

**Β' ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΘΝΙΚΟΥ  
ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ**

*Διευθοντής: Καθηγητής Γ. Κρεατσάς*

**«ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΣΧΕΣΗΣ ΜΟΝΟΝΟΥΚΛΕΟΤΙΔΙΚΩΝ  
ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΩΝ ΤΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΠΟΥ ΚΩΔΙΚΟΠΟΙΟΥΝ ΕΝΖΥΜΑ  
ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΟΥ ΦΥΛΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ ΜΕ ΔΟΜΙΚΟΥΣ ΚΑΙ  
ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΥΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ ΜΕΤΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΩΝ  
ΓΥΝΑΙΚΩΝ: ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΜΕ ΤΑ ΑΓΓΕΙΟΚΙΝΗΤΙΚΑ,  
ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΑ ΚΑΙ ΨΥΧΟΣΩΜΑΤΙΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΤΗΣ  
ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗΣ»**

**ΓΡΗΓΟΡΙΟΥ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ**

**ΙΑΤΡΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΑΘΗΝΑ 2012**

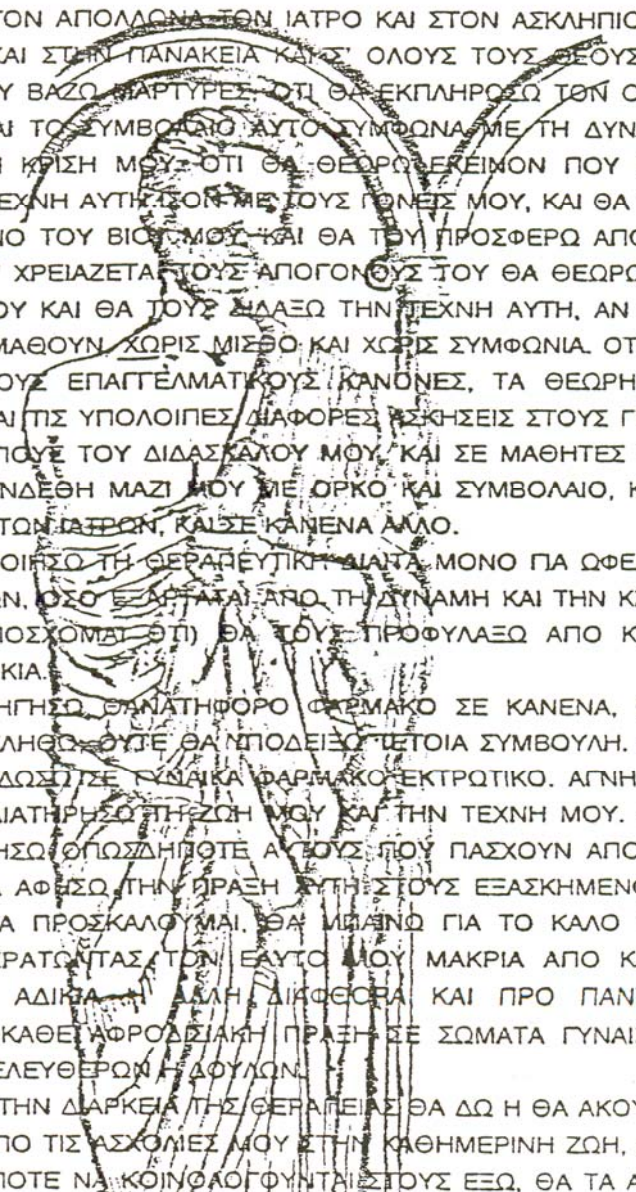
ΕΘΝΙΚΟΝ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ



ΙΠΠΟΚΡΑΤΗΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

## ΙΠΠΟΚΡΑΤΙΚΟΣ ΟΡΚΟΣ ΜΕΤΑΦΡΑΣΗ



ΟΡΚΙΖΟΜΑΙ ΣΤΟΝ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟ ΚΑΙ ΣΤΟΝ ΑΣΚΛΗΠΙΟ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΠΑΝΑΚΕΙΑ ΚΑΙ Σ' ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΘΕΟΥΣ ΚΑΙ ΤΙΣ ΘΕΕΣ, ΠΟΥ ΒΑΖΩ ΜΑΡΤΥΡΕΣ, ΟΤΙ ΘΑ ΕΚΠΛΗΡΩΣΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ ΚΑΙ ΤΟ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟ ΑΥΤΟ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ, ΟΤΙ ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΕΞΕΙΜΟΝ ΠΟΥ ΜΟΥ ΔΙΔΑΞΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗΣ ΤΟΝ ΜΕ ΤΟΥΣ ΠΟΝΕΣ ΜΟΥ, ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΝ ΚΑΝΩ ΚΟΙΝΩΝΟ ΤΟΥ ΒΙΟΥ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΥ ΠΡΟΣΦΕΡΩ ΑΠΟ ΤΑ ΔΙΚΑ ΜΟΥ ΟΤΙ ΧΡΕΙΑΖΕΤΑΙ ΤΟΥΣ ΑΠΟΓΟΝΟΥΣ ΤΟΥ ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΩΣ ΑΔΕΛΦΟΥΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΥΣ ΔΙΔΑΞΩ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗ, ΑΝ ΕΠΙΘΥΜΟΥΝ ΝΑ ΜΑΘΟΥΝ ΧΩΡΙΣ ΜΙΣΘΟ ΚΑΙ ΧΩΡΙΣ ΣΥΜΦΩΝΙΑ, ΟΤΙ ΘΑ ΜΕΤΑΔΩΣΩ ΤΟΥΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΟΥΣ ΚΑΝΟΝΕΣ, ΤΑ ΘΕΩΡΗΤΙΚΑ ΜΑΘΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΤΙΣ ΥΠΟΛΟΙΠΕΣ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΑΣΚΗΣΕΙΣ ΣΤΟΥΣ ΠΙΟΥΣ ΜΟΥ, ΣΤΟΥΣ ΠΙΟΥΣ ΤΟΥ ΔΙΔΑΣΚΑΛΟΥ ΜΟΥ, ΚΑΙ ΣΕ ΜΑΘΗΤΕΣ ΠΟΥ ΘΑ ΕΧΟΥΝ ΣΥΝΔΕΘΗ ΜΑΖΙ ΜΟΥ ΜΕ ΟΡΚΟ ΚΑΙ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟ, ΚΑΤΑ ΤΗ ΣΥΝΗΘΕΙΑ ΤΩΝ ΙΑΤΡΩΝ, ΚΑΙ ΣΕ ΚΑΝΕΝΑ ΑΛΛΟ.

ΘΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΩ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΔΙΑΤΑ ΜΟΝΟ ΓΙΑ ΩΦΕΛΕΙΑ ΤΩΝ ΑΡΡΩΣΤΩΝ, ΟΣΟ ΕΞΑΡΤΑΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ, ΚΑΙ (ΥΠΟΣΧΟΜΑΙ ΟΤΙ) ΘΑ ΤΟΥΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΩ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΒΛΑΒΗ ΚΑΙ ΑΔΙΚΙΑ.

ΔΕΝ ΘΑ ΧΟΡΗΓΗΣΩ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΣΕ ΚΑΝΕΝΑ, ΟΣΟ ΚΑΙ ΑΝ ΠΑΡΑΚΛΗΣΩ, ΟΥΤΕ ΘΑ ΑΠΟΔΕΙΞΩ ΤΕΤΟΙΑ ΣΥΜΒΟΥΛΗ. ΕΠΙΣΗΣ ΔΕΝ ΘΑ ΔΩΣΩ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΟ ΕΚΤΡΩΤΙΚΟ. ΑΓΝΗ ΚΑΙ ΚΑΘΑΡΗ ΘΑ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΤΗ ΖΩΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ. ΔΕΝ ΘΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΗΣΩ ΟΠΟΙΔΗΠΟΤΕ ΑΓΕΙΟΥΣ ΠΟΥ ΠΑΣΧΟΥΝ ΑΠΟ ΠΕΤΡΑ, ΑΛΛΑ ΘΑ ΑΦΗΣΩ ΤΗΝ ΠΡΑΞΗ ΑΥΤΗ ΣΤΟΥΣ ΕΞΑΣΚΗΜΕΝΟΥΣ. ΣΕ ΟΣΑ ΣΠΙΤΙΑ ΠΡΟΣΚΑΛΟΥΜΑΙ, ΘΑ ΜΕΙΛΝΩ ΓΙΑ ΤΟ ΚΑΛΟ ΤΩΝ ΑΡΡΩΣΤΩΝ, ΚΡΑΤΩΝΤΑΣ ΤΟΝ ΕΑΥΤΟ ΜΟΥ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΘΕΛΗΜΑΤΙΚΗ ΑΔΙΚΙΑ, Η ΑΛΛΗ ΔΙΚΕΦΕΡΑ ΚΑΙ ΠΡΟ ΠΑΝΤΩΝ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΑΠΡΟΔΩΣΙΑΚΗ ΠΡΑΞΗ ΣΕ ΣΩΜΑΤΑ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ Η ΔΟΥΛΩΝ.

ΟΣΑ ΔΕ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΘΑ ΔΩ Η ΘΑ ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΠΕΡΑ ΑΠΟ ΤΙΣ ΑΣΧΟΜΕΣ ΜΟΥ ΣΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΖΩΗ, ΟΣΑ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΠΟΤΕ ΝΑ ΚΟΙΝΟΛΟΓΟΥΝΤΑΙ ΣΤΟΥΣ ΕΞΩ, ΘΑ ΤΑ ΑΠΟΣΙΩΠΩ, ΥΠΟΛΟΓΙΖΟΝΤΑΣ ΟΤΙ ΑΥΤΑ ΕΙΝΑΙ ΠΕΡΑ ΜΥΣΤΙΚΑ. ΟΣΟ ΛΟΙΠΟΝ ΘΑ ΤΗΡΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ, ΚΑΙ ΔΕΝ ΘΑ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΙΑΣΩ, ΕΙΘΕ ΝΑ ΠΕΤΥΧΑΙΝΩ ΣΤΗ ΖΩΗ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ, ΕΧΟΝΤΑΣ ΚΑΛΟ ΟΝΟΜΑ ΠΑΝΤΟΤΕ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΟΥΣ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ· ΕΑΝ ΟΜΩΣ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΩ ΚΑΙ ΤΙΝΩ ΕΠΙΟΡΚΟΣ, ΝΑ ΤΙΑΘΩ ΤΑ ΑΝΤΙΘΕΤΑ.

## ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ ΤΟΥ ΒΑΣΙΛΗ Ο. ΓΡΗΓΟΡΙΟΥ

### ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Όνομα	Βασίλης
Επώνυμο	Γρηγορίου
Όνομα πατρός	Οδυσσέας
Ημερομηνία γέννησης	16/10/1979
Τόπος γέννησης	Αθήνα
Οικογενειακή κατάσταση	Άγαμος
Διεύθυνση κατοικίας	Λ. Ιωνίας 127 –Άλιμος 17456
Πόλη	Αθήνα
Κινητό	6944-370073
Τηλέφωνο οικίας	210-9917396
E-mail:	<a href="mailto:Vasgregor@yahoo.com">Vasgregor@yahoo.com</a>

### ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

#### **Ιανουάριος 2008 έως και Δεκέμβριος 2012:**

Υποψήφιος Διδάκτορας του Πανεπιστημίου Αθηνών

#### **Φεβρουάριος 2004 έως Δεκέμβριος 2008:**

Ιατρική Σχολή, Πανεπιστημίου Αθηνών, μέσω κατατακτηρίων εξετάσεων

Βαθμός πτυχίου: Λίαν Καλώς (7,71/10)

**Σεπτέμβριος 1998 έως Σεπτέμβριος 2002**

Τμήμα Βιολογίας, Πανεπιστήμιο Αθηνών

Βαθμός πτυχίου: Λίαν Καλώς (7,13/10)

Διπλωματική εργασία με τίτλο: *Μελέτη του μεταβολισμού του κοινού χταποδιού *Octopus vulgaris* σε κλειστά κυκλώματα καλλιέργειας*

**1997** 2<sup>ο</sup> Γενικό Λύκειο Αλίμου

Βαθμός απολυτηρίου: 17,7/20

## ΕΡΓΑΣΙΑ

Ιούνιος 2010 έως Ιούνιος 2011:

Αγροτικός Ιατρός στο Νεραϊδοχώρι Τρικάλων

## ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

**Αγγλικά:** Proficiency of Cambridge (CAE), grade A (2001)

**Ιταλικά:** P.A.L.S.O, level Superior (1998)

**Γερμανικά:** Goethe-Zertifikat B2- Gut Σεπτέμβριος 2012

## **ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ**

### *ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΚΕΦΑΛΑΙΩΝ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΓΓΡΑΜΑΤΑ*

Vasileios Grigoriou, Areti Augoulea, Eleni Armeni, Demetrios Rizos, Andreas Alexandrou, Spyridon Dendrinis, Konstantinos Panoulis & Irene Lambrinouadaki. Prevalence of vasomotor, psychological, psychosomatic and sexual symptoms in perimenopausal and postmenopausal Greek women: association with demographic, life-style and hormonal factors. Gynecological Endocrinology 2012.

## **ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ**

### *ΓΡΑΠΤΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ*

A.Augoulea, K.Kazani, E.Tsoka, P.Thoda, V.Grigoriou, L.Aravantinos, I.Lambrinouadaki. Climacteric symptoms in recently postmenopausal Greek Women.9<sup>th</sup> European Congress on Menopause and Andropause, Athens, Greece, 2012.

O. Gregoriou, P. Bakas, C. Grigoriadis, V. Grigoriou, L. Aravantinos, N. Vlahos, G. Creatsas. Hysteroscopic findings in asymptomatic infertile women prior to in vitro fertilization. 21<sup>th</sup> Annual Congress European Society for Gynaecological Endoscopy, Paris, France, 2012.

O. Gregoriou, N. Vlahos, P. Bakas, C. Grigoriadis, V. Grigoriou, A.Liapis, G. Creatsas. The role of antibiotic prophylaxis in operative hysteroscopy. . 21<sup>th</sup> Annual Congress European Society for Gynaecological Endoscopy, Paris, France, 2012

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες προς τα μέλη της τριμελούς επιτροπής, τον Καθηγητή κ. Νικόλαο Βιτωράτο, τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Νικόλαο Βλάχο και τον Επίκουρο Καθηγητή κ. Εμμανουήλ Οικονόμου για την ουσιαστική συμβολή τους και τις χρήσιμες υποδείξεις τους κατά την εκπόνηση της παρούσας διατριβής. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια κ. Ειρήνη Λαμπρινουδάκη για την υπομονή της και την πολύτιμη καθοδήγηση της.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ προς τον πατέρα μου Οδυσσέα, για την συνεχή και επίμονη νουθεσία του, καθ' όλη τη διάρκεια της διδακτορικής μου διατριβής, καθώς και στα υπόλοιπα μέλη της οικογένειάς μου, την μητέρα μου Παναγιώτα και τον αδερφό μου Ηλία για την υπομονή τους.

Στη σύντροφο της ζωής μου Γιάννα, αφιερώνω αυτό το πόνημα ως δείγμα ελάχιστης ευγνωμοσύνης και αγάπης. Χωρίς αυτήν, τίποτα δεν θα ήταν το ίδιο.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω την Μαιευτήρα – Γυναικολόγο, κ. Αρετή Αυγουλέα, η οποία πραγματικά με πήρε υπό τη σκέπη της στο Ιατρείο Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης του Αρεταίειου Νοσοκομείου, καθώς και τους εκλεκτούς συναδέλφους κ. Μιχάλη Αποστολάκη, κ. Δημήτρη Τουρλάκη, κ. Στέφανο Στεργιώτη, κ. Γιούλα Χατζηβασιλείου και κ. Εύη Τσόκα, με τους οποίους είχα μια εποικοδομητική και πολύ ευχάριστη συνεργασία, όλο αυτόν τον καιρό.

Τέλος, τον εκλεκτό συνάδελφο και φίλο κ. Αντώνη Αργύρη, για την πολύτιμη συμβολή του στη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων.

**Η αίτηση για την εκπόνηση της παρούσης διατριβής έγινε την 18/11/2010 με αριθμό πρωτοκόλλου 5220/11.6.2008**

Μέλη της τριμελούς επιτροπής:

Ν. Βιτωράτος Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Ν. Βλάχος Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Εμμ. Οικονόμου Επίκουρος Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Ημερομηνία κατάθεσης της διδακτορικής διατριβής: 23 Ιανουαρίου 2008



«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής υπό της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλοί την αποδοχή των γνώμων του συγγραφέως». Νόμος 5343/1932, άρθρον 202, παράγραφος 2.

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**  
**του υποψηφίου Διδάκτορα: ΓΡΗΓΟΡΙΟΥ ΒΑΣΙΛΕΙΟΥ**

Β΄ Μαιευτική – Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

Αριθμός Πρωτοκόλλου: 5220/11.6.2008

**Θέμα: «Διερεύνηση της σχέσης μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών των γονιδίων που κωδικοποιούν ένζυμα μεταβολισμού του φυλλικού οξέος με δομικούς και λειτουργικούς αρτηριακούς δείκτες μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών: αλληλεπίδραση με τα αγγειοκινητικά, ψυχολογικά και ψυχοσωματικά συμπτώματα της εμμηνόπαυσης».**

Η Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή

Ν. Βιτωράτος

Ν. Βλάχος

Εμμ. Οικονόμου

**ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ** σελ. 4

**ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ** σελ. 7

## **A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

1) Κλιμακτηριακή περίοδος και εμμηνόπαυση σελ. 14

2) Κλιμακτηριακά συμπτώματα σελ. 17

3) Αιτιοπαθογένεση των κλιμακτηριακών συμπτωμάτων σελ. 19

4) Απότερες επιπτώσεις της εμμηνόπαυσης σελ. 25

4.1. Καρδιαγγειακή νόσος σελ. 25

4.2. Νόσος Alzheimer σελ. 26

4.3. Ουρογεννητική ατροφία σελ. 26

4.4 Ατροφία δέρματος – μυών σελ. 27

4.5. Οστεοπόρωση σελ. 28

5) Μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί των γονιδίων που κωδικοποιούν ένζυμα μεταβολισμού του φυλλικού οξέος σελ. 29

6) . Καρδιαγγειακή νόσος και κλιμακτηριακά συμπτώματα σελ. 31

## **B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

1) Εισαγωγή - Ασθενείς και Μέθοδοι σελ.35

2) Αποτελέσματα σελ. 46

3) Συμπεράσματα – Συζήτηση σελ. 50

4) Ελληνική Περίληψη σελ. 62

5) Αγγλική Περίληψη σελ. 65

6) Δημοσίευση (1<sup>η</sup> σελίδα)

