομοζυγώτης

2.  $P < 0.05$ , test for linear trend (ANOVA) \*  $P < 0.05$ , between groups

3. Οι μεταβλητές παρατίθενται σε μέση τιμή (σταθερή απόκλιση). Παρατίθενται οι αντιλογαριθμισμένες τιμές των παραμέτρων στις οποίες έγινε λογαρίθμηση λόγω μη κανονικότητας της κατανομής. Στις περιπτώσεις στις οποίες η κατανομή της μεταβλητής ήταν μη κανονική ακόμη και μετά από μετασχηματισμό της (π.χ. λογαρίθμηση) πραγματοποιήθηκε μη παραμετρική ανάλυση της διακύμανσης της μεταβλητής στους 3 διαφορετικούς γονοτύπους (Kruskal-Wallis test)

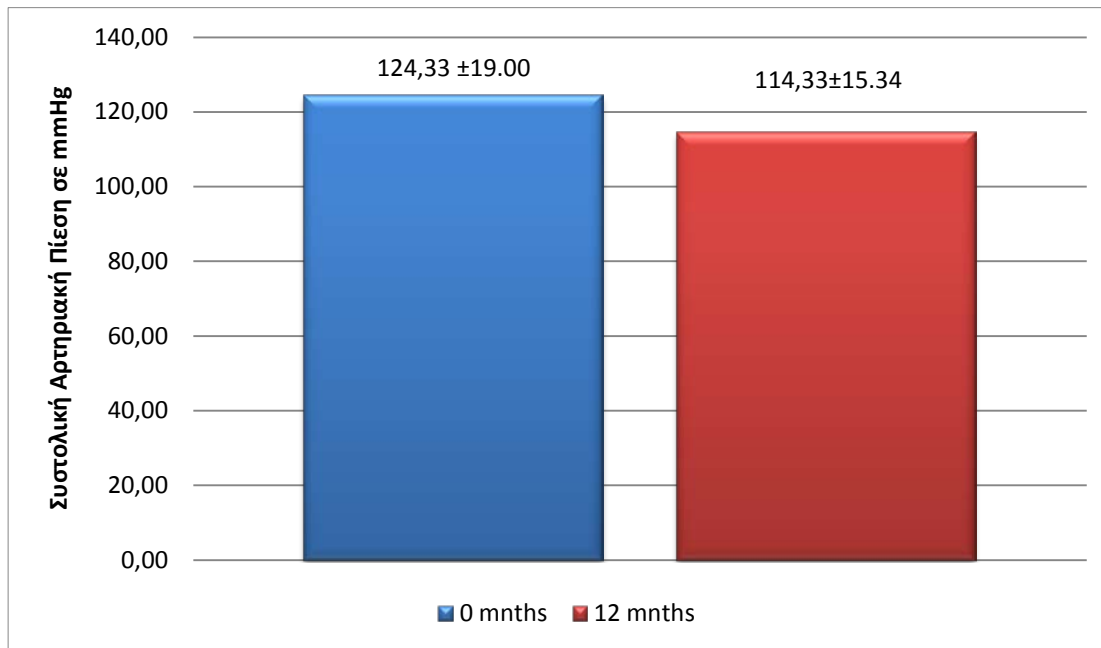
## ΜΕΛΕΤΗ ΥΠΟΟΜΑΔΩΝ

### 1. ΥΠΟΟΜΑΔΑ ΠΟΥ ΔΕΝ ΕΛΑΒΕ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Στην παρούσα υποομάδα συμπεριλήφθησαν 15 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που δεν έλαβαν καμία αγωγή (control group, N=15 άτομα). Κατά την έναρξη της μελέτης καμία γυναίκα (0/15, 0%) δεν είχε μεταβολικό σύνδρομο, ενώ στο πέρας της μελέτης μεταβολικό σύνδρομο παρουσίασε μία από τις 15 γυναίκες που συμμετείχαν στο control group ( 1/15, 0.067%). Η μεταβολή αυτή του επιπολασμού του συνδρόμου στο τέλος της μελέτης συγκριτικά με την αρχή ήταν στατιστικά μη σημαντική. Μελετήθηκε επίσης η μεταβολή της μέσης τιμής κάθε παραμέτρου του μεταβολικού συνδρόμου στο τέλος της μελέτης συγκριτικά με την αρχή. Στατιστικά σημαντική ήταν μόνο η μεταβολή της μέσης συστολικής αρτηριακής πίεσης, η οποία στην αρχή της μελέτης ήταν  $124.33 \pm 19.00$  mmHg (μέση τιμή  $\pm$ σταθερή απόκλιση) και στο τέλος μειώθηκε σε  $114.33 \pm 15.34$  mmHg. (Γράφημα 1) Η διαστολική αρτηριακή πίεση επίσης

ελαττώθηκε από 79.66(±11.87) σε 73.33(±13.05) mmHg, αλλά η μεταβολή αυτή οριακά δεν ξεπέρασε το όριο στατιστικής σημαντικότητας.(P=0.061)

**Γράφημα 1:** Μεταβολή της συστολικής αρτηριακής πίεσης στο τέλος της μελέτης συγκριτικά με την αρχή στην υποομάδα των γυναικών που δεν έλαβαν ορμονική θεραπεία υποκατάστασης.(P=0.005)



Ακολούθως, μελετήθηκε η ποσοστιαία μεταβολή κάθε παραμέτρου στο τέλος συγκριτικά με την τιμή της παραμέτρου στην αρχή της μελέτης. Η ποσοστιαία μεταβολή ( $\Delta M$ ) κάθε παραμέτρου υπολογίστηκε από το τύπο :  $\Delta M = (M2 - M1) \times 100 / M1$ , όπου M1 η τιμή της μεταβλητής προ της έναρξης της μελέτης και M2 η τιμή αυτής στο τέλος της μελέτης.

Στον **Πίνακα 4a** παρουσιάζεται η διακύμανση των ποσοστιαίων μεταβολών κάθε παραμέτρου στις τρεις υποομάδες του πληθυσμού που δεν έλαβε καμία αγωγή ανάλογα με τον MTHFR C677T polymorphism (CC genotype: wildtype, CT genotype: ετεροζυγώτες και TT genotype: ομοζυγώτες). Το 40% (6/15) των γυναικών αυτού του υποπληθυσμού είχαν τον CC γονότυπο, το 33.3% (5/15) των γυναικών είχαν τον CT γονότυπο και το 26.6% (4/15) είχαν τον TT γονότυπο. Η μόνη μεταβλητή που παρουσίασε στατιστικά σημαντική διακύμανση στις τρεις υποομάδες ήταν η ποσοστιαία μεταβολή της HDL χοληστερόλης (P=0.045). Στην υποομάδα CC genotype (wildtype) παρατηρήθηκε μέση αύξηση της HDL κατά 9.14(±18.63)%, ενώ στο γονότυπο CT μέση μείωση της HDL κατά 7.08(±9.29)% και στο δυσμενή γονότυπο μέση μείωση κατά 9.96(±9.11)% στο τέλος της μελέτης.(Γράφημα 2)

**Πίνακας 4α:** Μελέτη διακύμανσης των ποσοστιαίων μεταβολών των ποσοτικών παραμέτρων στο τέλος της μελέτης στους 3 γονότυπους του MTHFR C677T polymorphism στον πληθυσμό των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών που δεν έλαβαν καμία αγωγή (control group).

	CC n=6	CT n=5	TT n=4	P
<b><u>ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ:</u></b>				
<b><u>ΚΡΙΤΗΡΙΑ</u></b>				
Δ Περίμετρος μέσης	-1.80(5.23)	0.70(7.58)	5.29(6.11)	0.151
Δ ΣΑΠ	-3.23(13.36)	-8.79(6.04)	-12.99(5.36)	0.138
Δ ΔΑΠ	-1.13(20.62)	-11.38(11.12)	-10.92(14.04)	0.335
Δ HDL χοληστερόλη	9.14(18.63)	-7.08(9.29)	-9.96(9.11)	<b>0.045</b>
Δ Τριγλυκερίδια	-7.75(27.88)	-2.87(21.43)	-12.86(4.84)	0.776
Δ Γλυκόζη	0.29(9.37)	-3.17(7.63)	2.84(4.88)	0.713
<b><u>ΟΡΜΟΝΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ</u></b>				
Δ FSH	10.45(30.82)	-22.28(15.57)	-14.35(19.86)	0.098
Δ LH	21.30(34.97)	3.28(14.71)	10.95(37.17)	0.547
Δ Οιστραδιόλη	282.09(568.77)	242.75(454.37)	135.18(168.44)	0.463
Δ PRL	4.06(17.11)	-1.11(23.26)	9.35(20.36)	0.463
Δ FEI	324.77(784.19)	207.89(337.55)	67.75(125.85)	0.148
Δ Τεστοστερόνη	-5.39(17.26)	9.45(26.30)	53.06(52.88)	0.255
Δ SHBG	10.36(22.67)	11.92(14.50)	-3.46(15.61)	0.323
Δ FAI	-4.98(18.28)	-2.18(27.30)	63.33(62.26)	0.057
Δ DHEAS	9.98(18.97)	5.17(22.95)	5.95(30.07)	0.873
Δ Δ4Α	2.86(7.42)	5.89	5.01(7.32)	0.594
ΔTSH	-0.09(101.31)	887.17(1693.60)	-19.12(43.64)	0.892
Δ FT3	10.04(22.44)	6.53(29.64)	2.55(13.61)	0.629
Δ FT4	-4.11(13.04)	5.18(17.50)	-10.56(6.11)	0.744
<b><u>ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ</u></b>				
Δ Βάρος	-2.37(5.23)	1.32(4.43)	0.01(2.40)	0.354
Δ BMI	-1.31(5.72)	1.85(5.08)	0.09(2.40)	0.604
Δ Περίμετρος ισχίου	-1.80(6.96)	0.07(7.58)	5.30(6.11)	0.151
Δ WHR	1.62(4.58)	2.35(6.12)	4.64(7.67)	0.484

**ΓΕΝΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΣ-ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΠΗΞΗΣ**

Δ Αιμοσφαιρίνη	-0.03(3.89)	-3.09(4.63)	2.16(4.90)	0.576
Δ Αιματοκρίτης	-0.54(5.12)	-3.58(5.28)	0.08(5.74)	0.965
Δ Λευκά αιμοσφαίρια	-9.16(13.80)	-7.16(18.93)	-5.80(4.80)	0.717
Δ Αιμοπετάλια	-2.43(20.70)	-0.16(12.95)	-7.49(13.89)	0.691
Δ Αντιθρομβίνη III	0.57(30.30)	-27.78(32.33)	16.50(15.99)	0.701
Δ Πρωτεΐνη C	22.14(37.45)	8.70(36.25)	14.88(16.96)	0.709
Δ Πρωτεΐνη S	2.44(28.04)	4.24(17.79)	11.31(22.32)	0.644

**ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ**

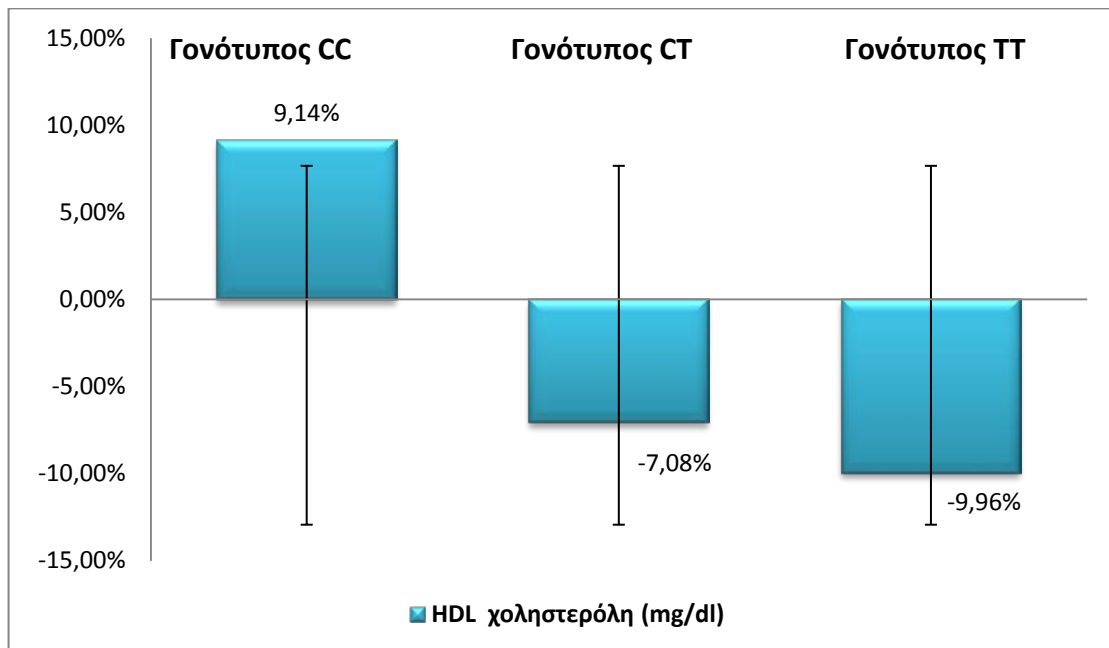
Δ Ολική χοληστερόλη	-8.93(13.83)	7.82(11.58)	-18.57(26.43)	0.588
Δ LDL χοληστερόλη	-15.58(22.42)	9.81(13.99)	-22.90(24.33)	0.804
Δ Λιποπρωτεΐνη (a)	-7.87(49.53)	6.80(30.09)	-22.79(15.29)	0.594
Δ Απολιποπρωτεΐνη A	1.58(13.67)	-10.32(7.49)	-7.14(7.04)	0.170
Δ Απολιποπρωτεΐνη B	-5.04(22.78)	16.00(12.53)	-19.37(20.50)	0.415
Δ Ασβέστιο (Ca)	-0.85(8.71)	-4.31(5.63)	-1.84(5.65)	0.764
Δ Μαγνήσιο (Mg)	-3.34(6.61)	2.54(29.46)	-25.62(31.32)	0.210
Δ Φώσφορος (P)	-1.05(12.24)	16.69(35.47)	1.86(6.41)	0.724
Δ Ουρία	11.53(21.81)	9.02(10.20)	16.10(21.81)	0.751
Δ Κρεατινίνη	2.08(12.29)	3.96(9.20)	-3.72(13.94)	0.510
Δ SGOT	19.92(52.35)	3.01(12.09)	-9.36(17.01)	0.220
Δ SGPT	53.27(97.97)	4.66(16.39)	-16.00(65.37)	0.122
Δ ALP	3.99(22.91)	-14.20(39.67)	9.25(27.13)	0.904
Δ γGT	4.52(22.48)	2.34(24.40)	-18.10(30.82)	0.214
Δ Οστικό κλάσμα ALP	-10.45(28.55)	32.57(49.33)	17.05(28.27)	0.192
Δ Ινσουλίνη	-11.46(18.02)	-5.11(26.99)	31.61(19.95)	0.126
Δ HOMA-IR	-10.86(20.84)	-10.68(22.37)	37.88(60.30)	0.199
Δ HbA <sub>1c</sub>	2.35(10.80)	-1.37(12.61)	2.99(3.33)	0.709
Δ Ομοκυστεΐνη	-7.28(30.51)	-15.29(7.16)	10.51(14.50)	0.253

1. **CC:** wildtype, **CT:** ετεροζυγωτία, **TT:** ομοζυγωτία

2.  $P < 0.05$ , test for linear trend (ANOVA) \*  $P < 0.05$ , between groups

3. Οι μεταβλητές παρατίθενται σε μέση τιμή (σταθερή απόκλιση). Παρατίθενται οι αντιλογαριθμισμένες τιμές των παραμέτρων στις οποίες έγινε λογαρίθμηση λόγω μη κανονικότητας της κατανομής. Στις περιπτώσεις στις οποίες η κατανομή της μεταβλητής ήταν μη κανονική ακόμη και μετά από μετασχηματισμό της (π.χ. λογαρίθμηση) πραγματοποιήθηκε μη παραμετρική ανάλυση της διακύμανσης της μεταβλητής στους 3 διαφορετικούς γονοτύπους (Kruskal-Wallis test)

**Γράφημα 2:** Μελέτη διακύμανσης της ποσοστιαίας μεταβολής της HDL χοληστερόλης (mg/dl) στους τρεις γονοτύπους του MTHFR C677T πολυμορφισμού στην ομάδα των γυναικών που δεν έλαβαν αγωγή. (P=0.045)



Στον Πίνακα 4β παρουσιάζεται η διακύμανση των ποσοστιαίων μεταβολών κάθε παραμέτρου στις τρεις υποομάδες του πληθυσμού που δεν έλαβε καμία αγωγή ανάλογα με τον PAI 4G/5G πολυμορφισμό (5G/5G: wildtype, 4G/5G: ετεροζυγώτες και 4G/4G: ομοζυγώτες). Το 6.67% (1/15) των γυναικών αυτής της υποομάδας είχαν το γονότυπο 5G/5G, το 40% (6/15) είχαν το γονότυπο 4G/5G και το 53.3% (8/15) είχαν το γονότυπο 4G/4G. Οι μόνες μεταβλητές που παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διακύμανση στους τρεις γονότυπους ήταν η ποσοστιαία μεταβολή της περιμέτρου μέσης και του ασβεστίου (P=0.030 και P=0.026 αντίστοιχα). Η περίμετρος μέσης παρουσίασε μέση ελάττωση 3.5(±4.21)% στον υποπληθυσμό 4G/4G, στο γονότυπο 5G/5G ελαττώθηκε κατά 5.48% και στους ετεροζυγώτες παρουσίασε αύξηση κατά 7.36(±5.26)% . Η τιμή του ασβεστίου παρουσίασε μέση αύξηση 13.09% στο 5G/5G γονότυπο, ενώ στους ετεροζυγώτες μειώθηκε κατά 7.26(±11.23)% και στο 4G/4G γονότυπο παρουσίασε μέση μείωση κατά 3.45(±12.05)%. Τα ανωτέρω στατιστικά σημαντικά ευρήματα παρουσιάζονται στο Γράφημα 3.

**Πίνακας 4β:** Ποσοστιαίες μεταβολές των ποσοτικών παραμέτρων στο τέλος της μελέτης σε συνάρτηση με τον PAI-1 4G/5G polymorphism στην υποομάδα των γυναικών που δεν έλαβαν καμία αγωγή.

	<b>5G/5G</b>	<b>4G/5G</b>	<b>4G/4G</b>	<b>P</b>
	<b>n=1</b>	<b>n=6</b>	<b>n=8</b>	
<b><u>ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ:</u></b>				
<b><u>ΚΡΙΤΗΡΙΑ</u></b>				
Δ Περίμετρος μέσης	-5.48	7.36(5.26)	-3.50(4.21)	<b>0.030</b>
Δ ΣΑΠ	4.54	-7.91(4.97)	-9.05(12.39)	0.353
Δ ΔΑΠ	-6.67	-7.27(9.29)	-7.14(21.20)	0.994
Δ HDL χοληστερόλη	19.44	0.17(16.49)	-5.11(14.79)	0.197
Δ Τριγλυκερίδια	-8.33	-6.37(10.32)	-8.22(27.97)	0.927
Δ Γλυκόζη	5.49	-2.70(9.79)	0.99(6.16)	0.845
<b><u>ΟΡΜΟΝΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ</u></b>				
Δ FSH	-31.06	-6.74(16.60)	-4.31(34.03)	0.507
Δ LH	3.42	23.11(41.01)	5.74(18.87)	0.543
Δ Οιστραδιόλη	-64.28	42.25(172.73)	25.80(84.51)	0.785
Δ PRL	-14.61	8.26(17.51)	2.96(21.09)	0.841
Δ FEI	-47.63	58.57(202.63)	84.82(132.43)	0.571
Δ Τεστοστερόνη	-17.39	27.94(47.48)	9.61(32.80)	0.904
Δ SHBG	-31.80	7.50(12.48)	11.84(18.11)	0.070
Δ FAI	21.13	23.61(54.04)	6.21(44.38)	0.556
Δ DHEAS	-7.58	2.09(29.03)	13.08(16.16)	0.278
Δ Δ4Α	5.89	4.05(8.50)	4.56(3.77)	0.973
ΔTSH	205.63	72.31(149.11)	465.77(1392.31)	0.610
Δ FT3	50.28	4.33(11.74)	3.35(23.94)	0.157
Δ FT4	-17.24	-1.75(8.27)	-0.39(18.53)	0.441
<b><u>ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ</u></b>				
Δ Βάρος	0.569	0.97(3.54)	-1.75(5.09)	0.328
Δ BMI	0.57	2.07(4.53)	-1.45(4.87)	0.281
Δ Περίμετρος ισχίου	-3.37	0.23(4.17)	-4.21(5.44)	0.316
Δ WHR	-2.44	7.20(5.75)	0.61(4.41)	0.327

### ΓΕΝΙΚΗΧΑΙΜΑΤΟΣ-ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΠΗΞΗΣ

Δ Αιμοσφαιρίνη	0	-1.59(4.59)	0.32(5.05)	0.625
Δ Αιματοκρίτης	2.67	-2.57(4.90)	-1.00(5.76)	0.939
Δ Λευκά αιμοσφαίρια	-2.32	-10.44(14.66)	-6.12(13.71)	0.850
Δ Αιμοπετάλια	14.35	-5.45(18.94)	-3.73(14.05)	0.614
Δ Αντιθρομβίνη III	-38.04	-12.79(39.26)	6.26(23.94)	0.156
Δ Πρωτεΐνη C	15.77	12.09(30.43)	19.92(35.73)	0.780
Δ Πρωτεΐνη S	-10.53	10.23(19.70)	4.74(26.13)	0.820

### ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ

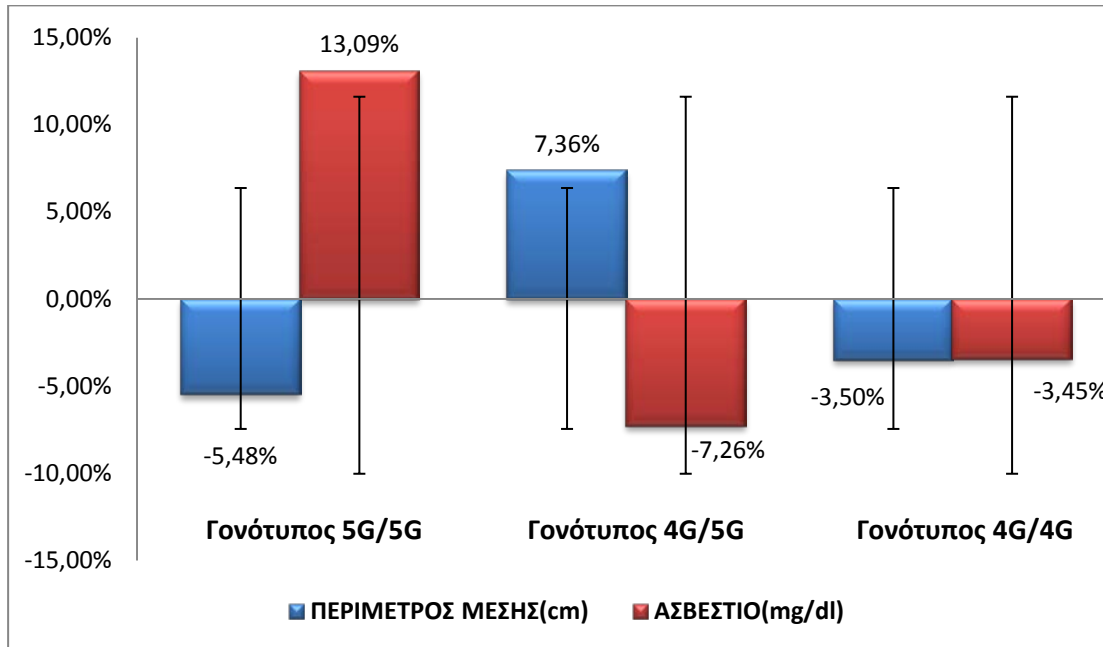
Δ Ολική χοληστερόλη	-1.18	-7.07(24.51)	-5.64(17.71)	0.960
Δ LDL χοληστερόλη	-0.72	-10.80(30.26)	-8.81(21.41)	0.920
Δ Λιποπρωτεΐνη (a)	-35.71	15.09(37.73)	-21.62(24.68)	0.330
Δ Απολιποπρωτεΐνη A	0.48	-7.26(11.23)	-3.46(12.05)	0.865
Δ Απολιποπρωτεΐνη B	14.58	-3.08(30.70)	-2.97(18.40)	0.669
Δ Ασβέστιο (Ca)	13.09	-7.26(11.23)	-3.45(12.05)	<b>0.026</b>
Δ Μαγνήσιο (Mg)	-4.17	-10.89(21.41)	-5.04(29.60)	0.816
Δ Φώσφορος (P)	8.57	13.41(33.11)	-4.51(5.82)	0.353
Δ Ουρία	12.90	17.64(7.50)	7.50(15.03)	0.421
Δ Κρεατινίνη	-	-0.89(9.02)	2.85(13.93)	*0.623
Δ SGOT	8.70	15.49(49.19)	1.62(25.06)	0.794
Δ SGPT	-11.11	30.04(91.70)	7.85(43.09)	0.857
Δ ALP	8.20	4.55(26.89)	-5.69(34.87)	0.531
Δ γGT	-	-10.47(15.77)	3.67(32.09)	*0.493
Δ Οστικό κλάσμα ALP	13.33	6.25(30.00)	8.38(44.5)	0.980
Δ Ινσουλίνη	-9.52	16.65(46.62)	-9.04(17.31)	0.056
Δ HOMA-IR	-4.55	14.34(56.68)	-7.94(16.56)	0.626
Δ HbA <sub>1c</sub>	-1.79	-3.17(17.49)	5.31(13.67)	0.550
Δ Ομοκυστεΐνη	0.09	-14.43(22.20)	2.24(21.16)	0.381

1. **5G/5G:** wildtype, **4G/5G:** ετεροζυγώτης, **4G/4G:** ομοζυγώτης

2.  $P < 0.05$ , test for linear trend (ANOVA) \*  $P < 0.05$ , between groups

3. Οι μεταβλητές παρατίθενται σε μέση τιμή (σταθερή απόκλιση). Παρατίθενται οι αντιλογαριθμισμένες τιμές των παραμέτρων στις οποίες έγινε λογαρίθμηση λόγω μη κανονικότητας της κατανομής. Στις περιπτώσεις στις οποίες η κατανομή της μεταβλητής ήταν μη κανονική ακόμη και μετά από μετασχηματισμό της (π.χ. λογαρίθμηση) πραγματοποιήθηκε μη παραμετρική ανάλυση της διακύμανσης της μεταβλητής στους 3 διαφορετικούς γονοτύπους (Kruskal-Wallis test)

**Γράφημα 3:** Μελέτη διακύμανσης της ποσοστιαίας μεταβολής της περιμέτρου μέσης (P=0.030) και του ασβεστίου (P=0.026) στους τρεις γονότυπους του PAI-1 4G/5G πολυμορφισμού.



## 2. ΥΠΟΟΜΑΔΑ ΠΟΥ ΕΛΑΒΕ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ

Στους Πίνακες 5 α, β και 6 α, β μελετάται η ομάδα των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών που έλαβαν από του στόματος ορμονική θεραπεία. Κατά την έναρξη της μελέτης μία γυναίκα της παρούσας υποομάδας είχε μεταβολικό σύνδρομο ( 0,02% (1/51), ο έλεγχος των κριτηρίων του μεταβολικού συνδρόμου ήταν εφικτός στις 51 από τις 70 γυναίκες της υποομάδας λόγω έλλειψης στοιχείων), ενώ μετά το πέρας της μελέτης καμία γυναίκα δεν παρουσίασε μεταβολικό σύνδρομο ( 0% (0/57), ο έλεγχος των κριτηρίων του μεταβολικού συνδρόμου ήταν εφικτός στις 57 από τις 70 γυναίκες της υποομάδας λόγω έλλειψης στοιχείων). (P=0.323) Όταν μελετήθηκε η μεταβολή της μέσης τιμής κάθε παραμέτρου του μεταβολικού συνδρόμου μετά από ένα έτος χορήγησης από του στόματος ΟΘΥ συγκριτικά με την αρχή της μελέτης δεν ανευρέθησαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Η ποσοστιαία μεταβολή (ΔΜ) κάθε παραμέτρου υπολογίστηκε από



το τύπο :  $\Delta M = (M2 - M1) \times 100 / M1$ , όπου M1 η τιμή της μεταβλητής προ της έναρξης της μελέτης και M2 η τιμή αυτής στο τέλος της μελέτης.

Στον **Πίνακα 5a** παρουσιάζεται η μελέτη της διακύμανσης των ποσοστιαίων μεταβολών κάθε παραμέτρου στις τρεις υποομάδες του πληθυσμού ανάλογα με τον MTHFR C677T polymorphism. Το 41.4% (29/70) των γυναικών αυτού του υποπληθυσμού είχαν τον CC γονότυπο, το 47.1% (33/70) είχαν τον CT γονότυπο και το 11.4% (8/70) είχαν το γονότυπο TT. Στατιστικά σημαντική διακύμανση παρατηρήθηκε στην ποσοστιαία μεταβολή της ολικής χοληστερόλης ( $P=0.032$ ). Συγκεκριμένα, ενώ απουσία του πολυμορφισμού η ορμονική θεραπεία οδήγησε σε ελάττωση των τιμών της ολικής χοληστερόλης (μέση μείωση  $8.07 \pm 17.17\%$ ), στους ετεροζυγώτες συσχετίστηκε με μικρότερη μείωση (μέση μείωση  $0.64 \pm 15.51\%$ ) και στους ομοζυγώτες με αύξηση της ολικής χοληστερόλης (μέση αύξηση κατά  $4.06 \pm 14.65\%$ ). Ομοίως, στατιστικά σημαντική ήταν η διακύμανση της ποσοστιαίας μεταβολής της LDL χοληστερόλης στους 3 γονοτύπους του MTHFR C677T polymorphism ( $P=0.002$ ). Ο γονότυπος wildtype επωφελήθηκε από την ορμονική θεραπεία με μείωση της LDL χοληστερόλης (μέση μείωση  $13.36 \pm 24.67\%$ ) σε σύγκριση με την ετεροζυγωτία, όπου η ελάττωση της LDL χοληστερόλης ήταν μικρότερη (μέση μείωση  $2.7 \pm 20.93\%$ ) και την ομοζυγωτία που παρατηρήθηκε αύξηση της LDL χοληστερόλης (μέση αύξηση κατά  $20.55 \pm 39.19\%$ ). (Γράφημα 4)

**Πίνακας 5α:** Μελέτη διακύμανσης των ποσοστιαίων μεταβολών των ποσοτικών παραμέτρων στο τέλος της μελέτης στους 3 γονότυπους του MTHFR C677T polymorphism στον πληθυσμό των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών που έλαβαν από του στόματος ορμονική θεραπεία υποκατάστασης.

	CC	CT	TT	P
	n=29	n=33	n=8	
<b><u>ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ:</u></b>				
<b><u>ΚΡΙΤΗΡΙΑ</u></b>				
Δ Περίμετρος μέσης	-0.02	-1.31(2.91)	0.02(4.74)	0.997
Δ ΣΑΠ	3.28(12.61)	1.11(8.17)	0.18(11.96)	0.580
Δ ΔΑΠ	-2.04(8.35)	0.21(8.75)	-0.63(9.04)	0.442
Δ HDL χοληστερόλη	7.73(21.68)	7.13(28.95)	4.21(29.12)	0.771
Δ Τριγλυκερίδια	4.43(32.05)	9.10(42.02)	41.30(82.98)	0.087
Δ Γλυκόζη	-4.21(8.56)	4.63(13.79)	-2.11(8.47)	0.108
<b><u>ΟΡΜΟΝΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ</u></b>				
Δ FSH	-45.81(26.04)	-34.38(33.10)	-33.43(28.78)	0.255
Δ LH	-31.75(43.96)	-16.39(46.70)	16.25(113.63)	0.103
Δ Οιστραδιόλη	389.31(616.20)	293.61(352.34)	269.41(114.13)	0.401
Δ PRL	20.85(43.71)	18.90(43.85)	18.81(36.80)	0.832
Δ FEI	287.50(429.64)	213.80(228.69)	213.85(63.73)	0.402
Δ Τεστοστερόνη	9.40(39.14)	14.28(77.16)	4.64(38.83)	0.997
Δ SHBG	46.69(53.38)	43.59(61.68)	34.44(31.37)	0.611
Δ FAI	-14.36(19.63)	-7.41(65.02)	18.98(24.92)	0.937
Δ DHEAS	14.93(59.37)	-1.94(20.82)	11.75(42.33)	0.406
Δ Δ4Α	3.10(47.08)	-0.86(28.13)	3.62(9.28)	0.881
Δ TSH	61.90(141.52)	32.55(50.70)	3.69(63.98)	0.111
Δ FT3	-0.16(25.03)	2.21(25.45)	15.84(39.37)	0.385
Δ FT4	-6.84(14.91)	9.79(29.91)	8.93(11.68)	0.110
<b><u>ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ</u></b>				
Δ Βάρος	0.53(2.89)	0.76(3.77)	-0.84(5.60)	0.625
Δ BMI	1.53(4.44)	0.86(3.60)	1.21(7.61)	0.817
Δ Περίμετρος ισχίου	-1.60(-0.12)	-1.83(2.93)	-0.54(3.00)	0.490

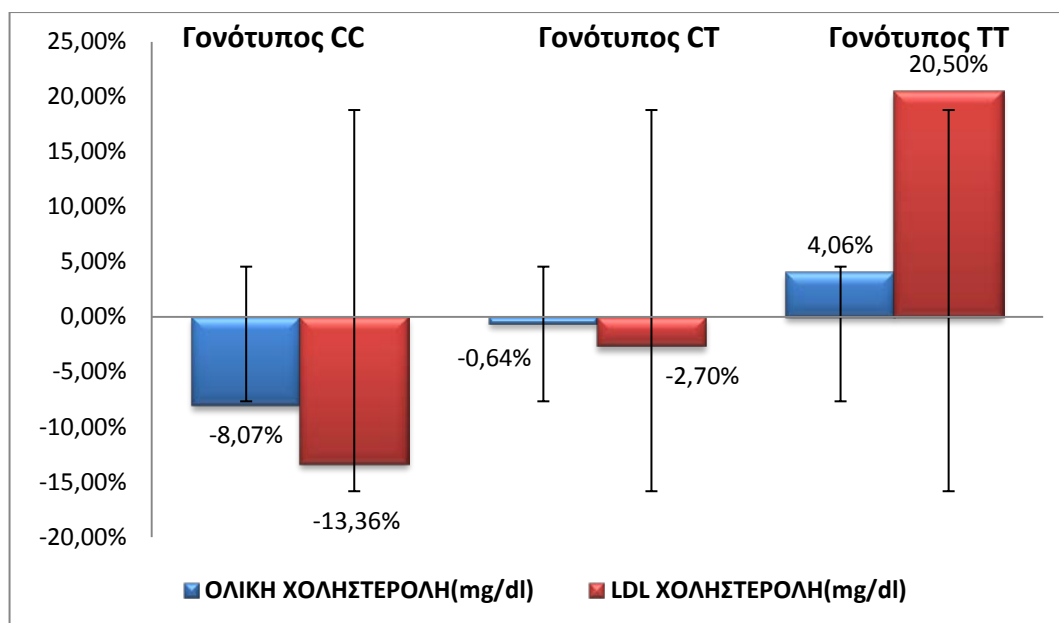
Δ WHR	1.43(0.38)	1.34(2.83)	0.71(5.84)	0.580
<b><u>ΓΕΝΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΣ-ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΠΗΞΗΣ</u></b>				
Δ Αιμοσφαιρίνη	0.11(7.43)	1.17(7.93)	4.45(1.41)	0.280
Δ Αιματοκρίτης	-0.47(6.02)	0.90(7.31)	3.10(2.81)	0.256
Δ Λευκά αιμοσφαίρια	-2.68(21.65)	2.90(21.84)	7.18(18.52)	0.279
Δ Αιμοπετάλια	2.77(17.57)	-0.79(15.97)	-8.81(16.90)	0.182
Δ Αντιθρομβίνη III	-8.46(34.56)	0.63(32.09)	-18.00(28.60)	0.908
Δ Πρωτεΐνη C	14.51(37.53)	-5.63(22.12)	-4.77(7.49)	0.121
Δ Πρωτεΐνη S	-14.73(20.28)	-0.84(17.61)	-30.95(41.07)	0.763
<b><u>ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ</u></b>				
Δ Ολική χοληστερόλη	-8.07(17.17)	-0.64(15.51)	4.06(14.65)	<b>0.032</b>
Δ LDL χοληστερόλη	-13.36(24.67)	-2.70(20.93)	20.55(39.19)	<b>0.002</b>
Δ Λιποπρωτεΐνη (a)	52.69(186.27)	-21.36(41.35)	26.50(146.14)	0.258
Δ Απολιποπρωτεΐνη A	12.96(23.46)	2.68(19.42)	11.56(19.48)	0.382
Δ Απολιποπρωτεΐνη B	3.70(28.93)	-4.39(20.77)	7.07(22.11)	0.702
Δ Ασβέστιο (Ca)	-0.62(8.81)	-3.03(14.84)	-3.65(3.86)	0.460
Δ Μαγνήσιο (Mg)	-2.70(14.80)	-6.32(15.48)	-3.05(11.27)	0.781
Δ Φώσφορος (P)	-8.61(15.00)	-8.25(17.18)	-3.95(19.85)	0.579
Δ Ουρία	-5.63(28.99)	-1.74(28.20)	-0.47(16.71)	0.564
Δ Κρεατινίνη	2.20(18.84)	5.43(19.63)	7.55(41.23)	0.528
Δ SGOT	-10.55(27.31)	-32.07(7.06)	-11.80(19.43)	0.894
Δ SGPT	-16.31(40.65)	-7.06(32.07)	-7.54(35.37)	0.586
Δ ALP	16.54(169.38)	-11.59(36.51)	-12.07(24.48)	0.386
Δ γGT	-13.18(27.23)	-10.82(35.97)	-5.15(39.85)	0.574
Δ Οστικό κλάσμα ALP	7.09(27.69)	-0.24(45.94)	-2.68(38.54)	0.507
Δ Ινσουλίνη	-4.40(36.45)	-7.67(22.54)	28.36(34.99)	0.246
Δ HOMA-IR	-10.22(38.61)	-4.26(27.02)	21.10(35.18)	0.217
Δ HbA <sub>1c</sub>	1.33	1.70(2.04)	0.70(1.78)	0.733
Δ Ομοκυστεΐνη	13.58(34.42)	16.49(35.83)	3.21(33.51)	0.746

1. CC: wildtype, CT: ετεροζυγωτία, TT: ομοζυγωτία

2. P < 0.05, test for linear trend (ANOVA) \* P < 0.05, between groups

3. Οι μεταβλητές παρατίθενται σε μέση τιμή (σταθερή απόκλιση). Παρατίθενται οι αντιλογαριθμισμένες τιμές των παραμέτρων στις οποίες έγινε λογαρίθμηση λόγω μη κανονικότητας της κατανομής. Στις περιπτώσεις στις οποίες η κατανομή της μεταβλητής ήταν μη κανονική ακόμη και μετά από μετασχηματισμό της (π.χ. λογαρίθμηση) πραγματοποιήθηκε μη παραμετρική ανάλυση της διακύμανσης της μεταβλητής στους 3 διαφορετικούς γονοτύπους (Kruskal-Wallis test).

**Γράφημα 4:** Μελέτη διακύμανσης της ποσοστιαίας μεταβολής της ολικής και της LDL χοληστερόλης στους τρεις γονότυπους του MTHFR C677T πολυμορφισμού (P=0.032 και 0.002 αντίστοιχα) στην ομάδα των γυναικών που έλαβε από του στόματος ορμονική θεραπεία υποκατάστασης.



Στον **Πίνακα 5β** ο πληθυσμός των γυναικών που έλαβαν από του στόματος ορμονική θεραπεία χωρίστηκε σε δύο υποομάδες, δηλαδή στην ομάδα wildtype και σε μία δεύτερη υποομάδα που περιλαμβάνει ομοζυγώτες και ετεροζυγώτες για τον MTHFR C677T πολυμορφισμό. Από τη σύγκριση των μέσων τιμών των ποσοστιαίων μεταβολών των ποσοτικών παραμέτρων φάνηκε ότι, ενώ στην ομάδα wildtype η γλυκόζη νηστείας ελαττώθηκε (μέση μείωση  $4.21 \pm 8.55\%$ ), στην ομάδα των ετεροζυγωτών και ομοζυγωτών αυξήθηκε ( μέση αύξηση  $3.24 \pm 13.07\%$ ) και η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά σημαντική (P=0.011). Επιπλέον, η ολική χοληστερόλη μειώθηκε στην ομάδα wildtype (μέση μείωση  $8.07 \pm 17.17\%$ ) σε αντίθεση με την ομάδα ετεροζυγωτών-ομοζυγωτών, στην οποία παρατηρήθηκε μέση τιμή αύξησης κατά  $0.28 (\pm 15.28)\%$  μετά από χορήγηση ορμονικής θεραπείας (P=0.040). Ομοίως, η LDL χοληστερόλη παρουσίασε μέση μείωση  $13.36 (\pm 24.67)\%$  στην ομάδα wildtype σε αντίθεση με την ομάδα ετεροζυγωτών-ομοζυγωτών στην οποία η ορμονική θεραπεία οδήγησε σε μέση αύξηση της κατά  $1.95 (\pm 26.69)\%$  (P=0.019).

Όταν ο συγκεκριμένος πληθυσμός χωρίστηκε στην ομάδα wildtype-ετεροζυγωτών και στην ομάδα ομοζυγωτών φάνηκε ότι η ομοζυγωτία οδήγησε σε μέση αύξηση της LDL χοληστερόλης κατά 20.55(±39.19)% σε αντίθεση με την ομάδα wildtype-ετεροζυγωτών, στην οποία παρατηρήθηκε μέση μείωση της κατά 7.68(±23.18)% (P=0.004). Στην ομάδα wildtype το σωματικό βάρος παρουσίασε μέση αύξηση κατά 2.43(±1.59)% σε αντίθεση με την ομάδα ομοζυγωτών-ετεροζυγωτών που παρουσίασε μέση αύξηση 3.00(±1.33)% και η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά σημαντική (P=0.026). Από τους δείκτες θυρεοειδικής λειτουργίας η FT4 παρουσίασε μέση μείωση 3.21(±9.85)% στην ομάδα wildtype και μέση αύξηση 4.85(±19.97)% στην ομάδα ετεροζυγωτών-ομοζυγωτών (P=0.049). Τα στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα του Πίνακα 5β παρουσιάζονται στο Γράφημα 5.

**Πίνακας 5β:** Σύγκριση μέσων τιμών ποσοστιαίων μεταβολών των ποσοτικών παραμέτρων στην ομάδα wildtype και στην ομάδα ομοζυγωτών-ετεροζυγωτών για τον MTHFR C677T πολυμορφισμό στον πληθυσμό των γυναικών που έλαβαν από του στόματος ορμονική θεραπεία υποκατάστασης.

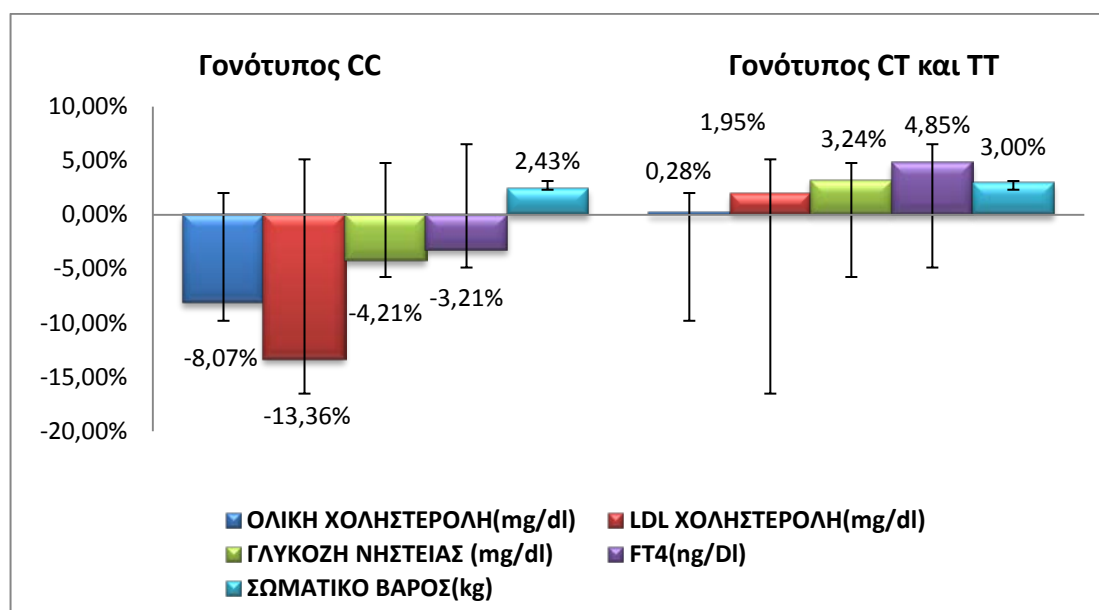
	CC n=29	CT + TT n=41	P
<b><u>ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ:</u></b>			
<b><u>ΚΡΙΤΗΡΙΑ</u></b>			
Δ Περίμετρος μέσης	0.53(2.89)	0.41(4.14)	0.931
Δ ΣΑΠ	3.28(12.61)	0.92(8.69)	0.574
Δ ΔΑΠ	-2.04(8.35)	0.05(8.70)	0.319
Δ HDL χοληστερόλη	7.49(21.33)	6.56(28.65)	0.884
Δ Τριγλυκερίδια	4.43(32.05)	15.38(52.77)	0.324
Δ Γλυκόζη	-4.21(8.55)	3.24(13.07)	<b>0.011</b>
<b><u>ΟΡΜΟΝΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ</u></b>			
Δ FSH	-45.81(26.04)	-34.23(31.93)	0.210
Δ LH	-31.75(43.96)	-10.34(62.56)	0.216
Δ Οιστραδιόλη	389.31(616.20)	288.89(318.89)	0.377
Δ PRL	20.85(43.72)	18.89(42.14)	0.851
Δ FEI	287.51(429.36)	213.81(206.28)	0.343
Δ Τεστοστερόνη	9.40(39.14)	12.40(71.00)	0.837
Δ SHBG	46.69(53.39)	41.80(56.83)	0.718

Δ FAI	-26.64(28.49)	-12.09(81.71)	0.573
Δ DHEAS	14.93(59.37)	0.73(26.28)	0.179
Δ Δ4A	3.10(47.08)	-0.37(26.56)	0.804
ΔTSH	61.90(141.52)	26.92(53.92)	0.153
Δ FT3	-0.16(25.03)	4.81(27.94)	0.614
Δ FT4	-3.21(9.85)	4.85(19.97)	<b>0.049</b>
<b><u>ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ</u></b>			
Δ Βάρος	2.43(1.59)	3.00(1.33)	<b>0.026</b>
Δ BMI	1.53(4.44)	0.94(4.57)	0.719
Δ Περίμετρος ισχίου	-1.59(0.12)	-1.58(2.95)	0.980
Δ WHR	1.43(0.39)	1.21(3.53)	0.746
<b><u>ΓΕΝΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΣ-ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΠΗΞΗΣ</u></b>			
Δ Αιμοσφαιρίνη	0.11(7.43)	1.73(7.31)	0.444
Δ Αιματοκρίτης	-0.47(6.02)	1.28(6.76)	0.348
Δ Λευκά αιμοσφαίρια	-2.67(21.65)	3.67(21.03)	0.307
Δ Αιμοπετάλια	2.77(17.58)	-2.22(16.12)	0.307
Δ Αντιθρομβίνη III	-8.46(34.56)	-1.80(31.70)	0.562
Δ Πρωτεΐνη C	14.51(37.53)	-5.51(20.53)	0.068
Δ Πρωτεΐνη S	-14.73(20.28)	-4.01(21.44)	0.220
<b><u>ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ</u></b>			
Δ Ολική χοληστερόλη	-8.07(17.17)	0.28(15.28)	<b>0.040</b>
Δ LDL χοληστερόλη	13.36(24.67)	1.95(26.69)	<b>0.019</b>
Δ Λιποπρωτεΐνη (a)	46.42(161.71)	-0.29(64.74)	0.099
Δ Απολιποπρωτεΐνη A	12.96(23.46)	4.34(19.43)	0.147
Δ Απολιποπρωτεΐνη B	2.54(25.75)	-2.27(17.62)	0.872
Δ Ασβέστιο (Ca)	-0.62(8.81)	-3.17(13.20)	0.434
Δ Μαγνήσιο (Mg)	-2.69(14.80)	-5.65(14.62)	0.520
Δ Φώσφορος (P)	-8.61(15.00)	-7.26(17.61)	0.780
Δ Ουρία	-5.25(27.42)	-1.51(25.01)	0.556
Δ Κρεατινίνη	2.57(16.72)	5.62(22.93)	0.544
Δ SGOT	-9.97(25.86)	-7.66(28.40)	0.729
Δ SGPT	-15.33(38.52)	-10.45(41.46)	0.619
Δ ALP	14.37(160.18)	10.98(32.29)	0.988

Δ γGT	-11.23(25.06)	-8.62(34.10)	0.727
Δ Οστικό κλάσμα ALP	7.09(27.68)	-0.68(44.13)	0.492
Δ Ινσουλίνη	-4.39(36.45)	-0.92(27.94)	0.797
Δ HOMA-IR	-0.15(20.31)	2.63(17.41)	0.450
Δ HbA <sub>1c</sub>	1.33	1.51(2.00)	0.642
Δ Ομοκυστεΐνη	13.57(34.42)	13.69(34.87)	0.993

1. **CC:** wildtype, **CT:** ετεροζυγωτία, **TT:** ομοζυγωτία
2.  $P < 0.05$  για T-test κατά ζεύγη
3. Οι μεταβλητές παρατίθενται σε μέση τιμή (σταθερή απόκλιση). Παρατίθενται οι αντιλογαριθμισμένες τιμές των παραμέτρων στις οποίες έγινε λογαρίθμηση λόγω μη κανονικότητας της κατανομής. Στις περιπτώσεις στις οποίες η κατανομή της μεταβλητής ήταν μη κανονική ακόμη και μετά από μετασχηματισμό της (π.χ. λογαρίθμηση) πραγματοποιήθηκε μη παραμετρική ανάλυση της διακύμανσης της μεταβλητής στους 3 διαφορετικούς γονοτύπους (Kruskal-Wallis test)

**Γράφημα 5:** Σύγκριση μέσων τιμών των ποσοστιαίων μεταβολών της ολικής και της LDL χοληστερόλης ( $P=0.040$  και  $0.019$  αντίστοιχα), της γλυκόζης νηστείας ( $P=0.011$ ), του σωματικού βάρους ( $P=0.026$ ) και της FT4 ( $P=0.049$ ) μεταξύ του CC γονοτύπου και των CT+TT γονοτύπων του MTHFR C677T πολυμορφισμού στην ομάδα των γυναικών που έλαβε από του στόματος ορμονική θεραπεία υποκατάστασης.