σελ. 68

7) Πίνακες – Εικόνες

σελ. 69

**Γ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

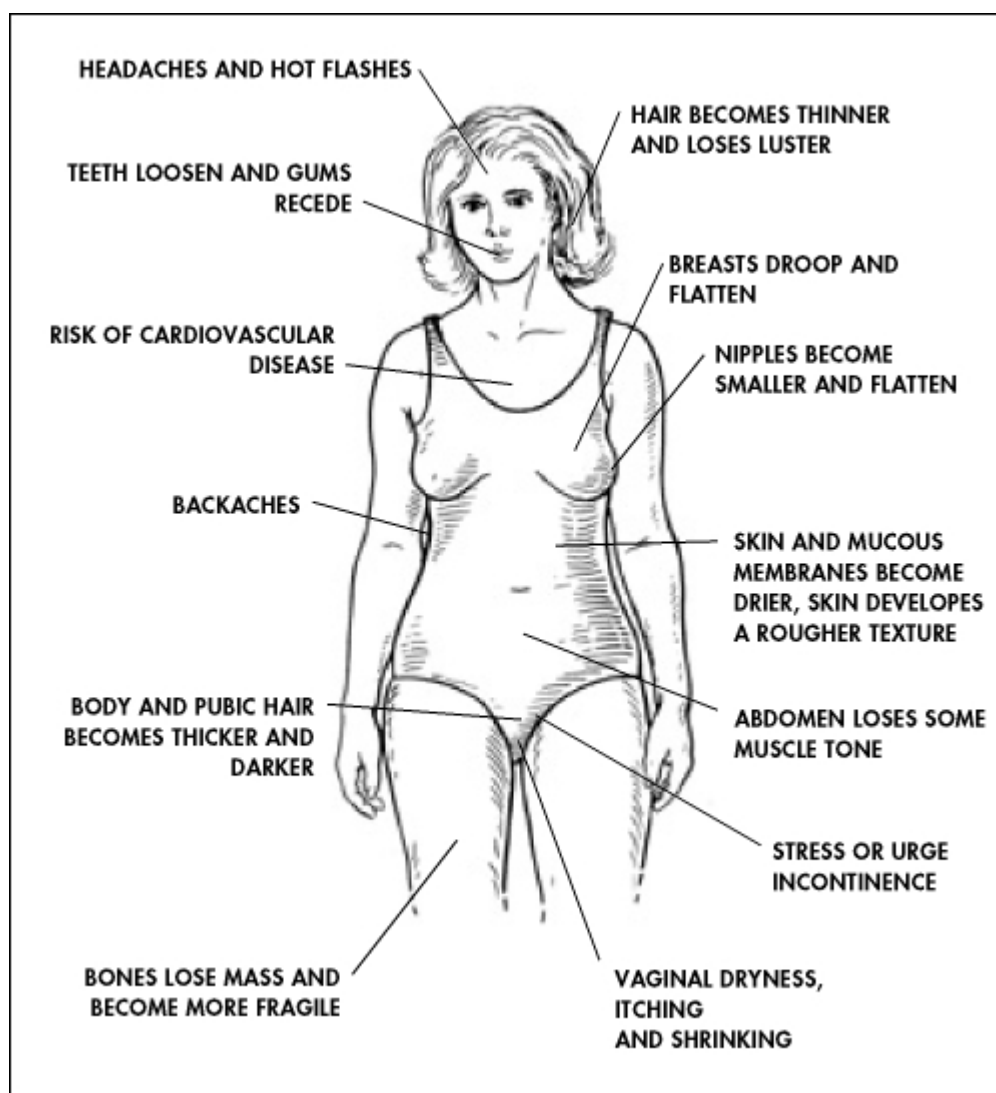
σελ. 97

# **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## 1. Κλιμακτηριακή περίοδος και εμμηνόπαυση

Περισσότερο από το 30% του γυναικείου πληθυσμού παγκοσμίως ανήκει στην μετεμμηνοπαυσιακή ηλικία. Ως εμμηνόπαυση ορίζεται η μόνιμη διακοπή της εμμήνου ρύσεως που ακολουθεί την διακοπή της λειτουργίας των ωοθηκών. Ο όρος περιεμμηνόπαυση περιλαμβάνει τον χρόνο πριν, κατά και 2 χρόνια μετά την εμμηνόπαυση. Η περίοδος της ορμονικής μετάβασης πριν την εμμηνόπαυση είναι γνωστή ως κλιμακτήριος, η οποία είναι συνήθως κατά το μέσο ή το τέλος της τέταρτης δεκαετίας της ζωής. Τα συμπτώματα που παρουσιάζονται κατά την κλιμακτήριο συνήθως συνεχίζονται και στην μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο και χαρακτηρίζονται από ποικίλο βαθμό σωματικών και ψυχολογικών αλλαγών που αντανakλούν την φυσιολογική κυκλική λειτουργία των ωοθηκών<sup>1-2</sup>. Το συχνότερο σύμπτωμα της κλιμακτηρίου σε κάποιες γυναίκες είναι η ακανόνιστη έμμηνος ρύση. Αυτό το σύμπτωμα συμβαίνει στο 90% των γυναικών κατά την διάρκεια 4 χρόνων πριν την εμμηνόπαυση. Η εμμηνόπαυση συμβαίνει κατά μέσο όρο κατά την ηλικία των 51 ετών και φαίνεται να καθορίζεται γενετικά. Η εμμηνόπαυση συμβαίνει γρηγορότερα στις καπνίστριες τσιγάρων και σε στείρες γυναίκες. Κάποια από τα πιο έντονα συμπτώματα της κλιμακτηρίου, όπως οι εξάψεις, γίνονται ακόμα πιο έντονα κοντά στην εμμηνόπαυση, όταν τα επίπεδα των κυκλοφορούντων οιστρογόνων μπορεί να πέσουν απότομα. Αυτό είναι ιδιαίτερα έντονο σε γυναίκες που έχουν πρόωρη ανεπάρκεια ωοθηκών<sup>3</sup>. Η εμμηνόπαυση είναι ένα φυσικό γεγονός - ένα κομμάτι της φυσιολογικής διαδικασίας της γήρανσης. Η διακοπή της λειτουργίας των ωοθηκών είναι συνήθως μια σταδιακή διαδικασία. Σε κάποιες γυναίκες όμως, η λειτουργία των ωοθηκών σταματά νωρίτερα και πιο απότομα από το αναμενόμενο, λόγω φυσικών αιτιών, χημειοθεραπείας ή χειρουργικής επέμβασης. Κατά την

εμμηνόπαυση, η ωοθηκική παραγωγή οιστρογόνων γίνεται αμελητέα. Η σημασία αυτής της μείωσης είναι αβέβαιη γιατί δεν έχει καθοριστεί ο φυσιολογικός ρόλος των κυκλοφορούντων ανδρογόνων στην γυναίκα<sup>4</sup>.

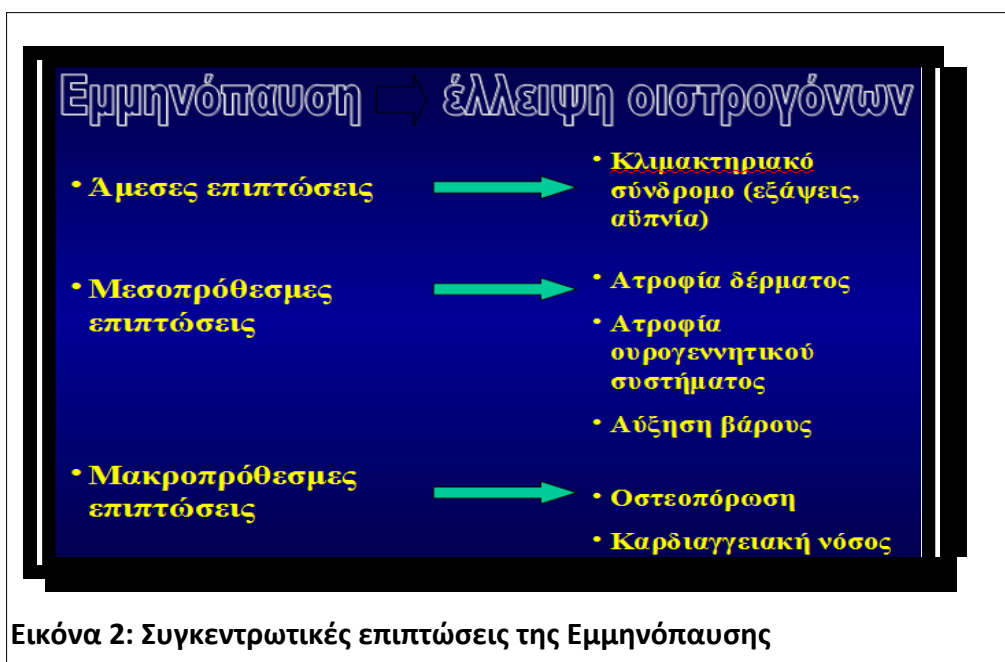


**Εικόνα 1: Μεταβολές στο σώμα της γυναίκας κατά την εμμηνόπαυση.**

Αλλαγές στη διάθεση ή τη συμπεριφορά και κατάθλιψη είναι συχνά φαινόμενα που συναντάμε. Οι έρευνες δεν έχουν καταφέρει να δείξουν κάποια σχέση μεταξύ της κλινικής κατάθλιψης και της ορμονικής κατάστασης<sup>5-6</sup>. Πολλές γυναίκες αναφέρουν ένα αυξημένο επίπεδο άγχους και ευερεθιστότητας κατά την περιεμμηνόπαυσιακή

περίοδο. Το πιο εμφανές όμως σύμπτωμα της διακοπής της κυκλικής λειτουργίας των ωοθηκών είναι η παρατεταμένη αμηνόρροια. Η διακοπή της εμμηνορρυσίας δείχνει ότι το ποσό των οιστρογόνων που παράγεται από τις ωοθήκες δεν είναι πια αρκετό να προάγει την ανάπτυξη του ενδομητρίου και η απουσία της κυκλικής παραγωγής προγεστερόνης συνοδεύεται από απουσία της αιμορραγίας εκ διακοπής<sup>7-8</sup>. Το κλασσικό σύμπτωμα που σχετίζεται με την ανεπάρκεια των οιστρογόνων είναι οι εξάψεις. Οι εξάψεις εμφανίζονται τουλάχιστον στις μισές γυναίκες κατά την φυσική εμμηνόπαυση και σε ακόμα περισσότερες μετά την χειρουργικώς προκαλούμενη εμμηνόπαυση. Νωρίς στην κλιμακτήριο, η αγγειοκινητική αστάθεια μπορεί να εκδηλωθεί σαν διαλείπουσα διαταραχή του ύπνου σε απουσία προφανών εξάψεων. Κατά την κλιμακτήριο, οι περισσότερες γυναίκες εμφανίζουν αυξανόμενες δυσκολίες στον ύπνο και αϋπνία που φαίνεται να σχετίζονται με την ανεπάρκεια των οιστρογόνων. Οι εξάψεις μπορεί να διαταράσσουν τον ύπνο και τα χαρακτηριστικά του<sup>9-11</sup>. Τα μακροπρόθεσμα προβλήματα υγείας από τα χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων έχουν επίδραση σε πολλούς ιστούς. Η παρατεταμένη ανεπάρκεια των οιστρογόνων μπορεί συμβάλει στην ανάπτυξη καταστάσεων, όπως η ατροφία του ουροποιογεννητικού συστήματος, ή και σε πιο απειλητικές για τη ζωή και μη αναστρέψιμες καταστάσεις, όπως η καρδιαγγειακή νόσος και η οστεοπόρωση. Η πρόληψη και η έγκαιρη διάγνωση αποτελούν ουσιώδη φροντίδα υγείας στην ομάδα των γυναικών αυτών<sup>12</sup>.





## 2. Κλιμακτηριακά συμπτώματα

Τα αγγειοκινητικά συμπτώματα προεξάρχουν κατά την περιεμμηνόπαυσιακή και κατά την πρώιμη μετεμμηνόπαυσιακή περίοδο της γυναίκας. Ως έξαψη περιγράφεται η υποκειμενική αίσθηση θερμότητας η οποία συνδέεται με αντικειμενικά σημεία αγγειοδιαστολής του δέρματος και πτώσης της θερμοκρασίας του σώματος. Η έξαψη μπορεί να συνοδεύεται από εφίδρωση, ερυθρότητα στο πρόσωπο, ταχυσφυγμία, αίσθημα άγχους, ευερεθιστότητα και πανικό <sup>2</sup>. Η συνολική διάρκεια ενός επεισοδίου εξάψεων διαρκεί περίπου 4 λεπτά αλλά μπορεί να διαρκέσει και λιγότερο από μερικά δευτερόλεπτα καθώς και περισσότερο από δέκα λεπτά <sup>2</sup>. Μερικές γυναίκες μπορεί να παρουσιάζουν εξάψεις πολλές φορές κατά την διάρκεια μίας εβδομάδας, ενώ άλλες μπορεί να παραπονούνται ότι τα συμπτώματα αυτά συμβαίνουν οποιαδήποτε ώρα <sup>13</sup>.

Αυτά τα συμπτώματα οδηγούν κατά ένα μεγάλο βαθμό τη γυναίκα να ανατρέξει για ιατρική βοήθεια και ιατρική συμβουλή. Περίπου το 86% των γυναικών

με φυσιολογική εμμηνόπαυση συμβουλεύονται κάποιον ιατρό κατά την μετάβαση τους στην εμμηνόπαυση για να συζητήσουν την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων τους<sup>1</sup>. Αύξηση της επίπτωσης των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων παρατηρείται κατά την πρόοδο της εμμηνόπαυσης φτάνοντας στο μέγιστο βαθμό κατά το έτος που ορίζεται η τελευταία έμμηνος ρύση<sup>14-15</sup>. Μετά την εμμηνόπαυση τα αγγειοκινητικά συμπτώματα μειώνονται στις περισσότερες γυναίκες. Παρόλα αυτά το 16% των γυναικών δηλώνει ότι παραμένει ασυμπτωματικό<sup>16</sup> μετά την παρέλευση της τελευταίας εμμήνου ρύσης ενώ το 2,2% που δεν είχαν πάρει κάποια θεραπευτική αγωγή δηλώνει ότι ακόμα και μέχρι την ηλικία των 70 ετών παρουσιάζει μετρίου έως σοβαρού βαθμού εξάψεις ή νυχτερινές εφιδρώσεις<sup>17</sup>.

Επιπρόσθετα με την φυσιολογική εμμηνόπαυση, υπάρχουν καταστάσεις κατά τις οποίες οι προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες παρουσιάζουν κίνδυνο εμφάνισης κλιμακτηριακών συμπτωμάτων. Γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε χειρουργική εμμηνόπαυση ή σε εμμηνόπαυση λόγω χημειοθεραπείας μπορεί να παρουσιάζουν βαρύτερα συμπτώματα<sup>13</sup>, σε σχέση με γυναίκες που βρίσκονται σε φυσιολογική εμμηνόπαυση. Γυναίκες που ήταν σε αγωγή μακράς διάρκειας με ανάλογα της υπόφυσης, όπως GnRH αγωνιστές ή ταμοξιφαίνη ή αναστολείς της αρωματάσης<sup>18</sup> παρουσιάζουν βαριά αγγειοκινητικά συμπτώματα. Υπάρχουν αρκετοί προδιαθεσικοί παράγοντες στα αγγειοκινητικά συμπτώματα που απορρέουν από αναλύσεις μεγάλων επιδημιολογικών μελετών της εμμηνόπαυσης. Αμερικανίδες Αφρικανικής και Ισπανικής καταγωγής αναφέρουν περισσότερα αγγειοκινητικά συμπτώματα σε σχέση με γυναίκες λευκής φυλής καθώς και Αμερικανίδες Ιαπωνικής και Κινεζικής καταγωγής αναφέρουν σχετικά λιγότερα αγγειοκινητικά συμπτώματα<sup>15</sup>.

### 3. Αιτιοπαθογένεση των κλιμακτηριακών συμπτωμάτων

Περιφερική αγγειοδιαστολή η οποία αποδεικνύεται από την αυξημένη θερμοκρασία του δέρματος και την ροή του αίματος παρουσιάζεται κατά την διάρκεια των εξάψεων σε όλες τις περιοχές του σώματος που έχουν διερευνηθεί. Η θερμοκρασία του δέρματος αυξάνει στα δάκτυλα, στα μάγουλα, στο μέτωπο, στην άνω περιοχή του βραχίονα, στο στήθος, στην κοιλιακή χώρα, στην πλάτη, την κνήμη και τους γλουτούς<sup>3-4, 12, 19-20</sup>. Η ροή του αίματος επίσης αυξάνει στις περιοχές των δακτύλων, των χεριών, στις κνήμες και τους γλουτούς στην διάρκεια του επεισοδίου των εξάψεων. Η εφίδρωση και η αγωγιμότητα του δέρματος αυξάνουν κατά τη διάρκεια της έξαψης<sup>4, 12, 20</sup>. Εξαιτίας του γεγονότος ότι οι εξάψεις ποικίλουν σε διάρκεια, συχνότητα και ένταση και επειδή η διάρκεια ενός επεισοδίου μπορεί να ποικίλει, είναι δύσκολο να μετρηθεί ποσοτικά το μέγεθος αυτής της διαταραχής. Οι μετρήσεις είναι υποκειμενικές εξαιτίας του ότι η κάθε γυναίκα αντιλαμβάνεται διαφορετικά το επεισόδιο της έξαψης και μπορεί βρίσκεται σε διαφορετική ημερήσια δραστηριότητα ή κατάσταση ύπνου κατά τη διάρκεια του επεισοδίου. Οι γυναίκες συνήθως περιγράφουν τα επεισόδια εξάψεων ως μέτριας, μεσαίας ή μεγάλης έντασης<sup>21</sup>. Μέθοδοι αντικειμενικής μέτρησης θεωρούνται, η μέτρηση στο δάκτυλο, στο σώμα και το στέρνο μέσω καταγραφής της αγωγιμότητας του δέρματος<sup>9, 19, 22-23</sup>.

Ένα σημαντικό πρόβλημα που προκύπτει κατά την προσπάθεια μελέτης της παθογένειας των εξάψεων είναι η έλλειψη ενός κατάλληλου ζωικού προτύπου, στο οποίο οι εξάψεις να μπορούν να εμφανίζονται αυτόματα όπως συμβαίνει στον άνθρωπο. Αυτό που αντιλαμβάνεται η γυναίκα σαν έξαψη είναι το αποτέλεσμα της διαταραχής της περιφερικής κυκλοφορίας ο δε μηχανισμός παραμένει άγνωστος. Σε πρόσφατες μελέτες που ερεύνησαν το τι συμβαίνει κατά την διάρκεια των εξάψεων,

συμπεριλαμβάνονταν μετρήσεις της θερμοκρασίας του δέρματος οι οποίες όμως μας παρέχουν μόνο ποιοτικές πληροφορίες των αλλαγών στην κυκλοφορία του αίματος μίας περιορισμένης περιοχής του δέρματος. Η θερμογραφία έδειξε σε μία μικρή ομάδα ασθενών με έγχρωμη απεικόνιση ότι το αντικειμενικό εύρημα των εμμηνοπαυσιακών εξάψεων συνεχιζόταν όσο αυξανόταν η θερμοκρασία του δέρματος <sup>24</sup>. Μεταγενέστερες μελέτες, που χρησιμοποίησαν την πληθυσμογραφία φλεβικής στάσης, έδειξαν παροδική αύξηση της ροής του αίματος στα δάκτυλα, τα χέρια και τους γοφούς κατά την διάρκεια των εξάψεων σε σχέση με την προ έξαψης κατάσταση <sup>5-6, 12, 25</sup>. Τα τελευταία χρόνια, η μέτρηση της αγωγιμότητας του δέρματος έχει θεωρηθεί ως ο καλύτερος δείκτης ύπαρξης εξάψεων <sup>6, 23, 26</sup>. Μεταβολές στην αγωγιμότητα του δέρματος και στην θερμοκρασία του σώματος, μας παρέχουν πιο σαφή δείκτη αξιολόγησης της ανταπόκρισης στην θεραπεία των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων σε σχέση με την υποκειμενική αναφορά των επεισοδίων <sup>10</sup>. Επιπροσθέτως, πρέπει να σημειωθεί ότι οι συσκευές καταγραφής των επεισοδίων αυτών που υπάρχουν σε κάποια εξωτερικά ιατρεία είναι ογκώδεις και δύσχρηστες. Με σκοπό πάντα την διευκόλυνση της έρευνας της παθοφυσιολογίας των εξάψεων, ο Freedman πρόσφατα ανακάλυψε μία συσκευή καταγραφής εξάψεων σε μινιατούρα η οποία είναι απλούστερη και ευκολότερη στη χρήση από τις ασθενείς, ενώ τα δεδομένα της είναι το ίδιο αξιόπιστα με αυτές των εξωτερικών ιατρείων <sup>27</sup>.

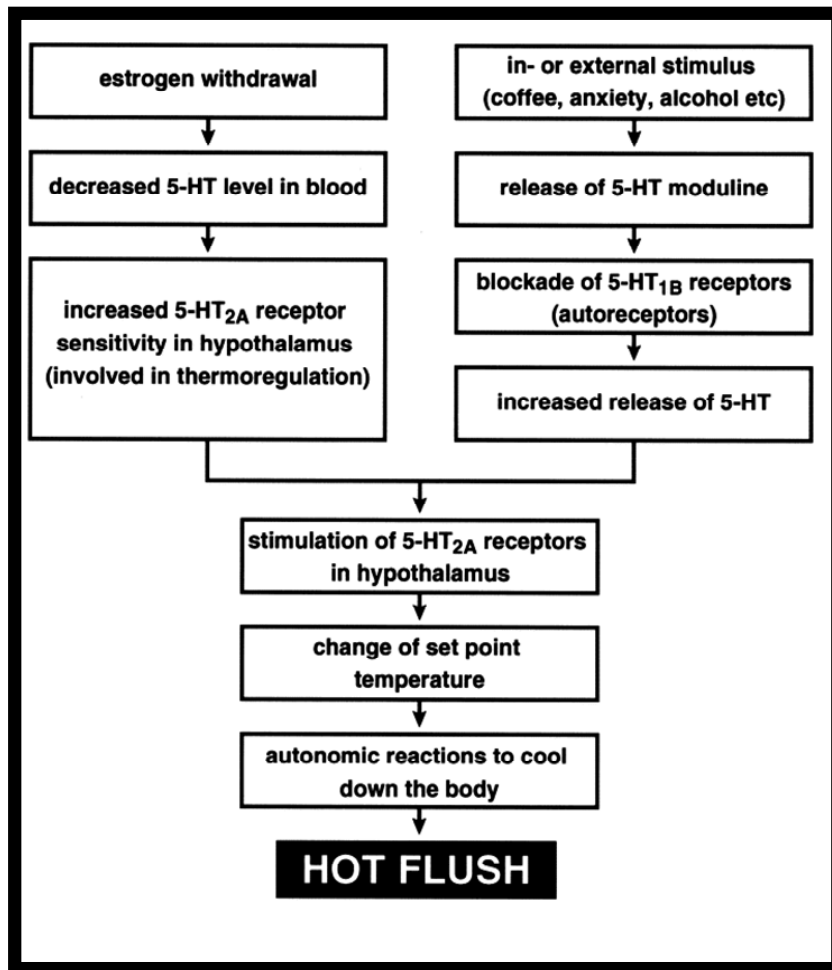
Οι εξάψεις είναι πολυπαραγοντικής αιτιολογίας και μπορεί να συσχετίζονται με γενετικούς και φυσιολογικούς παράγοντες καθώς και με την προσωπική κουλτούρα και έκφραση του κάθε ατόμου <sup>7</sup>. Παράγοντες κινδύνου που μπορεί να αυξήσουν την εμφάνιση εξάψεων είναι το κάπνισμα και ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ). Το κάπνισμα και η παθητική έκθεση στον καπνό του τσιγάρου,

συσχετίζονται με την εμφάνιση αγγειοκινητικών συμπτωμάτων<sup>8, 28-29, 28, 30</sup> πιθανά μέσω δράσης στον μεταβολισμό των οιστρογόνων ή της θερμογεννητικής δράσης της νικοτίνης<sup>31</sup>. Η παχυσαρκία συνδέεται με περισσότερο συχνά και πιο βαριά αγγειοκινητικά συμπτώματα, τουλάχιστον στα πρώιμα στάδια της μετάβασης στην εμμηνόπαυση<sup>15, 28</sup>. Δύο πρόσφατες μελέτες<sup>28, 30</sup> έδειξαν ότι ο μεγάλος ΔΜΣ συσχετίζεται άμεσα με την συχνότητα των εξάψεων. Η παχυσαρκία μπορεί να αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης αγγειοκινητικών συμπτωμάτων εξαιτίας της μονωτικής ιδιότητας του σωματικού λίπους<sup>32</sup>. Αυτό μπορεί να προκαλείται από την αυξημένη μονωτική ιδιότητα του σωματικού λίπους το οποίο έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος και την εκδήλωση της εξάψεως<sup>33</sup>.