Στον **Πίνακα 6α** φαίνεται η διακύμανση των ποσοστιαίων μεταβολών κάθε παραμέτρου στις τρεις υποομάδες του πληθυσμού που έλαβε ορμονική θεραπεία από του στόματος ανάλογα με τον PAI 4G/5G πολυμορφισμό. Το 12.8% (9/70) των γυναικών αυτής της υποομάδας είχαν τον 5G/5G γονότυπο, το 60% (42/70) είχαν τον 4G/5G γονότυπο και το 27.2% (19/70) είχαν τον 4G/4G γονότυπο. Στατιστική σημαντικότητα παρουσίασε η διακύμανση της μεταβολής της

ινσουλίνης στους τρεις γονοτύπους (P=0.049). Συγκεκριμένα, ο wildtype γονότυπος συσχετίστηκε με χαμηλότερα επίπεδα ινσουλίνης (μέση μείωση κατά 11.97±12.10%) σε σύγκριση με την ετεροζυγωτία που συσχετίστηκε με ελαφρώς μικρότερη μείωση (μέση μείωση κατά 10.68±25.80%) και κυρίως με την ομοζυγωτία για το 4G αλληλίο, η οποία συσχετίστηκε με αύξηση των επιπέδων της ινσουλίνης (μέση αύξηση κατά 19.54±36.57%). Επίσης, στατιστικά σημαντική ήταν η διακύμανση της μέσης μεταβολής της λιποπρωτεΐνης Lp(a) μεταξύ των τριών γονοτύπων. (P=0.024) Συγκεκριμένα, ενώ στην ομάδα wildtype και στους ετεροζυγώτες η από του στόματος ΟΘΥ συσχετίστηκε με ελάττωση της Lp(a) κατά 2.54(±39.77)% και κατά 3.53(±35.35)%, η ομοζυγωτία για το 4G αλληλίο συσχετίστηκε με σημαντική αύξηση αυτής κατά 79.23(±207.98)%. Τα στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα που αφορούν την ινσουλίνη και την λιποπρωτεΐνη Lp(a) παρουσιάζονται στο Γράφημα 6.

**Πίνακας 6α:** Μελέτη διακύμανσης των ποσοστιαίων μεταβολών των ποσοτικών παραμέτρων στο τέλος της μελέτης στους 3 γονοτύπους του PAI-1 4G/5G polymorphism στον πληθυσμό των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών που έλαβαν από του στόματος ορμονική θεραπεία υποκατάστασης.

	<b>5G/5G</b>	<b>4G/5G</b>	<b>4G/4G</b>	<b>P</b>
	<b>n=9</b>	<b>n=42</b>	<b>n=19</b>	
<b><u>ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ:</u></b>				
<b><u>ΚΡΙΤΗΡΙΑ</u></b>				
Δ Περιμέτρος μέσης	-0.09(0.03)	-0.60(2.75)	0.65(2.22)	0.180
Δ ΣΑΠ	1.32(3.09)	-0.46(9.15)	9.62(10.2)	0.153
Δ ΔΑΠ	-1.82(12.52)	-2.04(8.14)	2.37(6.76)	0.115
Δ HDL χοληστερόλη	-0.18(34.24)	6.74(25.63)	11.34(22.26)	0.285
Δ Τριγλυκερίδια	42.15(80.15)	5.91(33.97)	6.90(43.03)	0.124
Δ Γλυκόζη	-0.30(5.88)	0.79(14.60)	-0.84(7.18)	0.818
<b><u>ΟΡΜΟΝΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ</u></b>				
Δ FSH	-33.90(32.58)	-37.93(30.79)	-43.41(28.85)	0.521
Δ LH	-7.76(23.76)	-19.13(38.22)	-15.03(64.47)	0.832
Δ Οιστραδιόλη	228.42(158.00)	340.91(546.37)	355.79(359.07)	0.565
Δ PRL	11.80(18.88)	21.78(48.82)	18.85(35.96)	0.805
Δ FEI	177.58(198.59)	279.81(393.06)	197.55(99.47)	0.861
Δ Τεστοστερόνη	24.86(40.86)	8.68(70.22)	10.14(38.89)	0.647



Δ SHBG	60.56(79.24)	36.83(48.35)	51.36(56.60)	0.979
Δ FAI	-8.39(38.29)	-11.00(54.21)	-14.49(32.64)	0.734
Δ DHEAS	35.00(104.88)	1.05(17.16)	5.46(34.22)	0.210
Δ Δ4A	19.60(37.77)	-2.61(35.74)	-4.51(28.88)	0.280
ΔTSH	4.32(57.07)	32.11(56.18)	79.53(166.46)	0.056
Δ FT3	-6.16(10.65)	2.91(30.63)	8.96(23.97)	0.341
Δ FT4	-6.88(12.64)	3.24(19.97)	1.64(8.96)	0.371
<b><u>ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ</u></b>				
Δ Βάρος	1.34(2.49)	0.26(3.61)	0.42(5.04)	0.726
Δ BMI	2.88(3.44)	0.43(3.77)	2.16(6.83)	0.922
Δ Περίμετρος ισχίου	-1.44(0.54)	-1.64(2.81)	-1.54(1.10)	0.975
Δ WHR	1.21(0.45)	0.97(3.20)	2.09(1.89)	0.258
<b><u>ΓΕΝΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΣ-ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΠΗΞΗΣ</u></b>				
Δ Αιμοσφαιρίνη	-3.54(5.20)	1.72(8.12)	1.99(5.46)	0.169
Δ Αιματοκρίτης	-4.35(3.45)	1.42(6.68)	1.11(6.28)	0.134
Δ Λευκά αιμοσφαίρια	0.07(34.36)	2.12(19.74)	-1.66(19.25)	0.774
Δ Αιμοπετάλια	2.14(19.81)	-0.62(17.22)	0.22(15.36)	0.892
Δ Αντιθρομβίνη III	-2.03(42.04)	-2.04(29.08)	-13.17(38.02)	0.529
Δ Πρωτεΐνη C	-22.08(15.9)	4.52(30.92)	6.55(13.58)	0.102
Δ Πρωτεΐνη S	-10.81(20.66)	-8.94(23.66)	1.25(11.89)	0.388
<b><u>ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ</u></b>				
Δ Ολική χοληστερόλη	-5.22(16.84)	-4.14(15.92)	0.56(17.83)	0.319
Δ LDL χοληστερόλη	-8.50(25.54)	-3.85(27.09)	-3.42(28.00)	0.696
Δ Λιποπρωτεΐνη (a)	-2.54(39.77)	-3.53(35.35)	79.23(207.98)	<b>0.024</b>
Δ Απολιποπρωτεΐνη A	1.05(8.49)	7.46(23.28)	11.90(21.43)	0.276
Δ Απολιποπρωτεΐνη B	-11.27(22.70)	0.29(25.52)	6.06(23.66)	0.150
Δ Ασβέστιο (Ca)	-3.60(6.17)	-3.98(13.01)	2.56(9.57)	0.131
Δ Μαγνήσιο (Mg)	-10.84(13.28)	-3.45(11.02)	-4.92(21.24)	0.584
Δ Φώσφορος (P)	-12.10(12.66)	-8.79(14.95)	-2.63(21.94)	0.191
Δ Ουρία	-16.83(20.06)	-4.40(26.13)	6.44(25.40)	0.072
Δ Κρεατινίνη	4.83(7.71)	3.87(19.36)	5.20(27.01)	0.913
Δ SGOT	1.76(36.17)	-8.50(26.40)	-13.79(24.22)	0.176
Δ SGPT	9.19(58.32)	-11.87(35.01)	-24.06(38.33)	0.045

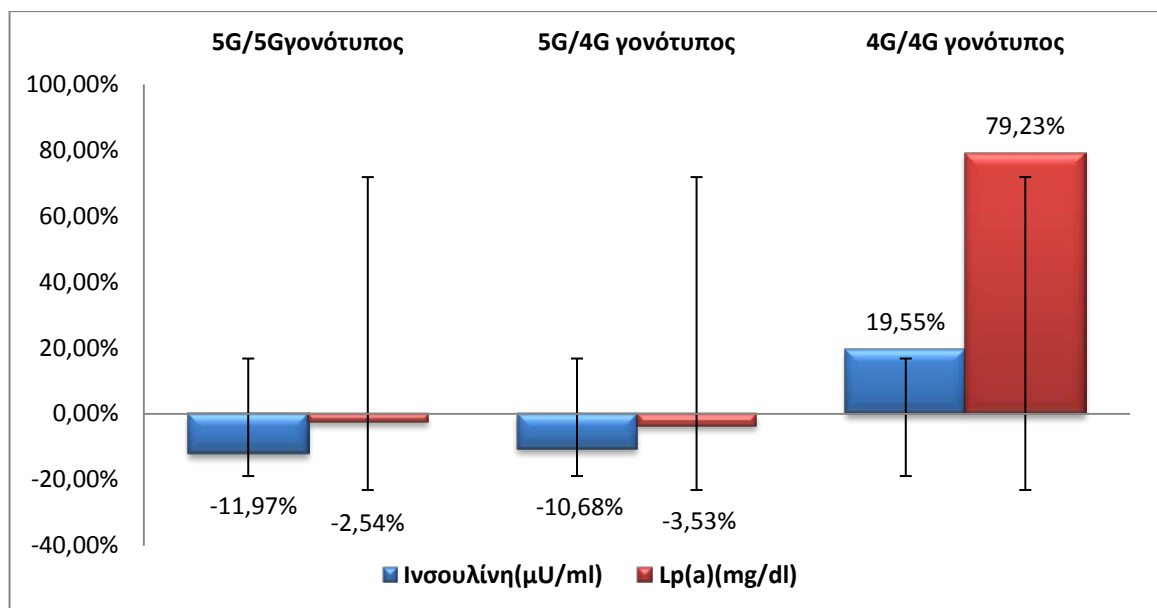
Δ ALP	-11.25(23.95)	9.22(134.06)	-16.81(32.97)	0.699
Δ γGT	-1.21(34.50)	-14.02(26.65)	-4.18(36.18)	0.856
Δ Οστικό κλάσμα ALP	5.90(39.17)	1.36(36.73)	2.53(47.23)	0.913
Δ Ινσουλίνη	-11.97(12.10)	-10.68(25.80)	19.55(36.57)	<b>0.049</b>
Δ HOMA-IR	-2.91(10.40)	-0.094(17.42)	8.92(22.40)	0.088
Δ HbA <sub>1c</sub>	1.33	1.50(1.98)	1.33	0.899
Δ Ομοκυστεΐνη	1.33(2.71)	18.19(38.84)	9.19(30.46)	0.978

1. **5G/5G:** wildtype, **4G/5G:** ετεροζυγώτης, **4G/4G:** ομοζυγώτης

2.  $P < 0.05$ , test for linear trend (ANOVA) \*  $P < 0.05$ , between groups

3. Οι μεταβλητές παρατίθενται σε μέση τιμή (σταθερή απόκλιση). Παρατίθενται οι αντλιογαριθμισμένες τιμές των παραμέτρων στις οποίες έγινε λογαρίθμηση λόγω μη κανονικότητας της κατανομής. Στις περιπτώσεις στις οποίες η κατανομή της μεταβλητής ήταν μη κανονική ακόμη και μετά από μετασχηματισμό της (π.χ. λογαρίθμηση) πραγματοποιήθηκε μη παραμετρική ανάλυση της διακύμανσης της μεταβλητής στους 3 διαφορετικούς γονοτύπους (Kruskal-Wallis test)

**Γράφημα 6:** Μελέτη διακύμανσης της ποσοστιαίας μεταβολής της ινσουλίνης και της λιποπρωτεΐνης Lp(a) στους τρεις γονοτύπους του PAI-1 4G/5G πολυμορφισμού ( $P=0.049$  και  $0.024$  αντίστοιχα) στην ομάδα των γυναικών που έλαβαν από του στόματος ορμονική θεραπεία υποκατάστασης.



Στον **Πίνακα 6β** ο πληθυσμός των γυναικών που έλαβαν από του στόματος ορμονική θεραπεία χωρίστηκε σε δύο υποομάδες, δηλαδή στην ομάδα wildtype και σε μία δεύτερη υποομάδα που περιλαμβάνει ομοζυγώτες και ετεροζυγώτες για τον PAI 4G/5G πολυμορφισμό. Στην ομάδα wildtype η DHEAS αυξήθηκε κατά  $55.11(\pm 144.46)\%$  σε αντίθεση με την δεύτερη ομάδα που παρουσίασε μέση μείωση κατά  $4.8(\pm 31.66)\%$ . ( $P=0.039$ ) Επίσης, η ομάδα wildtype συσχετίστηκε με μία μέση μείωση της πρωτεΐνης C κατά  $22.09(\pm 15.90)\%$  σε αντίθεση με την

άλλη ομάδα (ομοζυγώτες και ετεροζυγώτες για το 4G αλληλίο) στην οποία παρατηρήθηκε μέση αύξηση της κατά 5.01(±27.50)% (P=0.044). Τέλος, στην ομάδα wildtype παρατηρήθηκε μέση μείωση του αιματοκρίτη κατά 4.35(±3.45)%, ενώ παρουσία του παθολογικού αλληλίου 4G παρατηρήθηκε μέση αύξηση κατά 1.34(±6.50)% (P=0.029). (Γράφημα 7)

Όταν ο πληθυσμός των γυναικών υπό ορμονική θεραπεία χωρίστηκε στην ομάδα wildtype-ετεροζυγωτών και στην ομάδα ομοζυγωτών φάνηκε ότι οι ομοζυγώτες είχαν μέση αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 9.62(±10.26)% σε σύγκριση με την άλλη ομάδα που είχε μέση μείωση 0.15(±8.96)% (P=0.040). Επίσης, η ομοζυγωτία συσχετίστηκε με μεγαλύτερη μέση αύξηση της λιποπρωτεΐνης (α) συγκριτικά με την άλλη ομάδα (119.27±3.53% έναντι 18.3±2.86% αντίστοιχα, P=0.002). Επιπλέον, στην ομάδα των ομοζυγωτών παρατηρήθηκε μέση αύξηση της ινσουλίνης κατά 19.55(±36.57)% σε αντίθεση με την άλλη ομάδα, στην οποία η τιμή της ινσουλίνης παρουσίασε μέση μείωση κατά 10.98(±22.96)% με τη λήψη της ορμονικής θεραπείας (P=0.021).

**Πίνακας 6β:** Σύγκριση μέσων τιμών ποσοστιαίων μεταβολών των ποσοτικών παραμέτρων στην ομάδα wildtype και στην ομάδα ομοζυγωτών-ετεροζυγωτών για τον PAI-1 4G/5G πολυμορφισμό στον πληθυσμό των γυναικών που έλαβαν από του στόματος ορμονική θεραπεία υποκατάστασης.

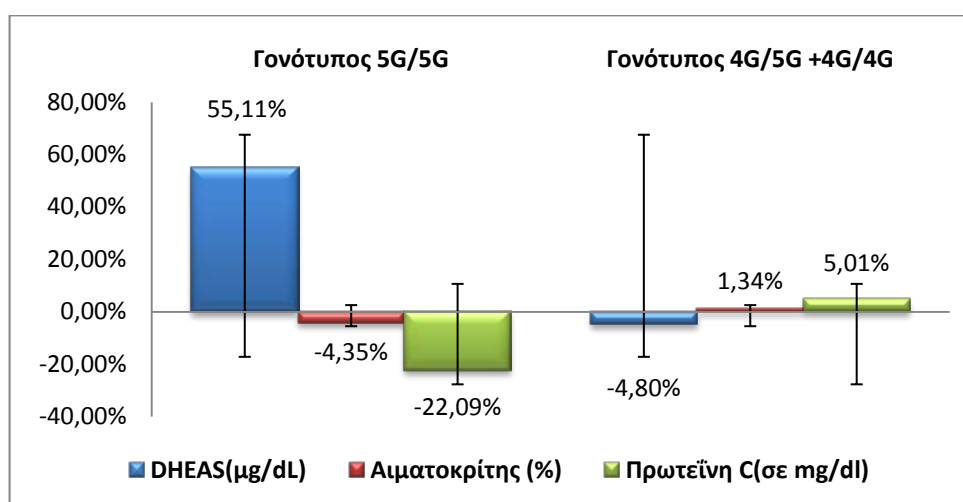
	5G/5G n=9	4G/5G +4G/4G n=61	P
<b><u>ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ:</u></b>			
<b><u>ΚΡΙΤΗΡΙΑ</u></b>			
Δ Περίμετρος μέσης	-0.09(0.03)	-0.21(2.64)	0.894
Δ ΣΑΠ	1.32(9.09)	1.64(10.06)	0.954
Δ ΔΑΠ	-1.82(12.52)	-0.67(7.95)	0.710
Δ HDL χοληστερόλη	-0.18(34.24)	7.99(24.38)	0.377
Δ Τριγλυκερίδια	42.15(80.15)	6.22(36.67)	0.220
Δ Γλυκόζη	-0.30(5.88)	0.27(12.69)	0.894
<b><u>ΟΡΜΟΝΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ</u></b>			
Δ FSH	-33.90(32.58)	-39.62(29.94)	0.692
Δ LH	-4.12(33.04)	-20.75(58.61)	0.540
Δ Οιστραδιόλη	228.43(345.55)	345.54(492.66)	0.484

Δ PRL	11.80(18.88)	20.87(44.93)	0.554
Δ FEI	177.58(198.59)	254.19(331.69)	0.503
Δ Τεστοστερόνη	24.86(40.86)	9.13(61.83)	0.464
Δ SHBG	60.55(79.23)	41.35(51.03)	0.498
Δ FAI	-9.61(54.11)	-18.25(71.46)	0.800
Δ DHEAS	55.11(144.46)	-4.80(31.66)	<b>0.039</b>
Δ Δ4Α	19.59(37.77)	-3.19(33.16)	0.185
ΔΤSH	4.33(57.07)	46.89(104.69)	0.239
Δ FT3	-6.17(10.65)	4.64(28.38)	0.412
Δ FT4	-11.87(15.80)	6.50(24.62)	0.119
<b><u>ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ</u></b>			
Δ Βάρος	1.34(2.49)	0.30(3.89)	0.570
Δ BMI	2.87(3.44)	0.85(4.61)	0.357
Δ Περίμετρος ισχίου	-1.44(0.54)	-1.61(2.40)	0.832
Δ WHR	1.21(0.45)	1.32(2.89)	0.909
<b><u>ΓΕΝΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΣ-ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΠΗΞΗΣ</u></b>			
Δ Αιμοσφαιρίνη	-3.54(5.12)	1.80(7.41)	0.074
Δ Αιματοκρίτης	-4.35(3.45)	1.34(6.50)	<b>0.029</b>
Δ Λευκά αιμοσφαίρια	0.07(34.37)	1.07(19.43)	0.916
Δ Αιμοπετάλια	2.14(19.82)	-0.39(16.55)	0.733
Δ Αντιθρομβίνη III	-2.03(42.04)	-4.64(31.03)	0.860
Δ Πρωτεΐνη C	-22.09(15.90)	5.01(27.50)	<b>0.044</b>
Δ Πρωτεΐνη S	-10.81(20.67)	-6.73(21.84)	0.706
<b><u>ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ</u></b>			
Δ Ολική χοληστερόλη	-5.22(16.84)	-2.70(16.52)	0.672
Δ LDL χοληστερόλη	-8.50(25.54)	-3.72(27.13)	0.622
Δ Λιποπρωτεΐνη (a)	-2.54(39.77)	22.25(123.79)	0.555
Δ Απολιποπρωτεΐνη A	1.05(8.49)	8.87(22.57)	0.371
Δ Απολιποπρωτεΐνη B	-9.19(20.09)	1.04(21.34)	0.181
Δ Ασβέστιο (Ca)	-3.60(6.17)	-2.06(12.38)	0.748
Δ Μαγνήσιο (Mg)	-10.84(13.28)	-3.90(14.69)	0.279
Δ Φώσφορος (P)	-12.09(12.66)	-7.08(17.14)	0.462
Δ Ουρία	-16.83(20.06)	-1.02(26.18)	0.088

Δ Κρεατινίνη	4.83(7.71)	4.28(21.81)	0.941
Δ SGOT	1.76(36.16)	-10.15(25.66)	0.223
Δ SGPT	9.19(58.31)	-15.67(36.20)	0.082
Δ ALP	-11.25(23.95)	1.11(112.93)	0.746
Δ γGT	-1.21(34.50)	-10.96(29.98)	0.375
Δ Οστικό κλάσμα ALP	5.90(39.17)	1.67(39.18)	0.804
Δ Ινσουλίνη	-11.97(12.10)	-0.098(32.58)	0.486
Δ HOMA-IR	-11.15(11.21)	-1.31(35.29)	0.593
Δ HbA <sub>1c</sub>	1.33	1.45(1.64)	0.832
Δ Ομοκυστεΐνη	1.33(2.72)	15.07(35.80)	0.518

1. **5G/5G:** wildtype, **4G/5G:** ετεροζυγώτης, **4G/4G:** ομοζυγώτης
2.  $P < 0.05$  για T-test κατά ζεύγη
3. Οι μεταβλητές παρατίθενται σε μέση τιμή (σταθερή απόκλιση). Παρατίθενται οι αντιλογαριθμισμένες τιμές των παραμέτρων στις οποίες έγινε λογαρίθμηση λόγω μη κανονικότητας της κατανομής. Στις περιπτώσεις στις οποίες η κατανομή της μεταβλητής ήταν μη κανονική ακόμη και μετά από μετασχηματισμό της (π.χ. λογαρίθμηση) πραγματοποιήθηκε μη παραμετρική ανάλυση της διακύμανσης της μεταβλητής στους 3 διαφορετικούς γονοτύπους (Kruskal-Wallis test)

**Γράφημα 7:** Σύγκριση μέσων τιμών ποσοστιαίων μεταβολών της DHEAS ( $P=0.039$ ), του αιματοκρίτη ( $P=0.029$ ) και της πρωτεΐνης C ( $P=0.044$ ) στην ομάδα wildtype και στην ομάδα ομοζυγωτών-ετεροζυγωτών για τον PAI-1 4G/5G πολυμορφισμό στον πληθυσμό των γυναικών που έλαβαν από του στόματος ΟΘΥ.



### **3. ΥΠΟΟΜΑΔΑ ΠΟΥ ΕΛΑΒΕ ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗ ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ**

Στους Πίνακες 7 α και 8 α, β μελετάται η ομάδα των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών που έλαβαν διαδερμικώς ορμονική θεραπεία. Κατά την έναρξη της μελέτης καμία γυναίκα της παρούσας υποομάδας δεν είχε μεταβολικό σύνδρομο ( 0 % (0/9), ο έλεγχος των κριτηρίων του μεταβολικού συνδρόμου ήταν εφικτός στις 9 από τις 17 γυναίκες της υποομάδας λόγω έλλειψης στοιχείων) . Μετά το πέρας της μελέτης μία γυναίκα παρουσίασε μεταβολικό σύνδρομο ( 7 % (1/14), ο έλεγχος των κριτηρίων του μεταβολικού συνδρόμου ήταν εφικτός στις 14 από τις 17 γυναίκες της υποομάδας λόγω έλλειψης στοιχείων). Η διαφορά του επιπολασμού του μεταβολικού συνδρόμου στην συγκεκριμένη υποομάδα τις δύο χρονικές στιγμές που περιγράφησαν ήταν στατιστικά μη σημαντική. Επίσης, όταν μελετήθηκε η μεταβολή της μέσης τιμής κάθε παραμέτρου στο τέλος της μελέτης συγκριτικά με την αρχή (paired t- test) δεν ανευρέθησαν στατιστικά σημαντικά ευρήματα. Η ποσοστιαία μεταβολή ( $\Delta M$ ) κάθε παραμέτρου υπολογίστηκε από το τύπο :  $\Delta M = (M2 - M1) \times 100 / M1$ , όπου  $M1$  η τιμή της μεταβλητής προ της έναρξης της μελέτης και  $M2$  η τιμή αυτής στο τέλος της μελέτης.

Στον **Πίνακα 7α** μελετάται ο πληθυσμός των γυναικών που έλαβαν διαδερμικώς ορμονική θεραπεία σε συνάρτηση με τον MTHFR C677T πολυμορφισμό. Το 47% (8/17) των γυναικών αυτού του υποπληθυσμού είχαν τον CC γονότυπο, το 53% (9/17) είχαν τον CT γονότυπο και το 0 % (0/17) είχαν το γονότυπο TT. Επομένως, μελέτη διακύμανσης των ποσοστιαίων μεταβολών των μεταβλητών στις τρεις υποομάδες δεν κατέστη εφικτή καθώς δεν υπήρχαν ασθενείς με γονότυπο TT. Ο πληθυσμός λοιπόν χωρίστηκε σε δύο υποομάδες, δηλαδή στην ομάδα wildtype και σε μία δεύτερη υποομάδα που περιελάμβανε μόνο ετεροζυγώτες για τον MTHFR C677T πολυμορφισμό. Δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά των μέσων τιμών των ποσοστιαίων μεταβολών στις παραμέτρους που μελετήθηκαν.

**Πίνακας 7α:** Σύγκριση μέσω τιμών ποσοστιαίων μεταβολών των ποσοτικών παραμέτρων στην ομάδα wildtype και στην ομάδα ετεροζυγωτών για τον MTHFR C677T πολυμορφισμό στον πληθυσμό των γυναικών που έλαβαν διαδερμική ορμονική θεραπεία υποκατάστασης.

	CC n=8	CT n=9	P
<b><u>ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ:</u></b>			
<b><u>ΚΡΙΤΗΡΙΑ</u></b>			
Δ Περίμετρος μέσης	-0.55(1.27)	-0.10(1.46)	0.351
Δ ΣΑΠ	2.07(6.29)	-1.92(7.37)	0.250
Δ ΔΑΠ	0.73(80.79)	-4.10(4.28)	0.351
Δ HDL χοληστερόλη	-3.40(15.04)	-2.79(19.40)	0.944
Δ Τριγλυκερίδια	-8.29(47.80)	0.32(29.94)	0.669
Δ Γλυκόζη	-2.67(5.80)	0.26(14.74)	0.593
<b><u>ΟΡΜΟΝΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ</u></b>			
Δ FSH	-49.92(39.52)	-51.19(25.26)	0.937
Δ LH	-47.40(52.74)	-38.98(35.12)	0.701
Δ Οιστραδιόλη	453.70(473.21)	640.93(686.95)	0.879
Δ PRL	11.51(24.91)	21.37(27.56)	0.431
Δ FEI	695.24(1182.86)	403.36(293.74)	0.484
Δ Τεστοστερόνη	-16.25(36.51)	-9.13(32.52)	0.676
Δ SHBG	-7.30(32.63)	23.21(31.93)	0.071
Δ FAI	-1.82(27.49)	-13.23(28.25)	0.409
Δ DHEAS	12.30(58.38)	-4.31(20.55)	0.435
Δ Δ4	9.81(30.23)	14.56(26.09)	0.732
ΔTSH	24.36(1.05)	41.18(0.67)	0.684
Δ FT3	-13.28(21.01)	1.38(26.01)	0.224
Δ FT4	-2.03(12.86)	-6.99(10.63)	0.560
<b><u>ΛΟΙΠΕΣ ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ</u></b>			
Δ Βάρος	0.70(3.46)	0.70(1.15)	0.999
Δ BMI	1.96(3.51)	1.63(2.86)	0.833
Δ Περίμετρος ισχίου	-2.13(1.47)	-1.62(2.01)	0.304
Δ WHR	1.35(0.27)	1.36(0.54)	0.351

---

**ΓΕΝΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΣ-ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΠΗΞΗΣ**

Δ Αιμοσφαιρίνη	-0.21(7.29)	-1.61(7.44)	0.700
Δ Αιματοκρίτης	-0.30(5.97)	-1.71(5.79)	0.628
Δ Λευκά αιμοσφαίρια	-1.27(19.54)	5.01(12.95)	0.442
Δ Αιμοπετάλια	-6.28(15.87)	0.17(15.65)	0.413
Δ Αντιθρομβίνη III	-11.44(26.72)	-10.88(16.87)	0.963
Δ Πρωτεΐνη C	-12.64(7.42)	-7.00(23.26)	0.560
Δ Πρωτεΐνη S	-1.88(23.80)	-9.09(14.54)	0.532

**ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ**

Δ Ολική χοληστερόλη	-10.54(15.69)	-7.40(20.92)	0.734
Δ LDL χοληστερόλη	-9.07(22.11)	-5.72(32.30)	0.809
Δ Λιποπρωτεΐνη (a)	24.44(17.93)	57.97(40.00)	0.475
Δ Απολιποπρωτεΐνη A	-5.84(14.78)	3.88(23.34)	0.328
Δ Απολιποπρωτεΐνη B	-8.20(32.40)	-9.88(25.48)	0.577
Δ Ασβέστιο (Ca)	-7.41(10.52)	-1.61(6.21)	0.180
Δ Μαγνήσιο (Mg)	0.82(15.87)	7.17(22.55)	0.518
Δ Φώσφορος (P)	-12.37(15.21)	-11.94(10.18)	0.945
Δ Ουρία	-8.55(30.52)	-20.42(20.11)	0.353
Δ Κρεατινίνη	10.84(15.87)	-3.58(17.24)	0.094
Δ SGOT	-12.55(27.70)	-2.21(22.96)	0.413
Δ SGPT	-28.04(31.41)	-9.98(18.28)	0.162
Δ ALP	-4.90(26.22)	-12.87(20.42)	0.492
Δ γGT	-2.91(19.38)	-14.64(35.67)	0.408
Δ Οστικό κλάσμα ALP	2.16(31.42)	2.55(32.90)	0.981
Δ Ινσουλίνη	16.48(39.31)	-18.93(35.89)	0.142
Δ HOMA-IR	12.95(40.65)	-16.65(33.11)	0.249
Δ HbA <sub>1c</sub> *	-	-	-
Δ Ομοκυστεΐνη	6.43(25.52)	7.13(31.31)	0.961

\*Ελλειψη τιμών για την HbA<sub>1c</sub>

1. **CC:** wildtype, **CT:** ετεροζυγωτία

2.  $P < 0.05$  για T-test κατά ζεύγη

3. Οι μεταβλητές παρατίθενται σε μέση τιμή (σταθερή απόκλιση). Παρατίθενται οι αντιλογαριθμισμένες τιμές των παραμέτρων στις οποίες έγινε λογαρίθμηση λόγω μη κανονικότητας της κατανομής. Στις περιπτώσεις στις οποίες η κατανομή της μεταβλητής ήταν μη κανονική ακόμη και μετά από μετασχηματισμό της (π.χ. λογαρίθμηση) πραγματοποιήθηκε μη παραμετρική ανάλυση της διακύμανσης της μεταβλητής στους 3 διαφορετικούς γονοτύπους (Kruskal-Wallis test)



Στον **Πίνακα 8α** φαίνεται η διακύμανση των ποσοστιαίων μεταβολών κάθε παραμέτρου στις τρεις υποομάδες του πληθυσμού που έλαβε διαδερμική ορμονική θεραπεία ανάλογα με τον PAI-1 4G/5G πολυμορφισμό. Το 11.8% (2/17) των γυναικών αυτής της υποομάδας είχαν τον 5G/5G γονότυπο, το 58.8% (10/17) είχαν τον 4G/5G γονότυπο και το 29.4% (5/17) είχαν τον 4G/4G γονότυπο. Στατιστικά σημαντική διακύμανση παρατηρήθηκε στην ποσοστιαία μεταβολή των τριγλυκεριδίων στους τρεις γονοτύπους ( $P=0.010$ ). Μετά από ένα έτος με διαδερμική θεραπεία υποκατάστασης στον γονότυπο 5G/5G παρατηρήθηκε μέση αύξηση των τριγλυκεριδίων κατά 57.83( $\pm 19.23$ )%, στον γονότυπο 4G/5G οριακή αύξηση 1.43( $\pm 27.68$ )%, ενώ στον γονότυπο 4G/4G παρατηρήθηκε μέση μείωση 38.68( $\pm 23.39$ )%. Επιπλέον, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διακύμανση στην ποσοστιαία μεταβολή των επιπέδων της HDL χοληστερόλης ( $P=0.025$ ). Στον 5G/5G γονότυπο παρατηρήθηκε μέση μείωση της HDL χοληστερόλης κατά 22.02( $\pm 5.75$ )%, στον γονότυπο 4G/5G μέση μείωση 6.53( $\pm 12.72$ )% και στον γονότυπο 4G/4G παρατηρήθηκε μέση αύξηση της HDL χοληστερόλης κατά 11.4( $\pm 17.48$ )%.

Η διαδερμική ΟΘΥ επηρέασε τα επίπεδα της πρωτεΐνης S. Η πρωτεΐνη S παρουσίασε αύξηση 14.03% στην γυναίκα με τον 5G/5G γονότυπο, μέση αύξηση 3.51( $\pm 18.02$ )% στην ετερόζυγη υποομάδα και μέση μείωση 21.26( $\pm 11.01$ )% στην ομόζυγη για το 4G αλληλίο ομάδα. Η διακύμανση των μέσων μεταβολών στους τρεις γονοτύπους ήταν στατιστικά σημαντική ( $P=0.015$ ), αλλά το αποτέλεσμα είναι επισφαλές καθώς στην υποομάδα 5G/5G ανήκε μόνο μία γυναίκα. Τα στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα της αλληλεπίδρασης του PAI-1 4G/5G πολυμορφισμού με την διαδερμική ΟΘΥ φαίνονται στο Γράφημα 8.

**Πίνακας 8α:** Μελέτη διακύμανσης των ποσοστιαίων μεταβολών των ποσοτικών παραμέτρων στο τέλος της μελέτης στους 3 γονότυπους του PAI-1 4G/5G polymorphism στον πληθυσμό των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών που έλαβαν διαδερμική ορμονική θεραπεία υποκατάστασης.

	<b>5G/5G</b>	<b>4G/5G</b>	<b>4G/4G</b>	<b>P</b>
	<b>n=2</b>	<b>n=10</b>	<b>n=5</b>	
<b><u>ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ:</u></b>				
<b><u>ΚΡΙΤΗΡΙΑ</u></b>				
Δ Περίμετρος μέσης	-	-	-	-
Δ ΣΑΠ	-	2.65(8.26)	-7.14(12.37)	*0.221
Δ ΔΑΠ	-	-0.03(12.45)	-8.31(2.44)	*0.312
Δ HDL χοληστερόλη	-22.02(5.75)	-6.53(12.72)	11.40(17.48)	<b>0.025</b>
Δ Τριγλυκερίδια	57.83(19.23)	1.43(27.68)	-38.68(23.39)	<b>0.010</b>
Δ Γλυκόζη	-4.71(1.11)	-3.08(14.27)	3.59(7.14)	0.323
<b><u>ΟΡΜΟΝΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ</u></b>				
Δ FSH	-87.42	-46.79(34.71)	-62.03(32.17)	0.977
Δ LH	-95.99	-37.61(49.62)	-59.25(36.14)	0.983
Δ Οιστραδιόλη	-	446.43(509.3)	1155.00(741.46)	*0.078
Δ PRL	-	15.83(21.51)	21.51(40.05)	*0.743
Δ FEI	-	381.30(312.24)	1687.92(1656.04)	*0.086
Δ Τεστοστερόνη	-	-16.47(39.06)	-27.63(36.88)	*0.629
Δ SHBG	9.94(43.56)	-19.40(32.19)	-0.73(40.84)	*0.273
Δ FAI	-14.89(37.80)	0.73(38.68)	-8.64(36.85)	0.543
Δ DHEAS	-18.70(28.10)	25.58(80.11)	-0.99(55.69)	0.238
Δ Δ4Α	12.88(34.72)	30.67(53.54)	19.56(39.91)	0.538
Δ TSH	41.86	25.11(36.99)	6.83(42.30)	0.334
Δ FT3	-5.95	-9.23(29.61)	-4.44(31.38)	0.857
Δ FT4	0	-5.97(12.16)	-2.10(13.45)	0.865
<b><u>ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ</u></b>				
Δ Βάρος	3.44	1.75(2.11)	-0.96(5.21)	0.247
Δ BMI	6.00	2.27(2.32)	1.22(7.34)	*0.453
Δ Περίμετρος ισχίου	-	-	-5.77	-

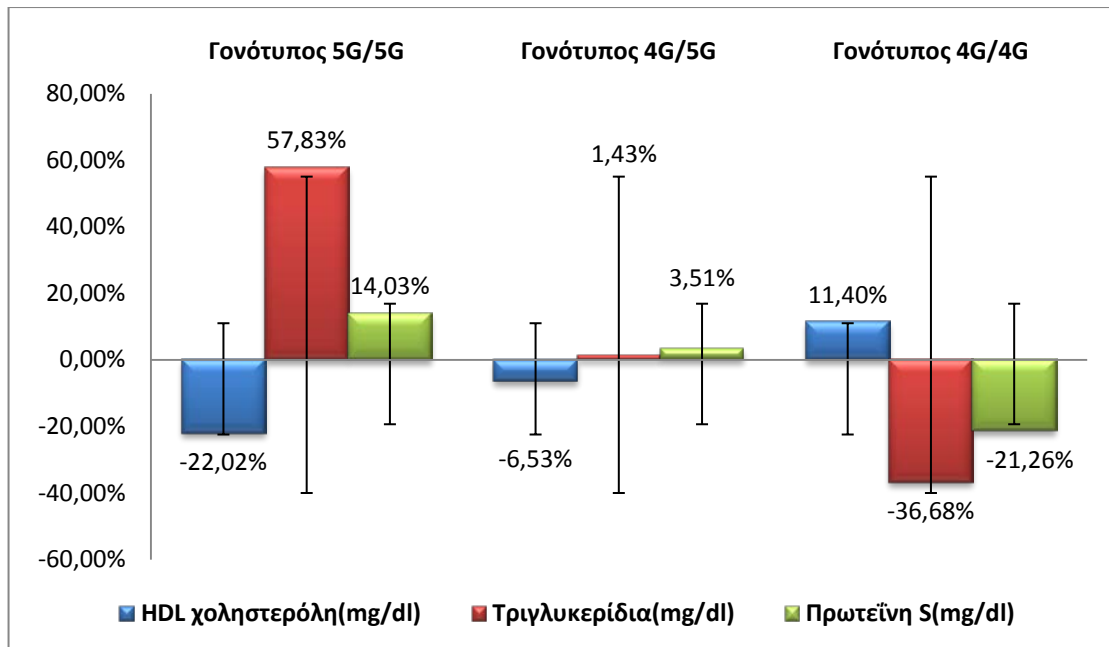
Δ WHR	-	-	1.28	-
<b><u>ΓΕΝΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΣ-ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΠΗΞΗΣ</u></b>				
Δ Αιμοσφαιρίνη	2.93(0.13)	-3.13(7.05)	1.85(8.02)	0.733
Δ Αιματοκρίτης	0.98(3.36)	3.18(5.12)	2.41(6.41)	0.353
Δ Λευκά αιμοσφαίρια	6.00(1.85)	-0.81(14.86)	6.21(22.29)	0.768
Δ Αιμοπετάλια	-4.78(12.48)	-5.48(18.04)	3.15(11.77)	0.422
Δ Αντιθρομβίνη III	23.25	-23.58(12.42)	1.83(20.31)	0.398
Δ Πρωτεΐνη C	-13.78(14.89)	-2.42(20.33)	-18.59(6.84)	0.398
Δ Πρωτεΐνη S	14.03	3.51(18.02)	-21.26(11.01)	<b>0.015</b>
<b><u>ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ</u></b>				
Δ Ολική χοληστερόλη	-4.10(12.34)	-8.48(9.13)	-11.59(32.71)	0.644
Δ LDL χοληστερόλη	11.85	-9.01(16.87)	-7.97(47.06)	0.743
Δ Λιποπρωτεΐνη (a)	27.02(93.77)	39.83(108.59)	66.10(119.97)	0.660
Δ Απολιποπρωτεΐνη A	0.43(3.23)	-7.48(13.88)	10.32(30.41)	0.313
Δ Απολιποπρωτεΐνη B	2.85(0.67)	-12.27(29.31)	-7.97(34.07)	0.811
Δ Ασβέστιο (Ca)	0.04(2.88)	-4.01(10.53)	-6.74(6.16)	0.385
Δ Μαγνήσιο (Mg)	-7.23(16.96)	3.92(17.58)	9.27(25.20)	0.359
Δ Φώσφορος (P)	-30.76	-12.61(15.89)	-12.30(10.70)	0.437
Δ Ουρία	-40.51(2.30)	-14.56(29.03)	-5.10(15.54)	0.134
Δ Κρεατινίνη	6.25(8.83)	7.36(18.96)	-5.65(19.35)	0.304
Δ SGOT	-26.29(1.82)	-0.72(23.53)	-11.26(33.20)	0.791
Δ SGPT	-32.73(0.85)	-12.83(23.54)	-25.27(36.98)	0.963
Δ ALP	-28.57(15.54)	-6.31(22.51)	-7.36(28.53)	0.441
Δ γGT	-30.00(56.57)	-6.15(28.36)	-8.41(26.28)	0.552
Δ Οστικό κλάσμα ALP	-5.32(17.02)	-4.66(42.53)	13.14(28.90)	0.451
Δ Ινσουλίνη	-0.01(5.33)	5.35(43.55)	-2.80(13.82)	0.821
Δ HOMA-IR	-1.93(7.94)	4.69(40.36)	0.63(12.48)	0.990
Δ HbA <sub>1c</sub>	-	-	-	-
Δ Ομοκυστεΐνη	-	4.02(31.46)	16.51(47.98)	*0.630

1. **5G/5G:** wildtype, **4G/5G:** ετεροζυγώτης, **4G/4G:** ομοζυγώτης

2. P < 0.05, test for linear trend (ANOVA) \* P < 0.05, between groups

3. Οι μεταβλητές παρατίθενται σε μέση τιμή (σταθερή απόκλιση). Παρατίθενται οι αντλογαριθμισμένες τιμές των παραμέτρων στις οποίες έγινε λογαρίθμηση λόγω μη κανονικότητας της κατανομής. Στις περιπτώσεις στις οποίες η κατανομή της μεταβλητής ήταν μη κανονική ακόμη και μετά από μετασχηματισμό της (π.χ. λογαρίθμηση) πραγματοποιήθηκε μη παραμετρική ανάλυση της διακύμανσης της μεταβλητής στους 3 διαφορετικούς γονοτύπους (Kruskal-Wallis test)

**Γράφημα 8 :** Μελέτη διακύμανσης των ποσοστιαίων μεταβολών των τριγλυκεριδίων (P=0.010) της HDL χοληστερόλης (P=0.025), της πρωτεΐνης S (P=0.015) στους 3 γονότυπους του PAI-1 4G/5G polymorphism στον πληθυσμό των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών που έλαβαν διαδερμική ορμονική θεραπεία υποκατάστασης.



Στον **Πίνακα 8β** ο πληθυσμός των γυναικών που έλαβαν διαδερμική ορμονική θεραπεία χωρίστηκε σε δύο υποομάδες, δηλαδή στην ομάδα wildtype και σε μία δεύτερη υποομάδα που περιελάμβανε ομοζυγώτες και ετεροζυγώτες για τον PAI 4G/5G πολυμορφισμό. Από την στατιστική ανάλυση φάνηκε ότι ο γονότυπος wildtype(5G/5G) παρουσίασε μέση αύξηση των τριγλυκεριδίων κατά 57.82(±19.23)%, ενώ στην υποομάδα των γυναικών που είχαν το 4G αλληλίο σε ετερόζυγη ή ομόζυγη μορφή παρατηρήθηκε μέση μείωση κατά 11.94(±32.20)% μετά από ένα έτος διαδερμικής ΟΘΥ. Η διαφορά των μεταβολών των τριγλυκεριδίων στις 2 αυτές ομάδες ήταν στατιστικά σημαντική.(P=0.010) Επιπλέον, η απολιποπρωτεΐνη B παρουσίασε μέση αύξηση 2.80(±1.27)% στο γονότυπο 5G/5G σε αντίθεση με την ομάδα ετεροζυγωτών-ομοζυγωτών που παρουσίασε μέση αύξηση κατά 13.43(±1.89)% και η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά σημαντική (P=0.004). Τέλος, η αιμοσφαιρίνη αυξήθηκε κατά 2.93(±0.14) % στην ομάδα wildtype σε αντίθεση με την ομάδα που έφερε το παθολογικό 4G αλληλίο σε ετερόζυγη ή ομόζυγη μορφή στην οποία παρατηρήθηκε μέση μείωση κατά 1.47(±7.50)% (P=0.039). Τα στατιστικά σημαντικά ευρήματα παρουσιάζονται στο Γράφημα 9.

**Πίνακας 8β:** Σύγκριση μέσων τιμών ποσοστιαίων μεταβολών των ποσοτικών παραμέτρων στην ομάδα wildtype και στην ομάδα ομοζυγωτών-ετεροζυγωτών για τον PAI-1 4G/5G πολυμορφισμό στον πληθυσμό των γυναικών που έλαβαν διαδερμική ορμονική θεραπεία υποκατάστασης.

	<b>5G/5G</b>	<b>4G/5G +4G/4G</b>	<b>P</b>
	<b>n=2</b>	<b>n=15</b>	
<b><u>ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ:</u></b>			
<b><u>ΚΡΙΤΗΡΙΑ</u></b>			
Δ Περίμετρος μέσης	-0.10	-34.52(0.93)	0.728
Δ ΣΑΠ	0.83	-0.15(7.43)	0.857
Δ ΔΑΠ	-0.67	-1.98(7.48)	0.812
Δ HDL χοληστερόλη	-22.02(5.75)	-0.55(16.37)	0.093
Δ Τριγλυκερίδια	57.82(19.23)	-11.94(32.20)	<b>0.010</b>
Δ Γλυκόζη	-4.71(1.11)	-0.64(11.89)	0.645
<b><u>ΟΡΜΟΝΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ</u></b>			
Δ FSH	-58.40(41.03)	-49.54(31.87)	0.723
Δ LH	-54.15(59.16)	-41.45(42.98)	0.708
Δ Οιστραδιόλη	241.32	594.36(613.60)	0.441
Δ PRL	12.55	17.29(26.46)	0.809
Δ FEI	230.07	582.13(871.22)	0.587
Δ Τεστοστερόνη	8.26	-15.25(34.88)	0.369
Δ SHBG	26.43	6.51(36.70)	0.467
Δ FAI	-6.86	-8.05(29.56)	0.957
Δ DHEAS	9.93	2.65(44.97)	0.827
Δ Δ4Α	5.89	13.15(29.09)	0.735
ΔTSH	53.68(16.71)	24.40(39.34)	0.325
Δ FT3	-3.11(4.02)	-5.84(25.89)	0.887
Δ FT4	-0.33(0.46)	-3.88(10.88)	0.660
<b><u>ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ</u></b>			
Δ Βάρος	1.89(2.20)	0.55(2.49)	0.540
Δ BMI	3.58(3.42)	1.55(3.09)	0.397
Δ Περίμετρος ισχίου	-1.62	-1.89(1.07)	0.728
Δ WHR	1.36	1.35(0.02)	0.728

**ΓΕΝΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΣ-ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΠΗΞΗΣ**

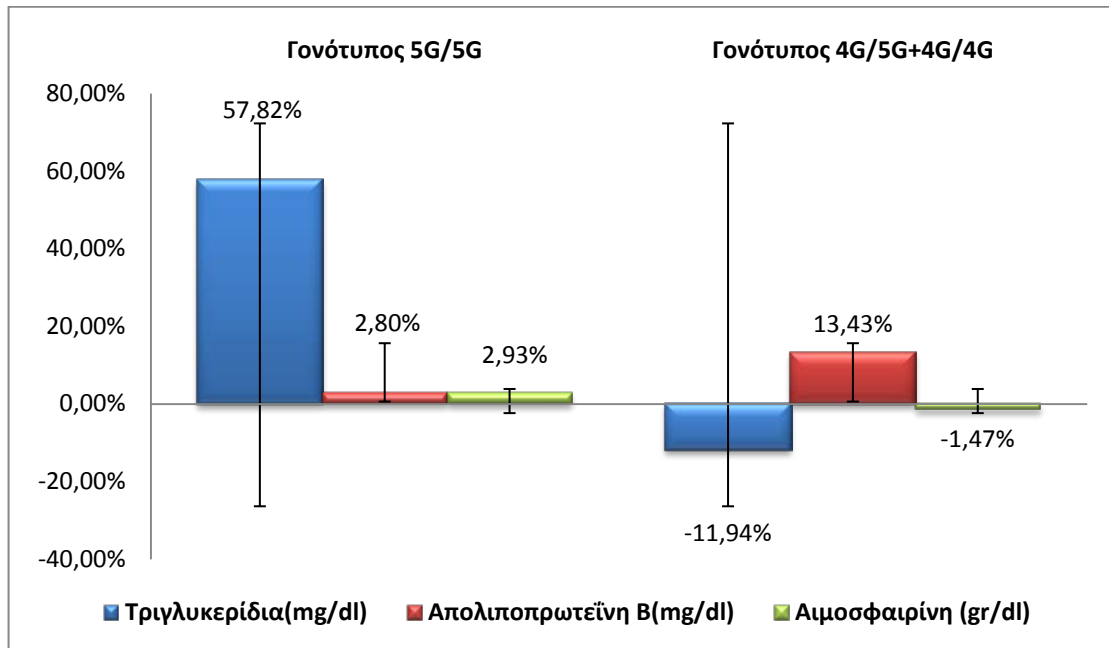
Δ Αιμοσφαιρίνη	2.93(0.14)	-1.47(7.50)	<b>0.039</b>
Δ Αιματοκρίτης	0.98(3.36)	-1.32(6.01)	0.610
Δ Λευκά αιμοσφαίρια	6.00(1.86)	1.52(17.20)	0.726
Δ Αιμοπετάλια	-4.78(12.48)	-2.61(16.33)	0.860
Δ Αντιθρομβίνη III	23.25	-13.81(19.83)	0.097
Δ Πρωτεΐνη C	-13.78(14.89)	-9.16(17.66)	0.735
Δ Πρωτεΐνη S	14.03	-6.81(19.60)	0.329

**ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ**

Δ Ολική χοληστερόλη	-4.11(12.34)	-9.52(19.02)	0.705
Δ LDL χοληστερόλη	2.97(12.56)	-8.67(28.57)	0.586
Δ Λιποπρωτεΐνη (a)	27.02(93.78)	44.21(95.88)	0.815
Δ Απολιποπρωτεΐνη A	0.43(3.23)	-0.85(21.17)	0.935
Δ Απολιποπρωτεΐνη B	2.80(1.27)	13.43(1.89)	<b>0.004</b>
Δ Ασβέστιο (Ca)	0.04(2.89)	-4.93(9.16)	0.469
Δ Μαγνήσιο (Mg)	-7.23(16.93)	5.71(19.67)	0.392
Δ Φώσφορος (P)	-18.62(17.18)	-11.28(12.13)	0.448
Δ Ουρία	-40.52(2.30)	-11.41(25.14)	0.132
Δ Κρεατινίνη	6.25(8.84)	2.80(18.75)	0.805
Δ SGOT	-26.29(1.83)	-4.51(25.63)	0.261
Δ SGPT	-32.73(0.85)	-16.58(27.39)	0.430
Δ ALP	-28.57(15.54)	-6.53(22.86)	0.212
Δ γGT	-30.00(56.57)	-6.34(24.58)	0.277
Δ Οστικό κλάσμα ALP	-5.32(17.02)	3.39(32.89)	0.723
Δ Ινσουλίνη	-0.01(5.33)	2.63(35.91)	0.895
Δ HOMA-IR	-7.55	3.16(41.27)	0.810
Δ HbA <sub>1c</sub>	-	-	-
Δ Ομοκυστεΐνη	3.63	7.22(29.74)	0.870

1. **5G/5G:** wildtype, **4G/5G:** ετεροζυγώτης, **4G/4G:** ομοζυγώτης
2. P < 0.05 για T-test κατά ζεύγη
3. Οι μεταβλητές παρατίθενται σε μέση τιμή (σταθερή απόκλιση). Παρατίθενται οι αντιλογαριθμισμένες τιμές των παραμέτρων στις οποίες έγινε λογαρίθμηση λόγω μη κανονικότητας της κατανομής. Στις περιπτώσεις στις οποίες η κατανομή της μεταβλητής ήταν μη κανονική ακόμη και μετά από μετασχηματισμό της (π.χ. λογαρίθμηση) πραγματοποιήθηκε μη παραμετρική ανάλυση της διακύμανσης της μεταβλητής στους 3 διαφορετικούς γονοτύπους (Kruskal-Wallis test)

**Γράφημα 9:** Σύγκριση μέσω τιμών ποσοστιαίων μεταβολών των τριγλυκεριδίων (P=0.010), της απολιποπρωτεΐνης Β (P=0.004) και της αιμοσφαιρίνης (P=0.039) στην ομάδα wildtype και στην ομάδα ομοζυγωτών-ετεροζυγωτών για τον PAI-1 4G/5G πολυμορφισμό στον πληθυσμό των γυναικών που έλαβαν διαδερμική ορμονική θεραπεία υποκατάστασης.

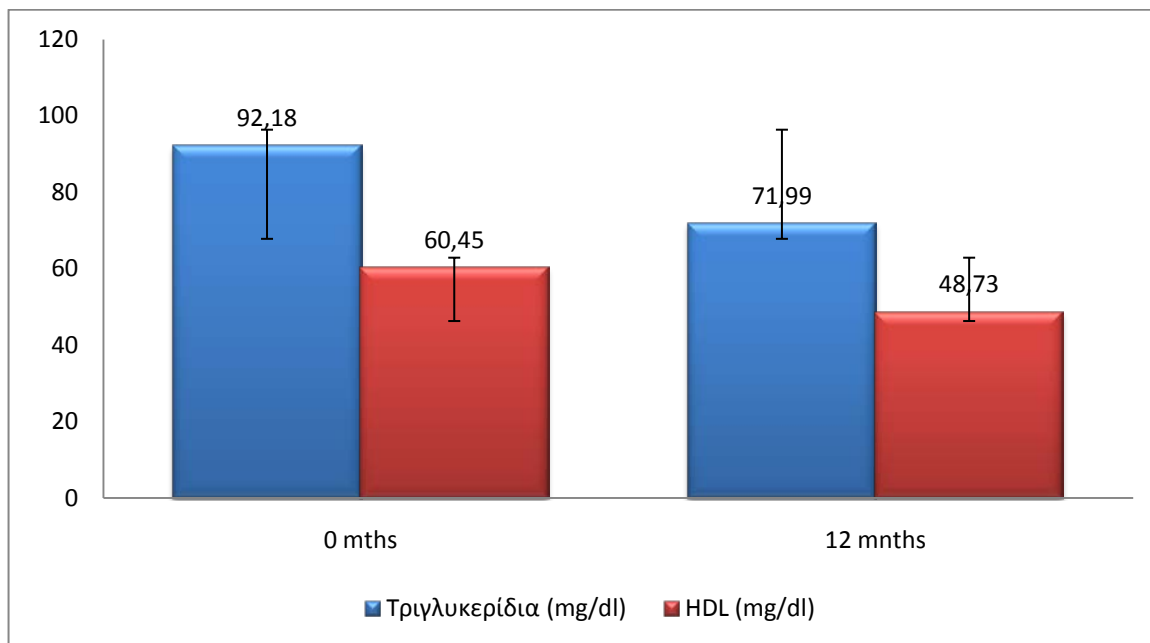


#### 4. ΥΠΟΟΜΑΔΑ ΠΟΥ ΕΛΑΒΕ ΤΙΒΟΛΟΝΗ

Στην υποομάδα αυτή ανήκουν 27 μετεμμηνοπαυσικές γυναίκες. Κατά την έναρξη της μελέτης καμία γυναίκα της παρούσας υποομάδας δεν είχε μεταβολικό σύνδρομο ( 0 % (0/19), ο έλεγχος των κριτηρίων του μεταβολικού συνδρόμου ήταν εφικτός στις 19 από τις 27 γυναίκες της υποομάδας λόγω έλλειψης στοιχείων) . Μετά το πέρας της μελέτης καμία γυναίκα δεν παρουσίασε μεταβολικό σύνδρομο ( 0 % (0/17), ο έλεγχος των κριτηρίων του μεταβολικού συνδρόμου ήταν εφικτός στις 17 από τις 27 γυναίκες της υποομάδας λόγω έλλειψης στοιχείων). Επομένως, δεν παρατηρήθηκε διαφορά του επιπολασμού του μεταβολικού συνδρόμου στην συγκεκριμένη υποομάδα στην αρχή και στο τέλος της ομάδας. Επίσης, όταν μελετήθηκε η μεταβολή των μέσων τιμών της κάθε παραμέτρου του μεταβολικού συνδρόμου ξεχωριστά στο τέλος της μελέτης συγκριτικά με την αρχή προέκυψε στατιστικά σημαντική ελάττωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων, αλλά και της HDL χοληστερόλης. Πιο συγκεκριμένα, η μέση τιμή

των τριγλυκεριδίων ελαττώθηκε από 92.18(±35.52) mg/dl σε 71.99(±27.87) mg/dl (μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση) (P=0.002), ενώ η τιμή της HDL μειώθηκε από 60.45(± 13.51) mg/dl σε 48.73(±15.28) mg/dl. (P<0.001) (Γράφημα 10)

**Γράφημα 10:** Μεταβολή της μέσης τιμής των τριγλυκεριδίων (P=0.002) και της HDL χοληστερόλης (P<0.001) στην υποομάδα των γυναικών που έλαβε τιβολόνη (N=27).



Στους Πίνακες 9 α, β και 10 α, β μελετάται η ομάδα των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών που έλαβαν τιβολόνη σε συνάρτηση με τους υπό μελέτη πολυμορφισμούς. Η ποσοστιαία μεταβολή (ΔΜ) κάθε παραμέτρου υπολογίστηκε από το τύπο :  $\Delta M = (M2 - M1) \times 100 / M1$ , όπου M1 η τιμή της μεταβλητής προ της έναρξης της μελέτης και M2 η τιμή αυτής στο τέλος της μελέτης.

Στον Πίνακα 9α παρουσιάζεται η μελέτη της διακύμανσης των ποσοστιαίων μεταβολών κάθε παραμέτρου στις τρεις υποομάδες του πληθυσμού ανάλογα με τον MTHFR C677T polymorphism. Το 14.8 % (4/27) των γυναικών αυτού του υποπληθυσμού είχαν τον CC γονότυπο, το 63 % (17/27) είχαν τον CT γονότυπο και το 22.2 % (6/27) είχαν το γονότυπο TT. Η μέση μεταβολή του ασβεστίου παρουσίασε στατιστικά σημαντική διακύμανση στις τρεις υποομάδες (P=0.007). Συγκεκριμένα, στην ομάδα wildtype παρατηρήθηκε μέση μείωση κατά 10.97(±7.33)%, στους ετεροζυγώτες μέση μείωση κατά 3.14(±5.89)% και στους ομοζυγώτες



μέση αύξηση κατά 1.90(±6.15)%. Επίσης, η TSH παρουσίασε μέση αύξηση 36.12(±17.57)% στην ομάδα wildtype, μέση αύξηση 17.13(±34.68)% στους ετεροζυγώτες και μέση μείωση 50.80(±66.03)% στους ομοζυγώτες. Η περιγραφείσα διακύμανση ήταν στατιστικά σημαντική (P=0.021). Τέλος, στατιστικά σημαντική ήταν και η διακύμανση της μέσης μεταβολής της αλκαλικής φωσφατάσης στις 3 υποομάδες (P= 0.005). Συγκεκριμένα, παρουσίασε μέση αύξηση κατά 12.76(±24.14)% στην ομάδα wildtype, μέση μείωση 27.82(±26.99)% στους ετεροζυγώτες και μέση μείωση 14.92(±28.34)% στους ομοζυγώτες. Τα στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα περιγράφονται στο Γράφημα 11.

**Πίνακας 9α:** Μελέτη διακύμανσης των ποσοστιαίων μεταβολών των ποσοτικών παραμέτρων στο τέλος της μελέτης στους 3 γονότυπους του MTHFR C677T polymorphism στον πληθυσμό των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών που έλαβαν τιβολόνη.

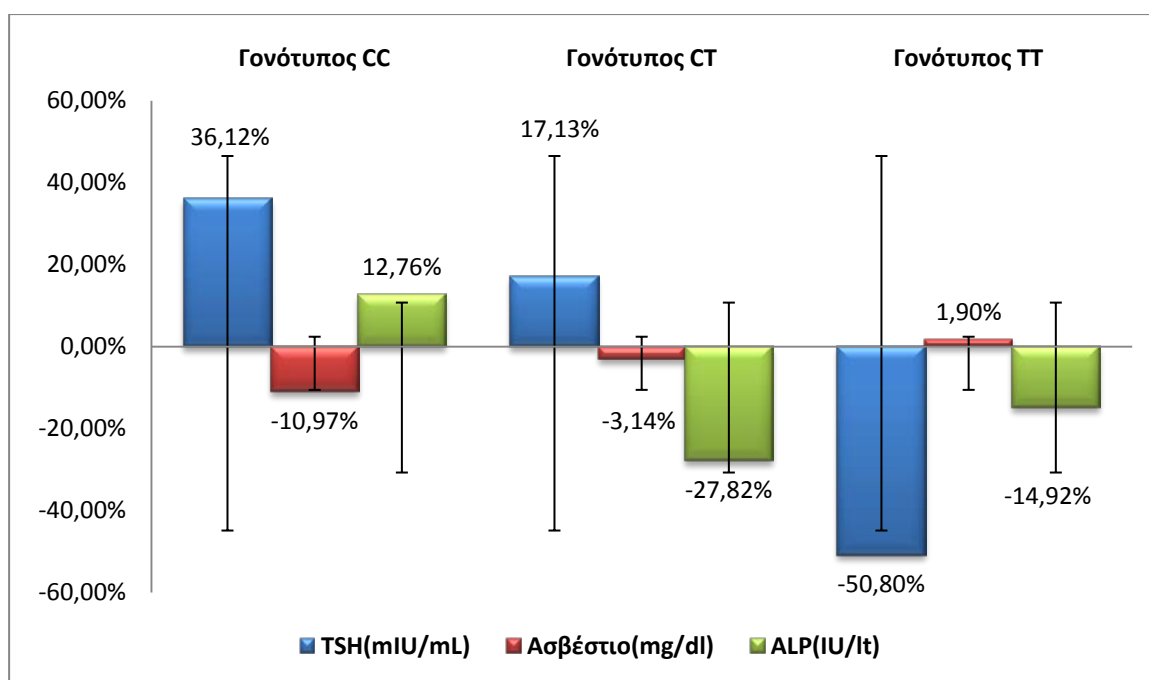
	CC	CT	TT	P
	n=4	n=17	n=6	
<b><u>ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ:</u></b>				
<b><u>ΚΡΙΤΗΡΙΑ</u></b>				
Δ Περίμετρος μέσης	0.10	-0.10	-0.10	-
Δ ΣΑΠ	0.83	3.13(7.33)	0.83	0.879
Δ ΔΑΠ	-0.66	5.67(15.50)	-0.66	0.842
Δ HDL χοληστερόλη	-23.65(11.07)	-16.55(16.77)	-26.53(21.08)	0.648
Δ Τριγλυκερίδια	1.21(26.84)	-21.79(34.81)	-8.73(24.51)	0.796
Δ Γλυκόζη	-3.17(17.25)	-2.35(13.83)	4.57(6.86)	0.321
<b><u>ΟΡΜΟΝΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ</u></b>				
Δ FSH	-44.62(21.59)	-28.09(31.17)	-43.56(24.06)	0.931
Δ LH	-18.07(32.03)	-0.88(32.76)	-15.81(12.93)	0.974
Δ Οιστραδιόλη	92.83(145.45)	99.66(142.17)	163.77(130.79)	0.415
Δ PRL	52.73(115.89)	7.58(35.52)	12.30(30.47)	0.268
Δ FEI	160.27(139.59)	236.06(218.74)	191.72(93.92)	0.926
Δ Τεστοστερόνη	4.02(8.48)	36.42(185.80)	7.99(0.65)	0.972
Δ SHBG	14.47(23.91)	-5.61(40.27)	22.03(10.79)	0.289
Δ FAI	-1.11(11.50)	12.28(62.56)	-4.60(5.52)	0.950

Δ DHEAS	-3.56(26.98)	33.84(159.70)	10.27(0.83)	0.864
Δ Δ4A	1.39(9.01)	5.52(4.60)	6.43(1.30)	0.249
ΔTSH	36.12(17.57)	17.13(34.68)	-50.80(66.03)	<b>0.021</b>
Δ FT3	-16.65(14.64)	1.09(52.15)	-3.97(7.24)	0.766
Δ FT4	-5.16(6.78)	0.61(5.21)	-1.24(1.78)	0.369
<b><u>ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ</u></b>				
Δ Βάρος	2.77	-27.87(0.99)	2.77	0.857
Δ BMI	1.16	2.07(1.88)	1.16	0.817
Δ Περίμετρος ισχίου	-	-	-	-
Δ WHR	-	-	-	-
<b><u>ΓΕΝΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΣ-ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΠΗΞΗΣ</u></b>				
Δ Αιμοσφαιρίνη	6.94(2.83)	0.78(10.20)	3.43(5.32)	0.691
Δ Αιματοκρίτης	2.41(5.42)	2.04(8.96)	1.39(6.50)	0.859
Δ Λευκά αιμοσφαίρια	0.36(13.74)	5.83(26.65)	19.01(21.26)	0.312
Δ Αιμοπετάλια	3.91(4.65)	8.37(27.44)	5.50(14.85)	0.959
Δ Αντιθρομβίνη III	-12.95(12.33)	-6.41(25.85)	32.90(35.60)	0.094
Δ Πρωτεΐνη C	-1.76(11.51)	11.66(22.86)	53.81	0.067
Δ Πρωτεΐνη S	-7.02(18.38)	-1.22(20.15)	9.70	0.490
<b><u>ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ</u></b>				
Δ Ολική χοληστερόλη	-0.62(11.98)	-12.40(16.70)	-13.48(9.20)	0.237
Δ LDL χοληστερόλη	12.57(18.41)	-7.39(30.46)	-13.21(16.10)	0.172
Δ Λιποπρωτεΐνη (a)	-38.28(23.64)	146.11(327.46)	101.57(77.55)	0.631
Δ Απολιποπρωτεΐνη A	-15.61(20.20)	-15.39(14.88)	-29.19(18.51)	0.458
Δ Απολιποπρωτεΐνη B	3.34(25.92)	-6.92(13.65)	1.64(5.76)	0.666
Δ Ασβέστιο (Ca)	-10.97(7.33)	-3.14(5.89)	1.90(6.15)	<b>0.007</b>
Δ Μαγνήσιο (Mg)	17.50(24.75)	4.32(17.58)	-6.85(32.10)	0.253
Δ Φώσφορος (P)	-9.72(12.22)	-16.91(15.20)	2.61(15.3)	0.386
Δ Ουρία	-2.69(11.56)	-7.79(19.99)	-6.18(45.09)	0.916
Δ Κρεατινίνη	8.87(9.85)	13.90(35.29)	5.38(8.54)	0.870
Δ SGOT	2.84(53.74)	-4.17(26.61)	9.74(54.75)	0.697
Δ SGPT	41.17(131.70)	-13.15(46.78)	17.55(55.32)	0.762
Δ ALP	12.76(24.14)	-27.82(26.99)	-14.92(28.34)	<b>0.005</b>
Δ γGT	18.94(35.94)	21.32(67.90)	-7.27(8.66)	0.466

Δ Οστικό κλάσμα ALP	48.33(79.08)	10.64(26.32)	0.54(12.64)	0.122
Δ Ινσουλίνη	-2.58(22.13)	3.89(41.91)	-5.96(23.80)	0.817
Δ HOMA-IR	-9.41(15.90)	1.55(39.10)	-5.36(22.15)	0.877
Δ HbA <sub>1c</sub>	-	-	-	-
Δ Ομοκυστεΐνη	-3.54(14.34)	5.95(10.53)	0.41(7.89)	0.767

1. **CC:** wildtype, **CT:** ετεροζυγωτία, **TT:** ομοζυγωτία
2.  $P < 0.05$ , test for linear trend (ANOVA) \*  $P < 0.05$ , between groups
3. Οι μεταβλητές παρατίθενται σε μέση τιμή (σταθερή απόκλιση). Παρατίθενται οι αντιλογαριθμισμένες τιμές των παραμέτρων στις οποίες έγινε λογαρίθμηση λόγω μη κανονικότητας της κατανομής. Στις περιπτώσεις στις οποίες η κατανομή της μεταβλητής ήταν μη κανονική ακόμη και μετά από μετασχηματισμό της (π.χ. λογαρίθμηση) πραγματοποιήθηκε μη παραμετρική ανάλυση της διακύμανσης της μεταβλητής στους 3 διαφορετικούς γονοτύπους (Kruskal-Wallis test)

**Γράφημα 11:** Μελέτη διακύμανσης των ποσοστιαίων μεταβολών της TSH ( $P=0.021$ ), του ασβεστίου ( $P=0.007$ ) και της αλκαλικής φωσφατάσης ( $P=0.005$ ) στους 3 γονότυπους του MTHFR C677T polymorphism στον πληθυσμό των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών που έλαβαν τιβολόνη.



Στον **Πίνακα 9β** ο πληθυσμός των γυναικών που έλαβαν τιβολόνη χωρίστηκε σε δύο υποομάδες, δηλαδή στην ομάδα wildtype και σε μία δεύτερη υποομάδα που περιλαμβάνει ομοζυγώτες και ετεροζυγώτες για τον MTHFR C677T πολυμορφισμό. Η μέση μεταβολή του ασβεστίου και σε αυτήν την περίπτωση παρουσίασε στατιστικά σημαντική διαφορά στις 2 υποομάδες. (P=0.007) Στην ομάδα wildtype παρουσιάστηκε μέση μείωση του ασβεστίου κατά 10.97(±7.33)%, ενώ στη δεύτερη υποομάδα παρουσιάστηκε μέση μείωση κατά 1.94(±5.34)%. Επανελέγχεται η στατιστικά σημαντική διαφορά στη μέση μεταβολή της αλκαλικής φωσφατάσης στις 2 ομάδες, δηλαδή η αλκαλική φωσφατάση παρουσίασε μέση αύξηση 12.76(±24.14)% στην ομάδα wildtype και μέση μείωση 20.94(±25.78)% στην ομάδα ετεροζυγωτών-ομοζυγωτών (P=0.023). Το οστικό κλάσμα της αλκαλικής φωσφατάσης παρουσίασε μέση αύξηση κατά 48.33(±79.08) % στην ομάδα wildtype και μικρότερη μέση αύξηση, δηλαδή 8.00(±23.68) % στην δεύτερη ομάδα (P=0.045). Τα στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα περιγράφονται στο Γράφημα 12.

**Πίνακας 9β:** Σύγκριση μέσων τιμών ποσοστιαίων μεταβολών των ποσοτικών παραμέτρων στην ομάδα wildtype και στην ομάδα ομοζυγωτών-ετεροζυγωτών για τον MTHFR C677T πολυμορφισμό στον πληθυσμό των γυναικών που έλαβαν τιβολόνη.

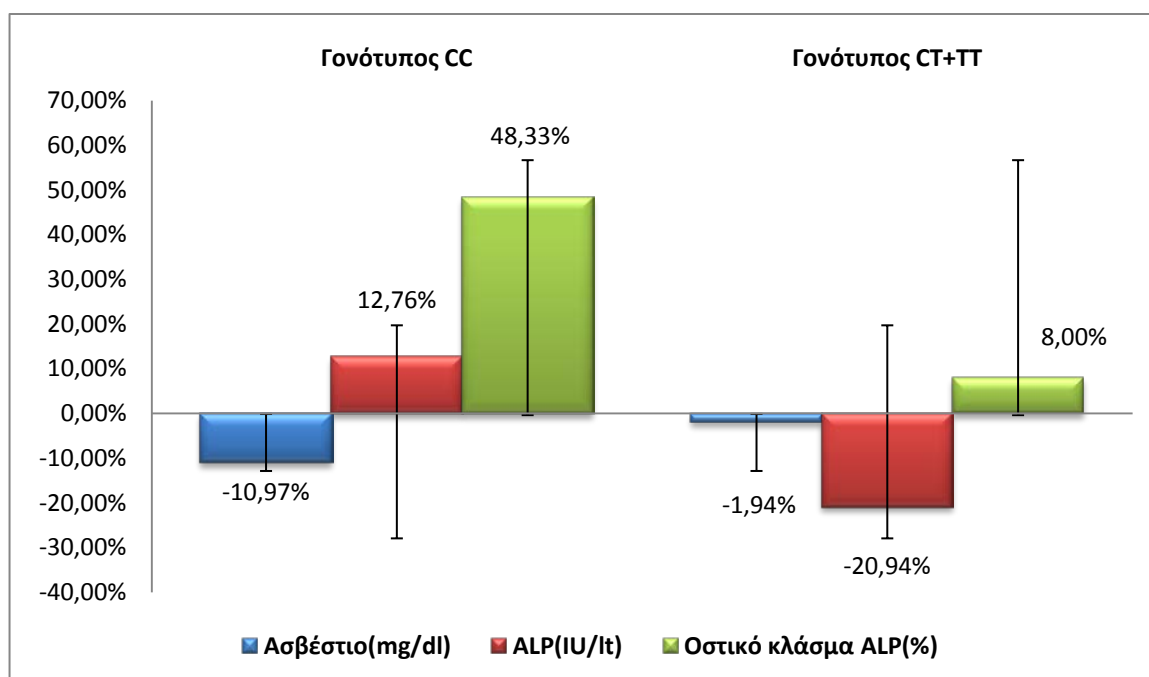
	CC n=4	CT+TT n=23	P
<b><u>ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ:</u></b>			
<b><u>ΚΡΙΤΗΡΙΑ</u></b>			
Δ Περίμετρος μέσης	-	-	-
Δ ΣΑΠ	0.83	2.53(6.34)	0.603
Δ ΔΑΠ	-0.67	4.02(13.53)	0.501
Δ HDL χοληστερόλη	-23.65(11.07)	-19.52(18.05)	0.637
Δ Τριγλυκερίδια	1.21(26.84)	-18.39(32.44)	0.266
Δ Γλυκόζη	-3.17(17.25)	-0.55(12.62)	0.718
<b><u>ΟΡΜΟΝΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ</u></b>			
Δ FSH	-40.81(19.20)	-31.12(25.36)	0.476
Δ LH	-16.63(26.31)	-6.47(25.53)	0.471
Δ Οιστραδιόλη	92.83(145.44)	116.38(139.34)	0.759
Δ PRL	52.73(115.89)	8.82(33.66)	0.505

Δ FEI	160.27(139.59)	224.49(192.87)	0.532
Δ Τεστοστερόνη	4.02(8.48)	29.01(158.97)	0.760
Δ SHBG	14.47(23.91)	1.60(36.87)	0.510
Δ FAI	-1.11(11.50)	7.88(53.95)	0.747
Δ DHEAS	-3.56(26.98)	27.69(136.60)	0.657
Δ Δ4Α	1.39(9.01)	5.76(4.00)	0.406
ΔTSH	36.12(17.57)	32.25(44.59)	0.867
Δ FT3	-16.65(14.64)	-0.22(44.66)	0.479
Δ FT4	-5.16(6.78)	0.12(4.60)	0.058
<b><u>ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ</u></b>			
Δ Βάρος	0.33	0.15(0.59)	0.540
Δ BMI	1.16	1.83(1.66)	0.438
Δ Περίμετρος ισχίου	-	-	-
Δ WHR	-	-	-
<b><u>ΓΕΝΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΣ-ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΠΗΞΗΣ</u></b>			
Δ Αιμοσφαιρίνη	6.94(2.83)	1.44(9.13)	0.326
Δ Αιματοκρίτης	2.41(5.42)	1.87(8.16)	0.903
Δ Λευκά αιμοσφαίρια	0.36(13.74)	9.12(25.42)	0.575
Δ Αιμοπετάλια	3.91(4.65)	7.65(24.46)	0.799
Δ Αντιθρομβίνη III	-12.96(12.33)	1.45(30.57)	0.453
Δ Πρωτεΐνη C	-1.76(11.51)	16.35(25.45)	0.271
Δ Πρωτεΐνη S	-7.02(18.38)	-0.01(19.20)	0.593
<b><u>ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ</u></b>			
Δ Ολική χοληστερόλη	-0.62(11.97)	-12.68(14.90)	0.139
Δ LDL χοληστερόλη	12.56(18.41)	-8.91(27.21)	0.144
Δ Λιποπρωτεΐνη (a)	-5.78(39.93)	64.37(166.01)	0.415
Δ Απολιποπρωτεΐνη A	-15.61(20.20)	-9.39(15.64)	0.486
Δ Απολιποπρωτεΐνη B	3.34(25.92)	-4.22(10.20)	0.603
Δ Ασβέστιο (Ca)	-10.97(7.33)	-1.94(5.34)	<b>0.007</b>
Δ Μαγνήσιο (Mg)	8.38(17.75)	-0.27(15.48)	0.321
Δ Φώσφορος (P)	-9.72(12.22)	-10.28(13.35)	0.939
Δ Ουρία	-2.51(9.45)	-7.37(27.44)	0.732
Δ Κρεατινίνη	8.87(9.85)	10.27(27.71)	0.922

Δ SGOT	2.84(53.75)	-0.54(35.14)	0.870
Δ SGPT	41.18(131.70)	-5.14(49.77)	0.535
Δ ALP	12.76(24.14)	-20.94(25.78)	<b>0.023</b>
Δ γGT	18.94(35.94)	12.08(55.83)	0.816
Δ Οστικό κλάσμα ALP	48.33(79.08)	8.00(23.68)	<b>0.045</b>
Δ Ινσουλίνη	-8.91(36.16)	-3.24(6.67)	0.913
Δ HOMA-IR	-22.51(8.51)	-7.64(61.47)	0.752
Δ HbA <sub>1c</sub>	-	-	-
Δ Ομοκυστεΐνη	-3.54(14.34)	4.50(10.05)	0.176

1. **CC:** wildtype, **CT:** ετεροζυγωτία, **TT:** ομοζυγωτία
2. P < 0.05 για T-test κατά ζεύγη
3. Οι μεταβλητές παρατίθενται σε μέση τιμή (σταθερή απόκλιση). Παρατίθενται οι αντιλογαριθμισμένες τιμές των παραμέτρων στις οποίες έγινε λογαρίθμηση λόγω μη κανονικότητας της κατανομής. Στις περιπτώσεις στις οποίες η κατανομή της μεταβλητής ήταν μη κανονική ακόμη και μετά από μετασχηματισμό της (π.χ. λογαρίθμηση) πραγματοποιήθηκε μη παραμετρική ανάλυση της διακύμανσης της μεταβλητής στους 3 διαφορετικούς γονοτύπους (Kruskal-Wallis test)

**Γράφημα 12:** Σύγκριση μέσων τιμών ποσοστιαίων μεταβολών του ασβεστίου (P=0.007), του ολικού και του οστικού κλάσματος της αλκαλικής φωσφατάσης (P=0.023 και 0.045 αντίστοιχα) στην ομάδα wildtype και στην ομάδα ομοζυγωτών-ετεροζυγωτών για τον MTHFR C677T πολυμορφισμό στον πληθυσμό των γυναικών που έλαβαν τιβολόνη.



Στον **Πίνακα 10α** φαίνεται η διακύμανση των ποσοστιαίων μεταβολών κάθε παραμέτρου στις τρεις υποομάδες του πληθυσμού που έλαβε τιβολόνη ανάλογα με τον PAI 4G/5G πολυμορφισμό. Το 33.3% (9/27) των γυναικών αυτής της υποομάδας είχαν τον 5G/5G γονότυπο, το 40.7% (11/27) είχαν τον 4G/5G γονότυπο και το 25.9% (7/27) είχαν τον 4G/4G γονότυπο. Στην υποομάδα wildtype παρατηρήθηκε μέση μείωση της HDL κατά 11.90(±15.94)% , στην υποομάδα 4G/5G μέση μείωση κατά 17.90(±13.06)% και στους ομοζυγώτες για το 4G αλληλίο παρουσιάστηκε μέση μείωση κατά 33.03(±18.43)% (P=0.014). Επιπλέον, στατιστικά σημαντική ήταν και η διακύμανση της μέσης μεταβολής της απολιποπρωτεΐνης A στους 3 γονοτύπους. (P=0.014). Συγκεκριμένα, η απολιποπρωτεΐνη A παρουσίασε μέση μείωση κατά 7.85(±12.39)% στην ομάδα wildtype, μέση μείωση κατά 10.30(±16.75)% στην ομάδα των ετεροζυγωτών και μέση μείωση κατά 13.48(±20.75)% στην ομάδα των ομοζυγωτών.

Τα επίπεδα του ασβεστίου παρουσίασαν μέση μείωση κατά 6.04(±7.25)% και 3.84(±5.23)% στην ομάδα wildtype και στην ομάδα των ετεροζυγωτών αντίστοιχα, αντίθετα με τους ομοζυγώτες στους οποίους παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων του ασβεστίου κατά 1.16(±5.21)% ( P=0.018). Τα επίπεδα της αλκαλικής φωσφατάσης μειώθηκαν και στους 3 γονοτύπους. Μεγαλύτερη μείωση, όμως, παρατηρήθηκε στο γονότυπο 4G/4G (38.42±19.86%), ακολούθως στο γονότυπο 4G/5G (11.81±30.81%) και μικρότερη μείωση στην ομάδα wildtype (3.53±20.22%). (P=0.011) Τέλος, ο αριθμός των αιμοπεταλίων μεταβλήθηκε διαφορετικά στους 3 γονοτύπους. Συγκεκριμένα, στην ομάδα wildtype παρουσίασε μικρή αύξηση κατά 1.80%(±14.83), στους ετεροζυγώτες μέση μείωση κατά 0.71 (±15.16)%, ενώ στους ομοζυγώτες για το 4G αλληλίο παρουσίασε σημαντική αύξηση κατά 32.44 (±30.70)%. (P=0.040)

Τα στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα παρουσιάζονται στο Γράφημα 13.

**Πίνακας 10α:** Μελέτη διακύμανσης των ποσοστιαίων μεταβολών των ποσοτικών παραμέτρων στο τέλος της μελέτης στους 3 γονότυπους του PAI-1 4G/5G polymorphism στον πληθυσμό των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών που έλαβαν τιβολόνη.

	<b>5G/5G</b>	<b>4G/5G</b>	<b>4G/4G</b>	<b>P</b>
	<b>n=9</b>	<b>n=11</b>	<b>n=7</b>	
<b><u>ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ:</u></b>				
<b><u>ΚΡΙΤΗΡΙΑ</u></b>				
Δ Περίμετρος μέσης	-	-	-	-
Δ ΣΑΠ	47.59(7.71)	1.31(5.88)	0.83	*0.273
Δ ΔΑΠ	7.58(19.62)	2.39(8.57)	-0.67	0.375
Δ HDL χοληστερόλη	-11.90(15.94)	-17.90(13.06)	-33.03(18.43)	<b>0.014</b>
Δ Τριγλυκερίδια	-18.47(33.81)	-11.05(41.19)	-18.60(4.97)	0.969
Δ Γλυκόζη	1.58(18.52)	-3.48(9.81)	-0.18(9.87)	0.746
<b><u>ΟΡΜΟΝΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ</u></b>				
Δ FSH	-33.23(30.99)	-26.72(23.78)	-40.73(15.24)	0.484
Δ LH	-12.03(11.96)	-1.03(37.62)	-13.65(9.68)	0.901
Δ Οιστραδιόλη	102.31(144.06)	109.6(144.72)	131.67(137.52)	0.614
Δ PRL	40.84(83.40)	-5.51(21.44)	15.25(12.39)	0.251
Δ FEI	183.48(205.10)	231.14(232.59)	230.07	*0.661
Δ Τεστοστερόνη	-2.29(17.07)	-8.69(30.75)	114.22(280.35)	0.136
Δ SHBG	-1.39(33.87)	-7.07(42.29)	26.43	*0.486
Δ FAI	-1.09(8.99)	21.32(77.37)	-6.86	*0.525
Δ DHEAS	59.78(222.02)	1.37(17.81)	9.93	*0.418
Δ Δ4Α	3.89(6.00)	5.61(5.92)	5.89	*0.165
ΔΤSH	18.67(36.52)	29.86(47.98)	55.67(30.20)	0.449
Δ FT3	-14.69(10.54)	8.71(64.30)	-5.06(8.64)	0.629
Δ FT4	-1.50(5.70)	-1.77(3.77)	2.18(6.04)	0.136
<b><u>ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ</u></b>				
Δ Βάρος	-0.06(0.69)	0.27(0.56)	0.33	*0.292
Δ BMI	1.31(0.41)	2.45(2.28)	1.16	*0.980
Δ Περίμετρος ισχίου	-	-	-	-



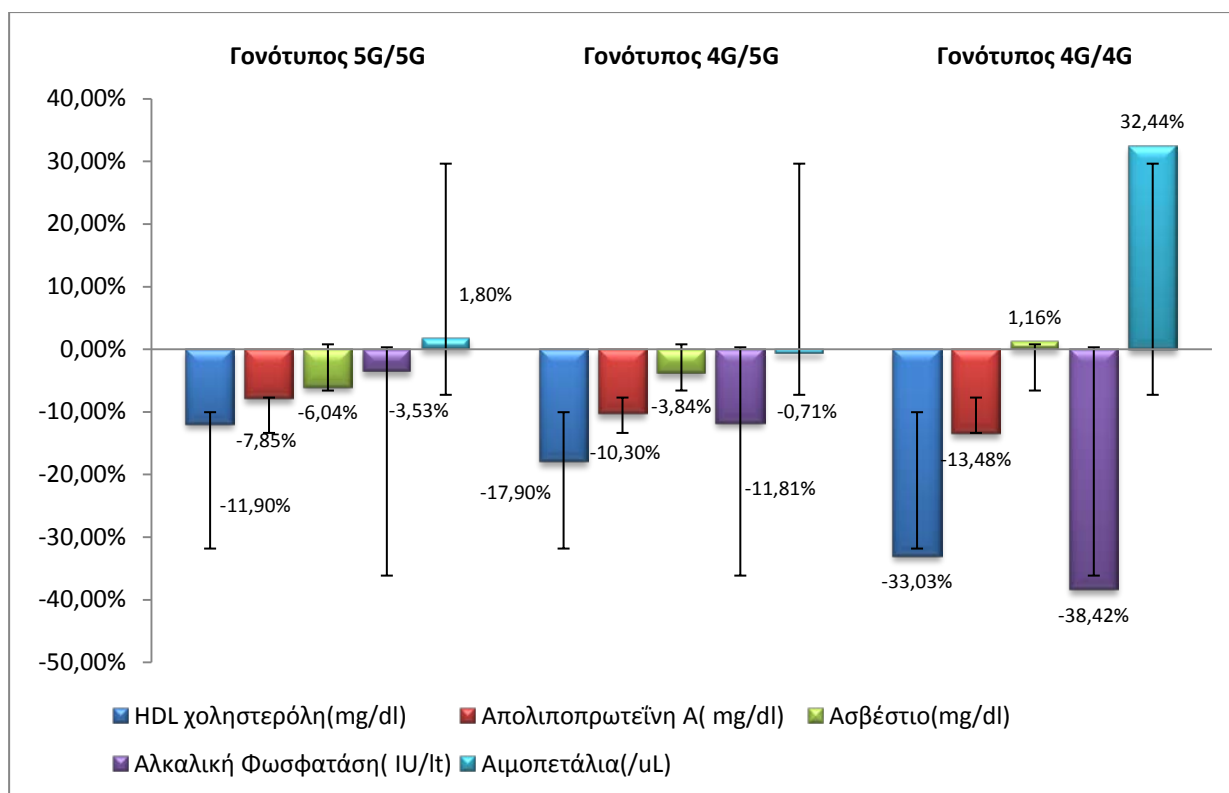
Δ WHR	-	-	-	-
<b><u>ΓΕΝΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΣ-ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΠΗΞΗΣ</u></b>				
Δ Αιμοσφαιρίνη	4.72(5.66)	3.21(8.34)	-2.65(12.90)	0.264
Δ Αιματοκρίτης	2.83(4.32)	4.02(7.35)	-3.56(11.09)	0.254
Δ Λευκά αιμοσφαίρια	6.34(17.24)	-1.14(22.28)	29.84(26.65)	0.175
Δ Αιμοπετάλια	1.80(14.83)	-0.71(15.16)	32.44(30.70)	<b>0.040</b>
Δ Αντιθρομβίνη III	4.81(19.08)	-9.67(35.59)	-	*0.370
Δ Πρωτεΐνη C	9.71(23.03)	8.13(24.84)	42.92	0.429
Δ Πρωτεΐνη S	2.21(15.43)	-3.47(23.45)	-17.07	0.387
<b><u>ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ</u></b>				
Δ Ολική χοληστερόλη	-7.95(12.28)	-12.46(20.58)	-12.22(6.47)	0.565
Δ LDL χοληστερόλη	-4.96(22.32)	-6.07(35.36)	-6.16(19.92)	0.930
Δ Λιποπρωτεΐνη (a)	32.04(53.90)	107.65(230.62)	-2.17(49.38)	0.652
Δ Απολιποπρωτεΐνη A	-7.85(12.39)	-10.30(16.75)	-13.48(20.75)	<b>0.014</b>
Δ Απολιποπρωτεΐνη B	-2.22(20.14)	-4.89(10.63)	-1.39(3.15)	0.964
Δ Ασβέστιο (Ca)	-6.04(7.25)	-3.84(5.23)	1.16(5.21)	<b>0.018</b>
Δ Μαγνήσιο (Mg)	14.84(18.09)	-2.10(27.83)	2.67(15.39)	0.549
Δ Φώσφορος (P)	-8.47(8.45)	-11.24(14.83)	-10.78(16.13)	0.726
Δ Ουρία	-1.49(10.46)	-10.36(34.20)	-7.46(25.67)	0.650
Δ Κρεατινίνη	17.61(25.57)	1.88(15.02)	13.21(37.39)	0.770
Δ SGOT	5.21(39.40)	4.73(36.67)	-14.29(39.42)	0.336
Δ SGPT	28.54(95.46)	-9.76(43.34)	-14.72(45.34)	0.187
Δ ALP	-3.53(20.22)	-11.81(30.81)	-38.42(19.86)	<b>0.011</b>
Δ γGT	15.56(39.04)	25.07(68.56)	-8.89(37.46)	0.419
Δ Οστικό κλάσμα ALP	2.27(17.78)	29.93(51.42)	5.52(24.06)	0.915
Δ Ινσουλίνη	-3.62(15.75)	5.81(54.04)	-1.60(14.18)	0.877
Δ HOMA-IR	-22.05(4.94)	3.40(78.59)	-34.96	0.694
Δ HbA <sub>1c</sub>	-	-	-	-
Δ Ομοκυστεΐνη	0.44(9.56)	5.45(14.84)	3.63	*0.530

1. **5G/5G:** wildtype, **4G/5G:** ετεροζυγώτης, **4G/4G:** ομοζυγώτης

2. P < 0.05, test for linear trend (ANOVA) \* P < 0.05, between groups

3. Οι μεταβλητές παρατίθενται σε μέση τιμή (σταθερή απόκλιση). Παρατίθενται οι αντλιογαριθμισμένες τιμές των παραμέτρων στις οποίες έγινε λογαρίθμηση λόγω μη κανονικότητας της κατανομής. Στις περιπτώσεις στις οποίες η κατανομή της μεταβλητής ήταν μη κανονική ακόμη και μετά από μετασχηματισμό της (π.χ. λογαρίθμηση) πραγματοποιήθηκε μη παραμετρική ανάλυση της διακύμανσης της μεταβλητής στους 3 διαφορετικούς γονοτύπους (Kruskal-Wallis test)

**Γράφημα 13:** Μελέτη διακύμανσης των ποσοστιαίων μεταβολών της HDL χοληστερόλης (P=0.014), της απολιποπρωτεΐνης A (P=0.014), του ασβέστιου (P=0.018), της αλκαλικής φωσφατάσης (P=0.011) και των αιμοπεταλίων (P=0.040) στους 3 γονότυπους του PAI-1 4G/5G polymorphism στον πληθυσμό των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών που έλαβαν τιβολόνη.



Στον **Πίνακα 10β** ο πληθυσμός των γυναικών που έλαβαν τιβολόνη χωρίστηκε σε δύο υποομάδες, δηλαδή στην ομάδα wildtype και σε μία δεύτερη υποομάδα, που περιλαμβάνει ομοζυγώτες και ετεροζυγώτες για τον PAI 4G/5G πολυμορφισμό. Η διαστολική αρτηριακή πίεση παρουσίασε μέση αύξηση κατά 22.38(±1.50)% στην ομάδα wildtype ενώ στην υποομάδα ετεροζυγωτών-ομοζυγωτών παρουσίασε μέση αύξηση κατά 16.15(±1.07)% (P=0.027) Επιπλέον, τα επίπεδα της προλακτίνης παρουσίασαν μέση αύξηση κατά 40.84(±83.40)% στην πρώτη υποομάδα και 2.56(±20.81)% στην δεύτερη υποομάδα (P=0.024). Τα στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα του Πίνακα 10β φαίνονται στο Γράφημα 14.

**Πίνακας 10β:** Σύγκριση μέσων τιμών ποσοστιαίων μεταβολών των ποσοτικών παραμέτρων στην ομάδα wildtype και στην ομάδα ομοζυγωτών-ετεροζυγωτών για τον PAI-1 4G/5G πολυμορφισμό στον πληθυσμό των γυναικών που έλαβαν τιβολόνη.

	5G/5G n=9	4G/5G +4G/4G n=18	P
<b><u>ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ:</u></b>			
<b><u>ΚΡΙΤΗΡΙΑ</u></b>			
Δ Περίμετρος μέσης	-	-	-
Δ ΣΑΠ	4.60(7.71)	1.12(4.52)	0.238
Δ ΔΑΠ	22.38(1.50)	16.15(1.07)	<b>0.027</b>
Δ HDL χοληστερόλη	-11.90(15.95)	-23.79(16.67)	0.089
Δ Τριγλυκερίδια	-18.47(33.81)	-13.99(31.95)	0.738
Δ Γλυκόζη	1.58(18.52)	-2.20(9.86)	0.488
<b><u>ΟΡΜΟΝΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ</u></b>			
Δ FSH	-33.32(30.99)	-32.17(21.54)	0.911
Δ LH	-12.03(11.96)	-5.93(30.10)	0.567
Δ Οιστραδιόλη	102.31(144.06)	118.18(138.27)	0.784
Δ PRL	40.84(83.40)	2.56(20.81)	<b>0.024</b>
Δ FEI	183.48(205.10)	230.73(178.39)	0.542
Δ Τεστοστερόνη	-2.29(17.08)	39.01(179.16)	0.500
Δ SHBG	-1.39(33.87)	5.96(36.53)	0.619
Δ FAI	-1.09(8.98)	10.36(61.01)	0.584
Δ DHEAS	29.78(222.02)	4.70(14.31)	0.295
Δ Δ4Α	3.89(6.00)	5.72(4.54)	0.384
ΔTSH	18.67(36.52)	39.90(42.94)	0.216
Δ FT3	-14.69(10.54)	3.36(50.06)	0.299
Δ FT4	-1.50(5.70)	-0.23(5.02)	0.560
<b><u>ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ</u></b>			
Δ Βάρος	-0.06(0.29)	0.29(0.43)	0.192
Δ BMI	1.31(0.41)	1.95(1.86)	0.180
Δ Περίμετρος ισχίου	-	-	-

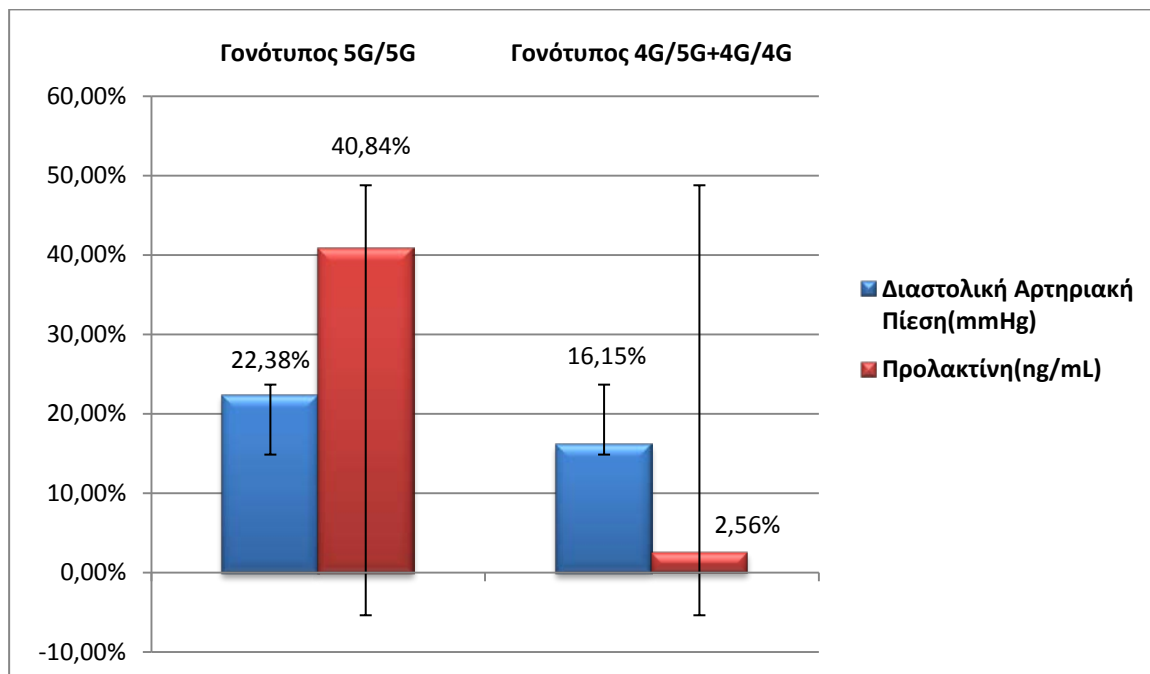
Δ WHR	-	-	-
<b><u>ΓΕΝΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΣ-ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΠΗΞΗΣ</u></b>			
Δ Αιμοσφαιρίνη	4.27(5.66)	1.41(9.80)	0.517
Δ Αιματοκρίτης	2.83(4.31)	1.49(9.05)	0.720
Δ Λευκά αιμοσφαίρια	6.34(17.24)	8.39(27.02)	0.868
Δ Αιμοπετάλια	1.80(14.83)	9.49(25.35)	0.503
Δ Αντιθρομβίνη III	4.81(19.09)	-9.67(35.59)	0.370
Δ Πρωτεΐνη C	9.71(23.03)	13.93(26.37)	0.774
Δ Πρωτεΐνη S	2.21(15.43)	-5.73(21.70)	0.482
<b><u>ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ</u></b>			
Δ Ολική χοληστερόλη	-7.95(12.28)	-12.37(16.25)	0.480
Δ LDL χοληστερόλη	-4.96(22.32)	-6.11(29.59)	0.912
Δ Λιποπρωτεΐνη (a)	32.04(53.90)	64.94(187.57)	0.614
Δ Απολιποπρωτεΐνη A	-7.84(12.39)	-11.54(17.87)	0.584
Δ Απολιποπρωτεΐνη B	-2.23(20.14)	-3.53(8.55)	0.814
Δ Ασβέστιο (Ca)	-6.04(7.25)	-1.89(5.66)	0.114
Δ Μαγνήσιο (Mg)	4.45(11.94)	-0.70(17.45)	0.434
Δ Φώσφορος (P)	-8.47(8.45)	-11.06(14.88)	0.634
Δ Ουρία	-1.49(10.46)	-9.23(30.37)	0.341
Δ Κρεατινίνη	17.61(25.57)	6.29(25.66)	0.290
Δ SGOT	5.21(37.40)	-2.67(37.82)	0.613
Δ SGPT	28.53(95.64)	-11.69(42.86)	0.257
Δ ALP	-3.53(20.23)	-22.15(29.59)	0.103
Δ γGT	15.56(39.03)	11.86(59.58)	0.868
Δ Οστικό κλάσμα ALP	2.26(19.83)	19.83(43.56)	0.260
Δ Ινσουλίνη	-12.85(21.37)	1.27(78.26)	0.661
Δ HOMA-IR	-22.05(4.94)	-2.99(72.02)	0.619
Δ HbA <sub>1c</sub>	-	-	-
Δ Ομοκυστεΐνη	0.44(9.56)	4.75(11.42)	0.341

1. **5G/5G:** wildtype, **4G/5G:** ετεροζυγώτης, **4G/4G:** ομοζυγώτης

2.  $P < 0.05$  για T-test κατά ζεύγη

3. Οι μεταβλητές παρατίθενται σε μέση τιμή (σταθερή απόκλιση). Παρατίθενται οι αντιλογαριθμισμένες τιμές των παραμέτρων στις οποίες έγινε λογαρίθμηση λόγω μη κανονικότητας της κατανομής. Στις περιπτώσεις στις οποίες η κατανομή της μεταβλητής ήταν μη κανονική ακόμη και μετά από μετασχηματισμό της (π.χ. λογαρίθμηση) πραγματοποιήθηκε μη παραμετρική ανάλυση της διακύμανσης της μεταβλητής στους 3 διαφορετικούς γονοτύπους (Kruskal-Wallis test)

**Γράφημα 14:** Σύγκριση μέσων τιμών ποσοστιαίων μεταβολών των της διαστολικής αρτηριακής πίεσης ( $P=0.027$ ) και της προλακτίνης ( $P=0.024$ ) στην ομάδα wildtype και στην ομάδα ομοζυγωτών-ετεροζυγωτών για τον PAI-1 4G/5G πολυμορφισμό στον πληθυσμό των γυναικών που έλαβαν τιβολόνη.