Σε κάποιες γυναίκες, οι εξάψεις μπορούν να προκληθούν από περιβαλλοντολογικούς παράγοντες συμπεριλαμβανομένου του θερμού καιρού και του stress, αλλά στην πλειοψηφία των περιπτώσεων η αιτία της έναρξης ενός τέτοιου επεισοδίου παραμένει άγνωστη. Αγχώδεις καταστάσεις συσχετίζονται με πιο βαριά και αγγειοκινητικά συμπτώματα<sup>28, 15</sup>. Εξάψεις μπορούν επίσης να προκληθούν εξαιτίας κάποιας συστηματικής νόσου, νευρολογικής διαταραχής, χρήσης αλκοόλης, ναρκωτικών ουσιών, λόγω διατροφικών συνηθειών και συμπληρωμάτων διατροφής<sup>34</sup>. Η κατάθλιψη, η νευρικότητα, η αϋπνία και αδυναμία συγκέντρωσης έχουν συσχετισθεί με την εμμηνόπαυση<sup>35-36</sup>. Παρόλο που αυτά τα συμπτώματα μπορεί να θεωρηθούν παράγοντες κινδύνου εξάψεων παραμένει αδιευκρίνιστο αν επιδεινώνουν τις εξάψεις ή αν αποτελούν παρενέργεια των εξάψεων. Η εμμηνόπαυση έχει θεωρηθεί ότι επιδεινώνει προϋπάρχουσες ψυχολογικές διαταραχές<sup>37</sup> παρόλο που η σχέση ανάμεσα στην κατάθλιψη και την περιεμμηνόπαυση δεν είναι καλά μελετημένη. Οι εμμηνόπαυσιακές γυναίκες συχνά παραπονιούνται για αϋπνίες<sup>38</sup>. Οι εξάψεις

συσχετίζονται με αλλαγές στις συνήθειες του ύπνου και κυρίως υπάρχει επιμήκυνση του 4<sup>ου</sup> σταδίου ή επιβράδυνση της περιόδου των γρήγορων κινήσεων της κόρης του οφθαλμού <sup>39-40</sup>. Οι μεταβολές στην συγκέντρωση των γοναδικών ορμονών και η θερμορύθμιση εμπλέκονται στις διαταραχές του ύπνου <sup>41</sup>.

Επειδή έχει θεωρηθεί ότι οι εξάψεις είναι συστηματικής αιτιολογίας είναι πιθανό να εμφανίζονται ως αποτέλεσμα κάποιας διαταραχής του θερμορυθμιστικού κέντρου του εγκεφάλου που βρίσκεται στην πρόσθια υπόφυση του υποθαλάμου <sup>2, 42</sup>. Η χρονική συσχέτιση ανάμεσα στις αλλαγές των συγκεντρώσεων των γοναδικών ορμονών και την εμφάνιση εξάψεων οδήγησε στην εντύπωση ότι τα συμπτώματα αυτά επισυμβαίνουν ως αποτέλεσμα της μείωσης των επιπέδων των οιστρογόνων και της αύξησης της συγκέντρωσης των γοναδοτροπινών. Διαταραχές όμως του θερμορυθμιστικού κέντρου του εγκεφάλου μπορεί να οφείλονται σε αλλαγές της συγκέντρωσης των ορμονών στο αίμα που ενδεχομένως επηρεάζουν εγκεφαλικούς νευροδιαβιβαστές. Τέλος, οι εξάψεις μπορεί να συνδέονται με εξωγενή ερεθίσματα όπως αλλαγή θερμοκρασίας του περιβάλλοντος, ορμονικές διαταραχές και διαταραχή σε νευροδιαβιβάσεις ή και συνδυασμό των παραπάνω <sup>2, 42</sup>.



**Εικόνα 3: Πιθανός μηχανισμός των εξάψεων**

Η μετεμμηνοπαυσιακή πτώση των ενδογενών οιστρογόνων θεωρείται ως ο σημαντικότερος παράγοντας που μπορεί να προκαλέσει την έκλυση εξάψεων, παραμένει όμως αδιευκρίνιστο αν τα οιστρογόνα μπορούν να επηρεάσουν τα υποθαλαμικά κέντρα άμεσα μέσω πρόσδεσης τους στους υποδοχείς ή έμμεσα μέσω της δράσης των νευροδιαβιβαστών <sup>43</sup>. Τα εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα αποτελούν σύνηθες φαινόμενο και μπορούν να επηρεάσουν την καθημερινή ζωή πολλών γυναικών. Παρόλο που οι εξάψεις συνοδεύουν την πτώση των οιστρογόνων κατά την εμμηνόπαυση, αυτή η πτώση δεν εξηγεί επαρκώς την εμφάνισή τους. Δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ εξάψεων και των επιπέδων των οιστρογόνων του ορού, των ούρων

<sup>44</sup> ή του κοιλιακού εκκρίματος <sup>44</sup>. Δεν υπάρχουν διαφορές ούτε στα επίπεδα του ορού συμπτωματικών και ασυμπτωματικών γυναικών <sup>11, 45-46</sup>. Συμπληρωματικά, η κλονιδίνη μειώνει την συχνότητα των εξάψεων χωρίς όμως να αλλάζει τα επίπεδα των κυκλοφορούντων οιστρογόνων <sup>47</sup>. Ποσοτική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της οιστραδιόλης και της συχνότητας και βαρύτητας των κλιμακτηρικών συμπτωμάτων δεν υπάρχει. Γυναίκες με πολύ χαμηλά επίπεδα οιστραδιόλης στον ορό του αίματος δεν παρουσιάζουν ποτέ αγγειοκινητικά συμπτώματα ενώ άλλες γυναίκες με υψηλότερα επίπεδα οιστραδιόλης παρουσιάζουν εντονότερη συμπτωματολογία. Από τέτοιου είδους παρατηρήσεις έχει θεωρηθεί ότι υπάρχουν άλλοι παράγοντες εκτός της οιστραδιόλης που τροποποιούν την εμπειρία της κάθε γυναίκας ως προς τα αγγειοκινητικά συμπτώματα. Στους προτεινόμενους αυτούς παράγοντες συμπεριλαμβάνεται η ενεργοποίηση του άξονα υποθάλαμος – υπόφυση – επινεφρίδια <sup>48</sup>, λόγω stress και άγχους με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της κορτιζόλης .

Μέχρι τώρα δεν έχει καταγραφεί ο επιπολασμός των εξάψεων στις γηραιότερες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και δεν έχουν εξεταστεί ή διευκρινιστεί οι πιθανοί προδιαθεσικοί παράγοντες. Επιπλέον δεν έχει διευκρινιστεί γιατί να υποχωρούν οι εξάψεις σε ορισμένες γυναίκες ενώ να συνεχίζονται σε άλλες επί πολλά χρόνια. Πολύ μικρός αριθμός μελετών έχει αναφερθεί στην μειοψηφία των γυναικών που εξακολουθούν να έχουν εξάψεις για 5 ή περισσότερα έτη μετά την εμμηνόπαυση, γυναίκες στις οποίες η τυχόν χορήγηση οιστρογόνων για την θεραπεία των συμπτωμάτων συνδέεται με μεγαλύτερο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών από το καρδιαγγειακό <sup>49</sup>.



## 4. Απώτερες επιπτώσεις της εμμηνόπαυσης

### 4.1. Καρδιαγγειακή νόσος

Τα μακροπρόθεσμα προβλήματα υγείας από τα χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων έχουν μια αθροιζόμενη επίδραση σε πολλούς ιστούς. Η παρατεταμένη ανεπάρκεια των οιστρογόνων μπορεί συμβάλει στην ανάπτυξη πιθανώς αναστρέψιμων καταστάσεων, όπως η ατροφία του ουροποιητικού συστήματος, ή και σε πιο απειλητικές για τη ζωή και μη αναστρέψιμες καταστάσεις, όπως η καρδιαγγειακή

**• ηλικία**  
**• Εμμηνοπαυσιακή ηλικία**  
**• BMI / WHR**  
**• Αρτ. πίεση**  
**• λιπίδια**  
**• κάπνισμα**  
**• Σακχαρώδης διαβήτης**  
**• Συνυπάρχουσες νόσοι**

**Κλινική στεφανιαία νόσος**  
**Χρόνια νεφρική νόσος**  
**Κολπική μαρμαρυγή**  
**Υπερτροφία αρ. κοιλίας**

**A Convenient Tool to Profile Patients for Generalized Cardiovascular Disease Risk in Primary Care**  
S. Rasika Wickramasinghe, PhD<sup>1,\*</sup>, Andrew P. DeFilippis, MD, MSc<sup>2</sup>, Donald M. Lloyd-Jones, MD, ScM<sup>3</sup>, and Roger S. Blumenthal, MD<sup>4</sup>  
**Am J Cardiol 2009;103:1174**

**Εικόνα 4: Εκτίμηση καρδιαγγειακού κινδύνου**

νόσος και η οστεοπόρωση<sup>12</sup>. Τα καρδιαγγειακά νοσήματα συμπεριλαμβάνουν την στεφανιαία νόσο και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Είναι σημαντικό να γνωρίζουμε τους παράγοντες κινδύνου που είναι δυνατό να προληφθούν. Ένας από τους πιο επικίνδυνους και θεραπεύσιμους παράγοντες κινδύνου μετά την εμμηνόπαυση είναι η υποοιστρογοναιμία. Στο παρελθόν πιστεύαμε ότι μόνο η ηλικία

έφτανε για να εξηγήσει τον αυξημένο κίνδυνο από νοσήματα του καρδιαγγειακού που παρατηρείται μετά την εμμηνόπαυση. Τα πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι η ανεπάρκεια οιστρογόνων αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων. Άλλοι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου είναι η υπέρταση και το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπερχοληστερολαιμία και η καθιστική ζωή. Για να μειωθεί η καρδιαγγειακή νόσος στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, πρέπει να γίνεται έλεγχος γι' αυτούς τους παράγοντες κινδύνου και να συστήνονται αλλαγές στον τρόπο ζωής<sup>32, 49, 54</sup>.

#### 4.2. N. Alzheimer

Κατά την αναπτυξιακή περίοδο και την εφηβεία ο ανθρώπινος εγκέφαλος είναι στόχος των τόσο των οιστρογόνων όσο και των άλλων στεροειδών του φύλου. Πολλές γυναίκες διαπιστώνουν διανοητικές και συναισθηματικές αλλαγές κατά την διάρκεια της περιόδου των ορμονολογικών αλλαγών της περιεμμηνοπαυσιακής ηλικίας<sup>115</sup>. Παραμένει όμως δύσκολο να αποδειχθεί η ωφέλεια που μπορεί να υπάρχει από την ορμονική θεραπεία<sup>116</sup>. Για τις γυναίκες που παρουσιάζουν απώλεια μνήμης λόγω της N. Alzheimer μετεμμηνοπαυσιακά, υπάρχουν λίγα δεδομένα που δεν αποδεικνύουν ότι η ορμονική θεραπεία βελτιώνει ή επιβραδύνει τη νόσο<sup>117</sup>. Όμως κάποιες μελέτες παρατήρησης έδειξαν ότι όταν η ορμονική θεραπεία χρησιμοποιείται από νεαρότερες περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες συσχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης της N. Alzheimer<sup>118</sup>.

#### 4.3. Ατροφία του ουροποιογεννητικού συστήματος

Συμπτώματα όπως κολπική ξηρότητα, δυσπαρευνία, συχνουρία, νυκτουρία και έπειξη για ούρηση είναι πολύ συχνά στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες<sup>99</sup>. Η επίπτωση της γυναικείας ακράτειας αυξάνεται αυξανόμενης της ηλικίας<sup>100</sup>. Συνολικά το 25% των γυναικών αυτών παρουσιάζουν ακράτεια ούρων εκ των οποίων το 7% αναφέρει μεγάλου βαθμού ακράτεια<sup>101</sup>. Το 50% των γυναικών αυτών παραπονούνται για ακράτεια από προσπάθεια, το 11% από επιτακτικού τύπου ακράτεια ενώ το 36% παρουσιάζει μεικτού τύπου ακράτεια. Υπάρχει ένα ευρύ φάσμα ποικιλομορφίας των ουρογεννητικών συμπτωμάτων κατά την γήρανση<sup>102</sup>. Η απώλεια της εφύγρανσης του κόλπου και η ορμονικές αλλαγές μπορεί να οδηγήσουν σε σεξουαλική δυσλειτουργία. Η θεραπευτική αντιμετώπιση αυτής της κατάστασης βελτιώνει την ποιότητα ζωής του ζευγαριού. Τα ουρογεννητικά συμπτώματα ανταποκρίνονται καλά στην αγωγή με οιστρογόνα. Μακράς διάρκειας θεραπεία χρειάζεται συχνά γιατί μετά την διακοπή τα συμπτώματα υποτροπιάζουν<sup>103</sup>.

#### 4.4. Ατροφία του δέρματος και του συνδετικού ιστού

Τα οιστρογόνα προστατεύουν τις μεταβολικές δραστηριότητες του συνδετικού ιστού σε όλο μας το σώμα<sup>104</sup>. Μετά την εμμηνόπαυση, υπάρχει σταδιακή απώλεια του συνδετικού ιστού στην επιδερμίδα και το δέρμα, γεγονός που σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να είναι αναστρέψιμο με την ορμονική θεραπεία<sup>105</sup>. Παρόμοιες αλλαγές του συνδετικού ιστού έχουν παρατηρηθεί στο μέσο χιτώνα των αρτηριών και στους μεσοσπονδύλιους δίσκους<sup>106</sup>.

#### 4.5. Οστεοπόρωση

Η οστεοπόρωση αποτελεί συστηματική σκελετική νόσο που χαρακτηρίζεται από μειωμένη ανθεκτικότητα των οστών που μπορεί να οδηγήσει σε κάταγμα χαμηλής βίας μετά από πτώσεις. Την ανθεκτικότητα του οστού ορίζει ο συνδυασμός της οστικής πυκνότητας και της μικρο-αρχιτεκτονικής ακεραιότητας του<sup>107</sup>. Η μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση μπορεί να προκληθεί ή λόγω της αποτυχίας επίτευξης της κορυφαίας οστικής μάζας ή λόγω της ταχύτατης οστικής απώλειας μετά την εμμηνόπαυση ή και με τον συνδυασμό αυτών<sup>108</sup>. Παρόλο που η σκελετική υγεία γενικότερα εξαρτάται από την γενετική προδιάθεση του κάθε ατόμου είναι γεγονός ότι μπορεί να μεταβάλλεται και από τον τρόπο ζωής του κάθε ατόμου όπως για παράδειγμα την διατροφή, την άσκηση και τις τοξικές για τα οστά ουσίες<sup>109</sup>. Τα οστεοπορωτικά κατάγματα του ισχίου έχουν μεγαλύτερη θνησιμότητα καθώς και κοινωνικο-οικονομικές επιπτώσεις αλλά και τα σπονδυλικά κατάγματα παρουσιάζουν μεγάλη νοσηρότητα<sup>110</sup>.

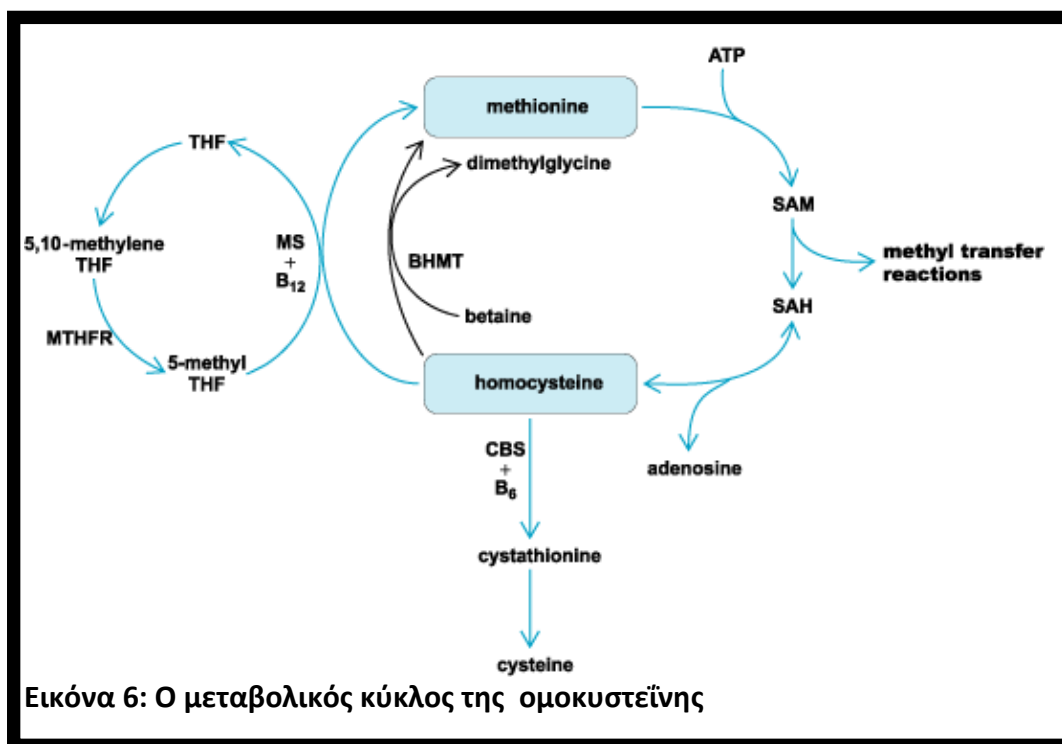


Εικόνα 5: Μεταβολές στην οστική δομή

#### 5. Μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί των γονιδίων που κωδικοποιούν ένζυμα μεταβολισμού του φυλλικού οξέος

Η ομοκυστεΐνη είναι ένα οξύ της θειαμίνης και μεταβολίζεται μέσω δύο βασικών μεταβολικών οδών. Όταν υπάρχει πλεόνασμα μεθειονίνης η ομοκυστεΐνη μετατρέπεται μέσω της οδού της σουλφοριλίωσης, η οποία χρειάζεται βιταμίνη 6 σαν συμπληρωματικό παράγοντα, σε κυστεΐνο-θειονίνη και μετά σε κυστεΐνη. Αντίθετα, όταν τα επίπεδα της μεθειονίνης είναι χαμηλά, η ομοκυστεΐνη μεταβολίζεται σε μεθειονίνη, με επαναμεθυλίωση, μέσω μίας διαδικασίας που καταλύεται από το ένζυμο MTHFR (αναγωγή του μεθυλενοτετραϋδροφυλλικού). Ο πολυμορφισμός Ala222Val (C677T) του γονιδίου του MTHFR χαρακτηρίζεται από αντικατάσταση της αλανίνης με μία βαλίνη με αποτέλεσμα την δημιουργία ενός θερμομεταβαλλόμενου ενζύμου, το οποίο διατηρεί μόνο το 50% της φυσιολογικής του

δραστηριότητας. Ο πολυμορφισμός MTHFR Ala222Val (C677T) συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, ισχαιμικής καρδιακής νόσου και εν τω βάθει φλεβοθρομβώσεων<sup>71-73</sup>. Η αύξηση των επιπέδων της ομοκυστεΐνης έχει θεωρηθεί ότι αποτελεί πιθανό παθογενετικό μηχανισμό<sup>74</sup>. Αντίθετα ως προς αυτή την υπόθεση, κάποια βιβλιογραφικά δεδομένα δείχνουν ότι μειώνοντας τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης με χορήγηση συμπληρώματος φυλλικού οξέως δεν κατάφεραν να μειώσουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο<sup>75</sup>. Επιπλέον, ο πολυμορφισμός MTHFR Ala222Val (C677T), παρόλο που αναφέρεται ότι αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, μπορεί να μη συσχετίζεται με την υπερομοκυστεϊναιμία<sup>76</sup>.



## 6. Καρδιαγγειακή νόσος και κλιμακτηριακά συμπτώματα

Η καρδιαγγειακή νόσος έχει διαφορετικά χαρακτηριστικά στα δύο φύλα<sup>111</sup>. Η εμμηνόπαυση έχει θεωρηθεί παράγοντας κινδύνου στεφανιαίας νόσου στις γυναίκες λόγω των επιπτώσεων της ωοθηκικής ανεπάρκειας στην καρδιαγγειακή λειτουργία, την αρτηριακή πίεση και σε διάφορες μεταβολικές παραμέτρους όπως την ανοχή στην γλυκόζη και το λιπιδαιμικό προφίλ<sup>112</sup>. Η αρτηριακή υπέρταση, τα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων και ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελούν πιο σημαντικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου στις γυναίκες σε σχέση με τους άντρες<sup>113</sup>. Οι στρατηγικές πρόληψης πρέπει να εστιάζουν στην μείωση της αρτηριακής πίεσης, στην μείωση του σωματικού βάρους και την ρύθμιση του μεταβολισμού των υδατανθράκων των γυναικών αυτών<sup>49</sup>. Οι γυναίκες συχνά παρουσιάζουν στηθάγχη χωρίς να έχουν απόφραξη στις στεφανιαίες αρτηρίες αλλά αν κάνουν έμφραγμα η πρόγνωσή τους είναι σαφώς χειρότερη σε σχέση με τους άντρες<sup>114</sup>. Ο κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου αυξάνει γρήγορα με την έναρξη της εμμηνόπαυσης, και αυτό μερικώς μπορεί να συσχετίζεται με αλλαγές στα λιπίδια και τις λιποπρωτεΐνες<sup>50-51</sup>. Επίσης δεν έχει αποδειχθεί αν η χορήγηση οιστρογόνων σε νεαρές μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες συνδέεται με μικρότερο κίνδυνο αθηρωμάτωσης στις στεφανιαίες αρτηρίες<sup>52</sup>.

Ο Freedman<sup>25-26</sup> και η ομάδα του αναφέρουν ότι ισχυρές αγγειοδιασταλτικές ουσίες, όπως το γονιδιο-εξαρτώμενο πεπτιδίο της καλσιτονίνης εκλύονται κατά την διάρκεια των εξάψεων αλλά όχι κατά την διάρκεια της άσκησης ή της εφίδρωσης<sup>25-26</sup>. Στις δύο αυτές μελέτες διερευνήθηκε η σχέση μεταξύ εξάψεων και διαφόρων δεικτών υποκλινικής καρδιαγγειακής νόσου, όπως ο δείκτης της εξαρτώμενης από τη ροή αγγειοδιαστολής της βραχιονίου αρτηρίας FMD (flow mediated dilatation), οι

ασβεστώσεις της στεφανιαίας (CAC) και της αορτής (AC) και τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι εξάψεις συνδέονται με μειωμένο FMD και αυξημένο AC.

Μελέτες παρατήρησης έχουν δείξει ότι η χορήγηση ορμονικής θεραπείας (Ο.Θ) σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες συνδεόταν με προστασία ενάντια στην καρδιαγγειακή νόσο (CVD) <sup>57-62</sup> ενώ αντιθέτως μία πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι διαφορετικά δοσολογικά σχήματα Ο.Θ δεν είχαν καμία επίδραση στον αθηρωματικό δείκτη (AIP) <sup>63</sup>.

Ο κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου αυξάνει γρήγορα με την έναρξη της εμμηνόπαυσης, και αυτό μερικώς μπορεί να συσχετίζεται με αλλαγές στα λιπίδια και τις λιποπρωτεΐνες <sup>50-51</sup>. Η αύξηση της ολικής χοληστερόλης (TC), της LDL χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων, ή η μείωση της HDL χοληστερόλης μπορεί να προβλέψει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου στις γυναίκες <sup>64-65</sup>. Συμπληρωματικοί δείκτες καρδιαγγειακής νόσου που αφορούν στα λιπίδια είναι οι Apo-B και Apo-A1 καθώς και ο λόγος τους και η Lp(a) <sup>64-65</sup>. Οι μετεμμηνοπαυσιακές εξάψεις, που πιθανά συνδέονται με τη δραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος, συσχετίζονται επίσης και με υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων, περίπου δε το 20% των γυναικών αυτών ήταν σε Ο.Θ <sup>55</sup>. Σε μία άλλη μελέτη σε προεμμηνοπαυσιακές, περιεμμηνοπαυσιακές και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες τα επίπεδα της HDL, τριγλυκεριδίων και SHBG, δεν διέφεραν μεταξύ γυναικών με ή χωρίς εξάψεις, αλλά τα επίπεδα της LDL ήταν ανεβασμένα στις γυναίκες με εξάψεις και το 11% όλων αυτών των γυναικών ήταν σε Ο.Θ <sup>55</sup>. Τέλος, η μελέτη της Tuomikoski και συνεργατών έδειξε ότι τα επίπεδα τριγλυκεριδίων σε γυναίκες με εξάψεις είναι φυσιολογικά αλλά η αντιοξειδωτική ικανότητα μειωμένη <sup>66</sup>. Σε μία πρόσφατη μελέτη οι βιοχημικοί δείκτες καρδιαγγειακής νόσου όπως Apo-B, Apo-A1, Lp(a), CRP και



οιστρογόνα συγκρίθηκαν σε πρόσφατα μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που δεν παρουσίαζαν ή παρουσίαζαν ελαφρές εξάψεις (πιθανές μη χρήστριες Ο.Θ) ή παρουσίαζαν εξάψεις ποικίλου βαθμού (πιθανές χρήστριες Ο.Θ) και τα αποτελέσματα έδειξαν ότι δεν υπήρχαν διαφορές στους λιπιδαιμικούς ή μη λιπιδαιμικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου μεταξύ αυτών των γυναικών<sup>67</sup>.

Σε μία πρόσφατη μελέτη ο Gerrie -Cor και οι συνεργάτες του διαπίστωσαν ότι τόσο η ύπαρξη όσο και το μέγεθος των κλιμακτηριακών σχετίζονται με μεγαλύτερο καρδιαγγειακό κίνδυνο<sup>55</sup> και ο Matthews KA et al. συμπέρανε ότι τα καταθλιπτικά συμπτώματα των περιεμμηνοπαυσιακών γυναικών συνδέονται με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο λόγω υπερπηκτικότητας<sup>56</sup>.

Όπως έχουμε ήδη αναφέρει ο αυξημένος ΔΜΣ αποτελεί παράγοντα κινδύνου εξάψεων. Η αύξηση του σπλαχνικού λίπους και κυρίως του υποδορίου λίπους συσχετίζεται με μεγαλύτερα ποσοστά εξάψεων και αυτό καταρρίπτει την παλαιά υπόθεση που υποστήριζε ότι το λίπος δρα προστατευτικά ως προς την εμφάνιση εξάψεων κατά την εμμηνόπαυση<sup>32</sup>. Επιπλέον σε μία πρόσφατη μελέτη φάνηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα λεπτίνης του ορού και την εμφάνιση και διάρκεια των εξάψεων και βάση αυτού μπορεί να θεωρηθεί ότι η απώλεια βάρους στην περιεμμηνοπαυσιακή ηλικία μπορεί ίσως να βελτιώνει την κλινική εικόνα των γυναικών αυτών<sup>68</sup>.

# **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

Ο στόχος της παρούσας μελέτης ήταν η αξιολόγηση της επίπτωσης των αγγειοκινητικών, ψυχολογικών, ψυχοσωματικών και σεξουαλικών συμπτωμάτων στις Ελληνίδες πρόσφατα μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, και η συσχέτιση των συμπτωμάτων αυτών με δημογραφικές, ανθρωπομετρικές και ορμονικές παραμέτρους. Περαιτέρω, σε ένα υποπληθυσμό του δείγματος πραγματοποιήθηκε έλεγχος λειτουργικών και δομικών αγγειακών δεικτών, καθώς και έλεγχος του πολυμορφισμού MTHFR C677T, με σκοπό τη διερεύνηση της συσχέτισης των δεικτών αυτών με τα κλιμακτηριακά συμπτώματα.

## **ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ**

### **Ασθενείς**

Η μελέτη αυτή πραγματοποιήθηκε στο Τμήμα Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης του Αρεταίειου Νοσοκομείου. Το Τμήμα αυτό δραστηριοποιείται από το 1998 και εξυπηρετεί συμπτωματικές και ασυμπτωματικές περι- και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, παρέχοντας ενημέρωση σχετικά με την εμμηνόπαυση και προσφέροντας αναλυτικές εξετάσεις και εκτίμηση κινδύνου για τους κύριους παράγοντες θνησιμότητας που σχετίζονται με την εμμηνόπαυση, όπως η οστεοπόρωση και τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Ένα λεπτομερές ηλεκτρονικό αρχείο δημιουργείται για κάθε γυναίκα, το οποίο περιλαμβάνει δημογραφικές, κλινικές και ανθρωπομετρικές παραμέτρους, βαθμολόγηση κλιμακτηριακών συμπτωμάτων, καθώς και βιοχημικές και ορμονικές εκτιμήσεις, εξατομικευμένες για κάθε γυναίκα. Όλες οι γυναίκες που

ήταν εγγεγραμμένες στην βάση δεδομένων με πλήρες ηλεκτρονικό αρχείο, συμπεριλαμβανομένων των ορμονικών τους εκτιμήσεων, και οι οποίες ήταν είτε περιεμμηνοπαυσιακές ή μετεμμηνοπαυσιακές για λιγότερο από 5 χρόνια, συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση (n=1025). Η περιεμμηνοπαυσιακή κατάσταση εκτιμήθηκε από ακανόνιστες περιόδους και επίπεδα ορού θυλακιοτρόπου ορμόνης FSH > 25mIU/ml και επίπεδα ορού οιστραδιόλης <50pg/ml. Γυναίκες με πρόωρη εμμηνόπαυση ή πρόωρη ανεπάρκεια ωοθηκών, καθώς και αυτές υπό ορμονική θεραπεία, υπό φυτοοιστρογόνα ή αντικαταθλιπτικά, δεν συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη. Οι γυναίκες υπέγραψαν συγκατάθεση με πλήρη γνώση δηλώνοντας ότι τα στοιχεία που παρείχαν μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για ερευνητικούς σκοπούς και η μελέτη εγκρίθηκε από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Αρεταίειου Νοσοκομείου.

110 υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ηλικίας από 45 έως και 55 ετών, οι οποίες αντλήθηκαν από τις ασθενείς που επισκέφτηκαν το Ιατρείο Κλιμακτηρίου - Εμμηνόπαυσης κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 10 μηνών και πληρούσαν τα κριτήρια εισόδου συμμετείχαν στην υποανάλυση που περιελάμβανε αγγειολογικό έλεγχο και έλεγχο πολυμορφισμού MTHFR. Λαμβάνοντας υπόψη ότι οι μέσες τιμές IMT, του πάχους δηλαδή του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών είναι κατά μέσο όρο 0.77mm, 104 ασθενείς θα απαιτούνταν για να ανιχνευτεί μια διαφορά της τάξης των 0.3mm από τις μέσες IMT τιμές, με μία στατιστική ισχύ της τάξης του 95% και με μία πιθανότητα στατιστικού σφάλματος τύπου  $\alpha$  0.05.

Πριν την συμμετοχή στη μελέτη μας, οι γυναίκες πέρασαν την καθιερωμένη αξιολόγηση του Ιατρείου μας, η οποία περιλαμβάνει εξέταση κατά Παπανικολάου, το

διακολπικό υπερηχογράφημα, την ψηφιακή μαστογραφία και την ψηλάφηση των μαστών, την μέτρηση της οστικής πυκνότητας, τον νεφρικό, θυρεοειδικό και ηπατικό έλεγχο, καθώς και τον έλεγχο πηκτικότητας του αίματος. Η εμμηνοπαυσιακή κατάσταση ορίστηκε με βάση τις εξής τιμές: FSH > 25 mIU/ml και E<sub>2</sub> < 50pg/ml, μετά από 12 συνεχείς μήνες χωρίς έμμηνο ρύση. Κριτήρια εισαγωγής ήταν η ηλικία εμμηνόπαυσης < 5 ετών, το υπερηχογραφικά εκτιμώμενο πάχος ενδομητρίου < 5 mm, η απουσία τωρινής ή παλαιότερης ορμονική θεραπείας ή ραλοξifaίνης, η απουσία γυναικολογικής κακοήθειας, κλινικώς οξεία καρδιαγγειακά νοσήματα, θρομβοεμβολισμοί, σακχαρώδης διαβήτης, μη αντιμετωπίσιμη δυσλειτουργία θυρεοειδούς, καθώς και θεραπεία με αντιυπερτασική και αντιλιπιδαιμική αγωγή. Γυναίκες με υποψία μη συμμόρφωσης δεν εντάχθηκαν στη μελέτη.

### **Κλιμακτηριακά συμπτώματα**

Τα κλιμακτηριακά συμπτώματα χωρίστηκαν σε ‘ψυχολογικά’, ‘ψυχοσωματικά’, ‘αγγειοκινητικά’ και ‘σεξουαλικά’ και εκφράστηκαν με βάση την Κλιμακτηριακή Κλίμακα του Greene σε τέσσερα επίπεδα. Αγγειοκινητικά (εξάψεις, νυχτερινές εφιδρώσεις), ψυχολογικά (αίσθημα παλμών, νευρικότητα, διαταραχές ύπνου, κρίσεις πανικού, δυσκολίες στην συγκέντρωση, κόπωση, απώλεια ενδιαφέροντος, αίσθημα θλίψης, ξεσπάσματα κλάματος, ευερεθιστότητα), ψυχοσωματικά (λιποθυμίες, τάση σε κεφάλι/πόδια, πονοκέφαλοι, μούδιασμα, μυαλγία/αρθραλγία, απώλεια αίσθησης σε χέρια/πόδια, δύσπνοια) και σεξουαλικά συμπτώματα. ‘Απουσία’ συμπτωμάτων βαθμολογείται με 0, ‘ήπια’ συμπτώματα βαθμολογούνται με 1, ‘μέτρια’ συμπτώματα βαθμολογούνται με 2 και ‘σοβαρά’ συμπτώματα βαθμολογούνται με 3. Μια συνολική βαθμολογία λήφθηκε ξεχωριστά

για κάθε κατηγορία συμπτωμάτων. Η μέγιστη βαθμολογία που μπορεί να επιτύχει η κάθε ασθενής είναι 63 βαθμοί, εκτιμώντας ένα σύνολο 21 συμπτωμάτων.

### **Δημογραφικά και ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά**

Ατομικά χαρακτηριστικά καταγράφηκαν για κάθε ασθενή, συμπεριλαμβανομένων της ηλικίας, ηλικίας εμμηνόπαυσης, είδος εμμηνόπαυσης (φυσιολογική ή χειρουργική), φυσική άσκηση, κατανάλωση αλκοόλ ή καπνού. Το βάρος, το ύψος και η περιφέρεια μέσης μετρήθηκαν με ελαφρύ ρουχισμό. Το βάρος μετρήθηκε σε ηλεκτρονική ζυγαριά και το ύψος με αναστημόμετρο σε όρθια θέση. Ο ΔΜΣ υπολογίστηκε με τον τύπο  $\text{βάρος (κιλά)}/\text{ύψος(μέτρα)}^2$ . Η πίεση του αίματος μετρήθηκε δύο φορές και η μέση τιμή καταγράφηκε για κάθε ασθενή.

### **Μέτρηση του πολυμορφισμού MTHFR**

Η απομόνωση του DNA έγινε από ολικό αίμα σε EDTA χρησιμοποιώντας το: High pure PCR Template Preparation Kit (Roche). Η μέτρηση του πολυμορφισμού έγινε με το Light Mix Kit MTHFR C677T (MOL BIOL) και το μηχάνημα the Roche Diagnostics Light Cycler 1.x/2.0/480.

### **Διαδικασίες Πρωτοκόλλου**

Ερωτηματολόγια σε σχέση με τις δημογραφικές παραμέτρους και τον τρόπο ζωής, τον κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων, το μαιευτικό και γυναικολογικό ιστορικό, καθώς και την κλιμακτηριακή Κλίμακα του Greene, χρησιμοποιήθηκαν για να καταγράψουν επισταμένως το ιατρικό ιστορικό κάθε συμμετοχής. Στη συνέχεια, έγινε εκτίμηση των ανθρωπομετρικών παραμέτρων: βάρος και ύψος μετρούνταν το

πρωί και με ελαφρύ ρουχισμό, ενώ η αναλογία μέσης προς ισχίο, καθώς και ο δείκτης σωματικού βάρους (BMI) υπολογίζονταν. Οι ασθενείς απείχαν από την κατανάλωση τροφής και υγρών -με εξαίρεση το νερό-, καθώς και φαρμακευτικής αγωγής για δώδεκα ώρες πριν υποβληθούν στο σύνολο των εξετάσεων. Η άντληση του φλεβικού αίματος γινόταν μεταξύ 8.30 και 9.30 το πρωί, για την εκτίμηση των επιπέδων των βιοχημικών παραμέτρων και των ορμονών, ενώ ο ορός αποθηκευόταν στους -80 βαθμούς Κελσίου, μέχρι την επεξεργασία του.

Οι υπερηχογραφικές εκτιμήσεις εκτελούνταν άμεσα στην ίδια συνεδρία, σε ένα ήσυχο θερμορρυθμιζόμενο δωμάτιο με έναν 14.0M-Mhz multifrequency linear array probe (Vivid 7 Pro, GE). Όλες οι μετρήσεις εκτελέστηκαν με την ασθενή σε ύπτια θέση, εκτός από την ανάλυση του σφυγμικού κύματος, η οποία εκτελέστηκε με την γυναίκα σε καθιστή θέση. Όλες οι μετρήσεις εκτελέστηκαν από τον ίδιο χειριστή, ο οποίος και δεν γνώριζε το ιατρικό ιστορικό του κάθε ασθενή, με την εξής σειρά: Μέτρηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας με τον υπολογισμό της εξαρτώμενης από τη ροή αγγειοδιαστολής της βραχιονίου αρτηρίας (Flow Mediated Dilatation), μέτρηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα (IMT) των καρωτίδων και τελικώς μέτρηση ταχύτητας του σφυγμικού κύματος (PMW).

Αφού είχε μεσολαβήσει μια περίοδος ανάπαυσης 5 λεπτών στην καθιστή θέση, λάμβαναν χώρα 2 μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης με τη χρήση της αυτόματης συσκευής Omron 705IT. Από τις δύο μετρήσεις προέκυπτε ένας μέσος όρος, για χρήση στην στατιστική ανάλυση. Όλοι οι ασθενείς έδιναν την γραπτή συγκατάθεση τους, μετά την πλήρη ενημέρωσή τους, ενώ η επιτροπή Ηθικής του Αρεταίειου Νοσοκομείου ενέκρινε την παρούσα μελέτη.

### **Βιοχημικές Δοκιμασίες**

Η γλυκόζη ορού, η ολική χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια και η HDL-χοληστερόλη μετρήθηκαν ενζυματικά με έναν αυτοαναλυτή (ARCHITECT –ci8200, Abbot Diagnostics Laboratories, Abbot Park, IL 60064 USA, abbott 65205, Wiesbaden, Germany). Η εξίσωση του Friedewald (LDL χοληστερόλη= ολική χοληστερόλη – τριγλυκερίδια/5 – HDL χοληστερόλη) χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό της LDL-χοληστερόλης (LDL-C).

### **Ορμονικές Δοκιμασίες**

Τα επίπεδα ορού των FSH, LH και της οιστραδιόλης μετρήθηκαν στον Architect i1000 αναλυτή (Abbott Ireland, Diagnostics Division, Lisnamuck, Longford Co.Longford, Ireland). Η αναλυτική ευαισθησία, τα κατώτερα δηλαδή όρια της ανίχνευσης για την FSH, την LH και την οιστραδιόλη ήταν 0.05 mIU/ml, 0.07 mIU /ml και 10pg/ml αντιστοίχως. Ο ολικός συντελεστής της μεταβολής (CV%) κυμάνθηκε μεταξύ 3.2% και 4.6% για την FSH, από 2.9% μέχρι 4.1% για την LH και από 1.9% μέχρι 7.1% για την οιστραδιόλη. Η Δ4 ανδροστενδιόνη μετρήθηκε με ELISA kit (IBL “Androstendione ELISA”, IBL GmbH, Hamburg, Germany).