## 5. ΥΠΟΟΜΑΔΑ ΠΟΥ ΕΛΑΒΕ ΡΑΛΟΞΙΦΑΙΝΗ

Η ομάδα αυτή αποτελείται από 26 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Κατά την έναρξη της μελέτης τρεις γυναίκες της παρούσας υποομάδας είχαν μεταβολικό σύνδρομο ( 11.5 % (3/26), ο έλεγχος των κριτηρίων του μεταβολικού συνδρόμου ήταν εφικτός στις 26 από τις 31 γυναίκες της υποομάδας λόγω έλλειψης στοιχείων), ενώ μετά το πέρας της μελέτης έξι γυναίκες παρουσίασαν μεταβολικό σύνδρομο ( 20.7 % (6/29), ο έλεγχος των κριτηρίων του μεταβολικού συνδρόμου ήταν εφικτός στις 29 από τις 31 γυναίκες της υποομάδας λόγω έλλειψης στοιχείων). ( $P=0.265$ ). Ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου τις δύο αυτές χρονικές στιγμές δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική μεταβολή. Επίσης, όταν μελετήθηκε ξεχωριστά η μεταβολή της μέσης τιμής κάθε παραμέτρου του μεταβολικού συνδρόμου στο τέλος της μελέτης συγκριτικά με την αρχή φάνηκε δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Στους Πίνακες 11 α, β και 12 α, β μελετάται η ομάδα των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών που έλαβαν

ραλοξοφαίνη σε συνάρτηση με τους υπό μελέτη πολυμορφισμούς. Η ποσοστιαία μεταβολή ( $\Delta M$ ) κάθε παραμέτρου υπολογίστηκε από το τύπο :  $\Delta M = (M2 - M1) \times 100 / M1$ , όπου  $M1$  η τιμή της μεταβλητής προ της έναρξης της μελέτης και  $M2$  η τιμή αυτής στο τέλος της μελέτης.

Στον **Πίνακα 11α** παρουσιάζεται η μελέτη της διακύμανσης των ποσοστιαίων μεταβολών κάθε παραμέτρου στις τρεις υποομάδες του πληθυσμού ανάλογα με τον MTHFR C677T polymorphism. Το 38.7% (12/31) των γυναικών αυτού του υποπληθυσμού είχαν τον CC γονότυπο, το 41.9 % (13/31) είχαν τον CT γονότυπο και το 19.35% (6/31) είχαν το γονότυπο TT. Τα επίπεδα της ινσουλίνης παρουσίασαν μέση μείωση κατά 0.85( $\pm$ 28.28)% στην ομάδα wildtype, μέση αύξηση κατά 8.59( $\pm$ 30.08)% στους ετεροζυγώτες και μέση αύξηση 45.66( $\pm$ 63.16)% στους ομοζυγώτες ( $P=0.028$ ). Επιπλέον, ενώ στην ομάδα wildtype και στους ομοζυγώτες παρατηρήθηκε αύξηση της SHBG κατά 30.97( $\pm$ 1.54)% και 33.33( $\pm$ 2.45)% αντίστοιχα, στους ομοζυγώτες η αύξηση αυτή ήταν ασθενέστερη, δηλαδή 3.47( $\pm$ 3.22)% ( $P=0.017$ ). Η αλκαλική φωσφατάση (ολικό κλάσμα) παρουσίασε αύξηση στην ομάδα wildtype και στην ομάδα ετεροζυγωτών κατά 14.88( $\pm$ 1.61)% και 16.82( $\pm$ 1.67)% αντίστοιχα, ενώ στους ομοζυγώτες η αύξηση αυτή ήταν κατά 5.73( $\pm$ 2.40)% ( $P=0.011$ ). Η απολιποπρωτεΐνη Β παρουσίασε αύξηση κατά 11.57( $\pm$ 2.14)% στην ομάδα wildtype, κατά 13.11( $\pm$ 1.40)% στην ομάδα των ετεροζυγωτών και κατά 22.02( $\pm$ 1.66)% στην ομάδα των ομοζυγωτών ( $P=0.044$ ). Τέλος, το κλάσμα των ελεύθερων ανδρογόνων (FAI) ελαττώθηκε κατά 31.46( $\pm$ 28.68)% και 15.78( $\pm$ 24.10)% στην ομάδα wildtype και ετεροζυγωτών αντίστοιχα, αλλά αυξήθηκε κατά 7.27( $\pm$ 32.98)% στην ομάδα των ομοζυγωτών ( $P=0.009$ ). Τα στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα του Πίνακα 11α φαίνονται στο Γράφημα 15.

**Πίνακας 11α:** Μελέτη διακύμανσης των ποσοστιαίων μεταβολών των ποσοτικών παραμέτρων στο τέλος της μελέτης στους 3 γονότυπους του MTHFR C677T polymorphism στον πληθυσμό των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών που έλαβαν ραλοξιφαίνη.

	CC	CT	TT	P
	n=12	n=13	n=6	
<b><u>ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ:</u></b>				
<b><u>ΚΡΙΤΗΡΙΑ</u></b>				
Δ Περίμετρος μέσης	-30.49(0.69)	-1.04(4.68)	1.94(3.17)	0.313
Δ ΣΑΠ	1.55(9.58)	4.94(8.59)	4.22(11.41)	0.486
Δ ΔΑΠ	-52.57(9.85)	0.61(14.50)	-0.41(11.17)	0.942
Δ HDL χοληστερόλη	-0.43(11.77)	10.58(26.82)	13.66(20.51)	0.145
Δ Τριγλυκερίδια	13.83(50.79)	12.90(35.98)	26.51(26.12)	0.604
Δ Γλυκόζη	0.29(9.45)	4.72(15.41)	-3.43(8.31)	0.759
<b><u>ΟΡΜΟΝΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ</u></b>				
Δ FSH	-11.55(23.81)	-13.92(24.26)	-9.83(9.94)	0.945
Δ LH	-2.70(28.67)	3.52(41.49)	-11.53(30.60)	0.743
Δ Οιστραδιόλη	80.45(136.21)	90.26(132.63)	82.74(172.51)	0.944
Δ PRL	-2.94(23.64)	2.91(22.17)	-8.85(20.23)	0.649
Δ FEI	98.06(134.88)	108.85(137.60)	64.01(139.04)	0.702
Δ Τεστοστερόνη	-18.19(38.62)	-0.44(18.84)	11.20(37.66)	0.058
Δ SHBG	30.97(1.54)	33.33(2.45)	3.47(3.22)	<b>0.017</b>
Δ FAI	-31.46(28.68)	-15.78(24.10)	7.27(32.98)	<b>0.009</b>
Δ DHEAS	10.87(41.85)	8.48(15.94)	15.58(20.25)	0.820
Δ Δ4Α	19.80(38.50)	-4.33(19.27)	12.59(10.62)	0.330
ΔΤSH	43.00(97.72)	56.01(76.36)	102.85(247.72)	0.399
Δ FT3	5.37(27.64)	-9.05(12.11)	-2.64(14.46)	0.264
Δ FT4	-2.59(12.40)	-5.39(11.03)	-0.24(16.83)	0.853
<b><u>ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ</u></b>				
Δ Βάρος	0.99(3.48)	-0.47(4.32)	1.79(2.45)	0.892
Δ BMI	1.28(3.55)	0.44(4.55)	0.97(3.37)	0.794
Δ Περίμετρος ισχίου	-1.30(1.09)	-0.98(4.40)	-1.08(0.83)	0.844
Δ WHR	0.86(1.73)	-0.12(5.91)	2.95(2.47)	0.468

**ΓΕΝΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΣ-ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΠΗΞΗΣ**

Δ Αιμοσφαιρίνη	-1.61(5.76)	0.32(7.29)	0.37(5.91)	0.497
Δ Αιματοκρίτης	-0.23(6.75)	-0.48(7.03)	2.25(6.08)	0.539
Δ Λευκά αιμοσφαίρια	6.87(14.35)	-1.05(21.60)	4.68(13.09)	0.657
Δ Αιμοπετάλια	-1.07(16.99)	-2.53(13.50)	-5.55(9.65)	0.555
Δ Αντιθρομβίνη III	-19.26(27.30)	1.61(38.20)	-12.12(18.41)	0.451
Δ Πρωτεΐνη C	2.71(28.99)	21.02(19.90)	17.08(15.87)	0.173
Δ Πρωτεΐνη S	-4.62(29.71)	2.77(18.32)	-0.39(30.66)	0.688

**ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ**

Δ Ολική χοληστερόλη	-4.93(13.23)	0.01(15.70)	-0.13(17.55)	0.458
Δ LDL χοληστερόλη	-8.32(22.69)	-5.65(19.96)	-8.42(24.59)	0.947
Δ Λιποπρωτεΐνη (a)	-3.62(44.49)	26.22(82.73)	89.59(166.03)	0.062
Δ Απολιποπρωτεΐνη A	10.57(13.39)	11.88(18.96)	15.10(18.13)	0.609
Δ Απολιποπρωτεΐνη B	11.57(2.14)	13.11(1.40)	22.02 (1.66)	<b>0.044</b>
Δ Ασβέστιο (Ca)	0.59(9.32)	-3.50(7.53)	-6.54(6.99)	0.079
Δ Μαγνήσιο (Mg)	0.77(14.30)	4.58(21.63)	11.89(19.73)	0.255
Δ Φώσφορος (P)	0.55(19.04)	-4.67(16.61)	-10.62(5.43)	0.175
Δ Ουρία	4.45(24.84)	6.25(21.94)	3.12(34.23)	0.963
Δ Κρεατινίνη	4.40(15.10)	-5.40(14.09)	1.39(6.25)	0.410
Δ SGOT	-9.20(26.10)	-3.29(30.78)	-0.49(21.93)	0.500
Δ SGPT	-17.51(17.62)	4.03(44.84)	-1.48(33.89)	0.242
Δ ALP	14.88(1.61)	16.82(1.67)	5.73(2.40)	<b>0.011</b>
Δ γGT	-6.82(28.60)	18.55(60.32)	9.28(24.40)	0.336
Δ Οστικό κλάσμα ALP	10.03(22.90)	6.84(24.63)	-1.90(18.29)	0.329
Δ Ινσουλίνη	-0.85(28.28)	8.59(30.08)	45.66(63.16)	<b>0.028</b>
Δ HOMA-IR	-1.22(35.64)	19.78(48.35)	44.06(73.61)	0.112
Δ HbA <sub>1c</sub>	1.70(1.28)	0.59(2.58)	1.11(0.54)	0.372
Δ Ομοκυστεΐνη	-4.82(26.58)	0.35(19.59)	-8.05(19.02)	0.913

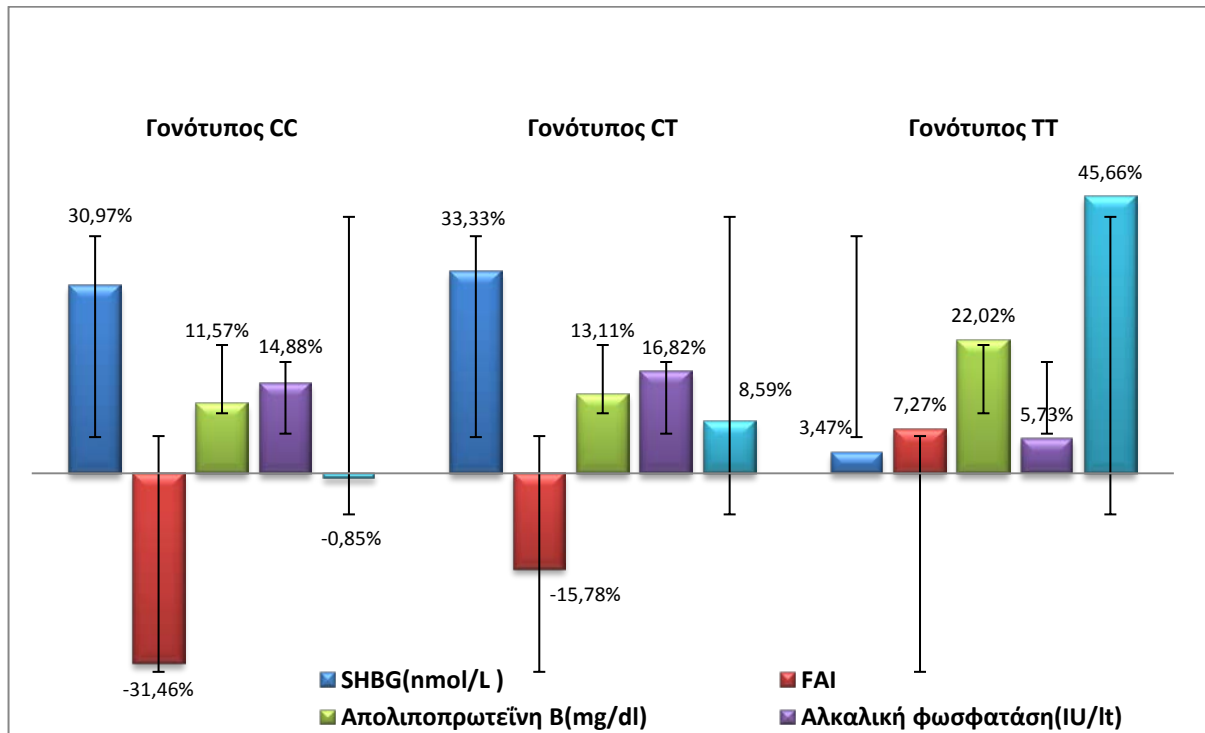
1. **CC:** wildtype, **CT:** ετεροζυγωτία, **TT:** ομοζυγωτία

2.  $P < 0.05$ , test for linear trend (ANOVA) \*  $P < 0.05$ , between groups

3. Οι μεταβλητές παρατίθενται σε μέση τιμή (σταθερή απόκλιση). Παρατίθενται οι αντιλογαριθμισμένες τιμές των παραμέτρων στις οποίες έγινε λογαρίθμηση λόγω μη κανονικότητας της κατανομής. Στις περιπτώσεις στις οποίες η κατανομή της μεταβλητής ήταν μη κανονική ακόμη και μετά από μετασχηματισμό της (π.χ. λογαρίθμηση) πραγματοποιήθηκε μη παραμετρική ανάλυση της διακύμανσης της μεταβλητής στους 3 διαφορετικούς γονοτύπους (Kruskal-Wallis test)



**Γράφημα 15:** Μελέτη διακύμανσης των ποσοστιαίων μεταβολών της SHBG(P=0.017), του FAI(P=0.009), της Απολιποπρωτεΐνης Β(P=0.044), της αλκαλικής φωσφατάσης (P=0.011) και της ινσουλίνης(P=0.028) στους 3 γονότυπους του MTHFR C677T polymorphism στον πληθυσμό των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών που έλαβαν ραλοξιφαίνη.



Στον **Πίνακα 11β** ο πληθυσμός των γυναικών που έλαβαν ραλοξιφαίνη χωρίστηκε σε δύο υποομάδες, δηλαδή στην ομάδα wildtype και σε μία δεύτερη υποομάδα που περιλαμβάνει ομοζυγώτες και ετεροζυγώτες για τον MTHFR C677T πολυμορφισμό. Δεν αναδείχτηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα από την συγκεκριμένη στατιστική ανάλυση.

**Πίνακας 11β:** Σύγκριση μέσων τιμών ποσοστιαίων μεταβολών των ποσοτικών παραμέτρων στην ομάδα wildtype και στην ομάδα ετεροζυγωτών για τον MTHFR C677T πολυμορφισμό στον πληθυσμό των γυναικών που έλαβαν ραλοξιφαίνη.

	CC n=12	CT+TT n=19	P
<b><u>ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ:</u></b>			
<b><u>ΚΡΙΤΗΡΙΑ</u></b>			
Δ Περίμετρος μέσης	-0.30(0.69)	-0.09(4.40)	0.778
Δ ΣΑΠ	2.27(14.16)	6.50(10.83)	0.482
Δ ΔΑΠ	-0.38(14.61)	0.73(16.18)	0.887
Δ HDL χοληστερόλη	-0.43(11.76)	11.55(24.46)	0.078
Δ Τριγλυκερίδια	13.83(50.78)	17.92(33.89)	0.809
Δ Γλυκόζη	0.29(9.44)	2.26(14.27)	0.678
<b><u>ΟΡΜΟΝΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ</u></b>			
Δ FSH	-11.55(23.80)	-6.64(20.97)	0.581
Δ LH	-2.70(28.66)	1.73(42.79)	0.761
Δ Οιστραδιόλη	80.45(136.21)	33.09(124.15)	0.363
Δ PRL	-2.94(23.64)	-10.97(21.57)	0.374
Δ FEI	32.06(16.85)	-27.14(45.64)	0.159
Δ Τεστοστερόνη	-23.48(40.46)	-0.42(33.99)	0.172
Δ SHBG	28.00(14.29)	24.84(29.44)	0.738
Δ FAI	-43.77(27.82)	-9.97(40.20)	0.061
Δ DHEAS	11.18(49.06)	11.01(20.22)	0.991
Δ Δ4Α	29.72(49.40)	-5.70(28.22)	0.106
ΔTSH	40.96(102.22)	72.22(165.97)	0.587
Δ FT3	5.88(28.92)	-8.83(13.99)	0.098
Δ FT4	-2.76(12.99)	-4.59(14.48)	0.743
<b><u>ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ</u></b>			
Δ Βάρος	1.65(5.06)	0.23(4.28)	0.516
Δ BMI	1.39(5.26)	0.50(4.51)	0.698
Δ Περίμετρος ισχίου	-1.30(1.08)	-1.01(3.62)	0.756

Δ WHR	0.85(1.73)	-0.85(5.21)	0.645
<b><u>ΓΕΝΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΣ-ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΠΗΞΗΣ</u></b>			
Δ Αιμοσφαιρίνη	-1.61(5.76)	0.33(6.68)	0.800
Δ Αιματοκρίτης	-0.23(6.75)	0.43(6.68)	0.431
Δ Λευκά αιμοσφαίρια	6.87(14.34)	0.86(18.97)	0.375
Δ Αιμοπετάλια	-1.07(16.99)	-3.54(12.14)	0.652
Δ Αντιθρομβίνη III	-19.26(27.30)	-3.29(32.39)	0.204
Δ Πρωτεΐνη C	2.71(28.99)	19.62(18.03)	0.087
Δ Πρωτεΐνη S	-4.62(29.71)	1.71(21.74)	0.570
<b><u>ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ</u></b>			
Δ Ολική χοληστερόλη	-4.93(13.23)	-0.4(15.81)	0.380
Δ LDL χοληστερόλη	-8.32(22.69)	-6.55(21.46)	0.831
Δ Λιποπρωτεΐνη (a)	-18.78(48.18)	49.89(125.19)	0.152
Δ Απολιποπρωτεΐνη A	10.57(13.38)	13.45(18.63)	0.649
Δ Απολιποπρωτεΐνη B	-3.08(19.19)	0.56(23.47)	0.659
Δ Ασβέστιο (Ca)	0.89(9.71)	-4.55(7.51)	0.102
Δ Μαγνήσιο (Mg)	0.90(14.99)	7.78(21.86)	0.370
Δ Φώσφορος (P)	0.54(19.04)	-6.55(15.01)	0.271
Δ Ουρία	4.44(24.84)	5.66(26.15)	0.899
Δ Κρεατινίνη	4.40(15.10)	-3.66(12.63)	0.124
Δ SGOT	-9.20(26.10)	-2.27(28.49)	0.506
Δ SGPT	-18.49(18.13)	2.79(41.94)	0.071
Δ ALP	0.19(24.78)	-3.57(29.36)	0.726
Δ γGT	-7.27(29.94)	16.59(52.41)	0.181
Δ Οστικό κλάσμα ALP	10.40(23.98)	3.86(24.05)	0.488
Δ Ινσουλίνη	-2.38(33.00)	26.21(51.58)	0.155
Δ HOMA-IR	-1.21(35.64)	30.19(59.14)	0.168
Δ HbA <sub>1c</sub>	1.70(1.28)	0.76(2.14)	0.245
Δ Ομοκυστεΐνη	-6.51(29.06)	-5.04(23.09)	0.894

1. **CC:** wildtype, **CT:** ετεροζυγωτία, **TT:** ομοζυγωτία
2.  $P < 0.05$  για T-test κατά ζεύγη
3. Οι μεταβλητές παρατίθενται σε μέση τιμή (σταθερή απόκλιση). Παρατίθενται οι αντιλογαριθμισμένες τιμές των παραμέτρων στις οποίες έγινε λογαρίθμηση λόγω μη κανονικότητας της κατανομής. Στις περιπτώσεις στις οποίες η κατανομή της μεταβλητής ήταν μη κανονική ακόμη και μετά από μετασχηματισμό της (π.χ. λογαρίθμηση) πραγματοποιήθηκε μη παραμετρική ανάλυση της διακύμανσης της μεταβλητής στους 3 διαφορετικούς γονοτύπους (Kruskal-Wallis test)

Στον **Πίνακα 12α** φαίνεται η διακύμανση των ποσοστιαίων μεταβολών κάθε παραμέτρου στις τρεις υποομάδες του πληθυσμού που έλαβε ραλοξιφαίνη ανάλογα με τον PAI 4G/5G πολυμορφισμό. Το 42% (13/31) των γυναικών αυτής της υποομάδας είχαν τον 5G/5G γονότυπο, το 25.8% (8/31) είχαν τον 4G/5G γονότυπο και το 32.2% (10/31) είχαν τον 4G/4G γονότυπο. Τα επίπεδα της οιστραδιόλης στο γονότυπο 5G/5G αυξήθηκαν κατά 141.98(±129.98)%, στο γονότυπο 4G/5G κατά 100.49(±139.57)% και στον γονότυπο 4G/4G μειώθηκαν κατά 1.43(±108.87)%. ( P=0.013). Στατιστικά σημαντική όμως, ήταν και η διακύμανση της μέσης μεταβολής του λόγου περιμέτρου μέσης προς περίμετρο ισχίου (WHR).(P=0.046). Στην ομάδα wildtype ο WHR παρουσίασε μέση μείωση κατά 0.65(±5.03)% σε αντίθεση με τους ετεροζυγώτες και τους ομοζυγώτες που παρουσίασαν μέση αύξηση του λόγου κατά 3.06(±3.35)% και 1.04(±2.64)% αντίστοιχα. Τέλος, η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη αυξήθηκε κατά 33.55(±19.83)% στην ομάδα 5G/5G, κατά 1.16(±0.47)% στους ετεροζυγώτες και κατά 2.01(±1.51)% στην ομάδα των ομοζυγωτών για το 4G αλληλίο.(P=0.046) Τα στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα του Πίνακα 12α φαίνονται στο Γράφημα 16.

**Πίνακας 12α:** Μελέτη διακύμανσης των ποσοστιαίων μεταβολών των ποσοτικών παραμέτρων στο τέλος της μελέτης στους 3 γονότυπους του PAI-1 4G/5G polymorphism στον πληθυσμό των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών που έλαβαν ραλοξιφαίνη.

	<b>5G/5G</b>	<b>4G/5G</b>	<b>4G/4G</b>	<b>P</b>
	<b>n=13</b>	<b>n=8</b>	<b>n=10</b>	
<b><u>ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ:</u></b>				
<b><u>ΚΡΙΤΗΡΙΑ</u></b>				
Δ Περίμετρος μέσης	-1.00(4.58)	0.78(20.9)	0.12(2.48)	0.413
Δ ΣΑΠ	3.43(6.83)	2.19(10.88)	4.60(11.58)	0.798
Δ ΔΑΠ	2.32(8.19)	-3.91(15.86)	0.03(12.75)	0.606
Δ HDL χοληστερόλη	15.39(27.37)	-1.29(10.91)	2.46(13.59)	0.123
Δ Τριγλυκερίδια	27.39(44.63)	9.24(44.44)	6.27(28.73)	0.210
Δ Γλυκόζη	3.29(15.95)	1.91(11.07)	-1.38(6.95)	0.385
<b><u>ΟΡΜΟΝΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ</u></b>				
Δ FSH	-10.38(24.23)	-14.63(14.11)	-12.87(24.36)	0.776
Δ LH	7.27(43.02)	-1.60(20.93)	-13.75(28.96)	0.157
Δ Οιστραδιόλη	141.98(129.98)	100.49(139.57)	-1.43(108.87)	<b>0.013</b>

Δ PRL	-7.25(16.46)	7.36(21.89)	-4.07(21.80)	0.932
Δ FEI	124.21(130.62)	112.54(130.34)	46.08(137.92)	0.183
Δ Τεστοστερόνη	-11.09(26.41)	7.56(24.22)	-7.31(43.99)	0.722
Δ SHBG	29.17(26.30)	19.19(24.59)	27.52(23.25)	0.829
Δ FAI	-17.81(19.47)	-12.27(25.08)	-20.94(45.01)	0.841
Δ DHEAS	6.72(21.83)	17.60(46.72)	10.61(18.25)	0.717
Δ Δ4Α	-0.13(19.72)	23.05(47.23)	7.40(15.41)	0.462
ΔΤSH	30.80(60.05)	142.35(207.36)	32.21(93.81)	0.863
Δ FT3	1.18(27.43)	-6.51(13.93)	-3.25(14.18)	0.558
Δ FT4	-5.09(13.33)	-3.45(11.02)	-0.86(13.34)	0.440
<b><u>ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ</u></b>				
Δ Βάρος	0.01(4.81)	1.03(2.29)	0.70(3.21)	0.692
Δ BMI	0.40(4.52)	1.64(1.97)	0.85(4.32)	0.756
Δ Περίμετρος ισχίου	-0.51(3.79)	-2.25(2.52)	-1.02(1.37)	0.616
Δ WHR	-0.65(5.03)	3.06(3.35)	1.04(2.64)	<b>0.046</b>
<b><u>ΓΕΝΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΣ-ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΠΗΞΗΣ</u></b>				
Δ Αιμοσφαιρίνη	0.15(6.06)	-0.78(4.35)	-0.93(8.76)	0.699
Δ Αιματοκρίτης	-0.54(7.07)	0.84(4.78)	0.68(7.97)	0.666
Δ Λευκά αιμοσφαίρια	1.81(20.67)	1.36(16.35)	7.07(13.39)	0.548
Δ Αιμοπετάλια	-0.39(18.09)	-5.95(11.55)	-2.85(7.75)	0.635
Δ Αντιθρομβίνη ΙΙΙ	-9.89(31.78)	-33.14(20.87)	4.40(28.08)	0.309
Δ Πρωτεΐνη C	9.20(30.26)	15.30(10.59)	13.41(26.05)	0.716
Δ Πρωτεΐνη S	7.15(20.12)	-18.89(26.56)	2.71(26.57)	0.527
<b><u>ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ</u></b>				
Δ Ολική χοληστερόλη	-0.46(18.16)	-2.44(14.65)	-3.46(10.99)	0.640
Δ LDL χοληστερόλη	-9.99(26.57)	-6.38(21.51)	-4.27(13.40)	0.534
Δ Λιποπρωτεΐνη (a)	63.89(134.89)	-0.58(55.77)	0.91(24.73)	0.108
Δ Απολιποπρωτεΐνη Α	14.82(16.34)	10.13(18.08)	9.82(15.72)	0.470
Δ Απολιποπρωτεΐνη Β	-0.50(23.99)	-6.37(20.88)	2.88(18.78)	0.755
Δ Ασβέστιο (Ca)	0.03(9.49)	-2.17(6.40)	-6.07(7.65)	0.091
Δ Μαγνήσιο (Mg)	8.32(23.33)	3.25(11.26)	0.59(16.77)	0.332
Δ Φώσφορος (P)	-4.42(21.49)	-3.95(12.47)	-2.87(12.09)	0.831
Δ Ουρία	7.45(22.06)	-3.06(28.06)	8.09(26.72)	0.992

Δ Κρεατινίνη	-3.91(16.45)	5.55(9.79)	-0.25(12.25)	0.474
Δ SGOT	-3.24(27.70)	-10.38(12.41)	-3.10(35.05)	0.976
Δ SGPT	-7.89(37.50)	-16.48(25.17)	6.77(37.18)	0.359
Δ ALP	3.46(32.72)	2.10(21.33)	-13.29(18.51)	0.149
Δ γGT	14.17(44.968)	18.47(57.29)	-11.70(28.40)	0.193
Δ Οστικό κλάσμα ALP	4.09(21.49)	19.60(20.74)	-1.19(22.84)	0.661
Δ Ινσουλίνη	-3.16(29.64)	38.43(70.27)	20.92(37.30)	0.240
Δ HOMA-IR	2.98(396.19)	41.62(76.30)	18.87(54.64)	0.475
Δ HbA <sub>1c</sub>	33.55(19.83)	1.16(0.47)	2.01(1.51)	<b>0.046</b>
Δ Ομοκυστεΐνη	-3.24(29.37)	-8.61(17.76)	0.95(13.14)	0.699

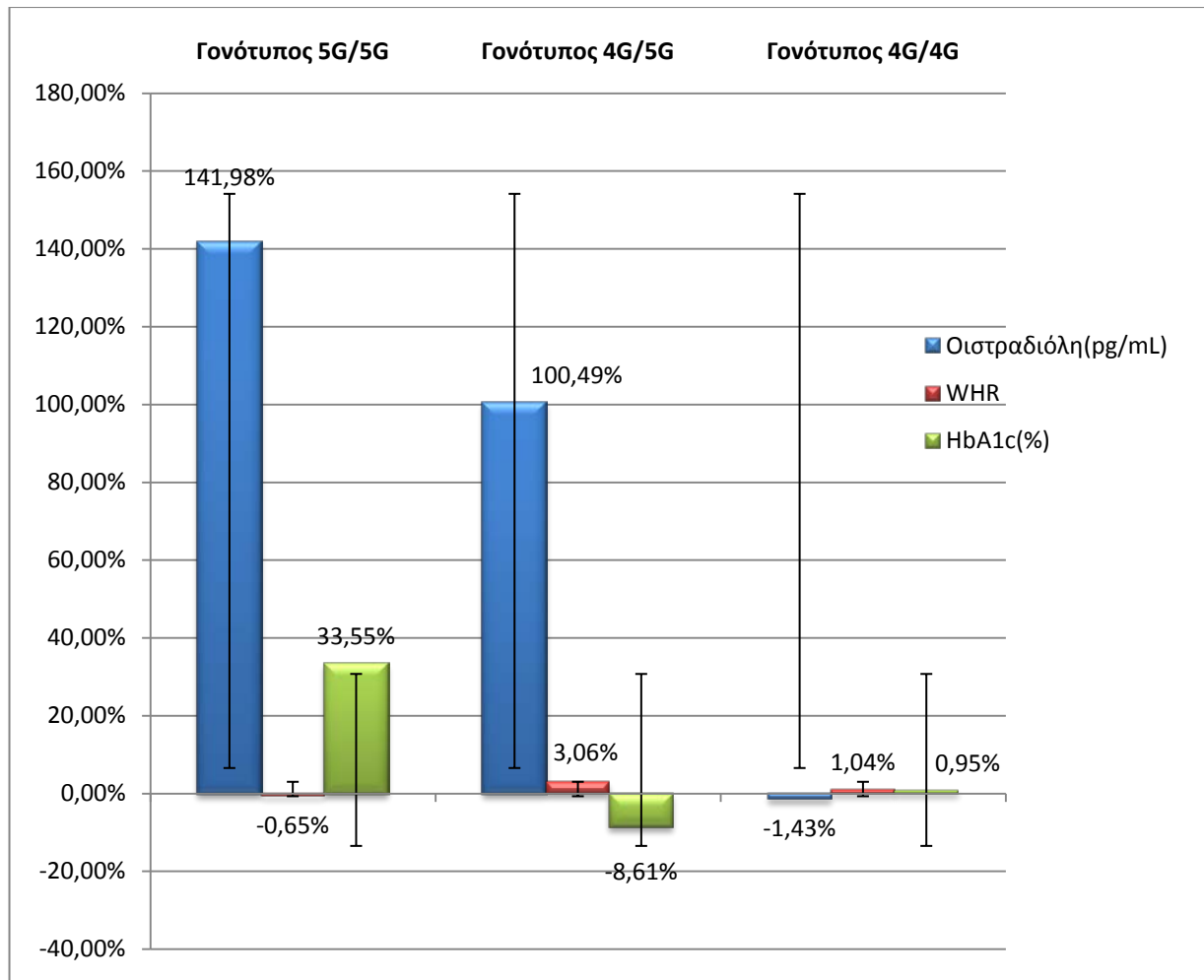
1. **5G/5G:** wildtype, **4G/5G:** ετεροζυγώτης, **4G/4G:** ομοζυγώτης

2.  $P < 0.05$ , test for linear trend (ANOVA) \*  $P < 0.05$ , between groups

3. Οι μεταβλητές παρατίθενται σε μέση τιμή (σταθερή απόκλιση). Παρατίθενται οι αντιλογαριθμισμένες τιμές των παραμέτρων στις οποίες έγινε λογαρίθμηση λόγω μη κανονικότητας της κατανομής. Στις περιπτώσεις στις οποίες η κατανομή της μεταβλητής ήταν μη κανονική ακόμη και μετά από μετασχηματισμό της (π.χ. λογαρίθμηση) πραγματοποιήθηκε μη παραμετρική ανάλυση της διακύμανσης της μεταβλητής στους 3 διαφορετικούς γονοτύπους (Kruskal-Wallis test)

Στον Πίνακα 12β ο πληθυσμός των γυναικών που έλαβαν ραλοξιφαίνη χωρίστηκε σε δύο υποομάδες, δηλαδή στην ομάδα wildtype και σε μία δεύτερη υποομάδα που περιλαμβάνει ομοζυγώτες και ετεροζυγώτες για τον PAI 4G/5G πολυμορφισμό. Η διαστολική αρτηριακή πίεση αυξήθηκε κατά 3.64(±9.70)% στην πρώτη υποομάδα σε αντίθεση με την δεύτερη υποομάδα, στην οποία παρατηρήθηκε μέση μείωση αυτής κατά 2.56(±19.08)% (P=0.049). Η μέση μεταβολή του λόγου WHR διέφερε σε βαθμό στατιστικά σημαντικό στις 2 υποομάδες (P=0.015). Στην πρώτη υποομάδα παρατηρήθηκε μέση μείωση κατά 11.67(±4.89)% σε αντίθεση με τη δεύτερη υποομάδα στην οποία παρατηρήθηκε μέση αύξηση του λόγου κατά 3.10(±5.43)%. Επιπλέον, στην πρώτη υποομάδα τα επίπεδα της οιστραδιόλης παρουσίασαν μέση αύξηση κατά 112.17(±135.09)% σε αντίθεση με τη δεύτερη υποομάδα στην οποία παρουσίασαν μέση αύξηση κατά 19.18(±115.89)% (P= 0.042). Τα στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα του Πίνακα 12β φαίνονται στο Γράφημα 17.

**Γράφημα 16:** Μελέτη διακύμανσης των ποσοστιαίων μεταβολών της οιστραδιόλης ( P=0.013), του λόγου WHR (P=0.046) και της HbA1c (P=0.046) στους 3 γονότυπους του PAI-1 4G/5G polymorphism στον πληθυσμό των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών που έλαβαν ραλοξιφαίνη.



**Πίνακας 12β:** Σύγκριση μέσων τιμών ποσοστιαίων μεταβολών των ποσοτικών παραμέτρων στην ομάδα wildtype και στην ομάδα ομοζυγωτών-ετεροζυγωτών για τον PAI-1 4G/5G πολυμορφισμό στον πληθυσμό των γυναικών που έλαβαν ραλοξifaίνη.

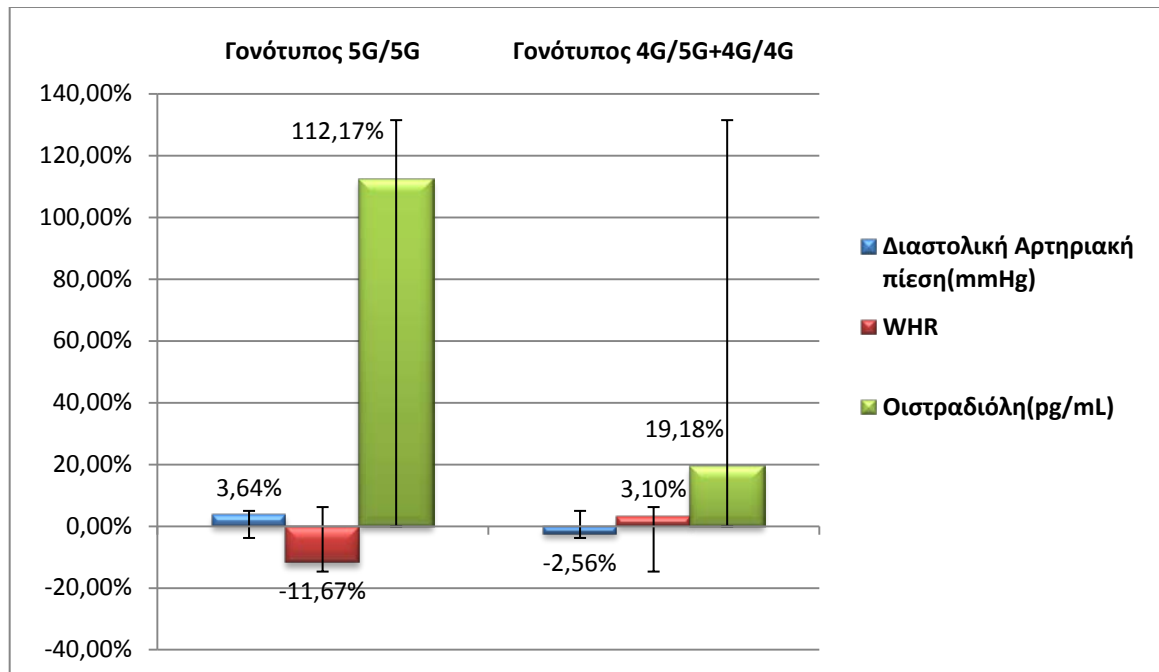
	<b>5G/5G</b>	<b>4G/5G +4G/4G</b>	<b>P</b>
	<b>n=13</b>	<b>n=18</b>	
<b><u>ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ:</u></b>			
<b><u>ΚΡΙΤΗΡΙΑ</u></b>			
Δ Περίμετρος μέσης	-5.95(13.92)	1.46(3.95)	0.226
Δ ΣΑΠ	4.59(8.06)	5.69(14.75)	0.841
Δ ΔΑΠ	3.64(9.70)	-2.56(19.08)	<b>0.049</b>
Δ HDL χοληστερόλη	15.38(27.67)	0.79(12.27)	0.095
Δ Τριγλυκερίδια	27.39(44.63)	7.80(36.47)	0.196
Δ Γλυκόζη	3.30(15.95)	0.08(9.16)	0.492
<b><u>ΟΡΜΟΝΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ</u></b>			
Δ FSH	-6.93(24.89)	-10.36(20.42)	0.702
Δ LH	10.83(46.15)	-7.85(27.37)	0.198
Δ Οιστραδιόλη	112.17(135.09)	19.18(115.89)	<b>0.042</b>
Δ PRL	-10.85(15.25)	-4.64(26.79)	0.462
Δ FEI	33.48(115.39)	-22.66(60.44)	0.192
Δ Τεστοστερόνη	-19.69(27.85)	-5.19(44.50)	0.402
Δ SHBG	30.89(34.31)	22.51(29.15)	0.564
Δ FAI	-27.19(23.13)	-23.60(46.66)	0.853
Δ DHEAS	5.29(26.59)	14.80(37.65)	0.518
Δ Δ4Α	-9.77(31.27)	21.13(44.48)	0.191
ΔTSH	24.49(63.58)	84.29(175.91)	0.294
Δ FT3	1.30(28.65)	-5.96(15.48)	0.420
Δ FT4	-5.47(13.85)	-2.40(13.79)	0.578
<b><u>ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ</u></b>			
Δ Βάρος	0.02(5.90)	1.04(3.27)	0.599
Δ BMI	0.06(5.50)	1.22(4.06)	0.575
Δ Περίμετρος ισχίου	5.59(9.19)	-1.48(3.69)	0.137



Δ WHR	-11.67(4.89)	3.10(5.43)	<b>0.015</b>
<b><u>ΓΕΝΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΣ-ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΠΗΞΗΣ</u></b>			
Δ Αιμοσφαιρίνη	0.15(6.06)	0.85(6.68)	0.677
Δ Αιματοκρίτης	-0.54(7.06)	-0.54(7.07)	0.607
Δ Λευκά αιμοσφαίρια	1.81(20.67)	4.22(14.74)	0.718
Δ Αιμοπετάλια	-0.39(18.08)	-4.40(9.64)	0.451
Δ Αντιθρομβίνη III	-9.88(31.78)	-10.61(31.12)	0.955
Δ Πρωτεΐνη C	9.20(30.27)	14.16(20.70)	0.630
Δ Πρωτεΐνη S	7.14(20.12)	-8.09(27.72)	0.164
<b><u>ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ</u></b>			
Δ Ολική χοληστερόλη	-0.46(18.16)	-3.00(12.35)	0.645
Δ LDL χοληστερόλη	-9.99(26.57)	5.17(17.46)	0.554
Δ Λιποπρωτεΐνη (a)	80.42(162.27)	-5.05(42.06)	0.063
Δ Απολιποπρωτεΐνη A	15.80(16.98)	9.96(16.29)	0.352
Δ Απολιποπρωτεΐνη B	-0.38(25.05)	-1.23(19.71)	0.191
Δ Ασβέστιο (Ca)	0.26(9.87)	-4.43(7.41)	0.155
Δ Μαγνήσιο (Mg)	9.08(24.20)	2.08(15.13)	0.356
Δ Φώσφορος (P)	-4.25(22.44)	-3.17(12.25)	0.869
Δ Ουρία	7.45(22.05)	3.43(27.91)	0.673
Δ Κρεατινίνη	-3.91(16.45)	2.22(11.64)	0.241
Δ SGOT	-3.24(27.70)	-6.42(27.80)	0.758
Δ SGPT	-7.89(37.49)	-3.15(35.83)	0.731
Δ ALP	3.46(32.72)	-6.71(22.08)	0.328
Δ γGT	14.17(44.98)	2.16(47.78)	0.496
Δ Οστικό κλάσμα ALP	3.93(22.44)	8.31(25.32)	0.639
Δ Ινσουλίνη	-3.17(29.63)	29.00(53.25)	0.102
Δ HOMA-IR	2.98(39.19)	29.37(60.05)	0.242
Δ HbA <sub>1c</sub>	-4.64(3.19)	3.16(2.92)	0.066
Δ Ομοκυστεΐνη	-5.31(33.61)	-5.97(17.88)	0.952

1. **5G/5G:** wildtype, **4G/5G:** ετεροζυγώτης, **4G/4G:** ομοζυγώτης
2.  $P < 0.05$  για T-test κατά ζεύγη
3. Οι μεταβλητές παρατίθενται σε μέση τιμή (σταθερή απόκλιση). Παρατίθενται οι αντιλογαριθμισμένες τιμές των παραμέτρων στις οποίες έγινε λογαρίθμηση λόγω μη κανονικότητας της κατανομής. Στις περιπτώσεις στις οποίες η κατανομή της μεταβλητής ήταν μη κανονική ακόμη και μετά από μετασχηματισμό της (π.χ. λογαρίθμηση) πραγματοποιήθηκε μη παραμετρική ανάλυση της διακύμανσης της μεταβλητής στους 3 διαφορετικούς γονοτύπους (Kruskal-Wallis test)

**Γράφημα 17:** Σύγκριση μέσων τιμών ποσοστιαίων μεταβολών της διαστολικής αρτηριακής πίεσης (P=0.049), της οιστραδιόλης (P=0.042), του λόγου WHR (P=0.015) στην ομάδα wildtype και στην ομάδα ομοζυγωτών-ετεροζυγωτών για τον PAI-1 4G/5G πολυμορφισμό στον πληθυσμό των γυναικών που έλαβαν ραλοξιφαίνη.



## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Πρόκειται για μία μελέτη που περιέλαβε 160 γυναίκες, εντός της πρώτης πενταετίας από την εμμηνόπαυση που παρουσίαζαν ήπια δυσλιπιδαιμία κατά την αρχή της παρακολούθησης. Η επίπτωση του μεταβολικού συνδρόμου στις συνολικά στις γυναίκες που ολοκλήρωσαν τη μελέτη ήταν 3.33% στην αρχή της μελέτης και 6% στο τέλος αυτής.

### 1. ΥΠΟΟΜΑΔΑ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΠΟΥ ΔΕΝ ΕΛΑΒΑΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Στην υποκατηγορία των γυναικών που δεν εδόθη αγωγή ( control group) ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου στην αρχή και στο πέρας της μελέτης δεν διέφερε σε βαθμό στατιστικά σημαντικό. Όταν μελετήθηκε η μεταβολή της μέσης τιμής των επιμέρους παραμέτρων που συναποτελούν το μεταβολικό σύνδρομο φάνηκε ότι η συστολική αρτηριακή πίεση μειώθηκε στην παρούσα υποομάδα που δεν έλαβε καμία αγωγή παρέμβασης. Η διαστολική αρτηριακή πίεση επίσης ελαττώθηκε και οριακά δεν έφτασε το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας.