Το intra-assay CV% κυμάνθηκε από 4.9% έως 5.8%, το inter-assay CV% από 7.7% μέχρι 9.7%, ενώ η αναλυτική ευαισθησία της δοκιμασίας ήταν 0.04ng/ml. Η ολική τεστοστερόνη μετρήθηκε στον Architect i1000 αναλυτή. Ο ολικός συντελεστής της μεταβολής CV% κυμάνθηκε από 3.1% έως 8.0% και η αναλυτική ευαισθησία ήταν 0.08ng/ml. Οι συγκεντρώσεις της φυλοδεσμευτικής σφαιρίνης (SHBG) μετρήθηκαν



με την ανοσολογική δοκιμασία ηλεκτροχημειοφωσφορισμού (ECLIA) σε έναν Cobas e-411 αναλυτή (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). Ο ολικός συντελεστής της μεταβολής CV% κυμάνθηκε από 2.6% μέχρι και 5.6% και η αναλυτική ευαισθησία της δοκιμασίας ήταν 0.35 pmol/l. Ο δείκτης ελεύθερων οιστρογόνων υπολογίστηκε με βάση τις τιμές της ολικής οιστραδιόλης και της φυλοδεσμευτικής σφαιρίνης, σύμφωνα με την κάτωθι εξίσωση: δείκτης ελεύθερων οιστρογόνων= οιστραδιόλη (pg/ml) x 0.367/SHBG (nmol/l). Ο δείκτης ελεύθερων ανδρογόνων υπολογίστηκε με βάση τις τιμές της ολικής τεστοστερόνης και της SHBG με βάση την κάτωθι εξίσωση: δείκτης ελεύθερων ανδρογόνων= τεστοστερόνη (ng/ml) x 3.47 x 100/SHBG (nmol/l). Η θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (TSH), η ελεύθερη τριωδοθυρονίνη (FT3) και η ελεύθερη θυροξίνη (FT4) μετρήθηκαν στον Architect i1000 αναλυτή. Ο ολικός CV% κυμάνθηκε από 1.7% μέχρι 5.3% ενώ η αναλυτική ευαισθησία ήταν 0.0025 mIU /ml για την TSH, 2.3% μέχρι 5.0% και 1.0pg/ml για την FT3 και τέλος 3.6% μέχρι 7.8% και 0.4 ng/dl για την FT4. Η ινσουλίνη μετρήθηκε στον Architect i1000 αναλυτή. Ο ολικός CV% κυμάνθηκε από 1.9% μέχρι 5.2%, ενώ η αναλυτική ευαισθησία ήταν 1mU/ml. Το μοντέλο ομοιόστασης εκτίμησης της αντοχής στην ινσουλίνη υπολογίστηκε με βάση τον εξής τύπο: Ινσουλίνη νηστείας (mU/ml) x Γλυκόζη νηστείας (nmol/l)/22.5

### **Μέτρηση του πάχους του έσω-μέσου (IMT) χιτώνα των καρωτίδων**

Οι μετρήσεις λαμβάνονται με μη επεμβατική μέθοδο με τη χρήση B-mode υπερηχογραφίας. Το IMT μετράται ως η μέγιστη απόσταση από το εγγύς όριο του έσω χιτώνα έως και το άπω όριο του μέσου χιτώνα στο άπω τοίχωμα του υπό εξέταση αρτηριακού τμήματος. Από τρεις μετρήσεις του μέγιστου κοινού καρωτιδικού IMT

του άπω τοιχώματος έβγαινε ένας μέσος IMT για κάθε μία από τις δύο καρωτιδικές αρτηρίες. Όλες οι σαρώσεις καταγράφονταν ψηφιακά για offline ανάλυση. Ένας χειριστής, αγνοώντας το προφίλ καρδιαγγειακού κινδύνου των συμμετεχόντων, εκτελούσε όλες τις σαρώσεις και τις offline αναλύσεις (συντελεστής μεταβλητότητας για τον κοινό καρωτιδικό IMT:6%)

### **Μέτρηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας με τον υπολογισμό της εξαρτώμενης από τη ροή αγγειοδιαστολής της βραχιονίου αρτηρίας (Flow Mediated Dilation)**

Με τη μέθοδο αυτή εκτιμάται μη επεμβατικά με B-mode υπερηχογραφία, η ενδοθηλιακή λειτουργία των αρτηριών. Η αρχή της μεθόδου βασίζεται στην έκλυση οξειδίου του αζώτου από τα ενδοθηλιακά κύτταρα της βραχιονίου αρτηρίας μετά από αύξηση της διαμητικής τάσης. Η FMD εκτιμάται από δύο ανεξάρτητους παρατηρητές, με εξοπλισμό παρόμοιο με αυτό που χρησιμοποιείται και για την μέτρηση του IMT. Μια περιίδεση που προκαλεί ισχαιμία τοποθετείται γύρω από τον πήχη και μετά από τις αρχικές μετρήσεις σε κατάσταση ηρεμίας, η περιίδεση φουσκώνεται σε πίεση στα 250mm Hg για 5 λεπτά και εν συνεχεία ξεφουσκώνει. Η αύξηση της αρτηριακής ροής (αντιδραστική υπεραιμία) στη βραχιόνιο αρτηρία παρακολουθείται για 90 δευτερόλεπτα. Η FMD υπολογίζεται ως το ποσοστό της μέγιστης αλλαγής της διαμέτρου μεταξύ της κατάστασης ηρεμίας και της αντιδραστικής υπεραιμίας. Η διακύμανση για τον *inter* (μεταβλητότητα από διαφορετικούς εξεταστές στην ίδια ασθενή) και τον *intra* (μεταβλητότητα μεταξύ των μετρήσεων από τον ίδιο εξεταστή στην ίδια ασθενή) παρατηρητή, όσον αφορά τις μετρήσεις της διαμέτρου της βραχιονίου αρτηρίας, ήταν  $0.1\pm 0.12$  mm και  $0.08\pm 0.19$  mm (Μέση διαφορά  $\pm$  Τυπική Απόκλιση) αντιστοίχως.

## **Αρτηριακή Σκληρία**

Η ταχύτητα μετάδοσης του σφυγμικού κύματος (P.W.V: pulse wave velocity) μέσα στο αρτηριακό δίκτυο σχετίζεται άμεσα με την σκληρία του δικτύου αυτού και είναι τόσο μεγαλύτερη όσο πιο σκληρές είναι οι αρτηρίες που διασχίζει. Μια απλή, μη επεμβατική και κυρίως αξιόπιστη μέθοδος μέτρησης της σκληρίας των μεγάλων αρτηριών είναι η μέτρηση του καρωτιδο-κερκιδικού, καθώς και του καρωτιδο-μηριαίου PWV με τη βοήθεια της συσκευής Complior SP -Artech Medical, Pantin, France. Δύο αισθητήρες από πιεζοηλεκτρικό υλικό τοποθετούνται στην καρωτίδα και την κερκιδική αρτηρία ( για τη μελέτη της σκληρίας του αρτηριακού δένδρου εκτός της αορτής) ή στην καρωτίδα και στην μηριαία αρτηρία ( για τη μελέτη της σκληρίας της αορτής). Με αυτή τη διάταξη λαμβάνονται καταγραφές σφυγμικών κυμάτων ταυτόχρονα από δύο θέσεις του αρτηριακού δικτύου για το συγκεκριμένο χρονικό διάστημα. Η τιμή του PWV υπολογίζεται ως το κλάσμα της απόστασης που έχει διανυθεί (απόσταση μεταξύ των δύο καταγραφικών σημείων μετρημένη από τον χειριστή) προς τον απαιτούμενο χρόνο. Η ταχύτητα μετάδοσης του σφυγμικού κύματος εκτιμήθηκε μεταξύ της κοινής καρωτιδικής αρτηρίας και της κοινής μηριαίας αρτηρίας (συντελεστής μεταβλητότητας 2.4% για δύο επαναλήψεις μετρήσεων).

## **Ανάλυση του σφυγμικού κύματος (PWA)**

Ο υπολογισμός και η ανάλυση του σφυγμικού κύματος της αορτής γίνεται με τη μέθοδο της τονομετρίας στην κερκιδική αρτηρία (Sphygmocor System- Atcor

Medical, Sydney, Australia) ως εξής: Αρχικά λαμβάνονται κυματομορφές πίεσεως από την περιφέρεια στην κερκιδική αρτηρία με την χρήση ενός τονόμετρου υψηλής ευκρίνειας (Millar). Με τη χρήση εφαρμοσμένων μαθηματικών τύπων υπολογίζεται η κυματομορφή στην αορτή. Η ανάλυση της υπολογισμένης κυματομορφής στην αορτή επιτρέπει τον υπολογισμό δεικτών που σχετίζονται με την αρτηριακή σκληρία και κυρίως την σκληρία στην αορτή, καθώς και με την ένταση των ανακλώμενων κυμάτων από την περιφέρεια. Ο Αυξητικός Δείκτης (Augmentation Index-AI) ορίζεται ως ο λόγος της επαύξησης της συστολικής πίεσεως από την επιστροφή των ανακλώμενων κυμάτων από την περιφέρεια προς την διαφορική πίεση της αορτής. Λόγω της ισχυρής συσχέτισης αυτού του δείκτη με την καρδιακή συχνότητα στην ανάλυση των δεδομένων θα χρησιμοποιηθεί ο διορθωμένος ως προς τη συχνότητα στις 75 σφύξεις/ λεπτό. Η Μέση Διαφορά ± Τυπική Απόκλιση για δύο επαναληπτικές μετρήσεις του Αυξητικού Δείκτη (A.I) κανονικοποιημένη για καρδιακό ρυθμό 75 σφύξεις το λεπτό ήταν  $0.2 \pm 4.3\%$ .

### **Στατιστική ανάλυση**

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το πρόγραμμα SPSS-18. Αρχικά πραγματοποιήσαμε ανάλυση των δεδομένων για την εκτίμηση των συχνοτήτων, των μέσων τιμών, των τυπικών αποκλίσεων και την κανονικότητα της κατανομής των μεταβλητών. Οι μέσοι όροι των συνεχών μεταβλητών συγκρίθηκαν μεταξύ των ομάδων σοβαρότητας των συμπτωμάτων με ανάλυση της διακύμανσης (ANOVA). Συσχετισμοί μονών μεταβλητών εξετάστηκαν με απλή ανάλυση συνεχών μεταβλητών και με ανάλυση  $\chi^2$  για κατηγορικές μεταβλητές. Όσον αφορά τις πολλαπλές μεταβλητές αναλύσεις, η μέθοδος της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης

εφαρμόστηκε για την εξέταση παραγόντων που σημαντικά επηρεάζουν την εμφάνιση των εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων. Έγινε συσχέτιση των αγγειολογικών δεικτών με τον γονότυπο MTHFR χρησιμοποιώντας στατιστική ανάλυση μεταβλητών ANOVA. Η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε στο επίπεδο του 0,05.

Οι δείκτες της αγγειακής δομής και λειτουργίας, τα ορμονικά επίπεδα των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών και η συσχέτιση τους με την οξύτητα της κλιμακτηριακής συμπτωματολογίας ήταν το κύριο αντικείμενο της υπομελέτης. Τα δεδομένα εκφράζονταν ως επί τις εκατό ποσοστά ή απόλυτες τιμές (Μέση διαφορά±Τυπική Απόκλιση). Οι μέσες τιμές των αγγειακών δεικτών μελετήθηκαν ως συνεχείς μεταβλητές. Η οξύτητα της κλιμακτηριακής συμπτωματολογίας μελετήθηκε ως τακτική μεταβλητή και ειδικά “0”, “1”, “2” για καθόλου-ήπιες/μέτριες και σοβαρές εξάψεις αντιστοίχως. Όσον αφορά, τα ψυχολογικά και ψυχοσωματικά συμπτώματα, το εύρος του ολικού σκορ διαιρέθηκε σε τρία μέρη και παρομοίως αντιμετωπίστηκε σαν τακτική μεταβλητή. Οι μέσες τιμές των συνεχών μεταβλητών συγκρίθηκαν μεταξύ των ομάδων με ανάλυση της variance (ANOVA) ή X-square ανάλυση για τακτικά χαρακτηριστικά στις περιπτώσεις των τακτικών μεταβλητών. Τροποποιήσεις για τους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες έγιναν με ανάλυση της συνδιακύμανσης (ANCOVA). Η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε στα επίπεδα του 0.05

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα δημογραφικά, ανθρωπομετρικά και ορμονικά χαρακτηριστικά των 1025 γυναικών που συμμετείχαν στην μελέτη παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Οι συμμετέχουσες είχαν μέση ηλικία 50 χρόνων, ήταν μετεμμηνοπαυσιακές για 1,8 χρόνια και ελαφρά υπέρβαρες με φυσιολογική περιφέρεια μέσης και πίεση αίματος. Οι περισσότερες γυναίκες είχαν βιώσει μια φυσιολογική εμμηνόπαυση, ήταν μη-καπνίστριες, διήγαγαν καθιστική ζωή και δεν καταλάωναν αλκοόλ σε καθημερινή βάση.

Η συχνότητα και η ένταση των εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων παρουσιάζονται σε λεπτομέρεια στον Πίνακα 2 και εν περιλήψει, ομαδοποιημένα σε ψυχολογικά, ψυχοσωματικά, αγγειοκινητικά και σεξουαλικά πεδία στον Πίνακα 3. Μέτρια έως σοβαρή ένταση ανέφεραν το 39,2% των γυναικών για αγγειοκινητικά συμπτώματα, το 21,3% των γυναικών για ψυχολογικά συμπτώματα, το 6,3% των γυναικών για ψυχοσωματικά συμπτώματα και το 34,5% των γυναικών για σεξουαλικά συμπτώματα. Συνολικά, το 29,8% των γυναικών είχαν μέτρια έως σοβαρά εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα.

Τα αποτελέσματα της απλής ανάλυσης των μεταβλητών που αφορούν στην συσχέτιση των εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων με δημογραφικές, συμπεριφορικές και ορμονικές παραμέτρους παρουσιάζονται στον Πίνακα 4. Τα χρόνια μετά την εμμηνόπαυση, η περιφέρεια μέσης και τα χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων, όπως αντανακλώνονται από τα υψηλά επίπεδα θυλακιοτρόπου ορμόνης και τα χαμηλά επίπεδα οιστραδιόλης, συσχετίστηκαν θετικά με την ένταση των εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων συνδυαζόμενα. Στην πολλαπλή ανάλυση των μεταβλητών με την

πολυμεταβλητή ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης (Πίνακας 5), η εμμηνόπαυσιακή ηλικία ήταν προγνωστικός δείκτης της έντασης των ψυχολογικών ( $\beta=-0,115$ ,  $p=0,035$ ), των αγγειοκινητικών ( $\beta=-0,200$ ,  $p=0,000$ ) και του συνόλου των συμπτωμάτων ( $\beta=-0,158$ ,  $p=0,000$ ). Η οιστραδιόλη E2 ήταν προγνωστικός δείκτης της έντασης των ψυχολογικών ( $\beta=-0,084$ ,  $p=0,004$ ), των αγγειοκινητικών ( $\beta=-0,230$ ,  $p=0,000$ ), των σεξουαλικών ( $\beta=-0,141$ ,  $p=0,000$ ) και του συνόλου των συμπτωμάτων ( $\beta=-0,202$ ,  $p=0,000$ ). Κανένας συσχετισμός δεν βρέθηκε μεταξύ του ΔΜΣ, της περιφέρειας μέσης, του καπνίσματος, του είδους της εμμηνόπαυσης (φυσιολογική ή χειρουργική), ή την φυσική άσκηση με τα εκτιμώμενα εμμηνόπαυσιακά συμπτώματα.

Όσον αφορά την ανάλυση του γονότυπου MTHFR C677T, το 75% των γυναικών ήταν wild type (CC), το 10% ήταν ετερόζυγες (CT) και το 15% ήταν ομόζυγες (TT). Δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ του γονότυπου MTHFR με κάποιον από τους μετρηθέντες αγγειακούς δείκτες.

Η χειρουργική εμμηνόπαυση δεν συσχετίστηκε με την οξύτητα των εξάψεων, την επικράτηση των ψυχολογικών ή ψυχοσωματικών συμπτωμάτων ( p-value: 0.727, 0.437, 0.648 αντιστοίχως). Παρομοίως, το πρόσφατο κάπνισμα δεν συσχετίστηκε με την οξύτητα της κλιμακτηριακής συμπτωματολογίας ( αγγειοκινητικά συμπτώματα p-value: 0.495, ψυχολογικά συμπτώματα p-value: 0.355, ψυχοσωματικά συμπτώματα p-value: 0.950 ).

Ο συσχετισμός μεταξύ της οξύτητας των εξάψεων και των παραγόντων κινδύνου για τα καρδιαγγειακά νοσήματα, παρουσιάζεται στον Πίνακα 6, όπου και κανένας από τους εκτιμώμενους παράγοντες κινδύνου δεν σχετίζεται με την οξύτητα των εξάψεων. Ο Πίνακας 7 παρουσιάζει την σχέση μεταξύ της οξύτητας των εξάψεων και δεικτών της αγγειακής δομής και λειτουργίας. Οι δείκτες FMD, PWV και A.I δεν

παρουσίαζαν σημαντικό συσχετισμό με την οξύτητα των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων. Παρόλα αυτά, οι μετρήσεις του IMT στην κοινή καρωτιδική αρτηρία επέδειξαν μια σημαντική συσχέτιση με την οξύτητα των εξάψεων, η οποία και παρέμεινε στατιστικά σημαντική και μετά τις προσαρμογές για την ηλικία, την συστολική αρτηριακή πίεση, το δείκτη BMI, τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων, και το πρόσφατο κάπνισμα (p-value: 0.034 για γραμμική τάση, (Εικόνα 1). Επιπρόσθετα, η παρουσία μέτριων προς οξέων εξάψεων συσχετίσθηκε σημαντικά με τον IMT της κοινής καρωτιδικής αρτηρίας (p-value: 0.011), ανεξάρτητα από την ηλικία, την συστολική αρτηριακή πίεση, το δείκτη BMI, το πρόσφατο κάπνισμα και τα τριγλυκερίδια. Επίσης, η ανάλυση γραμμικής απόκλισης έδειξε ότι η παρουσία σοβαρών εξάψεων μπορούσε σημαντικά να προβλέψει το μέσο IMT της κοινής καρωτιδικής αρτηρίας ( $R^2$ :0.307,  $\beta$ -συντελεστής: 0.264, p-value: 0.015) σε ένα πειραματικό μοντέλο που περιελάμβανε την ηλικία, το δείκτη BMI, την συστολική αρτηριακή πίεση, τα τριγλυκερίδια και το κάπνισμα.

Εκτός των άλλων, κατά την εκτίμηση της σχέσης μεταξύ της οξύτητας των ψυχολογικών ή ψυχοσωματικών συμπτωμάτων και των δεικτών της αγγειακής δομής και λειτουργίας, καμία από τις εκτιμώμενες αγγειακές παραμέτρους δεν επέδειξε μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση με αυτήν την κατηγορία της κλιμακτηριακής συμπτωματολογίας, ακόμα και μετά την ρύθμιση για τους δυνητικά συγχυτικούς παράγοντες, όπως την ηλικία, το δείκτη BMI και το πρόσφατο κάπνισμα.

Εν κατακλείδι, υπολογίσαμε την σχέση μεταξύ της κλιμακτηριακής συμπτωματολογίας και των επιπέδων των κυκλοφορούντων ορμονών. Τόσο οι εξάψεις όσο και τα ψυχολογικά συμπτώματα, δεν συσχετίσθηκαν με καμία από τις ορμόνες που μελετήθηκαν. Μόνο τα επίπεδα της ελεύθερης T3 έτειναν να συσχετισθούν με την επικράτηση των ψυχολογικών συμπτωμάτων



(συμπτωματολογία, ήπια:  $2.34 \pm 0.46$  pg/ml, μέτρια:  $2.59 \pm 0.66$  pg/ml, σοβαρή:  $2.28 \pm 0.43$  pg/ml, p-value την γραμμική τάση 0.095, ρυθμισμένο για την ηλικία, το δείκτη BMI, και το κάπνισμα). Η διαφορά, παρόλα αυτά, δεν κατάφερε να φτάσει τα επίπεδα της στατιστικής σημαντικότητας.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα εργασία, το 40% των περιεμμηνοπαυσιακών και πρόσφατα μετεμμηνοπαυσιακών Ελληνίδων είχαν μέτρια έως σοβαρά αγγειοκινητικά συμπτώματα, ενώ το 30% των γυναικών είχαν πιο πολύπλοκη κλιμακτηριακή συμπτωματολογία, η οποία περιελάμβανε ψυχολογικά, ψυχοσωματικά, σεξουαλικά ή αγγειοκινητικά στοιχεία. Στην απλή μονομεταβλητή ανάλυση, μόνο η εμμηνοπαυσιακή ηλικία, η κεντρική παχυσαρκία και οι ορμόνες του φύλου ήταν προγνωστικοί παράγοντες της έντασης των κλιμακτηριακών συμπτωμάτων. Οι συσχετισμοί αυτοί, εξηγούν το 7% της διακύμανσης των εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων, όπως εκτιμήθηκε στην πολυπαραγοντική ανάλυση.

Μία σύγκριση των Ελληνίδων με άλλες εθνικότητες, όσον αφορά τα κλιμακτηριακά συμπτώματα, είναι μάλλον πολύπλοκη, εφόσον διαφορετικές κλίμακες έχουν χρησιμοποιηθεί, οι οποίες δεν βαθμονομούν την συχνότητα και την ένταση των συμπτωμάτων με τον ίδιο τρόπο. Μια συγχρονική μελέτη, αποτελούμενη από 158 μεσήλικες γυναίκες τεσσάρων μεγάλων εθνικών ομάδων στις Ηνωμένες Πολιτείες, ανέφερε μια υψηλή διακύμανση συμπτωμάτων ανάλογα με την εθνικότητα, με τις Αφρο-Αμερικανίδες να βαθμολογούνται πιο ψηλά και τις Ασιάτισσες πιο χαμηλά<sup>129</sup>. Περαιτέρω, μια μικρότερη μελέτη μέσω διαδικτύου<sup>130</sup>, αποτελούμενη από 91 μετεμμηνοπαυσιακές Ασιατο-Αμερικανίδες, επέδειξε διαφορές σύμφωνα με την υπο-εθνικότητα, χρησιμοποιώντας τον Δείκτη Συμπτωμάτων Μεσήλικων Γυναικών (Midlife Women's Symptom Index - MSI), με τις Φιλιππινέζες να έχουν τον μεγαλύτερο αριθμό συμπτωμάτων και τις Κορεάτισσες τον χαμηλότερο. Η μελέτη ενός δείγματος μιας κοινότητας μεσήλικων Κινέζων περιέγραψε για τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έναν μέσο αριθμό συμπτωμάτων της τάξης του

2,6±3,71, τα οποία ήταν πιο έντονα στις γυναίκες κατά την εμμηνόπαυσιακή μετάβαση, σε σύγκριση με τις μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες<sup>131</sup>.

Τα πιο κοινά συμπτώματα των γυναικών που έλαβαν μέρος σε αυτήν την μελέτη ήταν μέτρια έως σοβαρά αγγειοκινητικά συμπτώματα. Μια μεγάλη επιδημιολογική μελέτη από την Τουρκία<sup>132</sup> βρήκε ότι οι εξάψεις συνέβαιναν σε ποσοστό μέχρι 96,5% όλων των εμμηνόπαυσιακών γυναικών, από τις οποίες ασθενείς ένα ποσοστό έως 76% παραπονιόταν για μέτρια έως σοβαρή συμπτωματολογία. Μια άλλη ερευνητική μελέτη<sup>133</sup>, αποτελούμενη από 404 μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες ηλικίας 40-90 χρονών, ανέφερε ότι οι εξάψεις ήταν τα πιο κοινά συμπτώματα σε Καυκάσιες και Ισπανόφωνες γυναίκες (75% και 80% αντίστοιχα). Η μελέτη Study of Women's Health Across the Nation-SWAN<sup>15</sup>, η οποία συμπεριλάμβανε ένα δείγμα 3.302 προ- και περιεμμηνόπαυσιακών γυναικών διαφορετικών εθνικοτήτων, ανέφερε ότι τα αγγειοκινητικά προβλήματα ήταν επικρατή στο 49,4% των Ισπανόφωνων γυναικών, στο 46,5% των Αφρο-Αμερικανίδων, στο 36,6% των Καυκάσιων, στο 34,3% των Ιαπωνέζων και στο 28,9% των Κινέζων. Επιπλέον, μία άλλη υπο-ανάλυση της μελέτης SWAN ανέφερε ότι οι εξάψεις ήταν παρούσες στο περίπου 27,5% των γυναικών, με τις Γιαπωνέζες να επιδεικνύουν την χαμηλότερη συχνότητα στο 11,8% και τις Αφρο-Αμερικανίδες το υψηλότερο στο 38,8<sup>134</sup>. Περαιτέρω, μια συγχρονική περιγραφική μελέτη, αποτελούμενη από 512 μεσήλικες γυναίκες τεσσάρων μεγάλων εθνικών ομάδων, εκτίμησε τις εξάψεις ως ένα ενοχλητικό παράπονο στο 68% των μη-Ισπανόφωνων Αφρο-Αμερικανίδων, στο 64% των μη-Ισπανόφωνων λευκών γυναικών, στο 53% των Ισπανόφωνων γυναικών και στο 26% των Ασιατισσών<sup>135</sup>. Οι εξάψεις συμπεριλήφθηκαν ανάμεσα στο πιο συχνά παράπονα στο 69% των Αφρο-Αμερικανίδων, σε σύγκριση με τις λευκές, Ασιατο-Αμερικανίδες και Ισπανόφωνες

γυναίκες, οι οποίες δεν ανέφεραν το σύμπτωμα αυτό ως ενοχλητικό<sup>129</sup>. Αντιθέτως, οι εξάψεις δεν αναφέρθηκαν ως κοινό σύμπτωμα ανάμεσα στις Ασιάτισσες (8,8% των συμμετεχόντων)<sup>130</sup>. Παρομοίως, μία προηγούμενη μελέτη σε μία κοινότητα μεσήλικων Κινέζων γυναικών περιέγραψε χαμηλό μέσο αριθμό αναφερόμενων αγγειοκινητικών συμπτωμάτων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (0,3+/-0,62, σε ερωτηματολόγιο με 21 ερωτήσεις)<sup>131</sup>. Τέλος, η μελέτη Hilo Women's Health Survey<sup>136</sup>, 869 μεσήλικων γυναικών, εκτίμησε την επικράτηση των εξάψεων στο 27,7% των Ιαπωνέζων-Αμερικανίδων και στο 37,4% των Ευρωπαϊών-Αμερικανίδων.

Η διακύμανση των αναφερόμενων ποσοστών επικράτησης σχετίζεται με διαφορετικούς παράγοντες. Μεθοδολογικές διαφορές περιορίζουν μία πιο αυστηρή σύγκριση ανάμεσα σε δια-πολιτισμικές μελέτες, με την επιλογή του δείγματος να αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα<sup>137</sup>. Διαφορετικά όργανα έχουν χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της κλιμακτηριακής συμπτωματολογίας, έτσι ώστε μία άμεση σύγκριση να είναι μάλλον δύσκολη<sup>129-130, 134-135</sup>. Η περίοδος ανάκλησης όταν εκτιμάται η σοβαρότητα των συμπτωμάτων δεν είναι συνήθως συγκρίσιμη ανάμεσα στις μελέτες<sup>137</sup>. Η κλιμακτηριακή συμπτωματολογία συχνά εκτιμάται κατά την διάρκεια της περιεμμηνοπαυσιακής περιόδου, με μελέτες<sup>129-132, 134-135</sup> να περιλαμβάνουν τόσο προεμμηνοπαυσιακές, περιεμμηνοπαυσιακές όσο και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ενώ συνδυασμένα ποσοστά επικράτησης μπορεί να αναφέρονται<sup>129, 135</sup>. Επιπλέον, η πρόσληψη ορμονικής θεραπείας μπορεί να επηρεάσει τα αναφερόμενα αποτελέσματα<sup>129-131, 134</sup>.

Η εθνικότητα, ο πολιτισμός και οι περιβαλλοντικές διαφορές μπορούν επίσης να επηρεάσουν την αντίληψη της εμμηνόπαυσης, και με αυτόν τον τρόπο την τάση μιας γυναίκας να παραπονιέται για κλιμακτηριακά συμπτώματα. Τα μέλη μιας

κοινωνίας ευνοϊκής προς την τεκνοποίηση έχουν μια μάλλον αρνητική στάση προς την εμμηνόπαυση, όπως οι γυναίκες της Τουρκικής μελέτης<sup>132</sup> οι οποίες περιγράφουν την εμμηνόπαυση ως ‘το τέλος της νεότητας’ σε ποσοστό 90,7%. Οι γυναίκες ασιατικής καταγωγής αναφέρουν χαμηλότερη επίπτωση κλιμακτηριακών συμπτωμάτων, γεγονός που μπορεί να οφείλεται τουλάχιστον εν μέρει στην πολιτισμική στάση να συσχετίζεται η γήρανση με βελτιωμένη κοινωνική κατάσταση, δίνοντας μέτρια προσοχή στην εμμηνόπαυση<sup>130</sup>. Περαιτέρω, το υψηλότερο επίπεδο συνήθης πρόσληψης διαιτητικών φυτοοιστρογόνων, τις περισσότερες φορές με την μορφή προϊόντων σόγιας, μπορεί επίσης να εξηγήσει την χαμηλότερη επικράτηση εξάψεων σε αυτόν τον πληθυσμό<sup>131, 136</sup>. Επιπλέον, ένας πιο δραστήριος τρόπος ζωής οδήγησε στην απόσπαση των γυναικών από το να παρατηρούν τις ανεπιθύμητες εμπειρίες που σχετίζονται με την εμμηνόπαυση, ενώ το άγχος σχετιζόταν με αυξημένη επικράτηση των αναφερόμενων συμπτωμάτων<sup>131</sup>.

Η συμπτωματολογία της εμμηνόπαυσης στην μελέτη μας προβλέφθηκε βασικά από την εμμηνόπαυσιακή ηλικία και τα επίπεδα οιστρογόνων του ορού. Η Μελέτη των Τεσσάρων Μεγάλων Εθνοτήτων<sup>135</sup> βρήκε ότι η ηλικία και η εμμηνόπαυσιακή κατάσταση ήταν ανάμεσα στις πιο σημαντικές ερμηνευτικές μεταβλητές της σοβαρότητας της εμμηνόπαυσιακής συμπτωματολογίας. Οι παράγοντες αυτοί μαζί με το εισοδηματικό επίπεδο, την απασχόληση, την εθνικότητα (όντας Ασιάτισσες), τον ΔΜΣ και την γενική κατάσταση της υγείας εξήγησαν το 23% της διακύμανσης του συνολικού αριθμού των συμπτωμάτων. Δύο διαφορετικές υπο-αναλύσεις της μελέτης SWAN (Study of Women's Health across the Nation)<sup>15, 138</sup> επέδειξαν μια σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην ηλικία και τις ενοχλητικές εξάψεις, καθώς και τις νυχτερινές εφιδρώσεις. Τα αποτελέσματα αυτά είναι συμβατά

με την μελέτη μας, καθόσον η ηλικία και η εμμηνόπαυσιακή ηλικία συσχετίζονται στενά. Επιπλέον, μία πρόσφατη ανασκόπηση<sup>137</sup> σε διαπολιτισμικές μελέτες που εκτιμούσαν τα εμμηνόπαυσιακά συμπτώματα βρήκε ότι η ηλικία, η εμμηνόπαυσιακή κατάσταση και οι παράγοντες σωματικής υγείας είναι οι πιο συνήθεις καθοριστικοί παράγοντες των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων.

Σε μία διαφορετική υπο-ανάλυση της μελέτης SWAN (Study of Women's Health across the Nation)<sup>123</sup> η αυξημένη ολική και υποδόρια κοιλιακή παχυσαρκία συσχετίστηκαν με αυξημένες πιθανότητες εξάψεων σε περιεμμηνόπαυσιακές γυναίκες. Παρόμοια, υψηλότερος ΔΜΣ<sup>15</sup> καθώς και πρόσληψη σωματικού βάρους έχουν αναφερθεί να σχετίζονται με υψηλότερη επικράτηση των εξάψεων<sup>139</sup>. Ο ΔΜΣ δεν προέβλεψε την σοβαρότητα των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων στην μελέτη μας· ωστόσο, τα αποτελέσματα δεν είναι απόλυτα συγκρίσιμα λόγω της διαφορετικής εμμηνόπαυσιακής κατάστασης των συμμετεχόντων. Πράγματι, ένας συσχετισμός ανάμεσα στην σοβαρότητα των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων και του ΔΜΣ έχει αναφερθεί από μερικές μελέτες· εντούτοις, μεθοδολογικά προβλήματα, όπως ανεπαρκή ποικιλομορφία για την μεταβλητή αυτή, αποτελούν σημαντικό περιορισμό. Τέλος, μία μετα-ανάλυση 54 μελετών έδειξε ότι το κλίμα παίζει ρόλο στην ποικιλομορφία της επικράτησης των εξάψεων, όντας υψηλότερη σε περιοχές όπου η διαφορά θερμοκρασίας μεταξύ του πιο κρύου και του πιο ζεστού μήνα είναι υψηλή<sup>137, 140</sup>.

Η μελέτη μας φέρει ορισμένους περιορισμούς. Αιτιολογικές σχέσεις δεν μπόρεσαν να προσδιοριστούν λόγω της συγχρονικού σχεδιασμού της μελέτης. Επιπρόσθετα, το δείγμα ήταν κλινικό και επομένως οι γυναίκες μπορεί να είναι πιο ανήσυχες όσον αφορά θέματα υγείας, με αποτέλεσμα οι αναφερόμενες συχνότητες να μην

αντιπροσωπεύουν τον γενικό πληθυσμό. Από την άλλη, το μεγάλο μέγεθος του δείγματος είναι ένα σημαντικό πλεονέκτημα. Επιπλέον, η μελέτη αυτή παρουσιάζει στοιχεία σχετικά με τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες της Ανατολικής Ευρώπης, μία γεωγραφική τοποθεσία που δεν έχει συχνά αξιολογηθεί<sup>137</sup>.

Ο Collins και η ομάδα του συσχέτισαν τον πολυμορφισμό MTHFR C677T με αγγειακούς δείκτες υποκλινικής αθηρωμάτωσης σε υγιή πληθυσμό ηλικίας 24-39 ετών και το αποτέλεσμα δεν έδειξε να έχει στατιστικά σημαντικά επηρεαστεί τόσο το FMD όσο και το IMT<sup>141</sup>. Επιπλέον, μία Κυπριακή ομάδα έδειξε ότι τα αυξημένα επίπεδα της ομοκυστεΐνης αλλά όχι του πολυμορφισμού MTHFR C677T συσχετίζονται με την αθηρωμάτωση και την ύπαρξη πλάκας στα αγγεία<sup>142</sup>. Όμοια μια Ιταλική ομάδα απέδειξε ότι ο πολυμορφισμός MTHFR C677T προάγει την αύξηση των επιπέδων της ομοκυστεΐνης η οποία ίσως μπορεί να προάγει την αύξηση του IMT<sup>143</sup>. Κατά την παρούσα μελέτη δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ του γονότυπου MTHFR και κάποιον από τους μετρηθέντες αγγειακούς δείκτες. Πιθανά η έλλειψη συσχέτισης να οφείλεται σε χαμηλή ισχύ της μελέτης λόγω περιορισμού στον αριθμό των γυναικών που συμμετείχαν στην υποανάλυση.

Η παρούσα μελέτη έδειξε πως οι γυναίκες με αυξημένο ποσοστό εξάψεων είχαν αυξημένο πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων (IMT), σε σχέση με τις ασυμπτωματικές γυναίκες. Αυτός ο συσχετισμός ήταν ανεξάρτητος των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, όπως είναι η ηλικία, η παχυσαρκία, το κάπνισμα, η αρτηριακή πίεση, η ανοχή στην ινσουλίνη και το λιπιδαιμικό προφίλ. Αντίθετα, καμία συσχέτιση δεν υπήρχε μεταξύ της κλιμακτηριακής συμπτωματολογίας και των δεικτών της αγγειακής λειτουργίας, όπως είναι η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος και η ροή αγγειοδιαστολής της βραχιονίου

αρτηρίας. Επίσης, οι ενδογενείς ορμόνες του φύλου, καθώς και τα επίπεδα των ορμονών του θυρεοειδούς δεν συσχετίστηκαν με την παρουσία ή την ένταση των κλιμακτηριακών συμπτωμάτων.

Η ύπαρξη κλιμακτηριακής συμπτωματολογίας είναι ίσως ένας πιθανός μηχανισμός εξήγησης του χάσματος μεταξύ μελετών παρατήρησης και κλινικών μελετών, όσον αφορά στον καρδιοπροστατευτικό ρόλο των οιστρογόνων<sup>128</sup>. Συνεχώς καινούργια δεδομένα δεικνύουν πως οι γυναίκες με αυξημένα ποσοστά εξάψεων πιθανώς να αντιπροσωπεύουν μία ομάδα με αυξημένο κίνδυνο, όσον αφορά τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Σε αναλογία με τα δικά μας αποτελέσματα, μια πολύ πρόσφατη μελέτη βασισμένη σε έναν υπο-πληθυσμό της μελέτης SWAN αναφέρει πως γυναίκες με εξάψεις έχουν έναν σημαντικά υψηλότερο πάχος του έσω-μέσου χιτώνα (IMT) των καρωτίδων σε σχέση με τις ασυμπτωματικές γυναίκες<sup>90</sup>. Αυτός ο συσχετισμός ήταν ανεξάρτητος από δημογραφικούς παράγοντες, καθώς και από παράγοντες σχετιζόμενους με τον κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων, ενώ επιπροσθέτως δεν επηρεαζόταν από τα επίπεδα της οιστραδιόλης του ορού<sup>144</sup>. Στον ίδιο πληθυσμό, οι εξάψεις συσχετιζόνταν επίσης με σημαντικά μεγαλύτερο αριθμό αποτιτανώσεων στα στεφανιαία αγγεία και στην αορτή, ανεξαρτήτως από τα επίπεδα οιστραδιόλης και τους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα<sup>90</sup>. Σε μία άλλη μελέτη, η οποία και στόχευε στην εκτίμηση του κινδύνου καρδιαγγειακών νοσημάτων κατά την εμμηνοπαυσιακή και μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο, η διάρκεια των εξάψεων συσχετίστηκε με αυξημένες αορτικές αποτιτανώσεις, μετά από έλεγχο για παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα<sup>145</sup>. Παρόλο που δεν είναι εμφανές στην μελέτη μας, οι εξάψεις έχουν επίσης συσχετισθεί με την αγγειακή λειτουργία. Γυναίκες με εξάψεις έχουν επηρεασμένο FMD σε σχέση με γυναίκες με ήπιες ή και καθόλου εξάψεις<sup>146-147</sup>. Επιπρόσθετα, η ένταση των αγγειοκινητικών



συμπτωμάτων έχει επίσης συσχετισθεί με αυξημένη αρτηριακή σκληρία σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες<sup>147</sup>. Μια πιθανή εξήγηση, της μειωμένης ισχύος της μελέτης μας ως προς την μη ανίχνευση διαφορών στην αρτηριακή σκληρία, μπορεί να είναι το στενό ηλικιακό εύρος και η πολύ χαμηλή επίπτωση της υπέρτασης στον πληθυσμό μας, αφού αποτελούν τους σημαντικότερους παράγοντες που επηρεάζουν την διακύμανση της σκληρίας<sup>148</sup>, η οποία αν και ήταν μεγαλύτερη σε γυναίκες με εξάψεις, εντούτοις δεν μπόρεσε να φτάσει σε επίπεδα στατιστικά σημαντικά.

Ο μηχανισμός που εξηγεί τις διαφορές για τον κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων μεταξύ ασυμπτωματικών και συμπτωματικών γυναικών, παραμένει ακόμα μη πλήρως κατανοητός. Μια πιθανή εξήγηση, θα μπορούσε να εστιασθεί στις διαφορές στους παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακών νοσημάτων μεταξύ των δύο ομάδων. Οι εξάψεις κατά την εμμηνόπαυση έχουν συσχετισθεί με αυξημένα επίπεδα της ολικής και της LDL χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων, της γλυκόζης, καθώς και της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης<sup>149</sup>. Επίσης, οι γυναίκες με κλιμακτηριακή συμπτωματολογία έχουν ελαττωμένο αντιοξειδωτικό μηχανισμό<sup>66</sup>, καθώς επίσης και χαμηλότερα επίπεδα HDL- χοληστερόλης και απολιποπρωτεΐνης A1, σε σύγκριση με τις ασυμπτωματικές γυναίκες<sup>150</sup>. Αντιθέτως, και σε συμφωνία με τα αποτελέσματα μας, άλλες μελέτες δεν κατάφεραν να επιδείξουν μια συσχέτιση του κινδύνου καρδιαγγειακών νοσημάτων με τα κλιμακτηριακά συμπτώματα. Σε μία πολύ πρόσφατη μελέτη, βιοχημικοί δείκτες των καρδιαγγειακών νοσημάτων, όπως η apoA, η apoA1, η Lp a, καθώς και η υψηλής ευαισθησίας CRP, όπως και τα ενδογενή οιστρογόνα, συγκρίθηκαν μεταξύ προσφάτως μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με ήπιες ή και καθόλου εξάψεις και γυναικών με μέτριες και οξείες εξάψεις. Τα αποτελέσματα κατέδειξαν καμία διαφορά στους λιπιδαιμικούς καθώς και στους μη λιπιδαιμικούς καρδιαγγειακούς παράγοντες μεταξύ αυτών των γυναικών<sup>151</sup>. Στη

δικιά μας μελέτη, δεν υπήρχε καμία διαφορά μεταξύ των συμπτωματικών και ασυμπτωματικών γυναικών όσον αφορά την ηλικία, τα χρόνια από την έναρξη της εμμηνόπαυσης, την παχυσαρκία ή την κεντρική παχυσαρκία, καθώς και τα λιπίδια, την αρτηριακή πίεση και την αντίσταση στην ινσουλίνη.

Μια επιπρόσθετη πιθανή εξήγηση της συσχέτισης μεταξύ κλιμακτηριακών συμπτωμάτων και καρδιαγγειακών νοσημάτων, θα μπορούσε να επικεντρωθεί στις διαφορές στα επίπεδα των ενδογενών ορμονών. Σε μια μεγάλη πληθυσμιακή Σουηδική μελέτη 5857 γυναικών, μεταξύ 50 και 64 ετών, τα επίπεδα της κυκλοφορούσας οιστραδιόλης ήταν σημαντικά κατώτερα σε γυναίκες με αγγειοκινητικά συμπτώματα σε αντίθεση με τις ασυμπτωματικές γυναίκες. Τα χαμηλά επίπεδα της οιστραδιόλης, όμως δεν μπόρεσαν να εξηγήσουν τον αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων των συμπτωματικών γυναικών, βάση του δείκτη BMI, την αναλογία WHR, καθώς και τα επίπεδα των λιπιδίων, της γλυκόζης, αλλά και με την αρτηριακή πίεση<sup>149</sup>. Από την άλλη μεριά, όμως, άλλες μελέτες, συμπεριλαμβανομένης και της δικής μας, κατέδειξαν ότι οι στεροειδείς ορμόνες του φύλου δεν αλληλεπιδρούν με τις εξάψεις, όσον αφορά τους δείκτες καρδιαγγειακών νοσημάτων. Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες – μη καπνίστριες, καμία συσχέτιση δεν ανιχνεύτηκε μεταξύ των εξάψεων και των επιπέδων ορού όσον αφορά την οιστρόνη, την οιστραδιόλη, την SHBG ή και τον δείκτη ελεύθερων οιστρογόνων<sup>151</sup>. Στην μελέτη των Thurston et al, σε ένα υποσύνολο του πληθυσμού της μελέτης SWAN, τα επίπεδα της κυκλοφορούσας οιστραδιόλης δεν μπορούσαν να εξηγήσουν τις διαφορές όσον αφορά το IMT, τις αορτικές ασβεστώσεις και το FMD, μεταξύ γυναικών με εξάψεις και χωρίς εξάψεις<sup>144</sup>.