#### A. MTHFR C677T POLYMORPHISM

Όταν η παρούσα ομάδα διαχωρίστηκε βάσει των τριών γονοτύπων του MTHFR C677T πολυμορφισμού η μόνη στατιστικά σημαντική μεταβολή στις μεταβολικές παραμέτρους κατά το ένα έτος της παρακολούθησης ήταν η αύξηση της **HDL** στην υποομάδα CC genotype (wildtype) σε αντίθεση με την παρουσία του δυσμενούς T αλληλίου που συσχετίστηκε με μείωση της HDL χοληστερόλης. Η δυσμενής επίδραση του T αλληλίου στο λιπιδαιμικό προφίλ και συγκεκριμένα στην HDL χοληστερόλη έχει περιγραφεί στην βιβλιογραφία.<sup>54</sup> Σε ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία οι ομοζυγώτες για το T αλληλίο έχουν χαμηλότερα επίπεδα HDL σε σχέση με τους δύο άλλους γονοτύπους.<sup>118</sup>

#### B. PAI 4G/5G ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ

Αναφορικά με τον πολυμορφισμό PAI 4G/5G παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη μεταβολή της **περιμέτρου μέσης**, η οποία παρουσίασε μικρότερη μέση ελάττωση

στον υποπληθυσμό 4G/4G συγκριτικά με τον υποπληθυσμό 5G/5G. Η ομοζυγωτία για το 4G/4G αλληλίο έχει συσχετιστεί στη βιβλιογραφία με παχυσαρκία και αντίσταση στην ινσουλίνη.<sup>119</sup> Σε μία μελέτη πληθυσμού από την Μαλαισία, τα αυξημένα επίπεδα PAI-1, όπως παρατηρείται στο γονότυπο 4G/4G, συσχετίστηκαν σε βαθμό στατιστικά σημαντικό με αυξημένη περίμετρο μέσης.<sup>66</sup> Επιπλέον, οι ομοζυγώτες για το 4G αλληλίο παρουσίασαν στατιστικά σημαντική μείωση στην τιμή του **ασβεστίου αίματος** συγκριτικά με τους ομοζυγώτες για το 5G αλληλίο που παρουσίασαν αύξηση της τιμής του ασβεστίου αίματος. Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας ο συγκεκριμένος πολυμορφισμός δεν έχει συσχετιστεί έως τώρα με μεταβολές στα επίπεδα του ασβεστίου.

## **2. ΥΠΟΟΜΑΔΑ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΠΟΥ ΕΛΑΒΑΝ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ**

Στην υποομάδα των γυναικών που έλαβαν από του στόματος ορμονική θεραπεία ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου στην αρχή και στο τέλος της μελέτης δεν μεταβλήθηκε σε βαθμό στατιστικά σημαντικό. Επιπλέον, καμία επιμέρους παράμετρος του μεταβολικού συνδρόμου δεν μεταβλήθηκε σε βαθμό στατιστικά σημαντικό μετά από ένα έτος από του στόματος ΟΘΥ.

### **A. MTHFR C677T POLYMORPHISM**

1. Από την στατιστική ανάλυση προέκυψε ότι η παρουσία του πολυμορφισμού της MTHFR τροποποιεί σε βαθμό στατιστικά σημαντικό την μεταβολή που παρατηρείται στην **LDL και της ολικής χοληστερόλης** ως απάντηση στην ΟΘΥ.

Οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με φυσιολογικό γονότυπο παρουσίασαν μείωση της ολικής, αλλά και της LDL χοληστερόλης μετά από ένα έτος λήψης από του στόματος ορμονικής θεραπείας. Αντιθέτως, οι ετεροζυγώτες παρουσίασαν μικρότερη ελάττωση της ολικής αλλά και της LDL χοληστερόλης και οι ομοζυγώτες παρουσίασαν χειρότερο λιπιδαιμικό προφίλ μετά από ένα έτος καθώς παρουσίασαν στατιστικά σημαντική αύξηση της ολικής και LDL χοληστερόλης.

Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν και όταν ο υποπληθυσμός των γυναικών που έλαβαν από του στόματος ορμονική θεραπεία διαχωρίστηκε σε ομάδα wildtype και ομάδα ετεροζυγωτών-ομοζυγωτών. Η παρουσία του T αλληλίου τόσο σε ετερόζυγη όσο και σε ομόζυγη μορφή οδήγησε σε εξάλειψη της ευνοϊκής επίδρασης της ΟΘΥ στην LDL και ολική χοληστερόλη. Όταν συγκρίθηκαν οι ομοζυγώτες ξεχωριστά με την ενιαία ομάδα ετεροζυγωτών και wildtype φάνηκε ότι η ομοζυγωτία οδηγεί σε αύξηση της LDL χοληστερόλης σε αντίθεση με την ομάδα ετεροζυγωτών και wildtype στους οποίους παρατηρήθηκε μείωση της LDL με την ΟΘΥ.

#### 1.α. Πολυμορφισμός MTHFR C677T και λιπιδαιμικό προφίλ

Σύμφωνα με τα ανωτέρω ο πολυμορφισμός MTHFR C677T επηρεάζει την επίδραση της ορμονικής θεραπείας σε παραμέτρους του λιπιδαιμικού προφίλ. Ο πολυμορφισμός αυτός έχει συσχετιστεί στη βιβλιογραφία με δυσμενές λιπιδαιμικό προφίλ σε διάφορους πληθυσμούς και συγκεκριμένα με υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων, LDL χοληστερόλης, απολιποπρωτεΐνης Β, ολικής χοληστερόλης, καθώς και με χαμηλότερα επίπεδα HDL.<sup>54,120-122</sup> Σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού ο TT γονότυπος συσχετίστηκε με αυξημένα επίπεδα ολικής και LDL χοληστερόλης.<sup>121</sup> Επιπλέον, τα επίπεδα της οξειδωμένης LDL χοληστερόλης ήταν υψηλότερα σε ασθενείς με γονότυπο TT συγκριτικά με τους γονοτύπους CT και CC.<sup>49</sup> Σε μια υποομάδα ασθενών με στεφανιαία νόσο η παρουσία του TT γονοτύπου συσχετίστηκε επίσης με αυξημένα επίπεδα ολικής χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων συγκριτικά με τους άλλους δύο γονοτύπους.<sup>123</sup> Στην οικογενή υπερχοληστερολαιμία, η ομοζυγωτία για το T αλληλίο συσχετίστηκε με χαμηλότερα επίπεδα HDL.<sup>118</sup> Υπάρχουν όμως και μελέτες στις οποίες ο πολυμορφισμός δεν συσχετίστηκε με δυσμενές λιπιδαιμικό προφίλ.<sup>124-126</sup> Η παρούσα μελέτη περιγράφει για πρώτη φορά την επίδραση του πολυμορφισμού MTHFR στις δράσεις της ΟΘΥ στο λιπιδαιμικό προφίλ μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών.

#### 1.β. ΟΘΥ και λιπιδαιμικό προφίλ

Η ΟΘΥ επιδρά ευμενώς στο λιπιδαιμικό προφίλ ελαττώνοντας την ολική και LDL χοληστερόλη και αυξάνοντας την HDL χοληστερόλη.<sup>127-129</sup> Πρέπει να σημειωθεί όμως ότι συσχετίζεται και με αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων, καθώς αυξάνει την ηπατική σύνθεση και κυκλοφορία των πλούσιων σε τριγλυκερίδια VLDLs (very low density lipoproteins).<sup>84,130</sup> Από

μελέτες μέχρι σήμερα (Genome-wide association studies, GWAS) έχει φανεί ότι πολλοί πολυμορφισμοί (single nucleotide polymorphisms, SNPs) συμμετέχουν στην παθογένεια της δυσλιπιδαιμίας.<sup>131,132</sup> Πιο συγκεκριμένα, έχει φανεί ότι μερικοί πολυμορφισμοί, όπως ο πολυμορφισμός 514C/T στο γονίδιο της ηπατικής λιπάσης και ο πολυμορφισμός της απολιποπρωτεΐνης E επηρεάζουν την δράση της ΟΘΥ στα λιπίδια των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών.<sup>133-135</sup> Είναι πιθανό ότι η ποικίλη απόκριση των μεταβολικών παραμέτρων στην ΟΘΥ εξηγείται από την παθοφυσιολογική παρέμβαση γενετικών πολυμορφισμών.

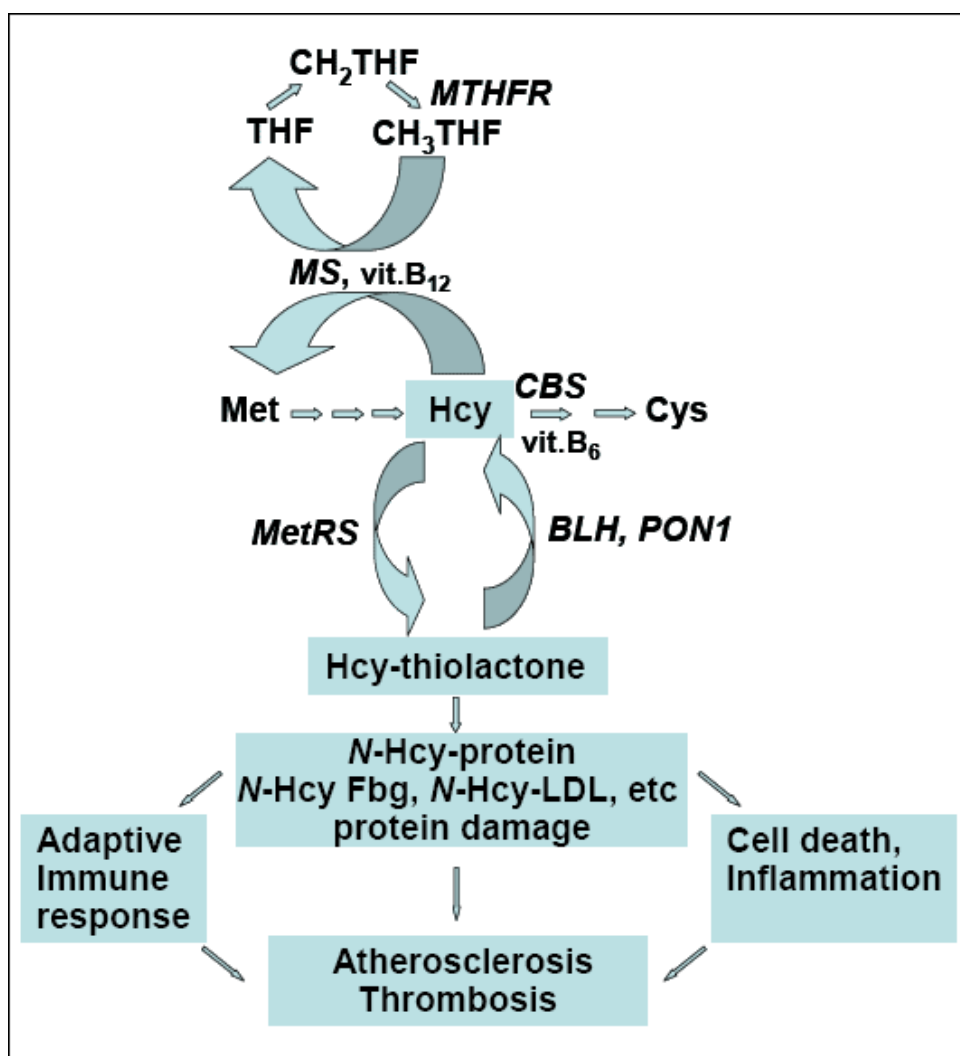
1.γ. Προτεινόμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός που εξηγεί την αλληλεπίδραση του πολυμορφισμού C677T της MTHFR και της ΟΘΥ στον μεταβολισμό λιπιδίων στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες

Η επίδραση του πολυμορφισμού C677T στο λιπιδαιμικό προφίλ γυναικών υπό ΟΘΥ θα μπορούσε να εξηγηθεί από την επίδραση του στα επίπεδα της ομοκυστεΐνης. Έχει φανεί ότι η ομοκυστεΐνη επάγει την σύνθεση της χοληστερόλης και της απολιποπρωτεΐνης Β από τα ηπατικά κύτταρα.<sup>136</sup> Κατά την έναρξη της μελέτης οι γυναίκες που έφεραν τον TT γονότυπο είχαν υψηλότερα επίπεδα ομοκυστεΐνης σε σχέση με τις γυναίκες που είχαν τον CT και τον TT γονότυπο. Όπως φάνηκε από την στατιστική ανάλυση, η ΟΘΥ δεν οδήγησε σε στατιστικά σημαντικές μεταβολές της ομοκυστεΐνης σε κανένα γονότυπο. Παρόμοια ευρήματα έχουν αναφερθεί και σε μία μελέτη μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών που έλαβαν ορμονική θεραπεία υποκατάστασης για σύντομο χρονικό διάστημα.<sup>137</sup> Αντιθέτως, σε άλλες μελέτες φάνηκε ότι η μακροχρόνια, αλλά και η τρίμηνη ΟΘΥ, συσχετίστηκαν με χαμηλότερα επίπεδα ομοκυστεΐνης σε όλους τους γονότυπους του MTHFR πολυμορφισμού.<sup>138,139</sup>

Στην παρούσα μελέτη η υπερομοκυστεϊναιμία δεν μπορεί να εξηγήσει την διαφορετική επίδραση του πολυμορφισμού C677T στο λιπιδαιμικό προφίλ των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Έμμεσα στοιχεία που στηρίζουν την υπόθεση αυτή προέρχονται από την μελέτη SEARCH, η οποία έδειξε ότι ελαττώνοντας τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης με χορήγηση φυλλικού οξέος και βιταμίνης B12 δεν επετεύχθη μείωση των μειζόνων αγγειακών συμβαμάτων που σχετίζονται με την υπερομοκυστεϊναιμία.<sup>44</sup>

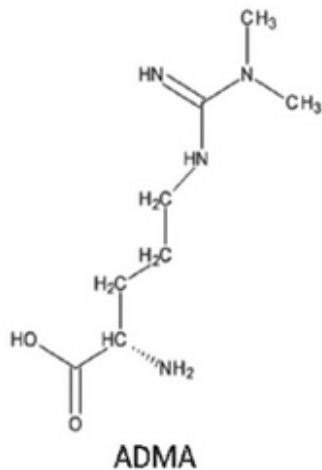
Σύμφωνα με τον Jakubowski et al., μεταλλάξεις σε ένζυμα της μεταβολικής οδού της ομοκυστεΐνης, όπως στο γονίδιο της MTHFR, μπορούν να προκαλέσουν αύξηση της

θειολακτόνης της ομοκυστεΐνης, η οποία παράγεται κατά το μεταβολισμό της ομοκυστεΐνης.<sup>140</sup> Κατά την πρωτεϊνοσύνθεση, το ένζυμο μεθειονυλ-tRNA συνθετάση χρησιμοποιεί λανθασμένα την ομοκυστεΐνη αντί για την μεθειονίνη, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό της θειολακτόνης της ομοκυστεΐνης, η οποία μπορεί να βλάψει τη δομή και τη λειτουργικότητα των πρωτεϊνών, μεταξύ των οποίων η HDL και η LDL χοληστερόλη.<sup>141,142</sup> Πιο συγκεκριμένα, η θειολακτόνη της ομοκυστεΐνης επάγει την ενσωμάτωση της ομοκυστεΐνης στις πρωτεΐνες, μια διεργασία που ονομάζεται N-ομοκυστεϊνοποίηση (N-homocysteinylation). (Εικόνα 14) Οι πρωτεΐνες μετά από τη διαδικασία αυτή αποκτούν νέο επιβλαβή λειτουργικό ρόλο, π.χ. η ομοκυστεϊνοποιημένη μορφή της LDL συναθροίζεται *in vitro* και επάγει τον κυτταρικό θάνατο στα ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα.<sup>143</sup>



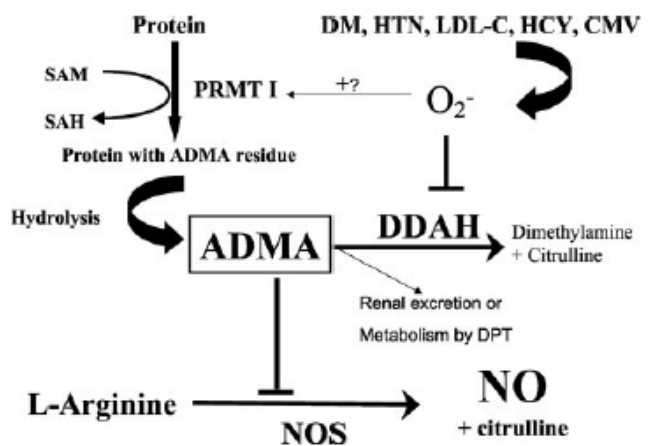
**Εικόνα 14:** Η παθοφυσιολογική υπόθεση της αγγειακής βλάβης που επάγεται από την θειολακτόνη της ομοκυστεΐνης. N-Hcy-Fbg = ομοκυστεϊνοποιημένη μορφή ινωδογόνου, N-Hcy-LDL=ομοκυστεϊνοποιημένη μορφή LDL (Jakubowski H. The pathophysiological hypothesis of Hcy thiolactone-mediated vascular disease.)<sup>142</sup>

Ένας άλλος παθοφυσιολογικός μηχανισμός που μπορεί να εξηγήσει την επίδραση του πολυμορφισμού MTHFR C677T στο λιπιδαιμικό προφίλ γυναικών που λαμβάνουν ΟΘΥ έχει να κάνει με την ασύμμετρη διμεθυλαργινίνη ( asymmetric dimethylarginine, ADMA) (Εικόνα 15 α).



α.

β.



**Εικόνα 15:** α. Χημική δομή ασύμμετρης διμεθυλαργινίνης ( asymmetric dimethylarginine, ADMA). β. Βιοχημική οδός σύνθεσης και αποδόμησης της ADMA. Η ADMA προέρχεται από την προσθήκη μεθυλικής ομάδας σε υπολείμματα αργινίνης στις πρωτεΐνες. Η αντίδραση αυτή καταλύεται από ένζυμα που ονομάζονται protein arginine N-methyltransferases (PRMTs) και συγκεκριμένα μεταφέρουν μία μεθυλομάδα από την S-adenosyl- L-methionine (SAM), με αποτέλεσμα να δημιουργείται ένα παράγωγο μεθυλιωμένης αργινίνης (S-αδενοσυλ-L-ομοκυστεΐνη, SAH). Η υδρόλυση των μεθυλιωμένων πρωτεϊνών απελευθερώνει ADMA. Η ADMA είναι ένας ανταγωνιστικός αναστολέας της ενδοθηλιακής συνθάσης του NO και μεταβολίζεται κυρίως από το ένζυμο DDAH που υδρολύει την ADMA σε διμεθυλαμίνη και L-κιτρουλίνη. DM: diabetes mellitus; HTN: hypertension, LDL-C: LDL cholesterol; HCY: hyperhomocystinemia; CMV: cytomegalovirus. <sup>144,145</sup>

Πρόκειται για ένα αμινοξύ που παράγεται σε όλους τους ιστούς κατά την πρωτεόλυση πυρηνικών πρωτεϊνών και αναστέλλει και τις τρεις μορφές της συνθάσης του νιτρικού οξέος (NO). Εκτός όμως από την αναστολή της σύνθεσης του NO, η ADMA αναστέλλει και τη δράση του επάγοντας την συσσώρευση των αιμοπεταλίων, τον πολλαπλασιασμό των λείων μυικών ινών του αγγειακού τοιχώματος και την φλεγμονώδη αντίδραση. <sup>146,147</sup> Επομένως, η ADMA επάγει την αθηρογένεση. Μεταβολίζεται από το ένζυμο διμεθυλαργινίνη διμεθυλαμινοϋδρολάση



(dimethylarginine dimethylaminohydrolase, DDAH). Πολλές νόσοι, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία και η αρτηριακή υπέρταση χαρακτηρίζονται από αυξημένη δραστικότητα ADMA πιθανότατα λόγω ελαττωμένης δραστικότητας του ενζύμου DDAH.<sup>146,148-150</sup>(Εικόνα 15β)

Η υπερομοκυστεϊναιμία συσχετίζεται επίσης με αυξημένα επίπεδα ADMA, χωρίς όμως να έχει διευκρινιστεί ο υποκείμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός.<sup>151-153</sup> Η υπερομοκυστεϊναιμία και τα αυξημένα επίπεδα θειολακτόνης της ομοκυστεΐνης είναι δυνατόν να οδηγήσουν σε ομοκυστεΐνοποίηση της DDAH, με αποτέλεσμα την αδρανοποίηση ή πρωτεόλυσή της. Αποτέλεσμα των ανωτέρω διεργασιών είναι τα αυξημένα επίπεδα ADMA που ευνοούν την εμφάνιση νόσων, όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης και η δυσλιπιδαιμία.<sup>146</sup>

Από μελέτες έχει φανεί ότι η ΟΘΥ ελαττώνει τα επίπεδα ADMA στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες συγκριτικά με placebo.<sup>154-157</sup> Σύμφωνα με τα ανωτέρω, η ευνοϊκή επίδραση της ΟΘΥ στο λιπιδαιμικό προφίλ μετά την εμμηνόπαυση πιθανότατα ερμηνεύεται και από την ικανότητά της να ελαττώνει τα επίπεδα της ADMA. Παρουσία όμως του πολυμορφισμού C677T της MTHFR, τα αυξημένα επίπεδα της ομοκυστεΐνης ή/και της θειολακτόνης της ομοκυστεΐνης αδρανοποιούν την DDAH, με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της ADMA. Μέσω του παθοφυσιολογικού αυτού μηχανισμού το T αλληλίο μπορεί να αντισταθμίζει την ευνοϊκή επίδραση της ΟΘΥ στο λιπιδαιμικό προφίλ των γυναικών μετά την εμμηνόπαυση.

2. Εκτός όμως από την μεταβολή στα λιπίδια αίματος των γυναικών που λαμβάνουν ΟΘΥ ο πολυμορφισμός C677T συσχετίστηκε και με μεταβολές στη **γλυκόζη νηστείας**. Ενώ οι γυναίκες που ήταν wildtype αναφορικά με τον υπό μελέτη πολυμορφισμό παρουσίασαν ελάττωση στη γλυκόζη νηστείας ένα χρόνο μετά από ΟΘΥ, οι ετερόζυγες και οι ομόζυγες παρουσίασαν αντιστοίχως αύξηση. Οι μέσες μεταβολές των δεικτών HBA1C και HOMA-IR δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διακύμανση στους τρεις γονοτύπους.

## 2.α. ΟΘΥ και μεταβολισμός της γλυκόζης

Η επίδραση της ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης στα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης είναι ένα υπό μελέτη ερευνητικό πεδίο με αντικρουόμενα έως σήμερα αποτελέσματα.<sup>36,130,158,159</sup> Η πλειοψηφία των μελετών δεν ανέδειξε δυσμενή επίδραση της ΟΘΥ στο γλυκαιμικό προφίλ των γυναικών μετά την εμμηνόπαυση. Υπάρχουν, ωστόσο μελέτες που ανέδειξαν και ευνοϊκή επίδραση στην ινσουλινοαντοχή, μέσω ελάττωσης των επιπέδων γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας και αύξησης του ρυθμού μεταβολισμού των υδατανθράκων.<sup>130</sup> Η διαδερμική χορήγηση οιστρογόνων φαίνεται ότι δεν επιδρά στην ευαισθησία στην ινσουλίνη, ενώ η από του στόματος 17-β-οιστραδιόλη αυξάνει ή δεν επηρεάζει καθόλου την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Οι διαφορετικές μορφές προγεσταγόνων επιδρούν διαφορετικά στο μεταβολισμό των υδατανθράκων. Πιο συγκεκριμένα, η μεδροξυπρογεστερόνη μπορεί να αντικρούσει τις ευνοϊκές δράσεις των οιστρογόνων στο γλυκαιμικό προφίλ.<sup>130</sup>

Οι μεταβολές στο σωματικό βάρος και στην κατανομή του λίπους που συμβαίνουν κατά την εμμηνόπαυση συσχετίζονται με μεταβολές στην αντίσταση στην ινσουλίνη και στο μεταβολισμό των υδατανθράκων. Η ΟΘΥ δεν επιδρά καθόλου ή κατά άλλους επιδρά ευνοϊκά στις εμμηνοπαυσιακές μεταβολές του σωματικού βάρους. Αποτελέσματα από μεγάλες κλινικές μελέτες συγκλίνουν προς το συμπέρασμα ότι η ΟΘΥ ελαττώνει τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη. Επιπλέον, η ΟΘΥ φαίνεται ότι δεν επιδρά καθόλου ή δρα ευνοϊκά στον γλυκαιμικό έλεγχο μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών που είχαν ήδη διαγνωσθεί με σακχαρώδη διαβήτη.<sup>159</sup>

Στην μελέτη PEPI που χρησιμοποιήθηκαν διάφορες μορφές ΟΘΥ ( οιστρόγONO ± προγεσταγόNO) παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της γλυκόζης και ινσουλίνης σε όλες τις υποομάδες. Ωστόσο, τα επίπεδα γλυκόζης δύο ώρες μετά από φόρτιση με 75γραμμάρια γλυκόζης αυξήθηκαν χωρίς επακόλουθη αύξηση των επιπέδων ινσουλίνης. Το μεγαλύτερο όφελος σχετικά με τον μεταβολισμό των υδατανθράκων καταγράφηκε στις γυναίκες που είχαν υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης στην αρχή της μελέτης. Επιπλέον, η ΟΘΥ συσχετίστηκε με μειωμένη συχνότητα κοιλιακής παχυσαρκίας και καλύτερο γλυκαιμικό προφίλ.

36

## 2.β. Πολυμορφισμός C677T της MTHFR και μεταβολισμός της γλυκόζης

Ο πολυμορφισμός C677T της MTHFR έχει έως τώρα συσχετιστεί με κεντρική παχυσαρκία<sup>160</sup>, αλλά δεν είναι ξεκάθαρη η συσχέτισή του με τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Σύμφωνα με μία τουρκική μελέτη, η ομοζυγωτία για το T αλληλίο ήταν συχνότερη σε διαβητικά συγκριτικά με μη-διαβητικά άτομα.<sup>161</sup> Σε μία άλλη μελέτη σε πληθυσμό από το Μαρόκκο, η ομοζυγωτία για το T αλληλίο συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.<sup>162</sup> Μελέτες από την Βραζιλία και την Ταϊβάν, ωστόσο, δεν ανέδειξαν συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού MTHFR C677T και της εκδήλωσης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.<sup>163,164</sup> Τέλος, σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση από μελέτες σε Κινέζικους πληθυσμούς, ο γονότυπος TT συσχετίστηκε σε βαθμό στατιστικά σημαντικό με την εκδήλωση διαβητικής νεφροπάθειας, αλλά όχι με την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.<sup>165</sup>

## 2.γ. Προτεινόμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός που εξηγεί την αλληλεπίδραση του πολυμορφισμού C677T της MTHFR και της ΟΘΥ στον μεταβολισμό των της γλυκόζης στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Όπως αναφέρθηκε και κατά την ανάλυση της επίδρασης του MTHFR C677T στο λιπιδαιμικό προφίλ των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών υπό ΟΘΥ, ο υποκείμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός δεν μπορεί να συσχετίζεται αποκλειστικά με την υπερομοκυστεϊναιμία την οποία συνήθως προκαλεί το αλληλίο T, καθώς και στην παρούσα μελέτη η ΟΘΥ δεν οδήγησε σε στατιστικά σημαντικές μεταβολές της ομοκυστεΐνης σε κανένα γονότυπο. Η θειολακτόνη της ομοκυστεΐνης, η παραγωγή της οποίας αυξάνεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου της MTHFR, μπορεί να προκαλέσει, όπως προαναφέρθηκε, διαταραχές στην δομή και λειτουργικότητα πρωτεϊνών μέσω της N-ομοκυστεϊνοποίησης.<sup>140</sup> Σύμφωνα με τον Najib et al., η θειολακτόνη της ομοκυστεΐνης εμποδίζει την μετάδοση του ενδοκυττάρου σήματος της ινσουλίνης στα ηπατικά κύτταρα με αποτέλεσμα την υπερέκφραση των υποδοχέων της ινσουλίνης και την αντίσταση στην ινσουλίνη.<sup>147</sup>

Επιπλέον, η ασύμμετρη διμεθυλαργινίνη (ADMA) μπορεί να συμμετέχει στον παθοφυσιολογικό μηχανισμό με τον οποίο ο πολυμορφισμός C677T της MTHFR μεταβάλλει την επίδραση της ΟΘΥ στο γλυκαιμικό προφίλ των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Η

υπερομοκυστεϊναιμία και τα αυξημένα επίπεδα θειολακτόνης της ομοκυστεΐνης είναι δυνατόν να οδηγήσουν σε ομοκυστεϊνοποίηση της DDAH με αποτέλεσμα της αδρανοποίηση ή πρωτεόλυσή της. Αποτέλεσμα των ανωτέρω διεργασιών είναι τα αυξημένα επίπεδα ADMA που ευνοούν την εμφάνιση νόσων, όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης.<sup>146,148,150</sup>

Όπως προαναφέρθηκε, η ΟΘΥ ελαττώνει τα επίπεδα ADMA στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, γεγονός που πιθανότατα εξηγεί την ευνοϊκή επίδραση της ΟΘΥ στο γλυκαιμικό προφίλ.<sup>154-157</sup> Το δυσμενές T αλληλίο οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα της ομοκυστεΐνης ή/και της θειολακτόνης της ομοκυστεΐνης και μέσω της ομοκυστεϊνοποίησης αδρανοποιεί την DDAH, με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της ADMA. Μέσω του παθοφυσιολογικού αυτού μηχανισμού το T αλληλίο μπορεί να αντισταθμίζει την ευνοϊκή επίδραση της ΟΘΥ στο γλυκαιμικό προφίλ των γυναικών μετά την εμμηνόπαυση.

3. Ο πολυμορφισμός MTHFR C677T επηρέασε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό την επίδραση της από του στόματος ΟΘΥ στο **σωματικό βάρος**. Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με φυσιολογικό γονότυπο είχαν μικρότερη αύξηση του σωματικού βάρους στο τέλος της μελέτης συγκριτικά με γυναίκες ετερόζυγες ή ομόζυγες για τον ανωτέρω πολυμορφισμό. Η εμμηνόπαυση συσχετίζεται με την εμφάνιση παχυσαρκίας και χαρακτηριστική αύξηση του λόγου σπλαχνικό προς υποδόριο λίπος. Μελέτες δείχνουν ότι σε γυναίκες μέσης ηλικίας παρατηρείται ετησίως αύξηση βάρους κατά 0.55 kg. Η κεντρική παχυσαρκία είναι μια χαρακτηριστική διαταραχή που εκδηλώνεται σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.<sup>27</sup>

### 3.α. ΟΘΥ και παχυσαρκία

Η ΟΘΥ επιδρά ευνοϊκά ή και καθόλου στις μετεμμηνοπαυσιακές μεταβολές του σωματικού βάρους. Μελέτες έχουν δείξει ότι η ΟΘΥ (οιστρογόνο με ή χωρίς προγεσταγόνο) επιδρά θετικά στη μάζα και την κατανομή του λιπώδους ιστού, μειώνοντας την κοιλιακή παχυσαρκία.<sup>36</sup>

### 3.β. Πολυμορφισμός MTHFR C677T και παχυσαρκία

Σε ό,τι αφορά την επίδραση του πολυμορφισμού MTHFR C677T στην εμφάνιση παχυσαρκίας σε διάφορους πληθυσμούς υπάρχουν μέχρι σήμερα αντικρουόμενα αποτελέσματα.

<sup>166</sup> Ωστόσο, όταν αυτός ο πολυμορφισμός μελετήθηκε σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες συσχετίστηκε με αυξημένους δείκτες παχυσαρκίας, όπως είναι ο δείκτης μάζας σώματος και η περίμετρος μέσης ισχίου. <sup>160</sup> Στην παρούσα μελέτη όλες οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες παρουσίασαν μικρή αύξηση του σωματικού βάρους παρά την χορήγηση της ορμονικής θεραπείας που ήταν εντονότερη παρουσία του πολυμορφισμού. Οι μεταβολές, ωστόσο, σε άλλους δείκτες παχυσαρκίας, όπως ο δείκτης μάζας σώματος, η περίμετρος μέσης και ισχίου, καθώς και ο λόγος αυτών δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διακύμανση στους τρεις γονοτύπους. Φαίνεται λοιπόν ότι ο πολυμορφισμός C677T επηρεάζει την επίδραση της ΟΘΥ στο σωματικό βάρος των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, αλλά μεγαλύτερες μελέτες χρειάζονται προκειμένου να αποδειχτεί η αλληλεπίδρασή του με την ΟΘΥ και στους υπόλοιπους δείκτες παχυσαρκίας.

4. Ο MTHFR C677T πολυμορφισμός επέδρασε και στην μέση μεταβολή των επιπέδων της **ελεύθερης θυροξίνης (FT4)** μετά από ένα έτος ΟΘΥ. Στην ομάδα wildtype παρουσιάστηκε μείωση των επιπέδων της FT4, ενώ παρουσία του T αλληλίου παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων FT4.

#### 4.α. Πολυμορφισμός MTHFR C677T και θυρεοειδική λειτουργία

Η επίδραση του πολυμορφισμού C677T της MTHFR στην θυρεοειδική λειτουργία δεν έχει διαλευκανθεί με τα μέχρι σήμερα βιβλιογραφικά δεδομένα. Σύμφωνα με τους Hustad et al., η θυρεοειδική λειτουργία μπορεί να επηρεάσει την φαινοτυπική έκφραση του πολυμορφισμού C677T της MTHFR αναφορικά με τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης μέσω μεταβολών στη διαθεσιμότητα συμπαραγόντων του ενζύμου. <sup>167</sup> Η θυρεοειδική λειτουργία επηρεάζει τον μεταβολισμό της ομοκυστεΐνης. Η FT4 θεωρείται ένας ανεξάρτητος καθοριστικός παράγοντας των επιπέδων της ομοκυστεΐνης. <sup>168</sup> Έχει φανεί ότι τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης συσχετίζονται αντίστροφα με τα επίπεδα της FT4, καθώς η χορήγηση θεραπείας υποκατάστασης σε υποθυρεοειδικούς ασθενείς ελαττώνει τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης. <sup>169</sup> Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο υποθυρεοειδισμός επηρεάζει τα ένζυμα που συμμετέχουν στην επαναμεθυλίωση της ομοκυστεΐνης σε μεθειονίνη και ιδιαίτερα την MTHFR. Η ηπατική δραστηριότητα της MTHFR ελαττώνεται στον υποθυρεοειδισμό και αυξάνεται στον υπερθυρεοειδισμό. <sup>169</sup>

#### 4.β. ΟΘΥ και θυρεοειδική λειτουργία

Η χορηγούμενη από το στόμα ΟΘΥ λόγω του μεταβολισμού πρώτης διόδου που υπόκειται, αυξάνει τα επίπεδα της δεσμευτικής σφαιρίνης της θυροξίνης (thyroxine-binding globulin, TGB). Αποτέλεσμα είναι να αυξάνει το κλάσμα της θυροξίνης που είναι συνδεδεμένο με την δεσμευτική αυτή σφαιρίνη και να ελαττώνεται το δραστικό ελεύθερο κλάσμα της θυροξίνης (FT4). Επιπλέον, η χορήγηση οιστραδιόλης σε πειραματικά μοντέλα που έχουν υποβληθεί σε υστερεκτομή έχει φανεί ότι ελαττώνει τα επίπεδα της ολικής T4.<sup>170</sup>

Στην παρούσα μελέτη η ομάδα wildtype των γυναικών που έλαβε από του στόματος ΟΘΥ παρουσίασε ως αναμενόταν μείωση των επιπέδων της FT4. Αντίθετα, η παρουσία του πολυμορφισμού σε ετερόζυγη ή ομόζυγη μορφή συσχετίστηκε με αύξηση των επιπέδων της FT4. Περαιτέρω μελέτες απαιτούνται προκειμένου να επιβεβαιωθεί και κατόπιν να εξηγηθεί η παρούσα συσχέτιση, καθώς από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δεν υπάρχουν συναφείς ερευνητικές ενέργειες.

Συμπερασματικά, η ΟΘΥ συσχετίστηκε με ευνοϊκή επίδραση στα λιπίδια και τον μεταβολισμό της γλυκόζης μόνο στις γυναίκες που ανήκαν στον γονότυπο CC, ενώ αντίθετα στους γονοτύπους TT και CT δεν αναδείχτηκε αυτή η ευνοϊκή δράση. Επιπλέον, η παρουσία του αλληλίου T τροποποίησε την επίδραση της ΟΘΥ στο σωματικό βάρος και στην ελεύθερη θυροξίνη.

#### ***B. ΡΑΙ 4G/5G ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ***

1. Η ομοζυγωτία για το 4G αλληλίο στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που έλαβαν από του στόματος ΟΘΥ συσχετίστηκε στην παρούσα μελέτη με αύξηση της **συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ)** όταν συγκρίθηκε με την υποομάδα που περιελάμβανε τους γονοτύπους 4G/5G και 5G/5G στην οποία παρατηρήθηκε μέση μείωση της ΣΑΠ στο τέλος της μελέτης.

### 1.α. ΟΘΥ και αρτηριακή υπέρταση

Η επίδραση της από του στόματος ΟΘΥ έχει μελετηθεί από τους Kim et al. που περιέγραψαν ότι η χρήση της ΟΘΥ συσχετίζεται με μικρότερο κίνδυνο αρτηριακής υπέρτασης.<sup>36</sup> Οι Salpeter et al. επίσης περιέγραψαν παρόμοια αποτελέσματα.<sup>85</sup>

### 1.β. Πολυμορφισμός PAI-1 4G/5G και αρτηριακή υπέρταση

Σε μία πρόσφατη αναδρομική μελέτη των Kim KN et al. που περιέλαβε 1312 γυναίκες από την Κορέα αναδείχθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού 4G/5G του PAI-1 και της εκδήλωσης αρτηριακής υπέρτασης. Το αλληλίο 4G εμφανιζόταν σε μεγαλύτερη συχνότητα στις γυναίκες με αρτηριακή υπέρταση συγκριτικά με αυτές που είχαν φυσιολογική αρτηριακή πίεση.<sup>36</sup> Αντίθετα, σε μία μικρότερη μελέτη σε Κινέζικο πληθυσμό αναφέρεται ότι η επίπτωση του 4G αλληλίου δεν διέφερε σε υπερτασικούς ασθενείς συγκριτικά με νορμοτασικούς σε στατιστικά σημαντικό βαθμό. Ο γονότυπος 4G/4G συσχετίστηκε με υψηλότερα επίπεδα PAI-1 συγκριτικά με τον γονότυπο 5G/5G, αλλά η διαφορά παρέμενε στατιστικά σημαντική μόνο στις γυναίκες.<sup>63</sup>

Σύμφωνα με την παθοφυσιολογική υπόθεση των Kim et al, η συσχέτιση του 4G αλληλίου με την εκδήλωση υπέρτασης μπορεί να διαμεσολαβείται από αυξημένα επίπεδα μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης.<sup>171</sup> Ο γονότυπος DD (ομοζυγωτία για deletion) του πολυμορφισμού insertion (*I*)/deletion (*D*) του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης έχει συσχετιστεί με υψηλότερα επίπεδα PAI-1.<sup>172</sup> Οι γονότυποι 4G/4G και D/D επηρεάζουν τα επίπεδα του PAI-1 και είναι πιθανό το αλληλίο 4G να συσχετίζεται με αυξημένα επίπεδα μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και άρα με εκδήλωση αρτηριακής υπέρτασης.<sup>171</sup> Στην παρούσα μελέτη λοιπόν, η ευνοϊκή επίδραση της ΟΘΥ στην ΣΑΠ αναδείχθηκε μόνο παρουσία του 5G αλληλίου, ενώ η ομοζυγωτία για το 4G αλληλίο αντιστάθμισε την επίδραση αυτή και οδήγησε σε αύξηση των επιπέδων της ΣΑΠ.

2. Ο γονότυπος 4G/4G στην παρούσα υποομάδα συσχετίστηκε και με αύξηση των επιπέδων της **λιποπρωτεΐνης (α)** στο τέλος της μελέτης συγκριτικά με τους γονοτύπους 4G/5G και 5G/5G στους οποίους παρατηρήθηκε ελάττωση.

Η λιποπρωτεΐνη (α) [Lp(a)] είναι μία λιποπρωτεΐνη που προκύπτει από την ηπατικής προέλευσης απολιποπρωτεΐνη Α, η οποία συνδέεται με ομοιοπολικό δεσμό με την απολιποπρωτεΐνη Β. Σε αντίθεση με την LDL χοληστερόλη, την HDL χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια, τα επίπεδα της Lp(a) στο πλάσμα εξαρτώνται σε μικρό μόνο βαθμό από την διαίτα. Επηρεάζονται όμως πολύ από το γονίδιο LPA στο χρωμόσωμα 6q22-23. Επίπεδα Lp(a) πάνω από 25 mg/dl συσχετίζονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο.<sup>173</sup>

Σύμφωνα με μία μελέτη των Rallidis et al. σε νεαρούς εμφραγματίες, το αλληλίο 4G συσχετίζεται σε βαθμό στατιστικά σημαντικό με χαμηλότερα επίπεδα Lp(a).<sup>52</sup> Η ΟΘΥ, όπως τα οιστρογόνα μόνα τους ή σε συνδυασμό με προγεσταγόνα, η τιβολόνη, αλλά όχι η ραλοξιφαίνη ελαττώνουν τα επίπεδα της λιποπρωτεΐνης (α) σε βαθμό στατιστικά σημαντικό.<sup>103,174,175</sup> Στην παρούσα μελέτη η χορήγηση ΟΘΥ συσχετίστηκε με αύξηση της Lp(a) μόνο στο γονότυπο 4G/4G σε αντίθεση με τους άλλους δύο γονοτύπους στους οποίους παρατηρήθηκε ελάττωση της. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι το 4G αλληλίο στην ομόζυγή του μορφή αναστέλλει την ευνοϊκή επίδραση της ΟΘΥ στην Lp(a).

3. Από την στατιστική ανάλυση φάνηκε επίσης ότι η ομοζυγωτία για το 4G αλληλίο ανέστειλε την ευνοϊκή επίδραση της από του στόματος ΟΘΥ στα επίπεδα της **ινσουλίνης**, καθώς γυναίκες με γονότυπο 4G/4G παρουσίασαν αύξηση των επιπέδων της ινσουλίνης στο τέλος της μελέτης σε αντίθεση με τους γονοτύπους 5G/5G και 4G/5G που παρουσίασαν ελάττωση. Δεν παρουσιάστηκαν όμως στατιστικά σημαντικές μεταβολές στους 3 διαφορετικούς γονοτύπους σε άλλες μεταβλητές που συσχετίζονται με την ινσουλινοαντοχή και τον σακχαρώδη διαβήτη, όπως τα επίπεδα γλυκόζης, η HBA1C και ο δείκτης HOMA-IR.



### 3.α. PAI 4G/5G πολυμορφισμός και διαταραχές της ινσουλίνης

Ο PAI-1 συντίθεται στον λιπώδη ιστό και τα επίπεδα του είναι αυξημένα στην παχυσαρκία, ενώ ελαττώνονται με την απώλεια βάρους.<sup>68</sup> Από πειραματικά δεδομένα έχει φανεί ότι το σπλαχνικό λίπος έχει μεγαλύτερη ικανότητα σύνθεσης του PAI-1 σε σχέση με τον υποδόριο λιπώδη ιστό.<sup>176</sup> Η σύνθεση του PAI-1 από τον λιπώδη ιστό καθορίζεται από φλεγμονώδεις παράγοντες, από το οξειδωτικό στρες και πρωτεΐνες του κερκάδιου κύκλου. Πιο συγκεκριμένα, μελέτες σε ανθρώπινα λιποκύτταρα έχουν δείξει ότι η σύνθεση του PAI-1 ενισχύεται από την ινσουλίνη, τα γλυκοκορτικοστεροειδή, την αγγειοτενσίνη II, τα λιπαρά οξέα και κυρίως από κυτοκίνες (tumour necrosis factor-alpha and transforming growth factor-beta), ενώ οι κατεχολαμίνες ελαττώνουν την σύνθεση του PAI-1. Ενδιαφέρον είναι ακόμη ότι η σύνθεση του PAI-1 φαίνεται να αναστέλλεται από φαρμακευτικούς παράγοντες, όπως είναι οι θειαζολιδινεδιόνες, η μετφορμίνη και οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης.<sup>176</sup>

Τα υψηλά επίπεδα του PAI-1, όπως συμβαίνει στην ομοζυγωτία για το 4G αλληλίο έχουν συσχετιστεί με την αντίσταση στην ινσουλίνη και την εκδήλωση μεταβολικού συνδρόμου και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.<sup>66,68,75</sup> Από μελέτες σε κυτταρικό επίπεδο έχει φανεί ότι η έλλειψη ή η απενεργοποίηση του PAI-1 επάγει την διαφοροποίηση των λιποκυττάρων, ενισχύει την βασική, αλλά και την ινσουλινοεπαγόμενη πρόσληψη γλυκόζης από τα λιποκύτταρα, ενώ προστατεύει και από την αντίσταση στην ινσουλίνη και την επίδραση του TNF-a (tumour necrosis factor alpha) στα λιποκύτταρα. Σύμφωνα με τους Liang X et al., οι ανωτέρω επιδράσεις θεωρείται ότι επάγονται μέσω της δράσης του PAI-1 στην πλασμίνη σε αντίθεση με τους Ozel et al. που αναφέρουν ότι οι ανωτέρω δράσεις επάγονται μέσω της ελάττωσης της έκφρασης του υποδοχέα PPAR-γ (peroxisome proliferator activated receptor-gamma) που επηρεάζει την διαφοροποίηση των λιποκυττάρων.<sup>119,177</sup> Υπάρχουν, ωστόσο, και μελέτες που δεν ανέδειξαν συσχέτιση του PAI 4G/5G πολυμορφισμού με μεταβολικές παραμέτρους σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.<sup>178</sup>

### 3.β. Ορμονική θεραπεία υποκατάστασης και μεταβολισμός της γλυκόζης

Όπως προαναφέρθηκε η μελέτη της επίδρασης της ΟΘΥ στο μεταβολισμό της γλυκόζης και στην εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη έχει μέχρι σήμερα αναδείξει αντικρουόμενα αποτελέσματα.<sup>36,130,158,159</sup> Η ΟΘΥ μπορεί να δράσει ευνοϊκά στην ινσουλινοαντοχή, μέσω ελάττωσης των επιπέδων γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας και αύξησης του ρυθμού μεταβολισμού των υδατανθράκων.<sup>130</sup> Η από του στόματος 17-β-οιστραδιόλη μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία στην ινσουλίνη σε αντίθεση με την διαδερμική χορήγηση οιστρογόνων που δεν επηρεάζει την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Επίσης, οι διαφορετικές μορφές προγεσταγόνων επιδρούν διαφορετικά στο μεταβολισμό των υδατανθράκων.<sup>130</sup> Τέλος, η ΟΘΥ δεν επηρεάζει σημαντικά τις εμμηνοπαυσιακές μεταβολές του σωματικού βάρους που συσχετίζονται με μεταβολές στην αντίσταση στην ινσουλίνη και στο μεταβολισμό των υδατανθράκων.<sup>159</sup>

### 3.γ. Προτεινόμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός που εξηγεί την αλληλεπίδραση του πολυμορφισμού PAI 4G/5G και της ΟΘΥ στα επίπεδα ινσουλίνης των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών

Ο PAI-1 έχει βρεθεί ότι αυξάνεται στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση.<sup>179</sup> Η ΟΘΥ συμβάλλει στην επίτευξη ινωδολυτικής ισορροπίας, καθώς ελαττώνει τα επίπεδα του PAI-1.<sup>60,180,181</sup> Η παθοφυσιολογική εξήγηση των διαφορετικών επιπέδων PAI -1 μεταξύ των 3 διαφορετικών γονοτύπων έγκειται στο γεγονός ότι, ενώ το 5G αλλήλιο δύναται να συνδέεται με μεταγραφικό ενεργοποιητή αλλά και αναστολέα, το 4G αλλήλιο συνδέεται μόνο με μεταγραφικό ενεργοποιητή, με αποτέλεσμα να συντίθενται μεγάλες ποσότητες PAI-1.<sup>182</sup>

Η δράση του πολυμορφισμού PAI-1 4G/5G στην διαφορετική επίδραση της ΟΘΥ στα επίπεδα του PAI-1 έχει περιγραφεί κατά το παρελθόν.<sup>60</sup> Η ΟΘΥ διεγείρει το σύστημα της ινωδολύσης και αυξάνει τις συγκεντρώσεις του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου ( t-PA), ενώ ελαττώνει τα επίπεδα του PAI-1. Τα προγεσταγόνα, ωστόσο μπορούν να αναστείλλουν την ευνοϊκή επίδραση των οιστρογόνων στο ινωδολυτικό σύστημα.<sup>183</sup> Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η από του στόματος ΟΘΥ, και όχι η διαδερμική, ελαττώνουν τα επίπεδα του PAI-1 πιθανότατα μέσω ελάττωσης της ηπατικής σύνθεσης και αύξησης της ηπατικής κάθαρσης.<sup>181,184</sup> Η μελέτη των Grancha et al. έδειξε ότι και η διαδερμική χορήγηση οιστρογόνων οδήγησε σε

σημαντικότερη ελάττωση των επιπέδων PAI-1 σε γυναίκες με στεφανιαία νόσο που ήταν φορείς του 4G αλληλίου συγκριτικά με αυτές που έφεραν το γονότυπο 5G.<sup>92</sup>

Σύμφωνα με τα δεδομένα που έχουν παραταθεί έως τώρα η παρουσία του γονοτύπου 4G/4G συσχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα PAI-1. Τα αυξημένα επίπεδα PAI-1 έχουν συσχετιστεί με αντίσταση στην ινσουλίνη και κατ'έκταση υπερινσουλιναιμία. Η ΟΘΥ ελαττώνει τα επίπεδα του PAI-1, αλλά δρα και ανεξαρτήτως αυτής της οδού ευνοϊκά στην ινσουλινοαντοχή με αποτέλεσμα να ελαττώνονται τα επίπεδα της ινσουλίνης. Παρουσία ωστόσο του γονοτύπου 4G/4G η ευνοϊκή δράση της ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης ανατρέπεται, με κύριο προτεινόμενο παθοφυσιολογικό μηχανισμό την αύξηση των επιπέδων του PAI-1 που επάγει την ινσουλινοαντοχή και την αύξηση των επιπέδων της ινσουλίνης. Στην ερμηνεία των ανωτέρω ευρημάτων, ωστόσο, πρέπει να ληφθεί υπόψιν και το γεγονός ότι κατά την έναρξη της μελέτης στο σύνολο των συμμετεχόντων (N=160) οι ομοζυγώτες για το 4G αλληλίο είχαν χαμηλότερα επίπεδα ινσουλίνης συγκριτικά με τους άλλους δύο γονοτύπους και η διακύμανση αυτή των αρχικών επιπέδων ινσουλίνης στις 3 υποομάδες γονοτύπων ήταν στατιστικά σημαντική. (Πίνακας 2<sup>α</sup>)

4. Εκτός όμως από την επίδραση στα επίπεδα της ινσουλίνης ο πολυμορφισμός 4G/5G του PAI-1 επηρεάζει και τα επίπεδα της **δεϋδροεπιανδροστερόνης (DHEAS)** σε βαθμό στατιστικά σημαντικό. Πιο συγκεκριμένα, η παρουσία του 4G αλληλίου συσχετίστηκε με μείωση της DHEAS μετά από ένα έτος ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης συγκριτικά με την ομάδα wildtype στην οποία παρατηρήθηκε αύξηση.

Η DHEAS παράγεται από τα επινεφρίδια. Η παραγωγή της αυξάνεται από την ηλικία των 7-8 ετών, παρουσιάζει κορυφαία αύξηση στην ηλικία των 20-30 και ακολούθως ελαττώνεται σταδιακά με ρυθμό ελάττωσης που παρουσιάζει ύφεση στην δεκαετία 50-60. Η έκκριση της DHEAS καθορίζεται από την ACTH, αλλά μπορεί να επηρεαστεί και από την προλακτίνη, τον IGF-1 και τα οιστρογόνα.

Στην παρούσα μελέτη φάνηκε ότι η ΟΘΥ συσχετίστηκε με μείωση των επιπέδων της DHEAS παρουσία του 4G αλληλίου, ενώ στην ομάδα wildtype παρατηρήθηκε αύξηση αυτής. Αποτελέσματα άλλης μελέτης δείχνουν ότι η χορήγηση ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης με οιστρογόνα και προγεσταγόνα ελάττωσε τα επίπεδα της DHEAS σε μετεμμηνοπαυσιακές

γυναίκες.<sup>185</sup> Δεδομένα για την αλληλεπίδραση της DHEAS με τα επίπεδα του PAI-1 προκύπτουν έως τώρα από μελέτες σε αντρικούς πληθυσμούς στους οποίους φάνηκε ότι η χορήγηση της DHEAS ελαττώνει τα επίπεδα του PAI -1 με εξαίρεση κάποιες μελέτες στις οποίες φάνηκε ότι δεν επηρεάζει τα επίπεδα του PAI-1.<sup>186-188</sup> Από την βιβλιογραφική ανασκόπηση δεν βρέθηκαν στοιχεία που να περιγράφουν την αντίστροφη επίδραση, δηλαδή εάν τα επίπεδα του PAI-1 επηρεάζουν την DHEAS. Στην παρούσα μελέτη πάντως φάνηκε ότι η παρουσία του 4G αλληλίου που συσχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα PAI-1 συσχετίστηκε με μέση μείωση των επιπέδων της DHEAS μετά από ένα έτος ΟΘΥ σε αντίθεση με τον γονότυπο wildtype στον οποίο η ΟΘΥ οδήγησε σε αύξηση των επιπέδων της DHEAS. Στην ερμηνεία των ανωτέρω αποτελεσμάτων πρέπει να ληφθεί υπόψιν ότι κατά την έναρξη της μελέτης οι αρχικές τιμές της DHEAS στο σύνολο των συμμετεχόντων παρουσίαζαν στατιστικά σημαντική διακύμανση στις 3 υποομάδες γονοτύπων για τον PAI-1 4G/5G πολυμορφισμό. Συγκεκριμένα, ήταν υψηλότερη στους ετεροζυγώτες σε σύγκριση με τους ομοζυγώτες για το 4G αλληλίο και την ομάδα wildtype στους οποίους παρουσίαζαν παρόμοια μέση αρχική τιμή. (Πίνακας 2<sup>α</sup>) Περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για να επιβεβαιωθεί η αλληλεπίδραση του PAI-1 4G/5G πολυμορφισμού με τα επίπεδα της DHEAS.

5. Η παρουσία του 4G αλληλίου συσχετίστηκε με αύξηση των επιπέδων της **πρωτεΐνης C** συγκριτικά με την ομάδα wildtype στην οποία παρατηρήθηκε ελάττωση των επιπέδων της. Η πρωτεΐνη C ανήκει στους αναστολείς της πήξης και δρα αιμοστατικά πλησίον του θρόμβου ρυθμίζοντας τον σχηματισμό της θρομβίνης. Η θρομβίνη συνδέεται με μία διαμεμβρανική πρωτεΐνη των ενδοθηλιακών κυττάρων που ονομάζεται θρομβομοδουλίνη. Το σύμπλεγμα θρομβίνης-θρομβομοδουλίνης μετατρέπει την πρωτεΐνη C στην ενεργή της μορφή. Η ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C, παρουσία της πρωτεΐνης S, απενεργοποιεί τους παράγοντες πήξης FVa και FVIIIa με αποτέλεσμα να σταματάει η παραγωγή θρομβίνης στην περιφέρεια του θρόμβου.<sup>189</sup>

### 5.1. Πολυμορφισμός PAI-1 4G/5G και Πρωτεΐνη C

Υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα που περιγράφουν την αλληλεπίδραση της πρωτεΐνης C με τον PAI-1. Η πρωτεολυτική επίδραση της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C ρυθμίζεται κυρίως από τον αναστολέα της πρωτεΐνης C, όμως ο PAI-1 δρα επίσης ως αναστολέας της πρωτεΐνης C.<sup>189,190</sup> Επιπλέον, σύμφωνα με τους de Fouw et al. η ενεργοποιημένη μορφή της πρωτεΐνης C διασπά και απενεργοποιεί τον PAI-1.<sup>191</sup>

### 5.2. ΟΘΥ και Πρωτεΐνη C

Η ΟΘΥ επηρεάζει επίσης την πρωτεΐνη C. Είναι γνωστό ότι η από του στόματος ΟΘΥ αυξάνει τους παράγοντες πήξης και ελαττώνει τα επίπεδα των αναστολέων πήξης. Αναφορικά με την πρωτεΐνη C, η ΟΘΥ επάγει εκτός από την ελάττωση των επιπέδων της και την ανάπτυξη αντίστασης στην ενεργοποιημένη της μορφή. Η ΟΘΥ εξουδετερώνει την αποτελεσματικότητα με την οποία η ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C αναστέλλει τον *in vitro* τον σχηματισμό θρομβίνης.<sup>192</sup> Σαν υποκείμενοι μηχανισμοί προτείνονται η ελάττωση της πρωτεΐνης S και του αναστολέα του ιστικού παράγοντα που παρατηρούνται με την ΟΘΥ.<sup>192-197</sup>

Στην παρούσα μελέτη η από του στόματος ΟΘΥ οδήγησε σε μείωση των επιπέδων της πρωτεΐνης C στην ομάδα wildtype για τον πολυμορφισμό του PAI-1 4G/5G. Το ανωτέρω εύρημα είναι σύμφωνο με τα έως τώρα βιβλιογραφικά δεδομένα που παρατέθηκαν ανωτέρω. Η παρουσία ωστόσο του 4G αλληλίου οδήγησε σε αύξηση των επιπέδων της πρωτεΐνης C μετά από ένα έτος ΟΘΥ. Η παρουσία του 4G αλληλίου συσχετίζεται συνήθως με αυξημένα επίπεδα PAI-1. Ο PAI-1, όπως προαναφέρθηκε δρα ως αναστολέας της πρωτεΐνης C και η πρωτεΐνη C με την σειρά της μπορεί να αποδομήσει τον PAI-1.

Ο PAI-1 με την διαμεσολάβηση της βιμπρονεκτίνης, μιας γλυκοπρωτεΐνης με την οποία αλληλεπιδρά προκειμένου να αυξηθεί ο χρόνος ημίσειας ζωής της ενεργού του μορφής, δημιουργεί σύμπλεγμα με την ενεργοποιημένη μορφή της πρωτεΐνης C οδηγώντας στην απενεργοποίησή της.<sup>190</sup> Είναι πιθανό ότι η αναστολή αυτή της πρωτεΐνης C να οδηγεί σε αντιρροπιστικά αυξημένη παραγωγή αυτής, ώστε η ενεργοποιημένη της μορφή και ο λόγος APC/PC (activated protein C/total protein C) να διατηρούνται εντός φυσιολογικών ορίων. Περαιτέρω μελέτες απαιτούνται προκειμένου να επιβεβαιωθεί η αλληλεπίδραση του αλληλίου

4G και της ΟΘΥ στα επίπεδα της πρωτεΐνη C, καθώς και ο υποκείμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός.

6. Τέλος, η παρουσία του αλληλίου 4G συσχετίστηκε με μέση αύξηση του **αιματοκρίτη** στην ομάδα των γυναικών που έλαβαν από του στόματος ΟΘΥ σε αντίθεση με την ομάδα wildtype στην οποία η ίδια αγωγή συσχετίστηκε με μέση μείωση του αιματοκρίτη. Η μέση μεταβολή της αιμοσφαιρίνης αντίθετα δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική μεταβολή στις δύο υποομάδες γονοτύπων. Δεν ανευρέθησαν παρόμοια ευρήματα από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας αναφορικά με την επίδραση της ΟΘΥ ή του PAI-1 4G/5G στον αιματοκρίτη.

### **3. ΥΠΟΟΜΑΔΑ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΠΟΥ ΕΛΑΒΑΝ ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗ ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ**

Ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου δεν μεταβλήθηκε σε βαθμό στατιστικά σημαντικό στην παρούσα υποομάδα μετά από ένα έτος διαδερμικώς χορηγούμενης ΟΘΥ. Επιπλέον, καμία επιμέρους παράμετρος του μεταβολικού συνδρόμου δεν μεταβλήθηκε σε βαθμό στατιστικά σημαντικό στο τέλος της μελέτης. Σε μία πρόσφατη μελέτη αναφορικά με την διαδερμική ΟΘΥ φάνηκε ότι ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου μετά από 10 έτη χορήγησης διαδερμικής ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης δεν αυξήθηκε.<sup>198</sup>

#### **A. MTHFR C677T POLYMORPHISM**

Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διακύμανση των μέσων μεταβολών των παραμέτρων στους τρεις γονοτύπους του πολυμορφισμού. Στην παρούσα μελέτη η διαδερμική ΟΘΥ και ο MTHFR C677T πολυμορφισμός δεν παρουσίασαν αλληλεπίδραση αναφορικά με τις μεταβολές των παραμέτρων που εξετάστηκαν.

#### **B. PAI 4G/5G ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ**

Η διαδερμική ΟΘΥ παρουσίασε αλληλεπίδραση με τον PAI 4G/5G πολυμορφισμό αναφορικά με παραμέτρους του λιπιδαιμικού προφίλ των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών.

1. Η ετεροζυγωτία και η ομοζυγωτία για το 4G αλληλίο συσχετίστηκαν με μικρότερη αύξηση ή και με μείωση των τριγλυκεριδίων αντίστοιχα σε σχέση με την ομάδα wildtype στην οποία παρατηρήθηκε αύξηση των **τριγλυκεριδίων**. Όταν εξετάστηκε ο γονότυπος wildtype σε σύγκριση με μία δεύτερη υποομάδα που ορίστηκε ως ομάδα ετεροζυγωτών-ομοζυγωτών καταγράφηκε αύξηση των τριγλυκεριδίων στην πρώτη ομάδα και μείωση στην δεύτερη.

#### 1.α. Πολυμορφισμός PAI-1 4G/5G και τριγλυκερίδια

Από μελέτη σε διαβητικούς ασθενείς έχει φανεί ότι η ομοζυγωτία για το 4G αλληλίο έχει παρουσιάσει εντονότερα θετική συσχέτιση με τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων σε σχέση με την ετεροζυγωτία ή την ομοζυγωτία για το 5G αλληλίο.<sup>199</sup> Ωστόσο, η συσχέτιση του πολυμορφισμού με τα τριγλυκερίδια δεν επιβεβαιώθηκε σε πληθυσμούς με υγιή άτομα ή με εμφραγματίες.<sup>62</sup> Η συσχέτιση του PAI -1 με τα τριγλυκερίδια έχει επιβεβαιωθεί και από την παρατήρηση ότι η VLDL (very low dose density lipoprotein) χοληστερόλη ασθενών με υπερτριγλυκεριδαίμια αυξάνει την ενδοθηλιακή παραγωγή PAI-1 σε μεγαλύτερο βαθμό συγκριτικά με ασθενείς με φυσιολογικά τριγλυκερίδια.<sup>200</sup> Στην παρούσα μελέτη, το 4G αλληλίο φαίνεται να επιδρά ευνοϊκά στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων, εύρημα που έρχεται σε αντίθεση με τα προαναφερθέντα βιβλιογραφικά δεδομένα. Ωστόσο, υπάρχει μία μελέτη σε πληθυσμό της Ιαπωνίας στην οποία επίσης αναφέρεται ότι το 5G αλληλίο συσχετίστηκε με δυσμενέστερο προφίλ τριγλυκεριδίων σε σχέση με το παθολογικό 4G αλληλίο.<sup>201</sup> Επιπλέον, έχει φανεί ότι ο 4G/4G γονότυπος σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες οδηγεί σε μειωμένη θνητότητα από αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια.<sup>202</sup> Η προστατευτική αυτή δράση του 4G/4G πολυμορφισμού θεωρείται ότι αποδίδεται στα αυξημένα επίπεδα PAI-1 με τα οποία συσχετίζεται αυτός ο γονότυπος και τα οποία δρουν σταθεροποιητικά στην αθηροσκληρυντική πλάκα.<sup>202,203</sup>

#### 1.β. Διαδερμική ΟΘΥ και τριγλυκερίδια

Σε ό,τι αφορά στην επίδραση της διαδερμικής ΟΘΥ στο λιπιδαιμικό προφίλ των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών υπάρχουν μέχρι σήμερα αντικρουόμενα αποτελέσματα.

Σύμφωνα με κάποιες μελέτες δεν φαίνεται να επηρεάζει το λιπιδαιμικό προφίλ.<sup>90,204</sup> Οι Quardos et al ανέφεραν ότι μπορεί να επηρεάσει σε βαθμό οριακά μη στατιστικά σημαντικό τα τριγλυκερίδια τα επίπεδα των οποίων μειώνει, αλλά και την HDL, την οποία τείνει να αυξάνει.<sup>198</sup> Σε μία άλλη μελέτη, η τρίμηνη χορήγηση διαδερμικής ΟΘΥ οδήγησε σε μέση μείωση των τριγλυκεριδίων κατά 10.9%. Ομοίως και οι Zegura et al. κατέγραψαν ελάττωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων μετά από διαδερμική χορήγηση οιστραδιόλης.<sup>205</sup> Σε μία πρόσφατη μεταανάλυση, ωστόσο, αναφέρεται ότι η διαδερμική ΟΘΥ τελικά έχει ευνοϊκότερη επίδραση στα τριγλυκερίδια συγκριτικά με την από του στόματος ΟΘΥ.<sup>206</sup> Οι Pang et. al δεν κατέγραψαν διαφορά στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων μετά από διαδερμική χορήγηση οιστραδιόλης και συνδυασμού οιστραδιόλης με προγεσταγόνο.<sup>207</sup> Στην μελέτη PEPI αντίθετα η χορήγηση διαδερμικής ΟΘΥ (οιστραδιόλη και συνδυασμός οιστραδιόλης με προγεσταγόνο) οδήγησε σε αύξηση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων.<sup>130</sup> Στην παρούσα μελέτη, τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων παρουσίασαν διαφορετικές μεταβολές μετά από ένα έτος ΟΘΥ στους τρεις διαφορετικούς γονοτύπους για τον PAI 4G/5G πολυμορφισμό. Το 4G αλληλίο συσχετίζεται με ευνοϊκότερο προφίλ τριγλυκεριδίων συγκριτικά με την ετερόζυγη κατάσταση και το wildtype. Το αποτέλεσμα αυτό συνάδει με τα αποτελέσματα της μελέτης των Kitamura et al.<sup>201</sup>

2. Πέραν όμως των τριγλυκεριδίων, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διακύμανση στην ποσοστιαία μεταβολή των επιπέδων της **HDL χοληστερόλης** στους τρεις γονοτύπους. (P=0.025). Στην ομάδα wildtype παρουσιάστηκε μεγαλύτερη μέση μείωση της HDL συγκριτικά με την ετερόζυγη ομάδα, ενώ οι ομόζυγες για το παθολογικό γονίδιο παρουσίασαν αύξηση των επιπέδων της HDL.

### 2.α. Πολυμορφισμός PAI-1 4G/5G και HDL

Όταν μελετήθηκε η επίδραση του πολυμορφισμού PAI-1 4G/5G στα επίπεδα της HDL, ο γονότυπος 5G/5G συσχετίστηκε με οριακά μη στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα HDL



σε σύγκριση με τους υπόλοιπους γονότυπους.<sup>201</sup> Σύμφωνα με τους Chen et al. αντίθετα, η ομοζυγωτία για το 4G αλληλίο συσχετίζεται με χαμηλότερα επίπεδα HDL σε σύγκριση με τους ετεροζυγώτες ή τους ομοζυγώτες για το 5G αλληλίο και η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική.<sup>46</sup>

## 2.β. Διαδερμική ΟΘΥ και HDL

Όπως προαναφέρθηκε, η διαδερμική ΟΘΥ δεν φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά το λιπιδαιμικό προφίλ.<sup>90,204,208</sup> Οι Quadros et al κατέγραψαν μια μη στατιστικά σημαντική αύξηση της HDL σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που ελάμβαναν ΟΘΥ διαδερμικά.<sup>198</sup> Οι Goodman et al, επίσης ανέφεραν ευνοϊκή επίδραση της στην HDL.<sup>206</sup> Στην μελέτη PEPI η χρήση διαδερμικής οιστραδιόλης μόνης ή σε συνδυασμό με micronized προγεστερόνη συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντική αύξηση της HDL.<sup>130</sup> Σύμφωνα με μία μελέτη των Zegura et al., η διαδερμική χορήγηση οιστραδιόλης οδήγησε σε στατιστικά σημαντική αύξηση των επιπέδων της HDL.<sup>205</sup> Αντίθετα, οι Pang et al δεν κατέγραψαν μεταβολές στα επίπεδα της HDL μετά από χορήγηση διαφόρων μορφών διαδερμικής ΟΘΥ.<sup>207</sup> Στην παρούσα μελέτη παρουσιάστηκε μία τροποποίηση της επίδρασης της διαδερμικής ΟΘΥ στην HDL από τον PAI-1 4G/5G πολυμορφισμό. Συγκεκριμένα, το αλληλίο 4G συσχετίστηκε με υψηλότερα επίπεδα HDL, εύρημα που συνάδει με τα οριακά μη στατιστικά ευρήματα της μελέτης των Kitamura et al.<sup>201</sup>

3. Η μέση μεταβολή των επιπέδων της **απολιποπρωτεΐνης Β** (ApoB) παρουσίασε επίσης στατιστικά σημαντική διακύμανση στους τρεις γονοτύπους του PAI-1 4G/5G πολυμορφισμού. Η ApoB είναι το κύριο πρωτεϊνικό συστατικό της LDL. Τόσο η LDL, όσο και οι IDL και VLDL (intermediate-density lipoprotein και very low-density lipoprotein) περιέχουν ένα μόριο ApoB.<sup>209</sup> Στην ομάδα ετεροζυγωτών-ομοζυγωτών παρουσιάστηκε μεγαλύτερη μέση αύξηση των επιπέδων της ApoB συγκριτικά με το γονότυπο wildtype.

### 3.α. Διαδερμική ΟΘΥ και Απολιποτρωτεΐνη Β

Σύμφωνα με μία μελέτη χορήγησης διαδερμικής οιστραδιόλης ως θεραπευτική παρέμβαση στον καρκίνο του προστάτη φάνηκε ότι τα επίπεδα της ΑροΒ ελαττώθηκαν.<sup>210</sup> Σε μελέτη που αφορούσε υπερτασικές ή διαβητικές μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες η χορήγηση διαδερμικής ΟΘΥ για 12 εβδομάδες οδήγησε σε στατιστικά σημαντική ελάττωση της απολιποτρωτεΐνης Β.<sup>211</sup> Σε άλλες μελέτες, ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μεταβολή στα επίπεδα της ΑροΒ μετά από χορήγηση διαδερμικής οιστραδιόλης.<sup>212,213</sup>

### 3.β. Πολυμορφισμός PAI-1 4G/5G και Απολιποτρωτεΐνη Β

Δεν ανευρέθησαν από την βιβλιογραφία δεδομένα που να αφορούν στην επίδραση του πολυμορφισμού PAI-1 4G/5G στα επίπεδα της ΑροΒ. Στην παρούσα μελέτη πάντως παρατηρήθηκε μεγαλύτερη αύξηση της ΑροΒ παρουσία του παθολογικού γονιδίου συγκριτικά με το wildtype.

4. Εκτός από το λιπιδαιμικό προφίλ, η μέση μεταβολή της **πρωτεΐνης S** παρουσίασε στατιστικά σημαντική διακύμανση στους τρεις γονοτύπους στην υποομάδα των γυναικών που έλαβαν διαδερμική ΟΘΥ. Συγκεκριμένα, το αλληλίο 4G συσχετίστηκε με χαμηλότερα επίπεδα της πρωτεΐνης S, αλλά τα αποτελέσματα κρίνονται επισφαλής καθώς στην υποομάδα με τον γονότυπο 5G/5G ανήκε μόνο μία γυναίκα. Η διαδερμική ΟΘΥ δεν φαίνεται να επηρεάζει τα επίπεδα της πρωτεΐνης S σε αντίθεση με την από του στόματος ΟΘΥ που τα ελαττώνει.<sup>70,85,192</sup>

5. Τέλος, η **αιμοσφαιρίνη** παρουσίασε αύξηση στην υποομάδα των γυναικών που έλαβαν διαδερμική ΟΘΥ στο γονότυπο wildtype σε αντίθεση με τους ετεροζυγώτες και τους ομοζυγώτες στους οποίους παρατηρήθηκε μείωση. Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δεν ανευρέθησαν δεδομένα αναφορικά με την επίδραση της ΟΘΥ ή του PAI-1 4G/5G πολυμορφισμού στην αιμοσφαιρίνη.

#### 4. ΥΠΟΟΜΑΔΑ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΠΟΥ ΕΛΑΒΑΝ ΤΙΒΟΛΟΝΗ

Στην υποομάδα των γυναικών που έλαβε από του στόματος τιβολόνη δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στον επιπολασμό του μεταβολικού συνδρόμου την χρονική περίοδο παρακολούθησης. Ωστόσο, κατά την μελέτη των επιμέρους παραμέτρων του μεταβολικού συνδρόμου φάνηκε ότι τα τριγλυκερίδια, αλλά και η HDL χοληστερόλη ελαττώθηκαν σε βαθμό στατιστικά σημαντικό στο τέλος της μελέτης συγκριτικά με την αρχή, ευρήματα που συνάδουν με αποτελέσματα άλλων μελετών. Η ευνοϊκή επίδραση της τιβολόνης στα τριγλυκερίδια έχει περιγραφεί από τους Christodoulakos et al.<sup>103</sup> Επίσης, είναι γνωστό ότι η τιβολόνη επιδρά στα επίπεδα της HDL, ελαττώνοντας τα κατά 20-30%.<sup>93,101,104</sup>

##### **A. MTHFR C677T POLYMORPHISM**

Από την στατιστική ανάλυση δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική διακύμανση στις μέσες μεταβολές των παραμέτρων του μεταβολικού συνδρόμου στους τρεις γονοτύπους του πολυμορφισμού.

1. Από τις υπόλοιπες παραμέτρους που μελετήθηκαν το **ασβέστιο** παρουσίασε μεγαλύτερη μείωση στην ομάδα wildtype σε σύγκριση με τους ετεροζυγώτες, ενώ στους ομοζυγώτες παρουσίασε αύξηση. Όταν μελετήθηκαν δύο υποομάδες γονοτύπων, δηλαδή wildtype και ομοζυγώτες-ετεροζυγώτες, στην πρώτη ομάδα το ασβέστιο μειώθηκε με την χορήγηση της τιβολόνης σημαντικότερα από ό,τι στην δεύτερη ομάδα. Σε ό,τι αφορά την τιβολόνη, οι Fenkci et al. ανέφεραν ότι δεν επιδρά σε βαθμό στατιστικά σημαντικό στα επίπεδα του ασβεστίου ορού.<sup>211</sup> Πέραν των επιπέδων του ασβεστίου, η **αλκαλική φωσφατάση** αυξήθηκε με την χορήγηση τιβολόνης στην ομάδα wildtype και μειώθηκε παρουσία του παθολογικού αλληλίου, με σημαντικότερη μείωση στους ετεροζυγώτες. Επιπλέον, το **οστικό κλάσμα της αλκαλικής φωσφατάσης** παρουσίασε εντονότερη αύξηση ομάδα wildtype σε σύγκριση με την ομάδα ετεροζυγωτών-ομοζυγωτών. Οι Fenkci et al. παρατήρησαν μία μη στατιστικά σημαντική μείωση της αλκαλικής φωσφατάσης με την χορήγηση τιβολόνης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ενώ σε μία άλλη μελέτη το ολικό κλάσμα της αλκαλικής φωσφατάσης παρουσίασε στατιστικά σημαντική ελάττωση μετά από 6 μήνες θεραπείας.<sup>211,214</sup> Σε ό,τι αφορά το οστικό κλάσμα της

αλκαλικής φωσφατάσης έχει βρεθεί ότι αυξάνεται τον πρώτο μήνα χορήγησης τιβολόνης και ακολούθως μειώνεται.<sup>214</sup> Δεν υπάρχουν δεδομένα αναφορικά με την τυχόν επίδραση του πολυμορφισμού MTHFR C677T στα επίπεδα του ασβεστίου και των κλασμάτων της αλκαλικής φωσφατάσης, ενώ όταν μελετήθηκε η επίδραση του υπό μελέτη πολυμορφισμού στην οστική πυκνότητα δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση.<sup>215</sup>

2. Από την μελέτη των θυρεοειδικών ορμονών, η **TSH** παρουσίασε μεγαλύτερη αύξηση μετά από χορήγηση τιβολόνης στην ομάδα wildtype συγκριτικά με τους ετεροζυγώτες, ενώ στην ομάδα των ομοζυγωτών για το παθολογικό αλληλίο παρουσιάστηκε μείωση της TSH. Η χορήγηση τιβολόνης δεν επηρεάζει σε βαθμό στατιστικά σημαντικό την TSH.<sup>216</sup> Σε μία μελέτη που διερεύνησε την επίδραση της ΟΘΥ στα επίπεδα και τους υποδοχείς της TSH σε μήτρα πειραματόζωων φάνηκε ότι η τιβολόνη συσχετίστηκε με υψηλότερα επίπεδα TSH.<sup>217</sup> Στην παρούσα μελέτη το παθολογικό αλληλίο συσχετίστηκε με χαμηλότερα επίπεδα TSH. Η στατιστικά σημαντική αυτή διακύμανση της μεταβολής της TSH στους 3 γονοτύπους δεν έχει περιγραφεί μέχρι σήμερα στην βιβλιογραφία. Περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για να διερευνηθούν τον υποκείμενο παθοφυσιολογικό μηχανισμό.

## **B. PAI-1 4G/5G ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ**

1. Η χορήγηση της τιβολόνης οδήγησε σε αύξηση της **διαστολικής αρτηριακής πίεσης** (ΔΑΠ) και στους τρεις γονοτύπους του PAI-1 4G/5G πολυμορφισμού. Η αύξηση ήταν σημαντικότερη στην ομάδα wildtype σε σύγκριση με την ομάδα ετεροζυγωτών-ομοζυγωτών.

### 1.α. Τιβολόνη και Αρτηριακή Υπέρταση

Η χορήγηση τιβολόνης δεν βρέθηκε να συσχετίζεται με αρτηριακή υπέρταση σε μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες στις οποίες ετέθη συσκευή 24ωρης καταγραφής αρτηριακής πίεσης.<sup>101</sup> Μελέτη σε πειραματόζωα έδειξε ότι η τιβολόνη οδηγεί σε στατιστικά σημαντική ελάττωση της μέσης αρτηριακής πίεσης.<sup>218</sup> Οι Vassalle et al. επίσης ανέφεραν ότι η χορήγηση τιβολόνης συσχετίζεται σε βαθμό στατιστικά σημαντικό με ελάττωση της αρτηριακής πίεσης σε

γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση.<sup>219</sup> Επομένως, τα μέχρι σήμερα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η τιβολόνη έχει ευνοϊκή ή ουδέτερη επίδραση στην αρτηριακή πίεση.

### 1.β. Πολυμορφισμός PAI-1 4G/5G και Αρτηριακή Υπέρταση

Σε ό,τι αφορά την επίδραση του PAI-1 4G/5G πολυμορφισμού στην αρτηριακή υπέρταση υπάρχουν δεδομένα που επιβεβαιώνουν την ύπαρξη θετικής συσχέτισης. Σε μία πρόσφατη αναδρομική μελέτη αναδείχτηκε θετική συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού 4G/5G του PAI-1 και της εκδήλωσης αρτηριακής υπέρτασης. Το αλληλίο 4G εμφανιζόταν σε μεγαλύτερη συχνότητα στις γυναίκες με αρτηριακή υπέρταση συγκριτικά με αυτές που είχαν φυσιολογική αρτηριακή πίεση.<sup>36</sup> Αντίθετα αποτελέσματα προέκυψαν από μία μικρότερη μελέτη στην οποία η επίπτωση του 4G αλληλίου δεν διέφερε σε υπερτασικούς ασθενείς συγκριτικά με νορμοτασικούς σε στατιστικά σημαντικό βαθμό.<sup>63</sup> Όπως προαναφέρθηκε, η συσχέτιση του 4G αλληλίου με την εκδήλωση υπέρτασης μπορεί να διαμεσολαβείται από αυξημένα επίπεδα μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης.<sup>171</sup> Ο γονότυπος DD (ομοζυγωτία για deletion) του πολυμορφισμού insertion (I)/deletion (D) του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης έχει συσχετιστεί με υψηλότερα επίπεδα PAI-1.<sup>172</sup> Οι γονότυποι 4G/4G και D/D επηρεάζουν τα επίπεδα του PAI-1 και είναι πιθανό το αλληλίο 4G να συσχετίζεται με αυξημένα επίπεδα μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και άρα με εκδήλωση αρτηριακής υπέρτασης.<sup>171</sup>

Στην παρούσα μελέτη η μέση μεταβολή της ΣΑΠ δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική διακύμανση στους τρεις γονότυπους. Η ΔΑΠ αντίθετα αυξήθηκε και στις 3 υποομάδες με εντονότερη αύξηση στο γονότυπο 5G/5G σε αντίθεση με την αναμενόμενη ελάττωση ή ουδέτερη απάντηση στην χορήγηση τιβολόνης που θα αναμενόταν βάσει των μέχρι σήμερα βιβλιογραφικών δεδομένων. Ο wildtype γονότυπος φάνηκε να επιτείνει την αύξηση της ΔΑΠ, ενώ το αλληλίο 4G έδρασε ευνοϊκότερα.

2. Από τις λοιπές παραμέτρους του μεταβολικού συνδρόμου στατιστικά σημαντική διακύμανση παρατηρήθηκε στη μέση μεταβολή της **HDL** στις 3 υποομάδες του PAI-1 πολυμορφισμού. Σε όλους τους γονότυπους παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της HDL η οποία ήταν εντονότερη στους ετεροζυγώτες και ακόμη πιο έντονη στους ομοζυγώτες για το 4G αλληλίο.

## 2.α. Πολυμορφισμός PAI-1 4G/5G και HDL

Όπως προαναφέρθηκε, ο γονότυπος 5G/5G συσχετίστηκε με οριακά μη στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα HDL σε σύγκριση με τους υπόλοιπους γονότυπους.<sup>201</sup> Αντίθετα αποτελέσματα προέκυψαν όμως από μία άλλη μελέτη στην οποία η ομοζυγωτία για το 4G αλληλίο συσχετίζεται με χαμηλότερα επίπεδα HDL σε σύγκριση με τους ετεροζυγώτες ή τους ομοζυγώτες για το 5G αλληλίο και η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική.<sup>220</sup>

## 2.β. Τιβολόνη και HDL

Είναι γνωστό ότι η τιβολόνη επιδρά στα επίπεδα της HDL, ελαττώνοντας τα κατά 20-30 %.<sup>93,101,104</sup> Η HDL χοληστερόλη απομακρύνει την περίσσεια χοληστερόλης από τους περιφερικούς ιστούς και την μεταφέρει στο ήπαρ, όπου μεταβολίζεται σε χολικά οξέα. Αξίζει ωστόσο να αναφερθεί ότι σε ένα follow up διάρκειας 7.5 ετών μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που ελάμβαναν τιβολόνη δεν είχαν αύξηση στο πάχος έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων ή στον αριθμό των αθηρωματικών πλακών, άρα η ελάττωση αυτή της HDL δεν αποδείχτηκε να συνοδεύεται από αύξηση του φορτίου της αθηροσκλήρυνσης.<sup>107</sup> Σε ό,τι αφορά τον υποκείμενο παθοφυσιολογικό μηχανισμό έχει αναφερθεί ότι η ελάττωση της HDL αποδίδεται εν μέρει στην μειωμένη σύνθεση των πρόδρομων μορίων της HDL από το ήπαρ, ενώ η δραστηριότητα ενζύμων όπως η CETP δεν επηρεάζεται.<sup>106</sup> Στην παρούσα μελέτη, η τιβολόνη και το 4G αλληλίο έδρασαν συνεργικά οδηγώντας σε χαμηλότερα επίπεδα HDL.

3. Η **απολιποπρωτεΐνη Α** παρουσίασε ομοίως μέση μείωση σε όλες τις ομάδες των γονοτύπων που έλαβαν τιβολόνη. Η μείωση αυτή όμως ήταν εντονότερη παρουσία του 4G αλληλίου και ιδιαίτερα στην ομόζυγή του μορφή. Η απολιποπρωτεΐνη Α (ApoA) συντίθεται στο ήπαρ και έχει μικρή περιεκτικότητα σε λιπίδια. Συνδέεται με ειδικούς υποδοχείς στους περιφερικούς ιστούς, όπως το αγγειακό ενδοθήλιο, προσλαμβάνει την περίσσεια χοληστερόλης και προκύπτει έτσι η πρώιμη μορφή της HDL. Η τιβολόνη ελαττώνει τα επίπεδα της ApoA.<sup>103</sup> Η συσχέτιση του 4G αλληλίου με χαμηλότερα επίπεδα HDL, καθώς και η κοινή μεταβολική οδός παραγωγής της ApoA και της HDL μπορούν να οδηγήσουν στην υπόθεση ότι το 4G αλληλίο ελαττώνει εξίσου και τα επίπεδα της ApoA.<sup>220</sup> Ωστόσο, δεν υπάρχουν δεδομένα από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας αναφορικά με την ακριβή επίδραση του πολυμορφισμού PAI-1

4G/5G στην απολιποπρωτεΐνη Α. Έμμεσα στοιχεία προκύπτουν από τους Benes et al. οι οποίοι κατέγραψαν μία αλληλεπίδραση μεταξύ των γονιδίων που εμπεριέχουν πολυμορφισμούς του PAI-1 και της ApoA.<sup>221</sup>

4. Η ομοζυγωτία για το 4G αλληλίο συσχετίστηκε με αυξημένα επίπεδα **ασβεστίου** σε αντίθεση με τους γονότυπους wildtype και τους ετεροζυγώτες στους οποίους παρατηρήθηκε μείωση. Δεν υπάρχουν δεδομένα αναφορικά με την τυχόν επίδραση του πολυμορφισμού στα επίπεδα του ασβεστίου.<sup>215</sup> Η τιβολόνη επίσης δεν φαίνεται να επιδρά σημαντικά στα επίπεδα του ασβεστίου.<sup>211</sup>

5. Η **αλκαλική φωσφατάση** παρουσίασε μείωση και στους 3 γονοτύπους μετά από ένα έτος χορήγησης τιβολόνης. Η μείωση ήταν εντονότερη παρουσία του 4G αλληλίου και ιδιαίτερα στην ομόζυγή του μορφή. Το εύρημα αυτό συνάδει με τα ευρήματα των Riera-Espinoza G et al, οι οποίοι παρατήρησαν ότι το ολικό κλάσμα της αλκαλικής φωσφατάσης παρουσίασε στατιστικά σημαντική ελάττωση μετά από 6 μήνες θεραπείας με τιβολόνη.<sup>214</sup> Οι Fenkci et al. αντίθετα βρήκαν μία μη στατιστικά σημαντική μείωση της αλκαλικής φωσφατάσης με την χορήγηση του φαρμάκου.<sup>211</sup> Δεν έχει περιγραφεί συσχέτιση του πολυμορφισμού PAI-1 4G/5G με την αλκαλική φωσφατάση, ενώ όταν μελετήθηκε η επίδραση του στην οστική πυκνότητα δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση.<sup>215</sup>

6. Η **προλακτίνη** παρουσίασε αύξηση μετά από χορήγηση τιβολόνης, η οποία ήταν σημαντικότερη στην ομάδα με τον 5G/5G γονότυπο σε σύγκριση με την ομάδα που περιελάμβανε ομοζυγώτες και ετεροζυγώτες για το 4G αλληλίο. Μέχρι σήμερα έχει αποδειχτεί ότι η τιβολόνη αυξάνει *in vitro* την παραγωγή προλακτίνης από τα στρωματικά κύτταρα του ενδομητρίου.<sup>222,223</sup> Δεν υπάρχουν ωστόσο δεδομένα για *in vivo* αύξηση της προλακτίνης ορού μετά από χορήγηση τιβολόνης. Επίσης, δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση του PAI-1 4G/5G πολυμορφισμού στα επίπεδα της προλακτίνης. Το ανωτέρω εύρημα χρήζει διερεύνησης σε μελλοντικές μελέτες.

7. Τέλος, η παρουσία του παθολογικού αλληλίου συσχετίστηκε με αυξημένο αριθμό **αιμοπεταλίων** μετά από χορήγηση τιβολόνης συγκριτικά με τους ετεροζυγώτες και τον γονότυπο wildtype. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα αναφορικά με την επίδραση της τιβολόνης στον αριθμό των αιμοπεταλίων. Έμμεσα στοιχεία προκύπτουν από την μελέτη των Lambrinoudaki et al, στην οποία η τιβολόνη δεν συσχετίστηκε με δείκτες ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.<sup>224</sup> Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δεν βρέθηκε επίδραση του πολυμορφισμού PAI-1 4G/5G στον αριθμό των αιμοπεταλίων. Τα ανωτέρω ευρήματα δικαιολογούν περαιτέρω διερεύνηση σε μεγαλύτερο πληθυσμό.

## **5. ΥΠΟΟΜΑΔΑ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΠΟΥ ΕΛΑΒΑΝ ΡΑΛΟΞΙΦΑΙΝΗ**

Ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου στην υποομάδα των γυναικών που έλαβαν ραλοξιφαίνη δεν μεταβλήθηκε σε βαθμό στατιστικά σημαντικό στο τέλος της μελέτης συγκριτικά με την αρχή. Επίσης, δεν προέκυψαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα από την μελέτη της μεταβολής των μέσων τιμών των επιμέρους παραμέτρων του μεταβολικού συνδρόμου.

### **A. MTHFR C677T POLYMORPHISM**

1. Από την μελέτη διακύμανσης στους τρεις γονοτύπους του πολυμορφισμού MTHFR C677T φάνηκε ότι η **ινσουλίνη νηστείας** παρουσίασε μέση μείωση στην ομάδα wildtype, ενώ αυξήθηκε στους ετεροζυγώτες και ιδιαίτερα στους ομοζυγώτες.

#### 1.α. Ραλοξιφαίνη και ινσουλίνη

Σύμφωνα με τους Grover-Páez F et al., η ραλοξιφαίνη ελαττώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη.<sup>114</sup> Αντίθετα, οι Christodoulakos et al. ανέφεραν ότι η ραλοξιφαίνη δεν επηρεάζει την αντίσταση στην ινσουλίνη.<sup>225</sup> Σε μία πρόσφατη μελέτη οι Van Pelt RE et al. δεν κατέγραψαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές στα επίπεδα της ινσουλίνης με την χορήγηση της ραλοξιφαίνης συγκριτικά με την συμβατική ΟΘΥ και με placebo.<sup>226</sup> Στην μελέτη MORE η



ραλοξιφαίνη δεν επηρέασε τον γλυκαιμικό έλεγχο, τόσο σε υγιείς όσο και σε διαβητικές μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.<sup>116</sup> Οι Nagamani M. et al. βρήκαν ότι η ραλοξιφαίνη δεν επιδείνωσε την ευαισθησία στην ινσουλίνη, την ανοχή στην γλυκόζη ούτε την λειτουργία των β-κυττάρων. Τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας των ασθενών δεν μεταβλήθηκαν μετά από την έναρξη της ραλοξιφαίνης, ενώ μετά από χορήγηση γλυκαιμικού φορτίου ελαττώθηκε η ηπατική απέκκριση της ινσουλίνης.<sup>227</sup>

### 1.β. Πολυμορφισμός MHTFR C677T και μεταβολισμός της γλυκόζης.

Η συσχέτιση του πολυμορφισμού MHTFR C677T με το γλυκαιμικό προφίλ δεν έχει ξεκαθαριστεί. Μέχρι τώρα έχει συσχετιστεί με κεντρική παχυσαρκία,<sup>160</sup> αλλά δεν είναι ξεκάθαρη η συσχέτισή του με τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Η ομοζυγωτία για το T αλληλίο απαντάται συχνότερα σε διαβητικά συγκριτικά με μη-διαβητικά άτομα, καθώς και σε άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη.<sup>54,161</sup> Σε μία άλλη μελέτη σε πληθυσμό από το Μαρόκκο, η ομοζυγωτία για το T αλληλίο συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.<sup>162</sup> Μελέτες από την Βραζιλία και την Ταϊβάν, ωστόσο, δεν ανέδειξαν συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού MHTFR C677T και της εκδήλωσης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.<sup>163,164</sup> Τέλος, σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση από μελέτες σε Κινέζικους πληθυσμούς, ο γονότυπος TT συσχετίστηκε σε βαθμό στατιστικά σημαντικό με την εκδήλωση διαβητικής νεφροπάθειας, αλλά όχι με την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.<sup>165</sup> Όταν ο πολυμορφισμός αυτός μελετήθηκε σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της υπερινσουλιναιμίας και της υπερομοκυστεϊναιμίας.<sup>228</sup>

Στην παρούσα μελέτη η παρουσία του παθολογικού T αλληλίου συσχετίστηκε με υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης, ιδιαίτερα στην ομόζυγή του μορφή. Οι μεταβολές του δείκτη HOMA-IR, της γλυκόζης νηστείας και της HbA1C, ωστόσο, δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διακύμανση στους τρεις γονοτύπους. Η ραλοξιφαίνη, βάσει όσων παρατέθηκαν ανωτέρω, θα αναμενόταν να είχε μία ουδέτερη δράση στα επίπεδα της ινσουλίνης. Επομένως, η αύξηση των επιπέδων της ινσουλίνης μετά από ένα έτος χορήγησης ραλοξιφαίνης στις υποομάδες που είχαν το T αλληλίο σε έτερόζυγη ή ομόζυγη μορφή διαμεσολαβείται πιθανότατα από κάποια επίδραση του υπό μελέτη πολυμορφισμού. Στη μελέτη των Uehara et al η υπερομοκυστεϊναιμία παρουσίασε θετική συσχέτιση με την υπερινσουλιναιμία, ωστόσο στην παρούσα μελέτη η παρουσία του T αλληλίου δεν συσχετίστηκε με αυξημένα επίπεδα

ομοκυστεΐνης.<sup>228</sup> Επομένως, η υπερομοκυστεΐναιμία δεν αποτελεί τον υποκείμενο παθοφυσιολογικό σύνδεσμο για την εξήγηση της υπερσουλιναιμίας. Όπως αναφέρθηκε και κατά την ανάλυση της επίδρασης του MTHFR C677T πολυμορφισμού στο γλυκαιμικό προφίλ των ασθενών που έλαβαν από του στόματος ΟΘΥ, η θειολακτόνη της ομοκυστεΐνης, η παραγωγή της οποίας αυξάνεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου της MTHFR, μπορεί να προκαλέσει διαταραχές στην δομή και λειτουργικότητα πρωτεϊνών μέσω της N-ομοκυστεΐνοποίησης.<sup>142</sup> Πιο συγκεκριμένα, εμποδίζει την μετάδοση του ενδοκυττάριου σήματος της ινσουλίνης στα ηπατικά κύτταρα, με αποτέλεσμα την υπερέκφραση των υποδοχέων της ινσουλίνης και την αντίσταση στην ινсуλίνη, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης.<sup>147</sup>

Ένας άλλος πιθανός υποκείμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός αφορά στην ασύμμετρη διμεθυλαργινίνη (ADMA), ένα αμινοξύ που παράγεται σε όλους τους ιστούς κατά την πρωτεόλυση πυρηνικών πρωτεϊνών, αναστέλλει και τις τρεις μορφές της συνθάσης του νιτρικού οξέος (NO) και επάγει μέσω διαφόρων μηχανισμών την αθηρογένεση.<sup>146,147</sup> Η υπερομοκυστεΐναιμία και τα αυξημένα επίπεδα θειολακτόνης της ομοκυστεΐνης είναι δυνατόν να οδηγήσουν σε ομοκυστεΐνοποίηση του ενζύμου που μεταβολίζει την ADMA, της διμεθυλαργινίνης διμεθυλαμινοϋδρολάσης (dimethylarginine dimethylaminohydrolase, DDAH) με αποτέλεσμα της αδρανοποίηση ή πρωτεόλυσή της. Αποτέλεσμα των ανωτέρω διεργασιών είναι τα αυξημένα επίπεδα ADMA που ευνοούν την εμφάνιση νόσων, όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης.<sup>146,148-150</sup> Σύμφωνα με τους Teerlink et al. η ραλοξιφαίνη, σε αντίθεση με την ΟΘΥ, δεν έχει την ιδιότητα να ελαττώνει τα επίπεδα της ADMA.<sup>156</sup>

2. Στατιστικά σημαντική διακύμανση στους τρεις γονοτύπους παρουσίασε και η μέση μεταβολή των επιπέδων της **απολιποπρωτεΐνης Β (ApoB)**. Αυξήθηκε και στις 3 υποομάδες, αλλά η αύξηση ήταν μεγαλύτερη στους ομοζυγώτες για το παθολογικό γονίδιο. Η ApoB είναι το κύριο πρωτεϊνικό συστατικό της LDL. Τόσο η LDL, όσο και οι IDL και VLDL (intermediate-density lipoprotein και very low-density lipoprotein) περιέχουν ένα μόριο ApoB.<sup>209</sup>

## 2.α. Ραλοξιφαίνη και Απολιποπρωτεΐνη Β

Σύμφωνα με τους Francucci CM et al., η ραλοξιφαίνη ελαττώνει τα επίπεδα της ApoB, ενώ αντίθετα οι Creatsas et al. δεν κατέγραψαν στατιστικά σημαντική μεταβολή της ApoB.<sup>229,230</sup> Σε μία υπομελέτη της MORE trial (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) trial) η χορήγηση ραλοξιφαίνης συσχετίστηκε με 11.3% και 15.8% μείωση της ApoB στις γυναίκες που είχαν φυσιολογικά και αυξημένα τριγλυκερίδια αντίστοιχα.<sup>231</sup>

## 2.β. Πολυμορφισμός MTHFR C677T και Απολιποπρωτεΐνη Β

Ο πολυμορφισμός MTHFR C677T έχει συσχετιστεί με υψηλά επίπεδα ApoB.<sup>122</sup> Οι Real et al. αντίθετα δεν βρήκαν στατιστικά σημαντική διακύμανση των επιπέδων της ApoB στους τρεις γονοτύπους του πολυμορφισμού.<sup>118</sup> Στην παρούσα μελέτη η ApoB αυξήθηκε και στους τρεις γονοτύπους, με εντονότερη αύξηση παρουσία του παθολογικού αλληλίου, ευρήματα που συνάδουν με τα αποτελέσματα που δημοσίευσαν οι Zhang et al.<sup>122</sup> Η επίδραση της ραλοξιφαίνης στην ApoB είναι αντίθετη με τα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών. Στον TT γονότυπο η ραλοξιφαίνη έδρασε συνεργικά με το παθολογικό αλληλίο για την περαιτέρω αύξηση των επιπέδων της ApoB.