Πέρα από τους ανθρωπομετρικούς, μεταβολικούς και ορμονικούς παράγοντες, μεταβολές στον αυτόνομο έλεγχο της κυκλοφορίας εμπλέκονται επίσης στη

συσχέτιση μεταξύ των εξάψεων και των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Διαφορές στην διακύμανση του καρδιακού ρυθμού, ενός δείκτη του αυτόνομου συστήματος ανιχνεύθηκαν κατά την διάρκεια ενός επεισοδίου έξαψης<sup>152</sup>. Επιπρόσθετα, οι γυναίκες με εξάψεις πιθανόν να αντιπροσωπεύουν έναν διαφορετικό πληθυσμό, όσον αφορά την απάντηση σε αγγειοδραστικά φάρμακα, όπως η νιτρογλυκερίνη, οι β-αναστολείς ή η οιστραδιόλη. Σε μία πρόσφατη μελέτη 143 πρόσφατα εμμηνοπαυσιακών γυναικών, που δεν παρουσίαζαν διαφορές όσον αφορά την αρτηριακή σκληρία ή την ενδοθηλιακή λειτουργία κατά την έναρξη της μελέτης, αυτές που είχαν οξύ επεισόδιο εξάψεων έδειξαν μεγαλύτερη αγγειακή απόκριση στην νιτρογλυκερίνη, σε σχέση με τις γυναίκες που δεν είχαν επεισόδιο έξαψης<sup>153</sup>. Σε μία μικρή κλινική μελέτη, η οποία εκτιμούσε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, οι γυναίκες με εξάψεις επιδείκνυαν μεγαλύτερη απόκριση στην ακετυλοχολίνη και στο νιτροπρωσσικό νάτριο, σε σύγκριση με τις ασυμπτωματικές γυναίκες. Επίσης, χορήγηση οιστρογόνων σε μη υπερτασικές, πρόσφατα μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έδειξε μείωση της αρτηριακής πίεσης μόνο σε γυναίκες με εξάψεις. Από την άλλη μεριά, ασυμπτωματικές γυναίκες κατέδειξαν είτε καμία μεταβολή είτε αύξηση στην αρτηριακή πίεση, ως συνέπεια της χορήγησης οιστραδιόλης από το στόμα και όχι διαδερμικώς, πιθανόν λόγω της αγγειοσυσπαστικής δράσης των από του στόματος χορηγούμενων οιστρογόνων σε ασυμπτωματικές γυναίκες<sup>154,155</sup>. Η ίδια ομάδα ανέφερε επίσης ότι οι γυναίκες που λαμβάνουν ορμονική θεραπεία και δεν αναφέρουν κλιμακτηριακή συμπτωματολογία επιδεικνύουν μικρότερη αγγειακή ανταπόκριση σε σχέση με τις συμπτωματικές γυναίκες. Σε μία πρόσφατη ανάλυση ενός υπο-πληθυσμού του οιστρογονικού σκέλους της μελέτης WHI, κατεδείχθη ότι γυναίκες που ανέφεραν πρόσφατα ή παρελθοντικά αγγειοκινητικά συμπτώματα, είχαν

ελαττωμένο ποσοστό ασβεστίου στις στεφανιαίες αρτηρίες και αυτή η συσχέτιση αυξανόταν αυξανόμενης της διάρκειας χρήσης των οιστρογόνων<sup>128</sup>.

Ένας βασικός περιορισμός της μελέτης μας, ήταν το σχετικά μικρό μέγεθος του δείγματος, το οποίο πιθανόν να εμπόδιζε την ανίχνευση συσχετισμών μεταξύ των λειτουργικών δεικτών και των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων. Με την προσεκτική εφαρμογή κριτηρίων αποκλεισμού, στοχεύουμε να συγκεντρώσουμε έναν ομοιογενή πληθυσμό χωρίς τους συγχυτικούς παράγοντες που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν τους αγγειακούς δείκτες, όπως είναι η πολυετής εμμηνόπαυση, η ορμονική θεραπεία, η αντιυπερτασική και αντιλιπιδαιμική αγωγή, οι οξείες καταστάσεις καρδιαγγειακών νοσημάτων, καθώς και ο σακχαρώδης διαβήτης. Επιπρόσθετα, δεν έγινε μέτρηση των οιστρονών, η οποία πιθανώς να αποτελούσε έναν πιο αντιπροσωπευτικό δείκτη των κυκλοφορούντων οιστρογόνων. Τέλος, λόγω του ότι η μελέτη είναι διατμητική δεν κατάφερε να καταδείξει αιτιώδεις συσχετισμούς.

Συμπερασματικά, μέτρια έως σοβαρά κλιμακτηριακά συμπτώματα είναι εμφανή στο 30% των περι- ή μετεμμηνοπαυσιακών Ελληνίδων γυναικών. Η συχνότητα αυτή είναι συγκρίσιμη με άλλες μελέτες που διενεργήθηκαν σε λευκές γυναίκες. Παρόλο που η εμμηνοπαυσιακή ηλικία και τα ενδογενή οιστρογόνα ήταν σημαντικοί καθοριστικοί παράγοντες των εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων, η επίδρασή τους ήταν αδύναμη, υπονοώντας ότι άλλοι παράγοντες πέραν των ορμονών επηρεάζουν την εμφάνιση αυτών των συμπτωμάτων.

Περαιτέρω, υγιείς πρόσφατα εμμηνοπαυσιακές γυναίκες με μέτριες προς σοβαρού βαθμού εξάψεις έχουν αυξημένο IMT σε σχέση με τις γυναίκες που είτε δεν έχουν καθόλου είτε έχουν ήπιες εξάψεις. Αυτός ο συσχετισμός ήταν ανεξάρτητος από τους παράγοντες κινδύνου των καρδιαγγειακών νοσημάτων, όπως

είναι η ηλικία, τα χρόνια εμμηνόπαυσης, ο δείκτης BMI, η αναλογία WHR, το λιπίδαιμικό προφίλ, την αρτηριακή πίεση και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Παραμένει να επιβεβαιωθεί από μεγάλες προοπτικές μελέτες το κατά πόσον γυναίκες με αγγειοκινητικά συμπτώματα είναι σε αυξημένο κίνδυνο αγγειακής βλάβης με την πάροδο της ηλικίας τους.

## Ελληνική Περίληψη

Εμμηνόπαυση είναι η μόνιμη διακοπή της εμμήνου ρύσεως που ακολουθεί την διακοπή της λειτουργίας των ωοθηκών. Η περίοδος της ορμονικής μετάβασης πριν την εμμηνόπαυση είναι γνωστή ως κλιμακτήριος και λαμβάνει χώρα κατά μέσο όρο στην ηλικία των 51 ετών. Ο στόχος της παρούσας μελέτης είναι η αξιολόγηση των αγγειοκινητικών, ψυχολογικών, ψυχοσωματικών και σεξουαλικών κλιμακτηριακών συμπτωμάτων, και η συσχέτιση τους με δημογραφικές, ανθρωπομετρικές και ορμονικές παραμέτρους σε περιεμμηνοπαυσιακές και πρόσφατα μετεμμηνοπαυσιακές Ελληνίδες, και να αξιολογήσει το κατά πόσον η παρουσία και η ένταση των κλιμακτηριακών συμπτωμάτων συσχετίζεται με τις διαταραχές στην αρτηριακή δομή και λειτουργία.

Η μελέτη είναι αναδρομική και βασίζεται στα αρχεία της Κλινικής Εμμηνόπαυσης του Αρεταίειου Νοσοκομείου. Συνολικά 1025 περιεμμηνοπαυσιακές ή μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με μέση ηλικία 50 χρόνων συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση, εκ των οποίων οι περισσότερες είχαν βιώσει μια φυσιολογική εμμηνόπαυση. Συνολικά, το 29,8% των γυναικών είχαν μέτρια έως σοβαρά εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα. Μεταξύ αυτών, το 39,2% των γυναικών ανέφεραν μέτρια έως σοβαρή ένταση για αγγειοκινητικά συμπτώματα, το 21,3% των γυναικών για ψυχολογικά συμπτώματα, το 6,3% των γυναικών για ψυχοσωματικά συμπτώματα και το 34,5% των γυναικών για σεξουαλικά συμπτώματα.

Περαιτέρω, τα εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα συσχετίστηκαν με δημογραφικές, συμπεριφορικές και ορμονικές παραμέτρους. Τα χρόνια μετά την

εμμηνόπαυση, η περιφέρεια μέσης και τα χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων, όπως αντανακλώνται από τα υψηλά επίπεδα θυλακιοτρόπου ορμόνης και τα χαμηλά επίπεδα οιστραδιόλης, συσχετίστηκαν θετικά με την ένταση των εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων συνδυαζόμενα. Κανένας συσχετισμός δεν βρέθηκε μεταξύ του δείκτη μάζας σώματος, της περιφέρειας μέσης, του καπνίσματος, του είδους της εμμηνόπαυσης (φυσιολογική ή χειρουργική), ή την σωματική άσκηση με τα εκτιμώμενα εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα.

Επιπλέον, αξιολογήθηκε το κατά πόσον η παρουσία και η ένταση των κλιμακτηριακών συμπτωμάτων συσχετίζεται με τις διαταραχές στην αρτηριακή δομή και λειτουργία, σε 110 υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ηλικίας από 45 έως και 55 ετών. Συγκεκριμένα, εκτιμήθηκε η ενδοθηλιακή λειτουργία μέσω του υπολογισμού της εξαρτώμενης από τη ροή αγγειοδιαστολής της βραχιονίου αρτηρίας (FMD), το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα (IMT) των καρωτίδων και τελικώς η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος (PMW), καθώς και η αρτηριακή πίεση. Οι δείκτες FMD, PWV και AI δεν παρουσίασαν σημαντικό συσχετισμό με την οξύτητα των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων, ενώ οι μετρήσεις του IMT στην κοινή καρωτιδική αρτηρία επέδειξαν μια σημαντική συσχέτιση με την οξύτητα των εξάψεων. Τέλος, υπολογίστηκε η σχέση μεταξύ της κλιμακτηριακής συμπτωματολογίας και των επιπέδων των κυκλοφορούντων ορμονών. Οι εξάψεις όσο και τα ψυχολογικά συμπτώματα, δεν συσχετίστηκαν με καμία από τις ορμόνες που μελετήθηκαν. Τα επίπεδα της ελεύθερης T3, ωστόσο, έτειναν να συσχετισθούν με την επικράτηση των ψυχολογικών συμπτωμάτων, χωρίς όμως στατιστική σημαντικότητα.

Το ένζυμο αναγωγή του μεθυλενοτετραϋδροφυλλικού (MTHFR) συμμετέχει στον μεταβολισμό του φυλλικού οξέος, και είναι σημαντικό για την επαναμεθυλίωση

της ομοκυστεΐνης σε μεθειονίνη, περιορίζοντας με αυτόν τον τρόπο την συγκέντρωση της ομοκυστεΐνης στο αίμα και μειώνοντας την τοξική της δράση στα αγγεία. Ο πολυμορφισμός MTHFR Ala222Val (C677T) μπορεί να οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης, τα οποία συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Στην παρούσα μελέτη έγινε συσχέτιση των αγγειολογικών δεικτών με τον γονότυπο MTHFR. Στο σύνολο των γυναικών που συμμετείχαν στην ανάλυση, το 75% ήταν wild type (CC), το 10% ήταν ετερόζυγες (CT) και το 15% ήταν ομόζυγες (TT). Δεν διαπιστώθηκε, ωστόσο, συσχέτιση μεταξύ του γονότυπου MTHFR και κάποιον από τους μετρηθέντες αγγειακούς δείκτες.

Εν κατακλείδι, το 30% των περιεμμηνοπαυσιακών και πρόσφατα μετεμμηνοπαυσιακών Ελληνίδων είχαν πιο πολύπλοκη κλιμακτηριακή συμπτωματολογία, η οποία περιελάμβανε ψυχολογικά, ψυχοσωματικά, σεξουαλικά ή αγγειοκινητικά στοιχεία. Στην απλή μονομεταβλητή ανάλυση, μόνο η εμμηνοπαυσιακή ηλικία, η κεντρική παχυσαρκία και οι ορμόνες του φύλου ήταν προγνωστικοί παράγοντες της έντασης των κλιμακτηριακών συμπτωμάτων. Παρ' όλη την στατιστική τους σημαντικότητα, οι συσχετισμοί αυτοί, ωστόσο, ήταν αδύναμοι, εξηγώντας ένα μέγιστο 7% της διακύμανσης των εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων.



### **Αγγλική Περίληψη (Abstract)**

Menopause is the permanent cessation of the menstrual cycle that follows the cessation of ovary function. The period of hormonal transition before menopause is known as climacteric and occurs around the average age of 51. The aim of the present study is the evaluation of vasomotor, psychological, psychosomatic and sexual climacteric symptoms, and their correlation with demographic, anthropometric and hormonal parameters in peri- and recently postmenopausal Greek women, and to evaluate whether the presence and intensity of climacteric symptoms correlates with changes in arterial structure and function.

The study is a retrospective analysis based on the files of the Menopause Clinic of Aretaieio Hospital. A total of 1025 peri- and recently postmenopausal women with an average age of 50 years were included in the analysis, of which most had experienced a natural menopause. Overall, 29,8% of women had moderate to severe menopause symptoms. Among them, 39,2% of women reported moderate to severe intensity for vasomotor symptoms, 21,3% of women for psychological symptoms, 6,3% of women for psychosomatic symptoms and 34,5% of women for sexual symptoms.

Further, menopause symptoms were correlated with demographic, life-style and hormonal parameters. Years since menopause, waist circumference, and low estrogen levels, as reflected by high FSH and low estradiol, were positively correlated with the intensity of menopause symptoms combined. No association was detected between body mass index, waist circumference, smoking, type of menopause

(natural or surgical), or physical exercise and any of the assessed menopause symptoms.

In addition, we evaluated whether the presence and intensity of climacteric symptoms correlates with changes in arterial structure and function, in 110 healthy postmenopausal women aged 45 to 55 years. More specifically, we evaluated endothelial function as quantified by the flow-mediated dilation of the brachial artery (FMD), the common carotid intima-media thickness (IMT) and finally the pulse-wave velocity (PWV), as well as arterial pressure. Neither FMD, nor PWV or AI were significantly associated with the intensity of vasomotor symptoms, while measures of IMT of the common carotid artery exhibited a significant association with the severity of hot flushes. Finally, we evaluated the association between the climacteric symptomatology and circulating hormone levels. Hot flushes and psychological symptoms were not associated with any of the assessed hormones. Only levels of T3 tended to associate with the occurrence of psychological symptoms, without however reaching statistical significance.

The enzyme methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) participates in folic acid metabolism, and is important for homocysteine remethylation to methionine, limiting thus homocysteine concentration in blood and reducing its toxic action on vessels. MTHFR Ala222Val (C677T) polymorphism may lead to increased homocysteine levels that correlate with increased risk of thromboembolytic events. In the present study, the association between arterial indices with MTHFR genotype was evaluated. In the total of women analyzed, 75% of them were of wild-type genotype (CC), 10% were heterozygotes (CT) and 15% were homozygotes (TT). No association

was however found between MTHFR genotype and any of the measured arterial indices.

In conclusion, 30% of peri- and recently postmenopausal Greek women had a complex climacteric symptomatology, including psychological, psychosomatic, sexual or vasomotor characteristics. In the simple univariate analysis, menopause age, central obesity and sex hormones were the only predictors of the intensity of climacteric symptoms. Despite their statistical significance, these correlations however were weak since they could account only for 7% of the variation of menopause symptoms.

ORIGINAL ARTICLE

## Prevalence of vasomotor, psychological, psychosomatic and sexual symptoms in perimenopausal and recently postmenopausal Greek women: association with demographic, life-style and hormonal factors

Vasileios Grigoriou<sup>1</sup>, Areti Augoulea<sup>1</sup>, Eleni Armeni<sup>1</sup>, Demetrios Rizos<sup>2</sup>, Andreas Alexandrou<sup>3</sup>, Spyridon Dendrinou<sup>1</sup>, Konstantinos Panoulis<sup>1</sup> & Irene Lambrinou<sup>1</sup>

<sup>1</sup>2nd Department of Obstetrics and Gynecology, University of Athens, Aretaieo Hospital, Athens, Greece, <sup>2</sup>Hormonal Laboratory, University of Athens, Aretaieo Hospital, and <sup>3</sup>1st Department of Surgery, University of Athens, Laiko Hospital

**Aim:** To assess the prevalence of climacteric symptoms and their association with demographic, life-style and hormonal parameters in Greek peri- and recently postmenopausal women. **Methods:** 1025 Greek women who were either perimenopausal or within their first 5 postmenopausal years participated in this cross-sectional observational study. Menopausal symptoms were assessed by the Greene Climacteric Scale and were tested for associations with demographic, anthropometric, life-style and hormonal parameters. **Results:** 29.8% of the women reported moderate to severe menopausal symptoms. More specifically, 39.2% reported vasomotor, 21.3% psychological, 6.3% psychosomatic and 34.5% sexual symptoms. Years since menopause ( $r = 0.13$ ,  $p < 0.01$ ), waist circumference ( $r = 0.11$ ,  $p < 0.05$ ) as well as serum FSH, LH and estradiol ( $r = 0.15$ ,  $r = 0.118$ ,  $r = -0.157$ ;  $p < 0.01$ ) correlated with the intensity of menopausal symptoms. In the multivariate analysis years since menopause and serum estradiol were the only significant predictors of menopausal symptoms ( $b = -0.158$  and  $b = -0.198$ ,  $p < 0.001$ , respectively), explaining though only 4.8% of the variance. **Conclusion:** One out of three Greek women has moderate to severe climacteric symptoms during the menopause transition or the first postmenopausal years. This frequency is comparable to other white populations. Menopausal age and endogenous estrogens are significant predictors of climacteric symptoms.

**Keywords:** menopausal symptoms, prevalence, hot flashes, sex hormones

### Introduction

Menopause is a period of transition and adaptation to a new situation characterized by estrogen deficiency and the loss of reproductive function. Estrogen deprivation provokes anatomical, physiological and psychological changes. Due to these changes menopause is characterized as a difficult period with many symptoms, such as hot flashes, night sweats, sleep disturbances, urogenital symptoms, poor memory, anxiety and depression that could affect the quality of life [1].

Hot flashes are caused by a narrowing of the thermoneutral zone in the brain [2]. Risk factors for increased experience of hot flashes are physical inactivity, smoking and high body mass index (BMI) [3,4]. Estrogen deprivation has been related to the occurrence of hot flashes, but primarily responsible are changes in central nervous system (CNS) neurotransmitters and peripheral vascular reactivity [2]. The evidence so far, however, remains controversial. Although hot flashes accompany the withdrawal of estrogens at menopause, there are studies reporting neither a correlation between climacteric symptoms and plasma or urinary estrogens, nor any differences in circulating estrogens between symptomatic and asymptomatic women [5,6].

The aim of our study was to evaluate the prevalence of climacteric symptoms and their association with demographic, anthropometric and hormonal parameters in Greek peri- and recently postmenopausal women.

### Methods

#### Subjects

This study was a cross-sectional analysis based on the files of the Menopause Clinic of our Department. A detailed electronic file is built for each informed-consenting woman containing demographic, life-style and anthropometric parameters, climacteric symptoms rating, biochemical and hormonal assessments. All women registered in our database with a complete electronic file, who were either perimenopausal or less than 5 years postmenopausal were included in this analysis ( $n = 1025$ ). Perimenopausal status was defined by irregular periods and serum FSH > 25 mIU/mL. Menopausal status was defined by the absence of menses for one year, serum FSH > 25 mIU/mL and serum estradiol < 50 pg/mL. Women with premature menopause or premature ovarian failure, as well as current or past users of hormone therapy, phytoestrogens or antidepressants were excluded. The study was approved by the Aretaieo Hospital Ethics Committee.

#### Climacteric symptoms

The climacteric symptoms were assessed by the Greene Climacteric Scale [7] in four levels. Vasomotor (VM), psychological,

# **ΠΙΝΑΚΕΣ - ΕΙΚΟΝΕΣ**

**Πίνακας 1:** Δημογραφικά, ανθρωπομετρικά και ορμονικά χαρακτηριστικά των 1025 περι- και πρόσφατα μετεμηνόπαυσιακών γυναικών.