3. Εκτός όμως από το λιπιδαιμικό προφίλ παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διακύμανση στη μέση μεταβολή της φυλοδεσμευτικής σφαιρίνης **SHBG** (sex hormone binding globulin) στους 3 γονοτύπους, η οποία αυξήθηκε και στους 3 γονοτύπους, αλλά η αύξηση ήταν ασθενέστερη στην ομοζυγωτία για το T αλληλίο. Η SHBG ουσιαστικά καθορίζει την βιοδιαθεσιμότητα των ορμονών φύλου που βρίσκονται στην κυκλοφορία. Όταν διερευνήθηκε η πιθανή συσχέτισή της με καρδιαγγειακά νοσήματα, η πλειοψηφία των μελετών ανέδειξε αντίστροφη συσχέτιση, η οποία όμως εξασθένησε μετά από προσαρμογή για συγχυτικούς παράγοντες.<sup>232</sup>

## 3.α. Ραλοξιφαίνη και SHBG

Σύμφωνα με τους Christodoulakos et al., η ραλοξιφαίνη δεν μεταβάλλει σε βαθμό στατιστικά σημαντικό την SHBG.<sup>225</sup> Σε μία μελέτη όμως που περιέλαβε προεμμηνοπαυσιακές

γυναίκες, η ραλοξιφαίνη οδήγησε σε αύξηση των επιπέδων της SHBG.<sup>233</sup> Αύξηση της SHBG κατά 10.7% παρατηρήθηκε και σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που έλαβαν ραλοξιφαίνη.<sup>234</sup>

### 3.β. Πολυμορφισμός MTHFR C677T και SHBG

Το T αλληλίο του πολυμορφισμού MTHFR C677T έχει συσχετιστεί με ελαττωμένα επίπεδα SHBG.<sup>160</sup> Στην παρούσα μελέτη η SHBG αυξήθηκε και στους τρεις γονοτύπους αντικατοπτρίζοντας την αναμενόμενη επίδραση της ραλοξιφαίνης, η οποία αντισταθμίστηκε μερικώς από το T αλληλίο στην ομάδα με τον γονότυπο TT.

4. Το **κλάσμα των ελεύθερων ανδρογόνων FAI** (Free Androgen Index) ελαττώθηκε εντονότερα στην ομάδα wildtype σε σύγκριση με τους ετεροζυγώτες και αυξήθηκε στην ομάδα των ομοζυγωτών. Το εύρημα αυτό συνάδει με τα αποτελέσματα των Lambrinouadaki et al., δηλαδή ότι το T αλληλίο του πολυμορφισμού MTHFR C677T έχει συσχετιστεί με αυξημένα επίπεδα FAI.<sup>160</sup> Αντίθετα, η ραλοξιφαίνη δεν φαίνεται να επηρεάζει τα επίπεδα του FAI.<sup>225</sup>

5. Τέλος, **το ολικό κλάσμα της αλκαλικής φωσφατάσης** παρουσίασε μεγαλύτερη αύξηση στην ομάδα wildtype και στην ομάδα ετεροζυγωτών σε σύγκριση με τους ομοζυγώτες. Δεν υπάρχουν δεδομένα αναφορικά με την τυχόν επίδραση του πολυμορφισμού MTHFR C677T στα επίπεδα της αλκαλικής φωσφατάσης, ενώ όταν μελετήθηκε η επίδραση του υπό μελέτη πολυμορφισμού στην οστική πυκνότητα δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση.<sup>215</sup> Οι Majima et al περιέγραψαν ελάττωση του οστικού κλάσματος της αλκαλικής φωσφατάσης μετά από χορήγηση ραλοξιφαίνης.<sup>235</sup> Σε μία μελέτη που περιέλαβε ασθενείς σε αιμοδιάλυση φάνηκε ότι το οστικό κλάσμα της αλκαλικής φωσφατάσης δεν μεταβλήθηκε σε βαθμό στατιστικά σημαντικό μετά από ένα έτος χορήγησης ραλοξιφαίνης τόσο σε διαβητικούς όσο και σε μη διαβητικούς.<sup>236</sup> Ωστόσο, στις ανωτέρω μελέτες δεν παρατίθενται δεδομένα για το ολικό κλάσμα της αλκαλικής φωσφατάσης.

## **B. PAI-1 4G/5G ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ**

1. Μετά από ένα έτος χορήγησης ραλοξιφαίνης η **διαστολική αρτηριακή πίεση** παρουσίασε αύξηση στην ομάδα wildtype σε σύγκριση με την ομάδα ετεροζυγωτών-ομοζυγωτών στην οποία παρουσίασε μείωση. Τα αποτελέσματα αυτά έρχονται σε αντίθεση με τα υπάρχοντα δεδομένα αναφορικά με την επίδραση του πολυμορφισμού PAI-1 4G/5G στην αρτηριακή πίεση.

### 1.α. Πολυμορφισμός PAI-1 4G/5G και Αρτηριακή Υπέρταση.

Οι Kim et al. βρήκαν ότι το αλληλίο 4G απαντάται συχνότερα σε γυναίκες με αρτηριακή υπέρταση συγκριτικά με αυτές που είχαν φυσιολογική αρτηριακή πίεση.<sup>237</sup> Αντίθετα αποτελέσματα προέκυψαν από μία μικρότερη μελέτη στην οποία η επίπτωση του 4G αλληλίου δεν διέφερε σε υπερτασικούς ασθενείς συγκριτικά με νορμοτασικούς σε στατιστικά σημαντικό βαθμό.<sup>63</sup>

### 1.β. Ραλοξιφαίνη και Αρτηριακή Υπέρταση

Σύμφωνα με τους Sumino et al. η ραλοξιφαίνη δεν είχε επίδραση στην αρτηριακή πίεση νορμοτασικών και υπερτασικών μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών.<sup>238</sup> Παρόμοια αποτελέσματα δημοσίευσαν και οι Morgante et al. και οι Cagnacci et al.<sup>101,239</sup> Αντίθετα, οι Da Costa et al. περιέγραψαν ελάττωση της αρτηριακής πίεσης με τη χορήγηση ραλοξιφαίνης σε υπερτασικές μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.<sup>240</sup> Στην παρούσα μελέτη η μέση μεταβολή της συστολικής αρτηριακής πίεσης δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική διακύμανση μετά από χορήγηση της ραλοξιφαίνης, εύρημα που περιέγραψαν και οι Sumino et al.<sup>238</sup> Η ελάττωση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης στην ομάδα των ετεροζυγωτών και ομοζυγωτών μπορεί να αποδοθεί στην δράση της ραλοξιφαίνης. Η επίδραση της ραλοξιφαίνης στην αρτηριακή πίεση διαμεσολαβείται από την δράση της στην ενδοθήλιο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή, ενώ δεν επηρεάζει την χάλαση των αγγείων που είναι ανεξάρτητη από ενδοθηλιακούς παράγοντες.<sup>239</sup> Οι Sumino et al. βρήκαν ότι δεν επηρεάζει τη δραστηριότητα της ρενίνης πλάσματος, την δραστηριότητα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης ούτε τα επίπεδα της αγγειοτενσίνης I και II και της αλδοστερόνης.<sup>238</sup> Ωστόσο, η διαφορετική απόκριση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης στους τρεις διαφορετικούς γονοτύπους μετά από τη χορήγηση ραλοξιφαίνης δεν δύναται να εξηγηθεί με τα δεδομένα που παρατέθηκαν ανωτέρω και χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

2. Ο λόγος **περίμετρος μέσης προς περίμετρο ισχίου (WHR)** ελαττώθηκε στην ομάδα wildtype σε αντίθεση με τους ετεροζυγώτες και τους ομοζυγώτες στους οποίους παρουσίασε αύξηση.

#### 2.α. Πολυμορφισμός PAI-1 4G/5G και παχυσαρκία.

Τα αυξημένα επίπεδα του PAI-1 έχουν συσχετιστεί με παχυσαρκία. Απουσία του PAI-1 ή όταν η δράση του αναστέλλεται, τα λιποκύτταρα προστατεύονται από την αντίσταση στην ινσουλίνη, καθώς η αυξημένη έκφραση του υποδοχέα PPARgamma (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma) επάγει την αυξημένη πρόσληψη ινσουλίνης και την διαφοροποίηση των λιποκυττάρων.<sup>119</sup> Ο PAI-1 παράγεται από τον λιπώδη ιστό. Το σπλαχνικό λίπος έχει μεγαλύτερη ικανότητα παραγωγής PAI-1 σε σύγκριση με το υποδόριο λίπος. Η κοιλιακή παχυσαρκία έχει συσχετιστεί με αυξημένα επίπεδα, αλλά και δραστηριότητα του PAI-1. Επιπλέον, η απώλεια σωματικού βάρους έχει συσχετιστεί με ελάττωση των επιπέδων του PAI-1.<sup>176</sup>

Η παρουσία του 4G αλληλίου του πολυμορφισμού του PAI-1 4G/5G συσχετίζεται με αυξημένα επίπεδα PAI-1 και επομένως μπορεί να ενοχοποιηθεί για παχυσαρκία. Οι Berberoğlu M et al. βρήκαν ότι το 4G αλληλίο του υπο μελέτη πολυμορφισμού παρουσίαζε μεγαλύτερη συχνότητα σε παχύσαρκα παιδιά.<sup>241</sup> Παρόμοια αποτελέσματα κατέγραψαν και οι De la Cruz-Mosso U et al. σε παιδιατρικό πληθυσμό από το Μεξικό.<sup>242</sup> Οι Hoffstedt et al. αναφέρουν ότι η ομοζυγωτία για το 4G αλληλίο αποτελεί παράγοντα κινδύνου για παχυσαρκία.<sup>72</sup>

#### 2.β. Ραλοξιφαίνη και παχυσαρκία.

Αναφορικά με την επίδραση της ραλοξιφαίνης στον λιπώδη ιστό, οι Van Pelt et al. βρήκαν ότι η ραλοξιφαίνη δεν επάγει την απώλεια σπλαχνικού λίπους κατά την απώλεια σωματικού βάρους σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση.<sup>226</sup> Οι Tommaselli et al. αντίθετα έδειξαν ότι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που έλαβαν ραλοξιφαίνη δεν παρουσίασαν την αύξηση του σωματικού βάρους που εμφάνισαν γυναίκες που δεν έλαβαν καμία αγωγή, αλλά ούτε και αύξηση στα επίπεδα της λεπτίνης.<sup>243</sup>

Στην παρούσα μελέτη η χορήγηση ραλοξιφαίνης οδήγησε σε ελάττωση του δείκτη WHR υποδηλώνοντας πιθανή επίδραση στην κοιλιακή παχυσαρκία των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, χωρίς να μεταβληθούν σε βαθμό στατιστικά σημαντικό άλλες παράμετροι παχυσαρκίας που μελετήθηκαν, όπως το σωματικό βάρος και ο δείκτης μάζας σώματος. Η ανωτέρω επίδραση όμως καταγράφηκε μόνο στην ομάδα wildtype του πολυμορφισμού PAI-1 4G/5G. Στην ομάδα ετεροζυγωτών και ομοζυγωτών αντίθετα, η ευνοϊκή επίδραση της ραλοξιφαίνης στον δείκτη WHR αντισταθμίστηκε από την δυσμενή επίδραση του πολυμορφισμού που πιθανώς διαμεσολαβείται από αυξημένα επίπεδα PAI-1.

3. Η ραλοξιφαίνη συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντική διακύμανση της μέσης μεταβολής των επιπέδων της **γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης** στους 3 γονοτύπους του PAI-1 4G/5G πολυμορφισμού. Συγκεκριμένα, αυξήθηκε και στις 3 υποομάδες, αλλά η αύξηση ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα wildtype σε σχέση με τις υποομάδες των ομοζυγωτών και των ετεροζυγωτών. Σύμφωνα με την μελέτη MORE, η χορήγηση ραλοξιφαίνης δεν μετέβαλε σε βαθμό στατιστικά σημαντικό τα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης.<sup>116</sup> Από την ανασκόπηση ωστόσο της βιβλιογραφίας δεν έχει περιγραφεί επίδραση του υπό μελέτη πολυμορφισμού στα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης. Σε μία μελέτη σε παιδιατρικό πληθυσμό ο συγκεκριμένος πολυμορφισμός δεν συσχετίστηκε με παραμέτρους αντίστασης στην ινσουλίνη, αλλά δεν μελετήθηκε η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη.<sup>242</sup> Μελέτες σε μεγαλύτερους πληθυσμούς πιθανόν να αναδείξουν τον υποκείμενο παθοφυσιολογικό μηχανισμό της ανωτέρω συσχέτισης.

4. Τέλος, στην υποομάδα των γυναικών που έλαβαν ραλοξιφαίνη παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διακύμανση της μεταβολής της **οιστραδιόλης** στους τρεις γονοτύπους για τον PAI-1 4G/5G πολυμορφισμό. Ενώ στην ομάδα wildtype και στους ετεροζυγώτες παρατηρήθηκε αύξηση της οιστραδιόλης, οι γυναίκες που ήταν ομόζυγες για το 4G αλληλίο παρουσίασαν ελάττωση των επιπέδων της.

#### 4.α. Ραλοξιφαίνη και οιστραδιόλη

Η ραλοξιφαίνη συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντική αύξηση των επιπέδων της οιστραδιόλης όταν χορηγήθηκε σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.<sup>233</sup> Οι Johansson et al. κατέγραψαν αύξηση των επιπέδων της οιστραδιόλης κατά 1.3% μετά από χορήγηση ραλοξιφαίνης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με πρωτοπαθή καρκίνο μαστού.<sup>234</sup>

#### 4.β. PAI-1 4G/5G πολυμορφισμός και οιστραδιόλη

Πιθανή επίδραση του PAI-1 4G/5G πολυμορφισμού στα επίπεδα της οιστραδιόλης δεν έχει τεκμηριωθεί μέχρι σήμερα από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. Υπάρχουν δεδομένα ωστόσο που δείχνουν ότι η από του στόματος χορήγηση οιστρογόνων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ελαττώνει τα επίπεδα του PAI-1.<sup>60</sup> Στην παρούσα μελέτη η αύξηση της οιστραδιόλης που παρατηρήθηκε στις δύο από τις τρεις υποομάδες γονοτύπων μπορεί να αποδοθεί στην χορήγηση της ραλοξιφαίνης. Η ελάττωση αντίθετα των επιπέδων της οιστραδιόλης στο γονότυπο 4G/4G υποδηλώνει μία πιθανή αλληλεπίδραση του συγκεκριμένου γονοτύπου με το φάρμακο που δεν εξηγείται με τα μέχρι σήμερα βιβλιογραφικά δεδομένα και χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.



## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η σημαντική συμβολή του μεταβολικού συνδρόμου στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα, αλλά και στην εκδήλωση σακχαρώδη διαβήτη καθιστούν επιτακτική την ανεύρεση τακτικών για την πρόληψη του. Μία από τις πληθυσμιακές ομάδες στις οποίες το μεταβολικό σύνδρομο απαντάται με μεγαλύτερη συχνότητα και αυξάνει σημαντικά την καρδιαγγειακή νοσηρότητα είναι οι γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση.

Για την επίτευξη του ανωτέρω στόχου θεωρείται αναγκαία η στροφή του επιστημονικού ενδιαφέροντος προς την εντόπιση των προδιαθεσικών παραγόντων για την εκδήλωση του συνδρόμου. Πέραν των τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου για την εκδήλωση του, που αφορούν συνήθως την διατροφή και τον τρόπο ζωής των ασθενών, έντονο ενδιαφέρον συγκεντρώνει και η διερεύνηση της γενετικής συνιστώσας του μεταβολικού συνδρόμου. Το ποσοστό κληρονομικότητας της διαταραχής αυτής θεωρείται ότι κυμαίνεται έως 30%. Θεωρείται ότι, εκτός από την κληρονομικότητα που διέπει καθεμία από τις διαταραχές που συναποτελούν το μεταβολικό σύνδρομο, υπάρχουν και γενετικοί παράγοντες που επηρεάζουν το μεταβολικό σύνδρομο καθολικά και ανεξάρτητα, μέσω πολύπλοκων οδών αλληλεπιδράσεων.<sup>40</sup>

Στην παρούσα μελέτη συμπεριλήφθησαν 160 γυναίκες, με μέση ηλικία 51.1 έτη, εντός της πρώτης πενταετίας από την εμμηνόπαυση που παρουσίαζαν ήπια δυσλιπιδαιμία κατά την αρχή της παρακολούθησης. Ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου στις γυναίκες που ολοκλήρωσαν τη μελέτη ήταν 3.33% κατά την αρχή της μελέτης και 6% στο τέλος αυτής. Για την αντιμετώπιση των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων οι συμμετέχουσες έλαβαν για ένα έτος από του στόματος ή διαδερμική ορμονική θεραπεία ή τιβολόνη ή ραλοξιφαίνη, ενώ υπήρχε και control group που δεν έλαβε καμία αγωγή.

Πρωτεύων στόχος της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνηθεί η επίδραση των ανωτέρω σκευασμάτων και των πολυμορφισμών MTHFR C677T και PAI-1 4G/5G στην επίπτωση του μεταβολικού συνδρόμου και των επιμέρους παραμέτρων που το συναποτελούν. Επίσης, μελετήθηκε η επίδραση της ΟΘΥ και των ανωτέρω πολυμορφισμών σε ανθρωπομετρικές, αιματολογικές, μεταβολικές και ορμονολογικές παραμέτρους.

Από την ανάλυση των υποομάδων ανάλογα με την φαρμακευτική αγωγή που εδόθη, σε καμία δεν αναδείχτηκε στατιστικά σημαντική μεταβολή στον επιπολασμό του μεταβολικού συνδρόμου στο τέλος της μελέτης συγκριτικά με την αρχή.

Στην ομάδα control τόσο η συστολική όσο και η διαστολική αρτηριακή πίεση ελαττώθηκαν μετά από ένα έτος παρακολούθησης, αλλά μόνο η ελάττωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης ήταν στατιστικά σημαντική. Ο πολυμορφισμός MTHFR C677T επέδρασε δυσμενώς στα επίπεδα της HDL, ενώ ο πολυμορφισμός PAI-1 4G/5G συσχετίστηκε με μικρότερη μείωση στην περίμετρο μέσης. Οι επιδράσεις αυτές των ανωτέρω πολυμορφισμών έχουν περιγραφεί κατά το παρελθόν.<sup>66,119</sup> Τέλος, το 4G αλληλίο συσχετίστηκε με υψηλότερα επίπεδα ασβεστίου αίματος, εύρημα που δεν έχει περιγραφεί σε προηγούμενη μελέτη.

Στην ομάδα των γυναικών που έλαβαν από του στόματος ΟΘΥ η μόνη παράμετρος του μεταβολικού συνδρόμου στην οποία καταγράφηκε αλληλεπίδραση της ΟΘΥ με τον MTHFR C677T πολυμορφισμό ήταν η γλυκόζη νηστείας. Το παθολογικό T αλληλίο αντιστάθμισε την ευνοϊκή επίδραση της ΟΘΥ στα επίπεδα της γλυκόζης, τα οποία αυξήθηκαν στις γυναίκες που ήταν ομοζυγώτες ή ετεροζυγώτες για το παθολογικό αλληλίο. Από την μελέτη των υπόλοιπων μεταβολικών παραμέτρων η απόκριση της ολικής και LDL χοληστερόλης διέφερε μεταξύ των διαφορετικών γονοτύπων για τον MTHFR C677T πολυμορφισμό. Η παρουσία του T αλληλίου φάνηκε να αντισταθμίζει την ευνοϊκή επίδραση της ΟΘΥ στις ανωτέρω λιπιδαιμικές παραμέτρους.

Η αλληλεπίδραση της ΟΘΥ με τον ανωτέρω πολυμορφισμό δεν διαμεσολαβείται από τα υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης με τα οποία συνδέεται συνήθως αυτός ο πολυμορφισμός, καθώς στην παρούσα μελέτη τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης δεν διέφεραν σε βαθμό στατιστικά σημαντικό στους τρεις γονοτύπους. Πιθανός υποκείμενος μηχανισμός είναι N-ομοκυστεΐνοποίηση των πρωτεϊνών, διαδικασία που επάγεται από την θειολακτόνη της ομοκυστεΐνης, η παραγωγή της οποίας αυξάνεται παρουσία πολυμορφισμών του ενζύμου MTHFR.<sup>142</sup> Επιπλέον, η N-ομοκυστεΐνοποίηση μπορεί να προσβάλλει και το ένζυμο DDAH που μεταβολίζει την ADMA. Αποτέλεσμα είναι η αύξηση των επιπέδων της ADMA που συσχετίζεται με την εκδήλωση νόσων, όπως είναι η δυσλιπιδαιμία και ο σακχαρώδης διαβήτης.<sup>145,146,149,150</sup> Από τις ορμονολογικές παραμέτρους που μελετήθηκαν, παρατηρήθηκε τροποποίηση της επίδρασης της ΟΘΥ επί της ελεύθερης θυροξίνης παρουσία του T αλληλίου.

Από την μελέτη της επίδρασης του πολυμορφισμού PAI-1 4G/5G στις παραμέτρους του μεταβολικού συνδρόμου φάνηκε ότι το 4G αλληλίο τροποποίησε δυσμενώς την απόκριση της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ) στην από του στόματος ΟΘΥ. Η ομοζυγωτία για το αλληλίο 4G οδήγησε σε αύξηση της ΣΑΠ μετά από ένα έτος ΟΘΥ σε αντίθεση με τους άλλους γονοτύπους στους οποίους η ΟΘΥ έδρασε ευνοϊκά στα επίπεδα της ΣΑΠ. Η συσχέτιση του παθολογικού αλληλίου με την αρτηριακή υπέρταση πιθανώς διαμεσολαβείται από αυξημένα επίπεδα μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης λόγω αλληλεπίδρασης του πολυμορφισμού αυτού με πολυμορφισμό στο μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης.<sup>171</sup> Η ευνοϊκή επίδραση της ΟΘΥ στην ΣΑΠ αναδείχτηκε μόνο παρουσία του 5G αλληλίου, ενώ η ομοζυγωτία για το 4G αλληλίο αντιστάθμισε την επίδραση αυτή και οδήγησε σε αύξηση των επιπέδων της ΣΑΠ.

Από την μελέτη των λοιπών παραμέτρων φάνηκε ότι ο πολυμορφισμός αυτός ανέστειλε την ευνοϊκή επίδραση της ΟΘΥ στα επίπεδα της ινσουλίνης σε γυναίκες που έλαβαν από του στόματος ΟΘΥ, καθώς η ομοζυγωτία για το 4G αλληλίο συσχετίστηκε με αύξηση των επιπέδων της ινσουλίνης σε αντίθεση με τους υπόλοιπους πολυμορφισμούς στους οποίους παρατηρήθηκε ελάττωση. Η ανωτέρω δράση πιθανώς διαμεσολαβείται από αυξημένα επίπεδα PAI-1 που δεν δύνανται να ελαττωθούν από την ΟΘΥ λόγω της παρουσίας του παθολογικού αλληλίου 4G.  
66,68,75,179,181

Επιπλέον, ο γονότυπος 4G/4G οδήγησε σε εντονότερη αύξηση της λιποπρωτεΐνης (α) [Lp(a)] σε σύγκριση με τους άλλους γονοτύπους μετά από ένα έτος ΟΘΥ, εύρημα που έρχεται σε αντιπαράθεση με τα ευρήματα προηγούμενων μελετών αναφορικά με την απόκριση της Lp(a) στην ΟΘΥ, αλλά και την συσχέτιση των επιπέδων της με τον πολυμορφισμό PAI-1 4G/5G.<sup>52,103,174,175</sup>

Από τις ορμονολογικές παραμέτρους, το 4G αλληλίο επηρέασε και την απόκριση της δεϋδροεπιανδροστερόνης (DHEAS) στη χορήγηση ΟΘΥ, καθώς ελάττωσε τα επίπεδα της σε αντίθεση με την ομάδα wildtype στην οποία παρατηρήθηκε αύξηση. Από τη μελέτη των παραγόντων πηκτικότητας το αλληλίο 4G τροποποίησε ευνοϊκά την απόκριση της πρωτεΐνης C στην ΟΘΥ. Στην ομάδα wildtype η από του στόματος ΟΘΥ οδήγησε σε μείωση των επιπέδων της πρωτεΐνης C σε αντίθεση με το αλληλίο 4G του οποίου η παρουσία συσχετίστηκε με αύξηση των επιπέδων της. Λόγω των αυξημένων επιπέδων PAI-1 που απαντώνται στον παθολογικό γονότυπο και δεδομένου ότι ο PAI-1 δρα ανασταλτικά στην πρωτεΐνη C είναι πιθανό τα

αυξημένα επίπεδα της πρωτεΐνης C να εξηγούνται από αντιρροπιστικά αυξημένη παραγωγή αυτής προκειμένου τα επίπεδα της δραστικής της μορφής και ο λόγος APC/PC (activated protein C/total protein C) να διατηρούνται εντός φυσιολογικών ορίων.

Στην υποομάδα των γυναικών που έλαβαν διαδερμική ορμονική θεραπεία υποκατάστασης ο MTHFR C677T πολυμορφισμός και η διαδερμική ΟΘΥ δεν παρουσίασαν αλληλεπίδραση αναφορικά με τις μεταβολές των παραμέτρων που εξετάστηκαν.

Ο PAI 4G/5G πολυμορφισμός αντίθετα παρουσίασε αλληλεπίδραση με την διαδερμική ΟΘΥ σε παραμέτρους του μεταβολικού συνδρόμου. Η παρουσία του 4G αλληλίου επέδρασε ευνοϊκά στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων μετά από ένα έτος διαδερμικής ΟΘΥ σε σύγκριση με τον γονότυπο wildtype. Το εύρημα αυτό έρχεται σε αντίθεση με παλαιότερες μελέτες<sup>62,199</sup>, αλλά συνάδει και με τα αποτελέσματα μελέτης σε Ιαπωνικό πληθυσμό.<sup>201</sup> Η επίδραση της διαδερμικής ΟΘΥ στα τριγλυκερίδια, όπως φαίνεται από μελέτες, είναι μάλλον μηδαμινή ή ήπια ευνοϊκή. Βέβαια, στην μελέτη PEPI η εν λόγω θεραπεία οδήγησε σε αύξηση των τριγλυκεριδίων. Περαιτέρω έρευνα απαιτείται προκειμένου να διαλευκανθεί ο υποκείμενος μηχανισμός της ευνοϊκής επίδρασης του 4G αλληλίου στα τριγλυκερίδια σε ασθενείς που λαμβάνουν διαδερμική ΟΘΥ.

Το αλληλίο 4G παρουσίασε επίσης ευνοϊκή επίδραση στα επίπεδα της HDL συγκριτικά με το 5G αλληλίο. Η πλειοψηφία των μελετών υποδηλώνουν ότι η διαδερμική ΟΘΥ έχει ευνοϊκή επίδραση στην HDL χοληστερόλη.<sup>130,205,206</sup> Το 4G αλληλίο φαίνεται να δρα ευνοϊκότερα στα επίπεδα της HDL σε σύγκριση με το 5G αλληλίο.<sup>201</sup> Στην παρούσα μελέτη λοιπόν, η ομοζυγωτία για το 4G αλληλίο έδρασε συνεργικά με την διαδερμική ΟΘΥ βελτιώνοντας τα επίπεδα της HDL. Αντίθετα, παρουσία του 5G αλληλίου φαίνεται να αντιρροπείται η ευνοϊκή επίδραση της εν λόγω θεραπείας στην συγκεκριμένη παράμετρο.

Από τις λοιπές παραμέτρους, η απολιποπρωτεΐνη Β (ApoB) παρουσίασε μεγαλύτερη αύξηση παρουσία του 4G αλληλίου σε σύγκριση με την ομάδα wildtype. Η διαδερμική ΟΘΥ θεωρείται ότι ελαττώνει τα επίπεδα της ApoB,<sup>211 212,213</sup> αλλά δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση του πολυμορφισμού PAI-1 4G/5G.

Στην υποομάδα των γυναικών που έλαβαν τιβολόνη, παρόλο που ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου δεν μεταβλήθηκε στο τέλος της μελέτης, παρατηρήθηκε ελάττωση σε

βαθμό στατιστικά σημαντικό στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων, αλλά και της HDL χοληστερόλης, ευρήματα που έχουν περιγραφεί στην βιβλιογραφία κατά το παρελθόν.

Ο πολυμορφισμός MTHFR C677T δεν παρουσίασε αλληλεπίδραση με την τιβολόνη στη μεταβολή των παραμέτρων του μεταβολικού συνδρόμου στον συγκεκριμένο υποπληθυσμό. Από τις υπόλοιπες παραμέτρους που μελετήθηκαν, η παρουσία του T αλληλίου συσχετίστηκε με μικρότερη μείωση των επιπέδων του ασβεστίου σε σύγκριση με την ομάδα wildtype. Επίσης, το ολικό κλάσμα της αλκαλικής φωσφατάσης αυξήθηκε με την χορήγηση τιβολόνης στην ομάδα wildtype και μειώθηκε παρουσία του παθολογικού αλληλίου, ενώ το οστικό κλάσμα της αλκαλικής φωσφατάσης παρουσίασε εντονότερη αύξηση στην ομάδα wildtype σε σύγκριση με την ομάδα ετεροζυγωτών-ομοζυγωτών. Δεν υπάρχουν δεδομένα αναφορικά με την τυχόν επίδραση του πολυμορφισμού MTHFR C677T στα επίπεδα του ασβεστίου και των κλασμάτων της αλκαλικής φωσφατάσης. Η τιβολόνη δε, φαίνεται να ελαττώνει το ολικό κλάσμα της αλκαλικής φωσφατάσης και να προκαλεί μια διφασική απάντηση στο οστικό κλάσμα της με αρχική αύξηση και ακόλουθη μείωση των τιμών της.<sup>211,214</sup>

Τέλος, η TSH αυξήθηκε μετά από χορήγηση τιβολόνης στην ομάδα wildtype συγκριτικά με την ομάδα των ομοζυγωτών για το παθολογικό αλληλίο στην οποία παρουσιάστηκε μείωση της TSH. Δεν υπάρχουν δεδομένα αναφορικά με την επίδραση της τιβολόνης στα επίπεδα της TSH ορού, παραμόνο σε ιστό μήτρας πειραματοζώων, όπου η τιβολόνη αύξησε τα επίπεδα της TSH.<sup>217</sup> Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δεν βρέθηκαν επίσης στοιχεία για την επίδραση του εν λόγω πολυμορφισμού στην TSH.

Ο πολυμορφισμός PAI-1 4G/5G παρουσίασε αλληλεπίδραση με την τιβολόνη σε παραμέτρους του μεταβολικού συνδρόμου. Η διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) αυξήθηκε και στους τρεις γονοτύπους, αλλά η αύξηση ήταν σημαντικότερη στην ομάδα wildtype σε σύγκριση με την ομάδα ετεροζυγωτών-ομοζυγωτών. Από τα μέχρι σήμερα δεδομένα φαίνεται ότι η τιβολόνη έχει ουδέτερη ή ευνοϊκή επίδραση στην αρτηριακή πίεση. Σε ό,τι αφορά τον PAI-1 4G/5G πολυμορφισμό υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα αναφορικά με την επίδραση του στην αρτηριακή πίεση.<sup>63,237</sup> Στην παρούσα μελέτη η μέση μεταβολή της ΣΑΠ δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική διακύμανση στους τρεις γονοτύπους. Αναφορικά με την ΔΑΠ, ο wildtype γονότυπος φάνηκε να επιτείνει την αύξηση της επί χορήγησης τιβολόνης, ενώ το αλληλίο 4G έδρασε ευνοϊκότερα.

Το 4G αλληλίο διαφοροποίησε επίσης την επίδραση της τιβολόνης στα επίπεδα της HDL χοληστερόλης. Είναι γνωστό ότι η HDL χοληστερόλη ελαττώνεται κατά την χορήγηση τιβολόνης έως και 30%.<sup>93,101,104</sup> Οι τρεις γονοτυποι ωστόσο παρουσίασαν διαφορετικού βαθμού ελάττωση των επιπέδων της HDL, με εντονότερη μείωση να καταγράφεται στον γονότυπο 4G/4G. Η παρουσία του 4G αλληλίου έχει συσχετιστεί με χαμηλότερα επίπεδα HDL σε σύγκριση με το 5G αλληλίο.<sup>220</sup> Φαίνεται λοιπόν, ότι το 4G αλληλίο δρα συνεργικά με την τιβολόνη όσον αφορά την δυσμενή τους επίδραση στην HDL χοληστερόλη. Αντίστοιχα με την HDL και η απολιποπρωτεΐνη Α (ApoA) παρουσίασε εντονότερη μείωση παρουσία του 4G αλληλίου και ιδιαίτερα στην ομόζυγή του μορφή στην ομάδα που έλαβε τιβολόνη. Η τιβολόνη ελαττώνει τα επίπεδα της ApoA.<sup>103</sup> Ωστόσο, δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση του πολυμορφισμού PAI-1 4G/5G στην απολιποπρωτεΐνη Α. Το γεγονός ότι το αλληλίο 4G συσχετίζεται με χαμηλότερα επίπεδα HDL σε συνδυασμό με την κοινή μεταβολική οδό παραγωγής της ApoA και της HDL μπορούν να οδηγήσουν στην υπόθεση ότι το 4G αλληλίο και η τιβολόνη δρουν συνεργικά και στην ελάττωση των επιπέδων της ApoA.<sup>220</sup>

Από τις υπόλοιπες παραμέτρους, η ομοζυγωτία για το 4G αλληλίο οδήγησε σε αυξημένα επίπεδα ασβεστίου σε αντίθεση με τους γονότυπους wildtype και τους ετεροζυγώτες στους οποίους παρατηρήθηκε μείωση. Η τιβολόνη δεν φαίνεται να επιδρά σημαντικά στα επίπεδα του ασβεστίου,<sup>211</sup> ενώ δεν υπάρχουν δεδομένα αναφορικά με την τυχόν επίδραση του πολυμορφισμού στα επίπεδα του ασβεστίου.<sup>215</sup> Στην υποομάδα των γυναικών που δεν έλαβαν καμία θεραπεία (control group) ο πολυμορφισμός αυτός επίσης επηρέασε τα επίπεδα ασβεστίου αλλά με αντίστροφο τρόπο, δηλαδή ο γονότυπος 5G/5G συσχετίστηκε με αυξημένα επίπεδα ασβεστίου αίματος σε αντίθεση με την ομοζυγωτία για το 4G αλληλίο που οδήγησε σε μείωση των επιπέδων του. Η διαφορετική αυτή απόκριση φαίνεται ότι επηρεάζεται από την χορήγηση τιβολόνης και ο υποκείμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

Το 4G αλληλίο συσχετίστηκε ακόμη και με μεγαλύτερη μείωση της αλκαλικής φωσφατάσης σε σύγκριση με το 5G αλληλίο. Η μείωση της αλκαλικής φωσφατάσης κατά την χορήγηση τιβολόνης έχει περιγραφεί στο παρελθόν,<sup>211</sup> αλλά όπως προαναφέρθηκε δεν έχει περιγραφεί συσχέτιση του πολυμορφισμού PAI-1 4G/5G με την αλκαλική φωσφατάση.

Από τις ορμονολογικές παραμέτρους, ο πολυμορφισμός PAI-1 4G/5G παρουσίασε αλληλεπίδραση με την τιβολόνη στα επίπεδα της προλακτίνης, η οποία αυξήθηκε σε όλους τους γονοτύπους, αλλά η αύξηση ήταν σημαντικότερη στην ομάδα με τον 5G/5G γονότυπο. Η

τιβολόνη έχει βρεθεί ότι αυξάνει την παραγωγή προλακτίνης από τα στρωματικά κύτταρα του ενδομητρίου *in vitro*,<sup>222,223</sup> χωρίς να υπάρχουν όμως δεδομένα για την επίδραση της στην προλακτίνη ορού. Η επίδραση του PAI-1 4G/5G πολυμορφισμού στα επίπεδα της προλακτίνης δεν έχει διερευνηθεί.

Στην υποομάδα των γυναικών που έλαβαν ραλοξιφαίνη δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μεταβολή του επιπολασμού του μεταβολικού συνδρόμου στο τέλος της μελέτης συγκριτικά με την αρχή, ούτε ανευρέθησαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές των μέσων τιμών των επιμέρους παραμέτρων του μεταβολικού συνδρόμου.

Ο πολυμορφισμός MTHFR C677T επηρέασε την μεταβολή των επιπέδων της ινσουλίνης, η οποία αυξήθηκε παρουσία του παθολογικού αλληλίου και ελαττώθηκε στην ομάδα *wildtype*. Η ραλοξιφαίνη δεν φαίνεται να επιδρά σημαντικά στα επίπεδα της ινσουλίνης αίματος,<sup>116,227</sup> ενώ αντικρουόμενα είναι τα αποτελέσματα μελετών για την επίδραση του ανωτέρω πολυμορφισμού στην εκδήλωση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.<sup>54,161-164</sup> Η αύξηση των επιπέδων της ινσουλίνης μετά την χορήγηση ραλοξιφαίνης στις υποομάδες που είχαν το T αλληλίο διαμεσολαβείται πιθανότατα από κάποια επίδραση του υπό μελέτη πολυμορφισμού στην θειολακτόνη της ομοκυστεΐνης και στην ADMA. Η θειολακτόνη της ομοκυστεΐνης εμποδίζει την μετάδοση του ενδοκυττάριου σήματος της ινσουλίνης στα ηπατικά κύτταρα με αποτέλεσμα την υπερέκφραση των υποδοχέων της ινσουλίνης και την αντίσταση στην ινσουλίνη, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης.<sup>147</sup> Επίσης, τα αυξημένα επίπεδα ADMA που ευνοούν την εμφάνιση νόσων, όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης,<sup>146,148-150</sup> δεν ελαττώνονται από την επίδραση της ραλοξιφαίνης όπως συμβαίνει με την ΟΘΥ.<sup>156</sup>

Η απολιποπρωτεΐνη Β (ApoB) αυξήθηκε με την χορήγηση της ραλοξιφαίνης, αλλά η αύξηση ήταν εντονότερη παρουσία του παθολογικού T αλληλίου. Η ραλοξιφαίνη φαίνεται μάλλον να μειώνει τα επίπεδα της ApoB,<sup>230</sup> ενώ ο πολυμορφισμός MTHFR C677T έχει συσχετιστεί με υψηλά επίπεδα ApoB.<sup>122</sup> Στην παρούσα μελέτη η επίδραση της ραλοξιφαίνης στην ApoB είναι αντίθετη με τα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών. Στον TT γονότυπο έδρασε συνεργικά με το παθολογικό αλληλίο για την περαιτέρω αύξηση των επιπέδων της ApoB.

Από τις ορμονολογικές παραμέτρους, το T αλληλίο επηρέασε την απόκριση της φυλοδεσμευτικής σφαιρίνης SHBG στην χορήγηση ραλοξιφαίνης. Η SHBG αυξήθηκε και στους

3 γονοτύπους, αλλά η αύξηση ήταν ασθενέστερη στον γονότυπο TT. Η ραλοξιφαίνη αυξάνει ή έχει ουδέτερη δράση στην SHBG,<sup>225,234</sup> αλλά το T αλληλίο του πολυμορφισμού MTHFR C677T έχει συσχετιστεί με ελαττωμένα επίπεδα SHBG.<sup>160</sup> Στην παρούσα μελέτη η SHBG αυξήθηκε και στους τρεις γονοτύπους αντικατοπτρίζοντας την αναμενόμενη επίδραση της ραλοξιφαίνης, η οποία αντισταθμίστηκε μερικώς από τη δράση του T αλληλίου στην ομάδα με τον γονότυπο TT.

Επιπλέον, το T αλληλίο συσχετίστηκε με αύξηση του κλάσματος των ελεύθερων ανδρογόνων FAI. Καθώς η ραλοξιφαίνη δεν φαίνεται να επηρεάζει τα επίπεδα του FAI,<sup>225</sup> το εύρημα αυτό συνάδει με τα αποτελέσματα των Lambrinoudaki et al για την επίδραση του πολυμορφισμού στον FAI.<sup>160</sup>

Τέλος, το ολικό κλάσμα της αλκαλικής φωσφατάσης αυξήθηκε περισσότερο στην ομάδα wildtype και στην ομάδα ετεροζυγωτών σε σύγκριση με τους ομοζυγώτες. Δεν υπάρχουν δεδομένα αναφορικά με την τυχόν επίδραση του πολυμορφισμού MTHFR C677T ή της ραλοξιφαίνης στα επίπεδα της αλκαλικής φωσφατάσης.

Ο πολυμορφισμός PAI-1 4G/5G παρουσίασε αλληλεπίδραση με την ραλοξιφαίνη αναφορικά με την μεταβολή της διαστολικής αρτηριακής πίεσης (ΔΑΠ). Στην ομάδα wildtype η ΔΑΠ αυξήθηκε σε αντίθεση με την ομάδα ετεροζυγωτών-ομοζυγωτών στην οποία μειώθηκε. Μέχρι τώρα όμως το παθολογικό αλληλίο 4G έχει συσχετιστεί με αρτηριακή υπέρταση,<sup>237</sup> ενώ η ραλοξιφαίνη έχει ουδέτερη ή ευνοϊκή επίδραση στην αρτηριακή πίεση.<sup>101,238-240</sup> Η ελάττωση της ΔΑΠ στην ομάδα των ετεροζυγωτών και ομοζυγωτών μπορεί να αποδοθεί στην δράση της ραλοξιφαίνης που επάγεται από ενδοθήλιο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή.<sup>239</sup> Ωστόσο, η διαφορετική απόκριση της ΔΑΠ στους τρεις διαφορετικούς γονοτύπους μετά από τη χορήγηση ραλοξιφαίνης χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

Επιπλέον, η μεταβολή του λόγου περίμετρος μέσης προς περίμετρο ισχίου (WHR) τροποποιήθηκε δυσμενώς από την παρουσία του 4G αλληλίου, καθώς ενώ η ομάδα wildtype παρουσίασε ελάττωση του λόγου αυτού, οι ομοζυγώτες και οι ετεροζυγώτες για το παθολογικό αλληλίο παρουσίασαν αύξηση. Η κοιλιακή παχυσαρκία έχει συσχετιστεί με αυξημένα επίπεδα, αλλά και δραστηριότητα του PAI-1. Η παρουσία του 4G αλληλίου συσχετίζεται με αυξημένα επίπεδα PAI-1 και ο πολυμορφισμός του PAI-1 4G/5G μπορεί να ενοχοποιηθεί για παχυσαρκία.<sup>176</sup> Η ραλοξιφαίνη φαίνεται ότι προστατεύει από την αύξηση του σωματικού βάρους μετεμμηνοπαυσιακά.<sup>243</sup> Στην παρούσα μελέτη η χορήγηση ραλοξιφαίνης οδήγησε σε ελάττωση



του δείκτη WHR μόνο στην ομάδα wildtype του πολυμορφισμού PAI-1 4G/5G. Στην ομάδα ετεροζυγωτών και ομοζυγωτών αντίθετα, η ευνοϊκή επίδραση της ραλοξιφαίνης στον δείκτη WHR αντισταθμίστηκε από την δυσμενή επίδραση του πολυμορφισμού που πιθανώς διαμεσολαβείται από αυξημένα επίπεδα PAI-1.

Τέλος, από τις ορμονολογικές παραμέτρους, η οιστραδιόλη αυξήθηκε στην ομάδα wildtype και στους ετεροζυγώτες, ενώ μειώθηκε στην ομάδα ομοζυγωτών για το παθολογικό αλληλίο μετά από χορήγηση ραλοξιφαίνης. Η ραλοξιφαίνη οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων της οιστραδιόλης,<sup>233,234</sup> αλλά ο PAI-1 4G/5G πολυμορφισμός δεν είναι γνωστό αν επιδρά στα επίπεδα αυτά. Η αύξηση της οιστραδιόλης που παρατηρήθηκε στις δύο από τις τρεις υποομάδες γονοτύπων μπορεί να αποδοθεί στην χορήγηση της ραλοξιφαίνης. Η ελάττωση αντίθετα των επιπέδων της οιστραδιόλης στο γονότυπο 4G/4G υποδηλώνει μία πιθανή αλληλεπίδραση του συγκεκριμένου γονοτύπου με το φάρμακο.

## **ΙΣΧΥΣ ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

Η παρούσα μελέτη ανέδειξε για πρώτη φορά την επίδραση των πολυμορφισμών MTHFR C677T και PAI-1 4G/5G στις παραμέτρους του μεταβολικού συνδρόμου σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση που λαμβάνουν διάφορες μορφές ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης. Δευτερογενώς, μελετήθηκαν οι ανωτέρω αλληλεπιδράσεις και σε αιματολογικούς, βιοχημικούς και ορμονολογικούς παράγοντες των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, καθώς και σε ανθρωπομετρικές παραμέτρους. Ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου δεν φάνηκε να μεταβάλλεται από τα σκευάσματα ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης που μελετήθηκαν. Εξάιρεση αποτελεί η τιβολόνη, η χορήγηση της οποίας μετέβαλε επιμέρους παράγοντες του μεταβολικού συνδρόμου χωρίς όμως να επηρεάσει τελικά τον επιπολασμό του ως σύνδρομο στο τέλος της μελέτης. Οι αλληλεπιδράσεις που αναδείχτηκαν από την παρούσα μελέτη εμπλουτίζουν την παρούσα γνώση αναφορικά με την εξατομικευμένη απόκριση που

παρουσιάζουν οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες στις διάφορες μορφές ΟΘΥ. Επιπλέον, συζητώνται πιθανοί υποκείμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που συνεισφέρουν στην διαλεύκανση της γενικότερης παθογένειας των παραγόντων που συναποτελούν το μεταβολικό σύνδρομο. Τέλος, η προσέγγιση της γενετικής συνιστώσας των διαταραχών του μεταβολικού συνδρόμου, που επιχειρήθηκε με την μελέτη των ανωτέρω πολυμορφισμών, συμβάλλει στην διαμόρφωση εξατομικευμένης αντιμετώπισης των πολύπλοκων προβλημάτων υγείας που αντιμετωπίζει η μέση μετεμμηνοπαυσιακή γυναίκα με απώτερο στόχο την πρόληψη της κυριότερης αιτίας θνησιμότητας που είναι τα καρδιαγγειακά νοσήματα.

Στους περιορισμούς της μελέτης εντάσσεται αρχικά η έλλειψη προσδιορισμού παραμέτρων που θεωρείται ότι συμβάλλουν στην παθοφυσιολογική εξήγηση των συσχετίσεων που αναδείχτηκαν. Έτσι, στην παρούσα μελέτη δεν προσδιορίστηκαν τα επίπεδα του PAI-1, της θειολακτόνης της ομοκυστεΐνης και της ασύμμετρης διμεθυλαργινίνης. Επιπλέον, σε ορισμένες περιπτώσεις υπήρχαν ελλειπή στοιχεία στην καταγραφή των παραμέτρων του μεταβολικού συνδρόμου κατά την αρχή και το πέρας της μελέτης με αποτέλεσμα να μην είναι εφικτή σε όλες τις υποομάδες η ανάδειξη της επίπτωσης του μεταβολικού συνδρόμου στο σύνολο των ατόμων της υποομάδας. Τέλος, κατά τον διαχωρισμό των συμμετεχόντων σε υποομάδες βάσει γονοτύπου των πολυμορφισμών που μελετήθηκαν, προέκυπταν υποομάδες με πολύ μικρό αριθμό ατόμων λόγω σπανιότητας του εν λόγω γονοτύπου με αποτέλεσμα να μην είναι δυνατή η στατιστική ανάλυση της διακύμανσης των παραμέτρων σε αυτήν την υποομάδα. Είναι πιθανό λοιπόν σε αυτούς τους γονοτύπους να μην αναδείχτηκαν συσχετίσεις που πιθανόν να αποκαλύπτονταν με μεγαλύτερο αριθμό ατόμων.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Chiu TY, Chen CY, Chen SY, Soon CC, Chen JW. Indicators associated with coronary atherosclerosis in metabolic syndrome. *Clin Chim Acta* 2012;413:226-31.
2. Karakurt O, Oztekin S, Yazıhan N, Akdemir R. Impaired right ventricular functions in metabolic syndrome patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2011;39:549-56.
3. Yazici HU, Poyraz F, Turfan M, et al. The prevalence of the metabolic syndrome and its impact on the left ventricular systolic function in the patients with non-diabetic first ST elevation myocardial infarction. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012;16:90-5.
4. Li CI, Kardias SL, Liu CS, et al. Metabolic syndrome is associated with change in subclinical arterial stiffness: a community-based Taichung community health study. *BMC Public Health* 2011;11:808.
5. Eshtiaghi R, Esteghamati A, Nakhjavani M. Menopause is an independent predictor of metabolic syndrome in Iranian women. *Maturitas* 2010;65:262-6.
6. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-5.
7. Angeloni E, Melina G, Benedetto U, et al. Metabolic syndrome affects midterm outcome after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2012;93:537-44.
8. Blaha MJ, Bansal S, Rouf R, Golden SH, Blumenthal RS, DeFilippis AP. A Practical “ABCDE” Approach to the Metabolic Syndrome. *Mayo Clin Proc* 2008;83:932-43.
9. Guo S. Decoding insulin resistance and metabolic syndrome for promising therapeutic intervention. *J Endocrinol* 2014;220 E1-3.
10. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs J. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005;112:3066-72.
11. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:2709-16.
12. Trevisan M, Liu J, Bahsas FB, Menotti A. Syndrome X and mortality: a population-based study. *Am J Epidemiol* 1998;148:958-66.
13. Rosato V, Bosetti C, Talamini R, et al. Metabolic syndrome and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *Ann Oncol* 2011;22:2687-92.
14. Rosato V, Zucchetto A, Bosetti C, et al. Metabolic syndrome and endometrial cancer risk. *Ann Oncol* 2011;22:884-9.
15. Tam CH, Lam VK, So WY, Ma RC, Chan JC, Ng MC. Genome-wide linkage scan for factors of metabolic syndrome in a Chinese population. *BMC Genet* 2010;11:14.
16. Sookoian S, Pirola CJ. Metabolic Syndrome: From the Genetics to the Pathophysiology. *Curr Hypertens Rep* 2011;13:149-57.
17. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.

18. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-52.
19. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-62.
20. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-53.
21. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R. Impact of different definitions of the metabolic syndrome on the prevalence of organ damage, cardiometabolic risk and cardiovascular events. *J Hypertens* 2010;28:999-1006.
22. Athyros VG, Ganotakis ES, Elisaf MS, et al. Prevalence of vascular disease in metabolic syndrome using three proposed definitions. *Int J Cardiol* 2007 117:204-10.
23. Yamada Y, Kato K, Hibino T, et al. Prediction of genetic risk for metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2007;191:98-304.
24. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356-9.
25. Athyros VG, Bouloukos VI, Pehlivanidis AN, et al. The prevalence of the metabolic syndrome in Greece: The MetS-Greece Multicentre Study for the MetS-Greece Collaborative Group. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2005;7:397-405.
26. Heidari R, Sadeghi M, Talaei M, Rabiei K, Mohammadifard N, Sarrafzadegan N. Metabolic syndrome in menopausal transition: Isfahan Healthy Heart Program, a population based study. *Diabetol Metab Syndr* 2010;2:59.
27. Grundy SM, Brewer HB, Jr., Cleeman JI, et al. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:e13-8.
28. Lin JW, Caffrey JL, Chang MH, Lin YS. Sex, menopause, metabolic syndrome, and all-cause and cause-specific mortality--cohort analysis from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4258-67.
29. Hunt KJ, Williams K, Hazuda HP, Stern MP, Haffner SM. The metabolic syndrome and the impact of diabetes on coronary heart disease mortality in women and men: the San Antonio Heart Study. *Ann Epidemiol* 2007;17:870-7.
30. Spencer CP, Godsland IF, Stevenson JC. Is there a menopausal metabolic syndrome? *Gynecol Endocrinol* 1997;11:341-55.
31. Chedraui P, Escobar GS, Ramírez C, et al. Nitric oxide and pro-inflammatory cytokine serum levels in postmenopausal women with the metabolic syndrome. *Gynecol Endocrinol*[Epub ahead of print] 2012.
32. Cho GJ, Shin JH, Yi KW, et al. Serum ferritin levels are associated with metabolic syndrome in postmenopausal women but not in premenopausal women. *Menopause* 2011;18:1120-4.
33. Gaillard T, Schuster D, Osei K. Differential impact of serum glucose, triglycerides, and high-density lipoprotein cholesterol on cardiovascular risk factor burden in nondiabetic, obese African American women: implications for the prevalence of metabolic syndrome. *Metabolism* 2010;59:1115-23.
34. Groop L. Genetics of the metabolic syndrome. *Br J Nutr* 2000;83:39-48.

35. Edwards KL, Wan JY, Hutter CM, Fong PY, Santorico SA. Multivariate Linkage Scan for Metabolic Syndrome Traits in Families With Type 2 Diabetes. *Obesity (Silver Spring)* 2011;19:1235-43.
36. Kim SM, Kim SH, Lee JR, et al. The effects of hormone therapy on metabolic risk factors in postmenopausal Korean women. *Climacteric* 2011;14:66-74.
37. Povel CM, Boer JM, Feskens EJ. Shared genetic variance between the features of the metabolic syndrome: heritability studies. *Mol Genet Metab* 2011;104:666-9.
38. Goulart AC, Rexrode KM, Cheng S, et al. Association of genetic variants with the metabolic syndrome in 20,806 white women: The Women's Health Genome Study. *Am Heart J* 2009;158:257-62.
39. Carlson B. SNPs - A Shortcut to Personalized Medicine. Medical applications are where the market's growth is expected. *Genetic Engineering & Biotechnology News (Mary Ann Liebert, Inc)* 2008;28.
40. Pollex RL, Ban MR, Young TK, et al. Association between the -455T>C promoter polymorphism of the APOC3 gene and the metabolic syndrome in a multi-ethnic sample. *BMC Med Genet* 2007;8:80.
41. Povel CM, Boer JM, Reiling E, Feskens EJ. Genetic variants and the metabolic syndrome: a systematic review. *Obes Rev* 2011;12:952-67.
42. McQueen MB, Bertram L, Rimm EB, Blacker D, Santangelo SL. A QTL genome scan of the metabolic syndrome and its component traits. *BMC Genet* 2003;4:S96.
43. Kraja AT, Vaidya D, Pankow JS, et al. A bivariate genome-wide approach to metabolic syndrome: STAMPEED consortium. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2011;60:1329-39.
44. Armitage JM, Bowman L, Clarke RJ, et al. Effects of homocysteine-lowering with folic acid plus vitamin B12 vs placebo on mortality and major morbidity in myocardial infarction survivors: a randomized trial. Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group. *JAMA* 2010;303:2486-94.
45. Meigs JB, Dupuis J, Liu C, et al. PAI-1 Gene 4G/5G polymorphism and risk of type 2 diabetes in a population-based sample. *Obesity (Silver Spring)* 2006 14:753-8.
46. Chen AR, Zhang HG, Wang ZP. C-reactive protein, vitamin B12 and C677T polymorphism of N-5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene are related to insulin resistance and risk factors for metabolic syndrome in Chinese population. *Clin Invest Med* 2010;33:290-7.
47. Ueland PM, Hustad S, Schneede J, Refsum H, Vollset SE. Biological and clinical implications of the MTHFR C677T polymorphism. *Trends Pharmacol Sci* 2001; 22:195-201.
48. Yamada K, Chen Z, Rozen R, Matthews RG. Effects of common polymorphisms on the properties of recombinant human methylenetetrahydrofolate reductase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:14853-8.
49. Pitsavos C, Panagiotakos D, Trichopoulos A, et al. Interaction between Mediterranean diet and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation on oxidized low density lipoprotein concentrations: the ATTICA study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006;16:91-9.
50. Kang SS, Zhou J, Wong PW, Kowalisyn J, Strokosch G. Intermediate homocysteinemia: a thermolabile variant of methylenetetrahydrofolate reductase. *Am J Hum Genet* 1988;43 414-21.

51. Ou T, Yamakawa-Kobayashi K, Arinami T, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase and apolipoprotein E polymorphisms are independent risk factors for coronary heart disease in Japanese: a case-control study. *Atherosclerosis* 1998;137:23-8.
52. Rallidis LS, Gialeraki A, Merkouri E, et al. Reduced carriership of 4G allele of plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism in very young survivors of myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis* 2010;29:497-502.
53. Khandanpour N, Willis G, Meyer FJ, et al. Peripheral arterial disease and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T mutations: A case-control study and meta-analysis. *J Vasc Surg* 2009;49:711-8.
54. Lunegova OS, Kerimkulova AS, Turdakmatov NB, et al. Association of C677T gene polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase with insulin resistance among Kirghizes. *Kardiologiia* 2011;51:58-62.
55. Godsland IF, Rosankiewicz JR, Proudler AJ, Johnston DG. Plasma total homocysteine concentrations are unrelated to insulin sensitivity and components of the metabolic syndrome in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:719-23.
56. Björck J, Hellgren M, Rastam L, Lindblad U. Associations between serum insulin and homocysteine in a Swedish population—a potential link between the metabolic syndrome and hyperhomocysteinemia: the Skarabog Project. *Metabolism* 2006;55:1007-13.
57. Russo GT, Di Benedetto A, Alessi E, et al. Mild hyperhomocysteinemia and the common C677T polymorphism of methylene tetrahydrofolate reductase gene are not associated with the metabolic syndrome in Type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest* 2006;29:201-7.
58. Francis CW. Plasminogen Activator Inhibitor-1 Levels and Polymorphisms Association with Venous Thromboembolism. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:1401-4.
59. Zorio E, Gilabert-Estellés J, España F, Ramón LA, Cosín R, Estellés A. Fibrinolysis: the key to new pathogenetic mechanisms. *Curr Med Chem* 2008;15:923-9.
60. Brown NJ, Abbas A, Byrne D, Schoenhard JA, Vaughan DE. Comparative effects of estrogen and angiotensin-converting enzyme inhibition on plasminogen activator inhibitor-1 in healthy postmenopausal women. *Circulation* 2002;105:304-9.
61. Hong Y, Pedersen NL, Egberg N, de Faire U. Moderate genetic influences on plasma levels of plasminogen activator inhibitor-1 and evidence of genetic and environmental influences shared by plasminogen activator inhibitor-1, triglycerides, and body mass index. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2776-82.
62. Henry M, Tregouët DA, Alessi MC, et al. Metabolic determinants are much more important than genetic polymorphisms in determining the PAI-1 activity and antigen plasma concentrations: a family study with part of the Stanislas Cohort. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:84-91.
63. Jeng JR. Association of PAI-1 gene promoter 4g/5g polymorphism with plasma PAI-1 activity in Chinese patients with and without hypertension. *Am J Hypertens* 2003;16:290-6.
64. Duez H, Staels B. Nuclear receptors linking circadian rhythms and cardiometabolic control. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:1529-34.
65. Eriksson P, Kallin B, van't Hooft FM, Bevenholm P, Hamsten A. Allele-specific increase in basal transcription of the plasminogen-activator inhibitor 1 gene is associated with myocardial infarction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:1851-5.
66. Al-Hamodi Z, Ismail IS, Saif-Ali R, Ahmed KA, Muniandy S. Association of plasminogen activator inhibitor-1 and tissue plasminogen activator with type 2 diabetes and metabolic syndrome in Malaysian subjects. *Cardiovasc Diabetol* 2011;10:23

67. Corsetti JP, Ryan D, Moss AJ, Rainwater DL, Zareba W, Sparks CE. Plasminogen activator inhibitor-1 polymorphism (4G/5G) predicts recurrence in nonhyperlipidemic postinfarction patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:548-54.
68. Alessi MC, Nicaud V, Scroyen I, et al. Association of vitronectin and plasminogen activator inhibitor-1 levels with the risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. Results from the D.E.S.I.R. prospective cohort. *Thromb Haemost* 2011;106:416-22.
69. Sobel BE. Increased plasminogen activator inhibitor-1 and vasculopathy. A reconcilable paradox. *Circulation* 1999;99:2496-8.
70. Martínez-Calatrava MJ, Martínez-Larrad MT, Zabena C, González-Sánchez JL, Fernández-Pérez C, Serrano-Ríos M. The 4G/4G PAI-1 genotype is associated with elevated plasma PAI-1 levels regardless of variables of the metabolic syndrome and smoking status. A population-based study in Spanish population. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2007;9:134-5.
71. Naran NH, Chetty N, Crowther NJ. The influence of metabolic syndrome components on plasma PAI-1 concentrations is modified by the PAI-1 4G/5G genotype and ethnicity. *Atherosclerosis* 2008;196:155-63.
72. Hoffstedt J, Andersson IL, Persson L, Isaksson B, Arner P. The common -675 4G/5G polymorphism in the plasminogen activator inhibitor -1 gene is strongly associated with obesity. *Diabetologia* 2002;45:584-7.
73. Lopes C, Dina C, Durand E, Froguel P. PAI-1 polymorphisms modulate phenotypes associated with the metabolic syndrome in obese and diabetic Caucasian population. *Diabetologia* 2003;46:1284-90.
74. Freeman MS, Mansfield MW. To: J. Hoffstedt et al. (2002): the common -675 4G/5G polymorphism in the plasminogen activator inhibitor-1 gene is strongly associated with obesity. *Diabetologia* 2002;45:1602-3.
75. Bouchard L, Mauriege P, Vohl MC, Bouchard C, Pérusse L. Plasminogen-activator inhibitor-1 polymorphisms are associated with obesity and fat distribution in the Quebec Family Study: evidence of interactions with menopause. *Menopause* 2005;12:136-43.
76. Mertens I, Van Gaal LF. New International Diabetes Federation (IDF) and National Cholesterol Education Program Adult Treatment panel III (NCEP-ATPIII) criteria and the involvement of hemostasis and fibrinolysis in the metabolic syndrome. *J Thromb Haemost* 2006; 4:1164-6.
77. Wharton W, Gleason CE, Miller VM, Asthana S. Rationale and design of the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) and the KEEPS Cognitive and Affective sub study (KEEPS Cog). *Brain Res* 2013;1514:12-7.
78. Casanova G, Spritzer PM. Effects of micronized progesterone added to non-oral estradiol on lipids and cardiovascular risk factors in early postmenopause: a clinical trial. *Lipids Health Dis* 2012;11:133.
79. de Lignieres B. Oral micronized progesterone. *Clin Ther* 1999;21:41-60.
80. de Villiers TJ, Gass MLS, Haine CJ, et al. Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Climacteric* 2013;16:203-4.
81. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Investigators WGFtWshI. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
82. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. 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.

83. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan B, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:522-9.
84. Rossouw J, Prentice R, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465-77.
85. Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:538-54.
86. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ Case Rep* 2012 345.
87. Gaspard U. Hyperinsulinaemia, a key factor of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Maturitas* 2009;62:362-5.
88. Lobo RA. Metabolic syndrome after menopause and the role of hormones. *Maturitas* 2008;60:10-8.
89. Salpeter SR, Walsch JME, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obesity Metab* 2006;8:538-54.
90. Kilic S, Yilmaz N, Erdogan G, et al. Effect of non-oral estrogen on risk markers for metabolic syndrome in early surgically menopausal women. *Climacteric* 2010;13:55-62.
91. Skouby SO, Sidelmann JJ, Nilas L, Gram J, Jespersen J. The effect of continuous combined conjugated equine estrogen plus medroxyprogesterone acetate and tibolone on cardiovascular metabolic risk factors. *Climacteric* 2008;11:489-97.
92. Grancha S, Estelles A, Tormo G, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) promoter 4G/5G genotype and increased PAI-1 circulating levels in postmenopausal women with coronary artery disease. *Thromb Haemost* 1999;81.
93. Notelovitz M. Postmenopausal tibolone therapy: biologic principles and applied clinical practice. *MedGenMed* 2007;9:2.
94. Mendoza N, Abad P, Baró F, et al. Spanish Menopause Society position statement: use of tibolone in postmenopausal women. *Menopause* 2013;20:754-60.
95. Kloosterboer HJ. Historical milestones in the development of tibolone (Livial®). *Climacteric* 2011;14:609-21.
96. Gallagher JC, Baylink DJ, Freeman R, McClung M. Prevention of bone loss with tibolone in postmenopausal women. Results of two randomized, double-blind placebo-controlled, dose-finding studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4717-26.
97. Lundstrom E, Christow A, Kersemaekers W, et al. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:717-22.
98. Formoso G, Perrone E, Maltoni S, et al. Short and long term effects of tibolone in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD008536.
99. Manassiev N, Godsland IF, Proudler AJ, Whitehead MI, Stevenson JC. Effects of tibolone or continuous combined oestradiol/norethisterone acetate on glucose and insulin metabolism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;78:297-302.
100. Morin-Papunen LC, Vauhkonen I, Ruokonen A, Tapanainen JS, Raudaskoski T. Effects of tibolone and cyclic hormone replacement therapy on glucose metabolism in non-diabetic obese postmenopausal women: a randomized study. *Eur J Endocrinol* 2004;150:705-14.
101. Cagnacci A, Mallus E, Tuveri F, et al. Effect of tibolone on glucose and lipid metabolism in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:251-3.



102. Lloyd G, McGing E, Cooper A, al. e. A randomized placebo controlled trial of the effects of tibolone on blood pressure and lipids in hypertensive women. *J Hum Hypertens* 2000;14:99-104.
103. Christodoulakos GE, Lambrinouadaki IV, Panoulis CP, Papadias CA, Kouskouni EE, Creatsas GC. Effect of hormone replacement therapy, tibolone and raloxifene on serum lipids, apolipoprotein A1, apolipoprotein B and lipoprotein(a) in Greek postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2004;18:244-57.
104. Bjarnason NH, Bjarnason K, Haarbo J, al. e. Tibolone: influence on markers of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:1752-6.
105. Mikkola TS, Anthony MS, Clarkson TB, St Clair RW. Serum cholesterol efflux potential is an independent predictor of coronary artery atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2003;170:31-8.
106. von Eckardstein A, Crook D, Elbers J, al. e. Tibolone lowers high density lipoprotein cholesterol by increasing hepatic lipase activity but does not impair cholesterol efflux. *Clin Endocrinol* 2002;58:49-58.
107. Morris EP, Denton ER, Robinson J, al. e. High resolution ultrasound assessment of the carotid artery: its relevance in postmenopausal women and the effects of tibolone on carotid artery ultrastructure. *Climacteric* 1999;2.
108. Furusyo N, Ogawa E, Sudoh M, et al. Raloxifene hydrochloride is an adjuvant antiviral treatment of postmenopausal women with chronic hepatitis C: a randomized trial. *J Hepatol* 2012;57:1186-92.
109. Gizzo S, Saccardi C, Patrelli TS, et al. Update on raloxifene: mechanism of action, clinical efficacy, adverse effects, and contraindications. *Obstet Gynecol Surv* 2013;68:467-81.
110. Gambacciani M. Selective estrogen modulators in menopause. *Minerva Ginecol* 2013;65:621-30.
111. Kushwaha AK, Vuddanda PR, Karunanidhi P, Singh SK, Singh S. Development and evaluation of solid lipid nanoparticles of raloxifene hydrochloride for enhanced bioavailability. *Biomed Res Int* 2013;2013:584549.
112. Akman L, Duygu H, Akercan F, Ulukus M, Ozerkan F, Akin M. The effects of different hormone treatment on endothelial function in healthy postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2013;29:867-72.
113. Mori H, Okada Y, Kishikawa H, Inokuchi N, Sugimoto H, Tanaka Y. Effects of raloxifene on lipid and bone metabolism in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Bone Miner Metab* 2013;31:89-95.
114. Grover-Páez F, Zavalza-Gómez AB, Anaya-Prado R. Raloxifene modifies the insulin sensitivity and lipid profile of postmenopausal insulin resistant women. *Gynecol Endocrinol* 2013;29:674-7.
115. Ando H, Otda T, Ookami H, et al. Dosing time-dependent effect of raloxifene on plasma plasminogen activator inhibitor-1 concentrations in post-menopausal women with osteoporosis. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2013;40:227-32.
116. Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA* 2002;287:847-57.
117. Keech CA, Sashegyi A, Barrett-Connor E. Year-by-year analysis of cardiovascular events in the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) trial. *Curr Med Res Opin* 2005;21:135-40.

118. Real JT, Martinez-Hervas S, Garcia-Garcia AB, al. e. Association of C677T polymorphism in MTHFR gene, high Hcy and low HDL cholesterol plasma values in CT genotypefamilial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2009;16:815-20.
119. Liang X, Kanjanabuch T, Mao SL, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 modulates adipocyte differentiation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;290:E103-E13.
120. Huang L, Song XM, Zhu WL, Li Y. Plasma homocysteine and gene polymorphisms associated with the risk of hyperlipidemia in northern Chinese subjects. *Biomed Environ Sci* 2008;21:514-20.
121. Yilmaz H, Agachan B, Isbir T, Akoglu E. Is there additional effect of MTHFR C677T mutation on lipid abnormalities in renal allograft recipients? *Transplant Proc* 2003;35:1390-2.
122. Zhang L, Yin RX, Liu WY, al. e. Association of methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and serum lipid levels in the Guangxi Bai Ku Yao and Han populations. *Lipids Health Dis* 2010;9:123.
123. Kerkeni M, Addad F, Chauffert M, al. e. Hyperhomocysteinaemia, methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and risk of coronary artery disease. *Ann Clin Biochem* 2006;43:200-6.
124. Ibrahim S, El Dessokiy O. Prevalence of methylenetetrahydrofolate gene (MTHFR) C677T polymorphism among chronic hemodialysis patients and its association with cardiovascular disease: a cross-sectional analysis. *Clin Exp Nephrol* 2009;13:501-7.
125. Rothenbacher D, Fischer HG, Hoffmeister A, et al. Homocysteine and methylenetetrahydrofolate reductase genotype: association with risk of coronary heart disease and relation to inflammatory, hemostatic, and lipid parameters. *Atherosclerosis* 2002;162:193-200.
126. Spiridonova MG, Stepanov VA, Pyzyrev VP, Karpov RS. Relationship between polymorphism C677T of the methylene tetrahydrofolate reductase gene with clinical symptoms of coronary atherosclerosis. *Genetika* 2000;36:1269-73.
127. Creatsas G, Christodoulakos G, Lambrinouadaki I, Panoulis C, Chondros C, Patramanis P. Serum lipids and apolipoproteins in Greek postmenopausal women: association with estrogen, estrogen-progestin, tibolone and raloxifene therapy. *J Endocrinol Invest* 2003;26:545-51.
128. Lamon-Fava S, Postfai B, Diffenderfer M, al. e. Role of the estrogen and progestin in hormonal replacement therapy on apolipoprotein A-I kinetics in postmenopausal women. . *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:385-91.
129. Landschulz KT, Pathak RK, Rigotti A, Krieger M, Hobbs HH. Regulation of scavenger receptor, class B, type 1, a high density lipoprotein receptor, in liver and steroidogenic tissues of the rat. *J Clin Invest* 1996;98:984-95.
130. Fineberg SE. Glycaemic control and hormone replacement therapy: implications of the Postmenopausal Estrogen/Progestogen Intervention (PEPI) study. *Drugs Aging* 2000;17:453-61.
131. Kathiresan S, Willer CJ, Peloso GM, al e. Common variants at 30 loci contribute to polygenic dyslipidemia. *Nat Genet* 2009; 41:56-65.
132. Teslovich TM, Musunuru K, Smith AV, al. e. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nat Biotechnol* 2010;466.
133. Heikkinen AM, Niskanen L, Ryyänänen M, al. e. Is the response of serum lipids and lipoproteins to postmenopausal hormone replacement therapy modified by ApoE genotype? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:402-7.

134. Tsuda M, Sanada M, Nakagawa H, Kodama I, Sakashita T, Ohama K. Phenotype of apolipoprotein E influences the lipid metabolic response of postmenopausal women to hormone replacement therapy. *Maturitas* 2001;38:297-304.
135. Yamakawa-Kobayashi K, Somekawa Y, Fujimura M, Tomura S, Arinami T, Hamaguchi H. Relation of the -514C/T polymorphism in the hepatic lipase gene to serum HDL and LDL cholesterol levels in postmenopausal women under hormone replacement therapy. *Atherosclerosis* 2002;162:17-21.
136. O K, Lynn EG, Chung YH, Siow YL, Man RY, Choy PC. Homocysteine stimulates the production and secretion of cholesterol in hepatic cells. *Biochim Biophys Acta* 1998;1393:317-24.
137. Guimarães DA, Cardoso J, Dusse LM, al. e. Effect of oral hormone replacement therapy on plasma homocysteine levels. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85:1304-6.
138. Madsen JS, Kristensen SR, Klitgaard NA, al. e. Effect of long-term hormone replacement therapy on plasma homocysteine in postmenopausal women: a randomized controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:33-9.
139. Somekawa Y, Kobayashi K, Tomura S, Aso T, Hamaguchi H. Effects of hormone replacement therapy and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism on plasma folate and homocysteine levels in postmenopausal Japanese women. *Fertil Steril* 2002;77:481-6.
140. Jakubowski H, Boers GH, Strauss KA. Mutations in cystathionine beta-synthase or methylenetetrahydrofolate reductase gene increase N-homocysteinylated protein levels in humans. *FASEB J* 2008;22:4071-6.
141. Chwatko G, Boers GH, Strauss KA, Shih DM, Jakubowski H. Mutations in methylenetetrahydrofolate reductase or cystathionine beta-synthase gene, or a high-methionine diet, increase homocysteine thiolactone levels in humans and mice. *FASEB Journal* 2007;21:1707-13.
142. Jakubowski H. The pathophysiological hypothesis of Hcy thiolactone-mediated vascular disease. *J Physiol Pharmacol* 2008;59:155-67
143. Ferretti G, Bacchetti T, Moroni C, Vignini A, Nanetti L, Curatola G. Effect of homocysteinylated low density lipoproteins on lipid peroxidation of human endothelial cells. *J Cell Biochem* 2004;92:351-60.
144. Caplin B, Leiper J. Endogenous Nitric Oxide Synthase Inhibitors in the Biology of Disease: Markers, Mediators, and Regulators? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32:1343-53.
145. Cooke JP. Asymmetrical Dimethylarginine: The Über Marker? *Circ J* 2004;109:1813-8.
146. Bełtowski J. Protein homocysteinylated: a new mechanism of atherogenesis? *Postepy Hig Med Dosw* 2005;59.
147. Najib S, Sanchez-Margalet V. Hcy thiolactone inhibits insulin-stimulated DNA and protein synthesis: possible role of mitogen-activated protein kinase (MAPK), glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) and p70 S6K phosphorylation. *J Mol Endocrinol* 2005;34:119-26.
148. Cooke JP. ADMA: its role in vascular disease. *Vasc Med* 2005;10:S11-7.
149. Das UN, Repossi G, Dain A, Eynard AR. L-arginine, NO and asymmetrical dimethylarginine in hypertension and type 2 diabetes. *Front Biosci* 2011;16:13-20.
150. Karkanaki A, Vavilis D, Traianos A, Kalogiannidis I, Panidis D. Hormone therapy and asymmetrical dimethylarginine in postmenopausal women. *Hormones(Athens)* 2010;9:127-35

151. Stühlinger MC, Oka RK, Graf EE, Schmolzer I, (): ea. Endothelial dysfunction induced by hyperhomocysteinemia: role of asymmetric dimethylarginine. *Circ J* 2003;108:933-8.
152. Hornig B, Arakawa N, Bode-Böger SM, Tsikas D, Munzel T, Boger RH. Endothelial dysfunction in patients with peripheral arterial disease and chronic hyperhomocysteinemia: potential role of ADMA. *Vasc Med* 2004;9:93-101.
153. Lentz SR, Bode-Boger SM, Knapp HR, Haynes WG. Elevation of asymmetrical dimethylarginine may mediate endothelial dysfunction during experimental hyperhomocyst(e)inaemia in humans. *Clin Sci* 2001;100:161-7.
154. Holden D, Cartwright JE, Nussey SS, Whitley GS. Estrogen stimulates dimethylarginine dimethylaminohydrolase activity and the metabolism of asymmetric dimethylarginine. *Circ J* 2003;108:1575-80.
155. Post MS, Verhoeven MJ, van der Mooren MJ, Kenemans P, Stehouwer CD, Teerlink T. Effect of hormone therapy on plasma levels of the cardiovascular risk factor asymmetric dimethylarginine: a randomized placebo-controlled 12-week study in healthy early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4221-6.
156. Teerlink T, Neele SJ, de Jong S, Netelenbos JC, Stehouwer CD. Oestrogen replacement therapy lowers plasma levels of asymmetrical dimethylarginine in healthy postmenopausal women. *Clin Sci* 2003;105:67-71.
157. Verhoeven MO, Hemelaar M, van der Mooren MJ, Kenemans P, Teerlink T. Oral, more than transdermal, oestrogen therapy lowers asymmetric dimethylarginine in healthy postmenopausal women: a randomized, placebo-controlled study. *J Int Med* 2006;259:199-208.
158. Kim C. Does menopause increase diabetes risk? Strategies for diabetes prevention in midlife women. *Womens Health (Lond Engl)* 2012;8:155-67.
159. Szmuiłowicz ED, Stuenkel CA, Seely EW. Influence of menopause on diabetes and diabetes risk. *Nat Rev Endocrinol* 2009;5:553-8.
160. Lambrinoudaki I, Kaparos G, Papadimitriou D, al. e. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism is associated with central adiposity and increased androgenicity in healthy postmenopausal women. *Eur J Endocrinol* 2008; 159:233-41.
161. Tutuncu NB, Erbas T, Alikasifoglu M, Tuncbilek E. Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase enzyme genotype is frequent in type 2 diabetic patients with normal fasting homocysteine levels. *J Intern Med* 2005;257:446-53.
162. Benrahma H, Abidi O, Melouk L, al. e. Association of the C677T Polymorphism in the Human Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) Gene with the Genetic Predisposition for Type 2 Diabetes Mellitus in a Moroccan Population. *Genet Test Mol Biomarkers* 2012;16:383-7.
163. Chang YH, Fu WM, Wu YH, Yeh CJ, Huang CN, Shiau MY. Prevalence of methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphisms in Taiwanese patients with Type 2 diabetic mellitus. *Clin Biochem* 2011;44:1370-4.
164. Errera FI, Silva ME, Yeh E, al. e. Effect of polymorphisms of the MTHFR and APOE genes on susceptibility to diabetes and severity of diabetic retinopathy in Brazilian patients. *Braz J Med Biol Res* 2006;39:883-8.
165. Cui WP, Du B, Jia Y, al. e. Is C677T Polymorphism in Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene a Risk Factor for Diabetic Nephropathy or Diabetes Mellitus in a Chinese Population? *Arch Med Res* 2012;43:42-50.
166. Lewis SJ, Lawlor DA, Nordestgaard BG, et al. The methylenetetrahydrofolate reductase C677T genotype and the risk of obesity in three large population-based cohorts. *Eur J Endocrinol* 2008;159:35-40.

167. Hustad S, Nedrebø BG, Ueland PM, et al. Phenotypic expression of the methylenetetrahydrofolate reductase 677C-->T polymorphism and flavin cofactor availability in thyroid dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1050-7.
168. Diekman MJ, van der Put NM, Blom HJ, Tijssen JG, Wiersinga WM. Determinants of changes in plasma homocysteine in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54:197-204.
169. Orzechowska-Pawilojc A, Sworzak K, Lewczuk A, Babinska A. Homocysteine, folate and cobalamin levels in hypothyroid women before and after treatment. *Endocr J* 2007;54:471-6.
170. Böttner M, Wuttke W. Chronic treatment with low doses of estradiol affects pituitary and thyroid function in young and middle-aged ovariectomized rats. *Biogerontology* 2005;6:261-9.
171. Kim DK, Kim JW, Kim S, et al. Polymorphism of angiotensin converting enzyme gene is associated with circulating levels of plasminogen activator inhibitor-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:3242-7.
172. Margaglione M, Grandone E, Vecchione G, et al. Plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) antigen plasma levels in subjects attending a metabolic ward: relation to polymorphisms of PAI-1 and angiotensin converting enzyme (ACE) genes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2082-7.
173. Tsimikas S, Hall JL. Lipoprotein(a) as a potential causal genetic risk factor of cardiovascular disease: a rationale for increased efforts to understand its pathophysiology and develop targeted therapies. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:716-21.
174. Bayrak A, Aldemir DA, Bayrak T, Corakçi A, Dursun P. The effect of hormone replacement therapy on the levels of serum lipids, apolipoprotein AI, apolipoprotein B and lipoprotein (a) in Turkish postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet* 2006; 274:289-96.
175. Howard BV, Rossouw JE. Estrogens and cardiovascular disease risk revisited: the Women's Health Initiative. *Curr Opin Lipidol* 2013;24:493-9.
176. Skurk T, Hauner H. Obesity and impaired fibrinolysis: role of adipose production of plasminogen activator inhibitor-1. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:1357-64.
177. Ozel Demiralp D, Aktas H, Akar N. The effect of plasminogen activator inhibitor-1 -675 4G/5G polymorphism on PAI-1 gene expression and adipocyte differentiation. *Clin Appl Thromb Hemost* 2008;4:438-46.
178. Zietz B, Buechler C, Drobnik W, Herfarth H, Schölmerich J, Schäffler A. Allelic frequency of the PAI-1 4G/5G promoter polymorphism in patients with type 2 diabetes mellitus and lack of association with PAI-1 plasma levels *Endocr Res* 2004;30:443-53.
179. Scarabin PY, Plu-Bureau G, Bara L, al. e. Haemostatic variables and menopausal status: influence of hormone replacement therapy. *ThrombHaemost* 1993;70.
180. Koh KK, Mincemoyer R, Bui M, al. e. Effects of hormone-replacement therapy on fibrinolysis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997;336.
181. Scarabin PY, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, al. e. Effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on blood coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:3071-8.
182. Dawson SJ, Wiman B, Hamsten A, al. e. The two allele sequences of a common polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene respond differently to interleukin-1 in HepG2 cells. *J Biol Chem* 1993;268:10739-45.

183. Stachowiak G, Stetkiewicz T, Połać I, Sobczuk A, Jędrzejczyk S, Pertyński T. The role of plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) after menopause-the influence hormonal therapy of his period. *Przegl Menopauz* 2005;6:17-21.
184. Giltay EJ, Gooren LJ, Emeis JJ, al. e. Oral, but not transdermal, administration of estrogens lowers tissue-type plasminogen activator levels in humans without affecting endothelial synthesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1396-403.
185. Pluchino N, Genazzani AD, Bernardi F, et al. Tibolone, transdermal estradiol or oral estrogen-progestin therapies: effects on circulating allopregnanolone, cortisol and dehydroepiandrosterone levels. *Gynecol Endocrinol* 2005;20:144-9.
186. Beer NA, Jakubowicz DJ, Matt DW, Beer RM, Nestler JE. Dehydroepiandrosterone reduces plasma plasminogen activator inhibitor type 1 and tissue plasminogen activator antigen in men. *Am J Med Sci* 1996;311:205-10.
187. Kawano H, Yasue H, Kitagawa A, et al. Dehydroepiandrosterone supplementation improves endothelial function and insulin sensitivity in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3190-5.
188. Rabijewski M, Zgliczyński W. Dehydroepiandrosterone therapy in men with angiographically verified coronary heart disease: the effects on plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), tissue plasminogen activator (tPA) and fibrinogen plasma concentrations. *Endokrynol Pol* 2007;58:213-9.
189. Rau JC, Beaulieu LM, Huntington JA, Church FCS. Serpins in thrombosis, hemostasis and fibrinolysis. *J Thromb Haemost* 2007;1:102-15.
190. Rezaie AR. Vitronectin functions as a cofactor for rapid inhibition of activated protein C by plasminogen activator inhibitor-1. Implications for the mechanism of profibrinolytic action of activated protein C. *J Biol Chem* 2001;276:15567-70.
191. de Fouw NJ, van Hinsbergh VW, de Jong YF, Haverkate F, Bertina RM. The interaction of activated protein C and thrombin with the plasminogen activator inhibitor released from human endothelial cells. *Thromb Haemost* 1987;57:176-82.
192. Hoibraaten E, Qvigstad., Andersen TO, Mowinckel M-C, Sandset PM. The effects of hormone replacement therapy (HRT) on hemostatic variables in women with previous venous thromboembolism-results from a randomized, double-blind clinical trial. *Thromb Haemost* 2001;85.
193. Curvers J, Thomassen MCLGD, Nicolaes GAF, et al. Acquired APC resistance and oral contraceptives: differences between two functional tests. *Br J Haematol* 1999;105.
194. Hoibraaten E, Mowinckel M-C, De Ronde H, Bertina RM, Sandset PM. Hormone replacement therapy and acquired resistance to protein C: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Haematol* 2001;115:415- 20.
195. Sandset PM, Hoibraaten E, Eilertsen AL, Dahm A. Mechanisms of thrombosis related to hormone therapy. *Thromb Res* 2009;123:(suppl E):S70 -S3.
196. Van Vliet HAAM, Bertina RM, Dahm AEA, et al. Different effects of oral contraceptives containing different progestogens on pro tein S and tissue factor inhibitor. *J Thromb Haemost* 2008;6:346 -51.
197. Rossouw JE, Johnson KC, Pettinger M, et al. Tissue factor pathway inhibitor, activated protein C resistance, and risk of ischemic stroke due to postmenopausal hormone therapy. *Stroke* 2012;43:952-7.
198. Cuadros JL, Fernández-Alonso AM, Chedraui P, Cuadros AM, Sabatel RM, Pérez-López FR. Metabolic and hormonal parameters in post-menopausal women 10 years after transdermal oestradiol treatment, alone or combined to micronized oral progesterone. *Gynecol Endocrinol* 2011;27:156-62.

199. Panahloo A, Mohamed-Ali V, Gray RP, Humphries SE, Yudkin JS. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) activity post myocardial infarction: the role of acute phase reactants, insulin-like molecules and promoter (4G/5G) polymorphism in the PAI-1 gene. *Atherosclerosis* 2003;168:297-304.
200. Stiko-Rahm A, Wiman B, Hamsten A, Nilsson J. Secretion of plasminogen activator inhibitor-1 from cultured human umbilical vein cells is induced by very-low-density lipoprotein. *Arterioscler Thromb* 1990;10.
201. Kitamura Y, Okumura K, Imamura A, et al. Association of plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G gene polymorphism with variations in the LDL particle size in healthy Japanese men. *Clin Chim Acta* 2004;347:209-16.
202. Roest M, van der Schouw YT, Banga JD, et al. Plasminogen activator inhibitor 4G polymorphism is associated with decreased risk of cerebrovascular mortality in older women. *Circulation* 2000;101:67-70.
203. Hoekstra T, Geleijnse JM, Klufft C, Giltay EJ, Kok FJ, Schouten EG. 4G/4G genotype of PAI-1 gene is associated with reduced risk of stroke in elderly. *Stroke* 2003;34:2822-8.
204. Chu MC, Cospers P, Nakhuda GS, Lobo RA. A comparison of oral and transdermal short-term estrogen therapy in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Fertil Steril* 2006 86:1669-75.
205. Zegura B, Guzic-Salobir B, Sebestjen M, Keber I. The effect of various menopausal hormone therapies on markers of inflammation, coagulation, fibrinolysis, lipids, and lipoproteins in healthy postmenopausal women. *Menopause* 2006;13:643-50.
206. Goodman MP, (). Are all estrogens created equal? A review of oral vs. transdermal therapy. *J Womens Health(Larchmt)* 2012;21:161-9.
207. Pang SC, Greendale GA, Cedars MI, et al. Long-term effects of transdermal estradiol with and without medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 1993;59:76-82.
208. Callejon DR, Rios DR, Franceschini SA, Toloï MR. Transdermal estradiol and lipid profile: effects on a specific group of Brazilian postmenopausal women. *Arq Bras Cardiol* 2009;93:571-5, 617-22.
209. Ennis JL, Cromwell WC. Clinical utility of low-density lipoprotein particles and apolipoprotein B in patients with cardiovascular risk. *J Fam Pract* 2013;62:1-8.
210. Purnell JQ, Bland LB, Garzotto M, et al. Effects of transdermal estrogen on levels of lipids, lipase activity, and inflammatory markers in men with prostate cancer. *J Lipid Res* 2006;47:349-55.
211. Fenkci S, Fenkci V, Yilmazer M, Serteser M, Koken T. Effects of short-term transdermal hormone replacement therapy on glycaemic control, lipid metabolism, C-reactive protein and proteinuria in postmenopausal women with type 2 diabetes or hypertension. *Hum Reprod* 2003;18:866-70.
212. Karjalainen A, Heikkinen J, Savolainen MJ, Bäckström AC, Kesäniemi YA. Mechanisms regulating LDL metabolism in subjects on peroral and transdermal estrogen replacement therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1101-6.
213. Vehkavaara S, Silveira A, Hakala-Ala-Pietilä T, et al. Effects of oral and transdermal estrogen replacement therapy on markers of coagulation, fibrinolysis, inflammation and serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Thromb Haemost* 2001; 85:619-25.

214. Riera-Espinoza G, Ramos J, Carvajal R, et al. Changes in bone turnover during tibolone treatment. *Maturitas* 2004;47:83-90.
215. Li M, Lau EM, Woo J. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism (MTHFR C677T) and bone mineral density in Chinese men and women. *Bone Miner* 2004;35:1369-74.
216. Erel CT, Gezer A, Sentürk LM, Somunkiran A, Kaleli S, Seyisoglu H. Effect of different hormonal therapies on thyroid function in surgical menopause: short-term results. *J Reprod Med* 2007;52:1079-84.
217. Hulchiy M, Zhang H, Cline JM, Hirschberg AL, Sahlin L. Receptors for thyrotropin-releasing hormone, thyroid-stimulating hormone, and thyroid hormones in the macaque uterus: effects of long-term sex hormone treatment. *Menopause* 2012;19:1253-9.
218. Gilgioni EH, Campos LB, Oliveira MC, et al. Beneficial effects of tibolone on blood pressure and liver redox status in ovariectomized rats with renovascular hypertension. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2013;68:510-20.
219. Vassalle C, Cicinelli E, Lello S, Mercuri A, Battaglia D, Maffei S. Effects of menopause and tibolone on different cardiovascular biomarkers in healthy women. *Gynecol Endocrinol* 2011;27:163-9.
220. Chen CH, Eng HL, Chang CJ, et al. 4G/5G promoter polymorphism of plasminogen activator inhibitor-1, lipid profiles, and ischemic stroke. *J Lab Clin Med* 2003; 142:100-5.
221. Benes P, Muzík J, Benedík J, et al. Single effects of apolipoprotein B, (a), and E polymorphisms and interaction between plasminogen activator inhibitor-1 and apolipoprotein(a) genotypes and the risk of coronary artery disease in Czech male caucasians. *Mol Genet Metab* 2000;69:137-43.
222. Groothuis PG, De Gooyer ME, ten Kate J, et al. Tibolone and metabolites induce prolactin production in human endometrial stromal cells in vitro: evidence for cell-specific metabolism. *Steroid Biochem Mol Biol* 2006;100:152-60.
223. Zhang W, Mazella J, Kloosterboer HJ, Tseng L. Progestagenic effects of tibolone are target gene-specific in human endometrial cells. *J Soc Gynecol Investig* 2006;13:459-65.
224. Lambrinoudaki I, Karafidou M, Kaparos G, et al. The effect of hormone therapy and tibolone on serum CD40L and ADAM-8 in healthy post-menopausal women. *J Endocrinol Invest* 2010;33:720-4.
225. Christodoulakos G, Lambrinoudaki I, Panoulis C, et al. Serum androgen levels and insulin resistance in postmenopausal women: association with hormone therapy, tibolone and raloxifene. *Maturitas* 2005;50:321-30.
226. Van Pelt RE, Gozansky WS, Wolfe P, et al. Estrogen or raloxifene during postmenopausal weight loss: Adiposity and cardiometabolic outcomes. *Obesity (Silver Spring)* 2013 Oct 29.
227. Nagamani M, Szymajda A, Sepilian V, Urban RJ, Gilkison C. Effects of raloxifene on insulin sensitivity, beta-cell function, and hepatic insulin extraction in normal postmenopausal women. *Fertil Steril* 2008;89:614-9.
228. Uehara SK, Rosa G. Association of homocysteinemia with high concentrations of serum insulin and uric acid in Brazilian subjects with metabolic syndrome genotyped for C677T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *Nutr Res* 2008 28:760-6.
229. Creatas G, Christodoulakos G, Lambrinoudaki I, Panoulis C, Chondros C, Patramanis P. Serum lipids and apolipoproteins in Greek postmenopausal women: association with estrogen, estrogen-progestin, tibolone and raloxifene therapy. *J Endocrinol Invest* 2003;26:545-51.



230. Francucci CM, Daniele P, Iori N, Camilletti A, Massi F, Boscaro M. Effects of raloxifene on body fat distribution and lipid profile in healthy post-menopausal women. *Endocrinol Invest* 2005;28:623-31.
231. Dayspring T, Qu Y, Keech C. Effects of raloxifene on lipid and lipoprotein levels in postmenopausal osteoporotic women with and without hypertriglyceridemia. *Metabolism* 2006; 55:972-9.
232. Pappa T, Alevizaki M. Endogenous sex steroids and cardio- and cerebro-vascular disease in the postmenopausal period. *Eur J Endocrinol* 2012;167:145-56.
233. Premkumar A, Venzon DJ, Avila N, et al. Gynecologic and hormonal effects of raloxifene in premenopausal women. *Fertil Steril* 2007;88:1637-44.
234. Johansson H, Bonanni B, Mariette F, et al. Effects of raloxifene on sex steroid hormones and C-telopeptide in postmenopausal women with primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 98:167-72.
235. Majima T, Komatsu Y, Shimatsu A, et al. Efficacy of combined treatment with raloxifene and alfacalcidol on bone density and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal osteoporosis. *Endocr J* 2008 55:127-34.
236. Saito O, Saito T, Asakura S, et al. Effects of raloxifene on bone metabolism in hemodialysis patients with type 2 diabetes. *Int J Endocrinol Metab* 2012 10:464-9.
237. Kim KN, Kim KM, Kim BT, Joo NS, Cho DY, Lee DJ. Relationship of plasminogen activator inhibitor 1 gene 4G/5G polymorphisms to hypertension in Korean women. *Chin Med J (Engl)* 2012;125:1249-53.
238. Sumino H, Ichikawa S, Kasama S, et al. Effects of raloxifene on the renin-angiotensin-aldosterone system and blood pressure in hypertensive and normotensive osteoporotic postmenopausal women. *Geriatr Gerontol Int* 2010;10:70-7.
239. Morgante G, Delia A, Musacchio MC, Severi FM, Petraglia F, De Leo V. Effects of raloxifene therapy on plasma renin and aldosterone levels and blood pressure in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2006;22:376-80.
240. Da Costa LS, de Oliveira MA, Rubim VS, et al. Effects of hormone replacement therapy or raloxifene on ambulatory blood pressure and arterial stiffness in treated hypertensive postmenopausal women. *Am J Cardiol* 2004;94:1453-6.
241. Berberoğlu M, Evliyaoğlu O, Adiyaman P, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene polymorphism (-675 4G/5G) associated with obesity and vascular risk in children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006;19:741-8.
242. De la Cruz-Mosso U, Muñoz-Valle JF, Salgado-Bernabé AB, et al. Body adiposity but not insulin resistance is associated with -675 4G/5G polymorphism in the PAI-1 gene in a sample of Mexican children. *J Pediatr (Rio J)* 2013;89:492-8.
243. Tommaselli GA, Di Carlo C, Di Spiezio Sardo A, et al. Serum leptin levels and body composition in postmenopausal women treated with tibolone and raloxifene. *Menopause* 2006;13:660-8.

## ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

**ADA:** American Diabetes Association

**ADMA:** assymmetric dymethylarginine

**AHA/NHLBI:** American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement

**ApoA:** απολιποπρωτεΐνη Α

**ApoB:** απολιποπρωτεΐνη Β

**ΑΕΕ:** αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

**baPWV:** brachial-ankle pulse wave velocity

**BMI :** body mass index, δείκτης μάζας σώματος

**BMI:** body mass index

**CEE:** conjugated equine estrogen

**CETP:** chosterol ester transfer protein

**CMV:** cytomegalovirus

**DDAH:** dimethylarginine dimethylaminohydrolase

**DHEAS:** Dehydroepiandrosterone sulphate

**DHEAS:** δεϋδροεπιανδροστερόνη

**DM:** diabetes mellitus

**E<sub>2</sub>:** Οιστραδιόλη

**EASD:** European Association for the study of Diabetes

**ER:** estrogen receptor

**FAD:** flavin adenine dinucleotide

**FAI:** Free Androgen Index

**FEI:** Free Estrogen Index

**FGF -2:** fibroblast growth factor-2

**FSH:** Follicle-stimulating hormone, θυλακιοτρόπος ορμόνη

**FT3:** ελεύθερη T3

**FT4:** ελεύθερη T4

**GWAS:** Genome-wide association studies

**Hcy:** Ομοκυστεΐνη

**HERS:** Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study

**HOMA-IR :** Homeostasis model assessment of insulin resistance

**HOMA-IR:** homeostatic model assessment of insulin resistance

**HRT:** Hormone replacement therapy

**HTN:** hypertension

**IDF:** International Diabetes Federation

**IDL:** intermediate-density lipoprotein

**LCAT:** Lecithin—cholesterol acyltransferase

**LH:** Luteinizing hormone, ωχρινοτρόπος ορμόνη

**MORE:** Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation trial

**MTHFR:** methylenetetrahydrofolate reductase

**NCEP/ ATP III:** National Cholesterol Education Program Expert Panel-Adult Treatment Panel III

**N-Hcy-Fbg:** ομοκυστεϊνοποιημένη μορφή ινωδογόνου

**N-Hcy-LDL:** ομοκυστεϊνοποιημένη μορφή LDL

**NHLBI:** National Heart, Lung, and Blood Institute

**NSTEMI:** non-ST elevation myocardial infarction

**PAI:** plasminogen activator inhibitor

**PCR:** Polymerase Chain Reaction

**PPARgamma:** peroxisome proliferator-activated receptor-gamma

**PRL:** prolactin

**PRMTs:** protein arginine N-methyltransferases

**SAH:** S -αδενοσυλ- L –ομοκυστεΐνη

**SAM:** S-adenosyl- L-methionine

**sd LDL particles:** small density LDL particles

**SD:** Standard Deviation

**SEARCH:** Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine

**SERM:** selective estrogen receptor modulator

**SERPINE:** serine protease inhibitor

**SHBG:** Sex Hormone Binding Globulin

**SNP:** single nucleotide polymorphism

**tPA:** tissue-type plasminogen activator

**TSH:** Θυλακιοτρόπος ορμόνη

**TNF:** tumor necrosis factor

**Ura:** urokinase-type plasminogen activator

**VLDL:**very low-density lipoprotein

**WHI:** Women's Health Initiative

**WHO:** World Health Organization

**WHR:** waist to hip ratio

**WHR:** Waist to Hip Ratio - Λόγος περιμέτρου μέσης προς περίμετρο ισχίου

**Δ4Α:** Δ-4-Androstendione

**ΔΑΠ :** Διαστολική Αρτηριακή πίεση

**NO:** νιτρικό οξύ

**ΟΘΥ:** ορμονική θεραπεία υποκατάστασης

**ΣΑΠ :** Συστολική Αρτηριακή πίεση