<i>Συνεχείς Μεταβλητές</i>			
	<b>Μέσος όρος (SD)</b>	<b>Ελάχιστη τιμή</b>	<b>Μέγιστη τιμή</b>
<b>Ηλικία (έτη)</b>	50,1 (4,5)	45,0	62,0
<b>Χρόνια μετά την εμμηνόπαυση (XME)</b>	1,8 (1,7)	0,0	5,0
<b>ΔΜΣ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26,7 (4,5)	17,34	47,01
<b>Περιφέρεια μέσης (cm)</b>	86,6 (11,3)	62,0	133,0
<b>ΣΑΠ (mmHg)</b>	119,2 (14,8)	70,0	180,0
<b>ΔΑΠ (mmHg)</b>	76,7 (10,2)	50,0	110,0
<b>FSH</b>	66,2 (34,3)	25,0	183,30
<b>LH</b>	35,3 (19,5)	15,0	153,0
<b>E2</b>	42,07 (58,42)	5,0	145,0
<b>TSH</b>	2,08 (6,77)	0,00	14,6
<b>SHBG</b>	64,7 (36,7)	17,0	188,0

---

**Κατηγορικές Μεταβλητές**

---

	<b>N</b>	<b>Συχνότητα (%)</b>
<b>Κάπνισμα</b>		
Ναι	328	32
Όχι	697	68
<b>Άσκηση</b>		
Όχι	466	45,2
≤1h/εβδομάδα	182	17,7
1-3h/εβδομάδα	139	13,5
>3 <sup>η</sup> /εβδομάδα	238	23,1
<b>Αλκοόλ</b>		
Ποτέ	535	52,2
Περιστασιακά	432	42,2
Καθημερινά	58	5,7
<b>Εμμηνόπαυση</b>		
Φυσική	950	92,7
Χειρουργική	75	7,3

---

**Πίνακας 2:** Εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα (N, %) σε 1025 περι- και πρόσφατα μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

<b>Εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα</b>	<b>Απουσία</b>	<b>Ήπια</b>	<b>Μέτρια</b>	<b>Σοβαρά</b>
<b>Αίσθημα παλμών</b>	648 (63,2)	253 (24,7)	92 (9)	32 (3,2)
<b>Νευρικότητα</b>	466 (45,5)	257 (25,1)	213 (20,8)	89 (8,7)
<b>Διαταραχές ύπνου</b>	612 (59,7)	168 (16,4)	144 (14,1)	101 (9,8)
<b>Κρίσεις πανικού</b>	839 (81,8)	113 (11,0)	51 (5,0)	22 (2,1)
<b>Δυσκολίες στην συγκέντρωση</b>	637 (62,2)	242 (23,6)	111 (10,8)	35 (3,4)
<b>Κούραση</b>	517 (50,5)	257 (25,1)	183 (17,9)	68 (6,6)
<b>Απώλεια ενδιαφέροντος</b>	809 (78,9)	131 (12,8)	60 (5,9)	25 (2,4)
<b>Αίσθημα κατάθλιψης</b>	555 (54,1)	248 (24,2)	163 (15,9)	59 (5,8)
<b>Ξεσπάσματα κλάματος</b>	699 (68,2)	180 (17,5)	99 (9,7)	47 (4,6)
<b>Ευερεθιστικότητα</b>	543 (52,9)	243 (23,7)	168 (16,4)	71 (6,9)
<b>Λιποθυμίες</b>	808 (78,8)	154 (15,0)	55 (5,4)	8 (0,8)
<b>Ένταση σε κεφάλι/πόδια</b>	803 (78,3)	140 (13,7)	58 (5,7)	24 (2,3)
<b>Πονοκέφαλοι</b>	650 (63,4)	232 (22,6)	101 (9,9)	42 (4,1)
<b>Μουδιάσματα</b>	704 (68,7)	192 (18,7)	93 (9)	36 (3,5)
<b>Αρθραλγία/μυαλγία</b>	540 (52,7)	272 (26,5)	156 (15,2)	57 (5,6)
<b>Απώλεια αίσθησης</b>	979 (95,5)	33 (3,2)	12 (1,2)	1 (0,1)
<b>Λαχάνιασμα</b>	888 (86,6)	98 (9,6)	30 (2,9)	9 (0,9)
<b>Εξάψεις</b>	321 (31,3)	299 (29,2)	198 (19,3)	207 (20,2)



<b>Νυχτερινές εφιδρώσεις</b>	457 (44,6)	229 (22,3)	172 (16,8)	167 (16,3)
<b>Μειωμένη λίμπιντο</b>	420 (41,0)	200 (19,5)	213 (20,80)	192 (18,8)
<b>Κολπική ξηρότητα</b>	648 (63,2)	172 (16,8)	115 (11,2)	90 (8,8)

---

**Πίνακας 3:** Εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα (N, %) ομαδοποιημένα ανά κατηγορία συμπτωμάτων σε 1025 περι- και πρόσφατα μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

<i>Κατηγορία συμπτωμάτων</i>	<i>Απουσία</i>	<i>Ήπια</i>	<i>Μέτρια</i>	<i>Σοβαρά</i>
<b>Ψυχολογικά</b>	164 (16,0)	643 (62,7)	200 (19,5)	18 (1,8)
<b>Ψυχοσωματικά</b>	285 (27,9)	675 (65,8)	63 (6,1)	2 (0,2)
<b>Αγγειοκινητικά</b>	290 (28,3)	333 (32,5)	206 (20,1)	196 (19,1)
<b>Σεξουαλικά</b>	343 (33,5)	328 (32,0)	269 (26,2)	85 (8,3)
<b>Συνδυασμένα</b>	48 (4,7)	671 (65,4)	292 (28,4)	14 (1,4)

**Πίνακας 4:** Συντελεστές συσχέτισης (r) των εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων με δημογραφικές και ορμονικές παραμέτρους.

	<i>Ψυχολογικά</i>	<i>Ψυχοσωματικά</i>	<i>Αγγειοκινητικά</i>	<i>Σεξουαλικά</i>	<i>Συνδυασμένα</i>
<b>Ηλικία</b>	-0,075*	-0,057	-0,054	0,051	-0,042
<b>ΧΜΕ</b>	-0,092**	-0,091**	-0,17**	0,106**	0,13**
<b>ΣΑΠ</b>	-0,037	-0,092*	-0,043	-0,031	-0,063
<b>ΔΑΠ</b>	-0,063	-0,092*	-0,003	-0,053	-0,062
<b>ΔΜΣ</b>	-0,082*	0,013	-0,025	-0,041	-0,044
<b>Μέση</b>	0,053	0,089	0,054	0,093*	0,110*
<b>FSH</b>	0,024	-0,026	0,183**	0,096**	0,150**
<b>LH</b>	0,005	-0,013	0,165**	0,061	0,118**
<b>E2</b>	-0,056	-0,004	-0,173**	-0,111**	-0,157**
<b>SHBG</b>	0,09*	0,057	-0,031	-0,060	-0,021

\*p<0,05

\*p<0,01

**Πίνακας 5:** Πολυμεταβλητή ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης με τα εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα ως εξαρτημένη μεταβλητή και τους δημογραφικούς, συμπεριφορικούς και ορμονικούς παράγοντες ως ανεξάρτητες μεταβλητές.

<i>Κατηγορία Συμπτωμάτων</i>	<i>Μοντέλο R<sup>2</sup></i>	<i>Τυποποιημένη β</i>	<i>Μερική r</i>	<i>p</i>
<b>Ψυχολογικά</b>	0,13			
<b>E2</b>		-0,084	-0,082	0,004
<b>XME</b>		-0,115	-0,112	0,035
<b>Αγγειοκινητικά</b>	0,069			
<b>E2</b>		-0,230	-0,227	0,000
<b>XME</b>		-0,200	-0,198	0,000
<b>Σεξουαλικά</b>	0,018			
<b>E2</b>		-0,141	-0,141	0,000
<b>Συνδυασμένα</b>	0,048			
<b>E2</b>		-0,202	-0,198	0,000
<b>XME</b>		-0,158	-0,156	0,000

**Πίνακας 6.** Καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου ανάλογα με τη βαρύτητα των εξάψεων

Καρδιαγγειακοί Παράγοντες Κινδύνου	Εξάψεις			ANOVA
	Καθόλου	Λίγο	Μέτριο/Πολύ	
Ηλικία (χρόνια)	52.2±2.8	52.2±2.9	51.3±2.3	0.251
YSM (χρόνια)	4.3±2.6	3.6±2.3	3.1±2.5	0.139
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.2±3.6	25.1±3.3	26.5±3.9	0.203
WHR	0.85±0.11	0.83±0.14	0.87±0.09	0.185
SBP (mmHg)	115.7±12.9	115.9±18.6	113.8±14.4	0.677
DBP (mmHg)	73.3±8.9	73.1±10.6	73.0±6.9	0.941
Ολ. Χοληστερόλη (mg/dl)	228.9±41.9	230.2±40.0	227.1±34.6	0.901
TG (mg/dl)	95.1±37.7	78.9±35.8	93.4±45.4	0.909
HDL-C (mg/dl)	66.4±21.2	70.1±15.7	62.1±13.2	0.511
LDL-C (mg/dl)	145.9±40.9	132.9±37.8	140.2±36.8	0.698
Ινσουλίνη (μIU/ml)	6.9±4.7	4.7±1.6	7.4±4.2	0.694
HOMA-IR	1.6±0.9	1.2±0.4	1.6±0.6	0.968

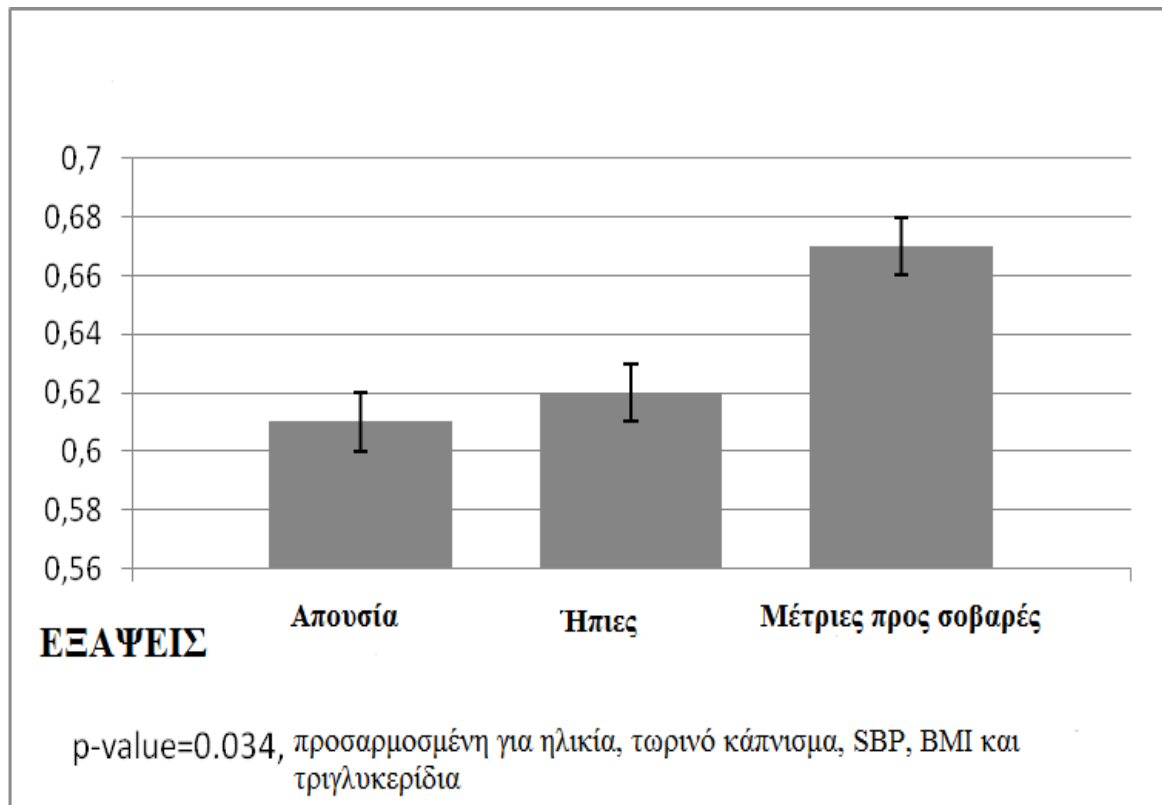
- YSM=χρόνια από εμμηνόπαυση; BMI=Δείκτης Μάζας Σώματος; WHR=περίμετρος μέσης γλουτών; SBP=συστολική πίεση; DBP=διαστολική πίεση; TG=τριγλυκερίδια; HDL-C=HDL-χοληστερίνη; LDL-C=LDL-χοληστερίνη; HOMA-IR=μοντέλο μέτρησης της ομοιοστασίας της αντίστασης της ινσουλίνης

**Πίνακας 7.** Δομικοί και λειτουργικοί δείκτες (Μέση Τιμή/Σταθερά Απόκλισης) ανάλογα με την βαρύτητα των εξάψεων.

Καρδιαγγειακοί Δείκτες	Εξάψεις				
	Καθόλου	Λίγο	Μέτριο/Πολύ	ANOVA	ANCOVA <sup>#</sup>
<b>Καρωτιδικό IMT</b>	<b>0.61±0.08</b>	<b>0.62±0.11</b>	<b>0.67±0.11</b>	<b>0.029</b>	<b>0.034</b>
<b>FMD</b>	5.69±3.13	5.25±1.86	5.29±2.23	0.592	0.840
<b>PWV (m/s)</b>	7.78±1.19	8.18±1.28	8.15±1.23	0.332	0.490
<b>Αυξητικός Δείκτης</b>	34.06±7.06	29.17±6.39	30.36±8.88	0.158	0.222
<b>Συστολική Πίεση</b>	107.86±13.98	108.43±19.23	104.61±12.90	0.492	0.728
<b>Διαστολική Πίεση</b>	73.21±9.42	75.30±12.15	73.78±7.56	0.948	0.877

<sup>#</sup>Προσαρμοσμένο για ηλικία, συστολική αρτηριακή πίεση, τριγλυκερίδια, ΔΜΣ και τωρινό κάπνισμα. Αυξητικός Δείκτης προσαρμοσμένος στον καρδιακό Ρυθμό

Στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε στο p-value<0.05

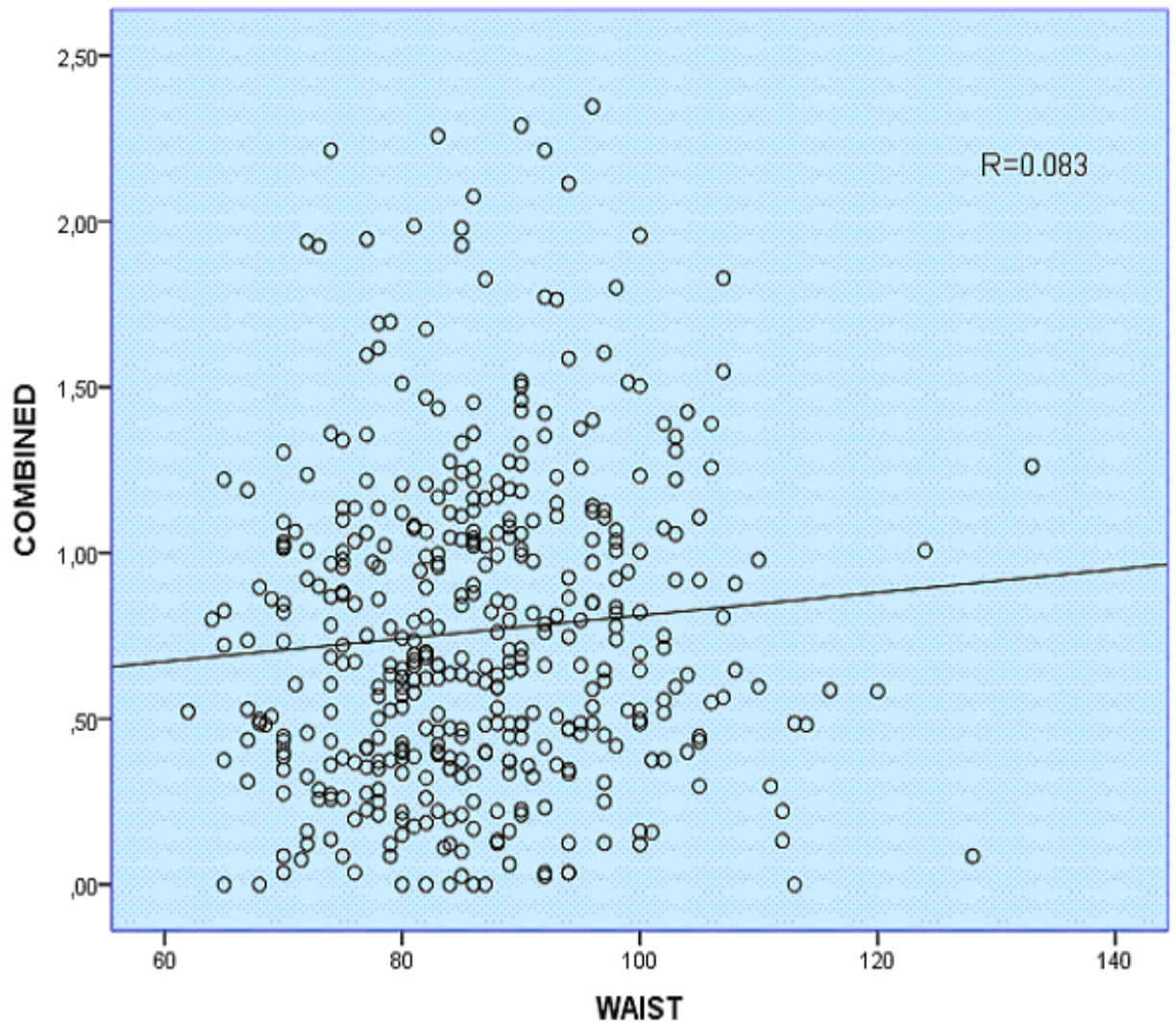


Εικόνα 1: Μέση τιμή IMT της κοινής καρωτίδας ανάλογα με την βαρύτητα των εξάψεων

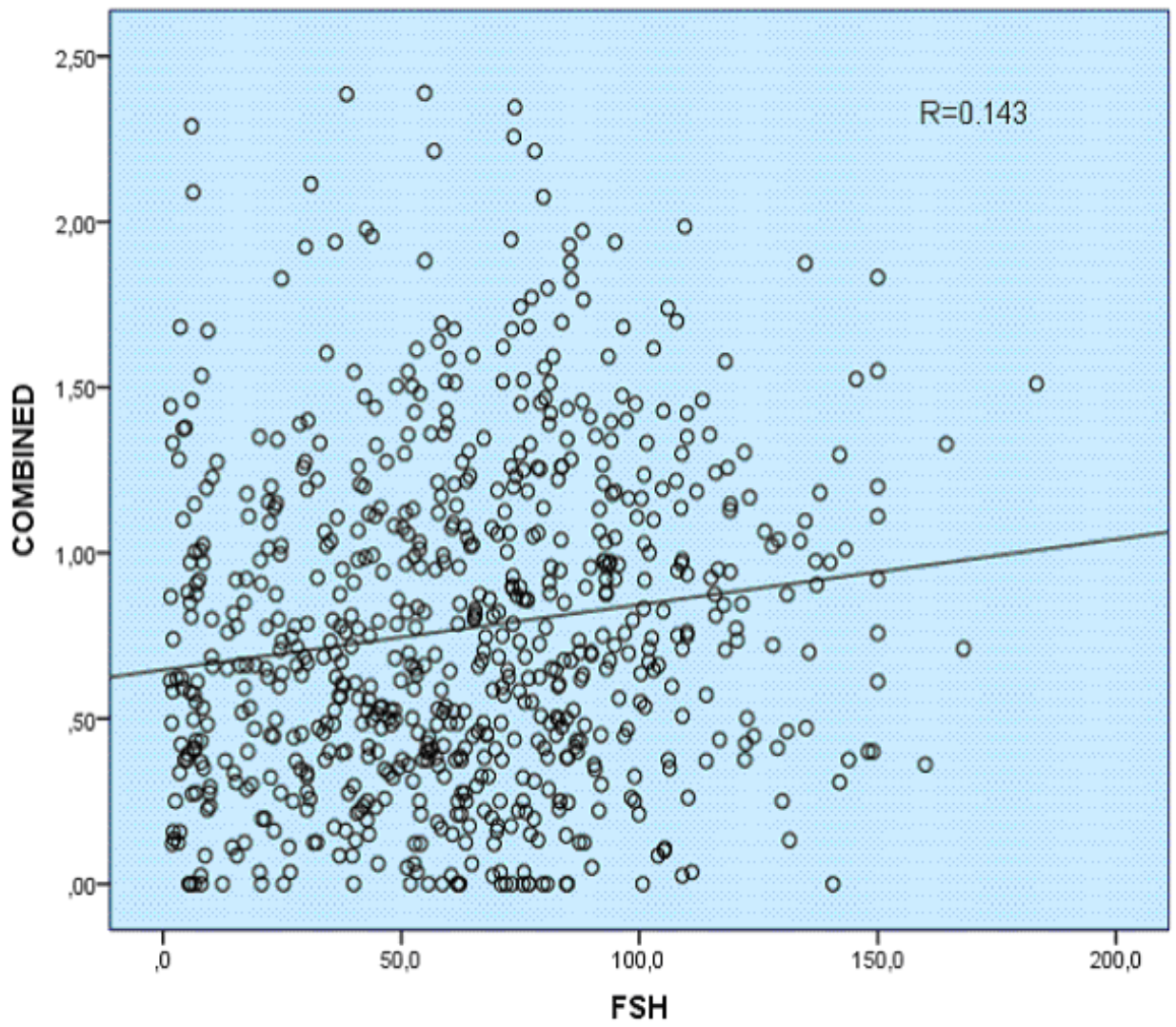
Κάτωθι, φαίνονται οι συσχετίσεις που λάβαμε από την χρήση του στατιστικού προγράμματος SPSS, με το οποίο συγκρίναμε τα συνδυασμένα συμπτώματα με την περίμετρο μέσης, την FSH, την LH και την E<sub>2</sub>

Correlations		
COMBINED		
COMBINED	Pearson Correlation	1
	Sig. (2-tailed)	
WAIST	N	837
	Pearson Correlation	,083
	Sig. (2-tailed)	,090
	N	423
FSH	Pearson Correlation	,143**
	Sig. (2-tailed)	,000
	N	722
LH	Pearson Correlation	,093*
	Sig. (2-tailed)	,012
	N	718
E2	Pearson Correlation	-,110**
	Sig. (2-tailed)	,003
	N	718
MENOPAUSEYEARS	Pearson Correlation	,008
	Sig. (2-tailed)	,809
	N	837
** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).		
* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).		

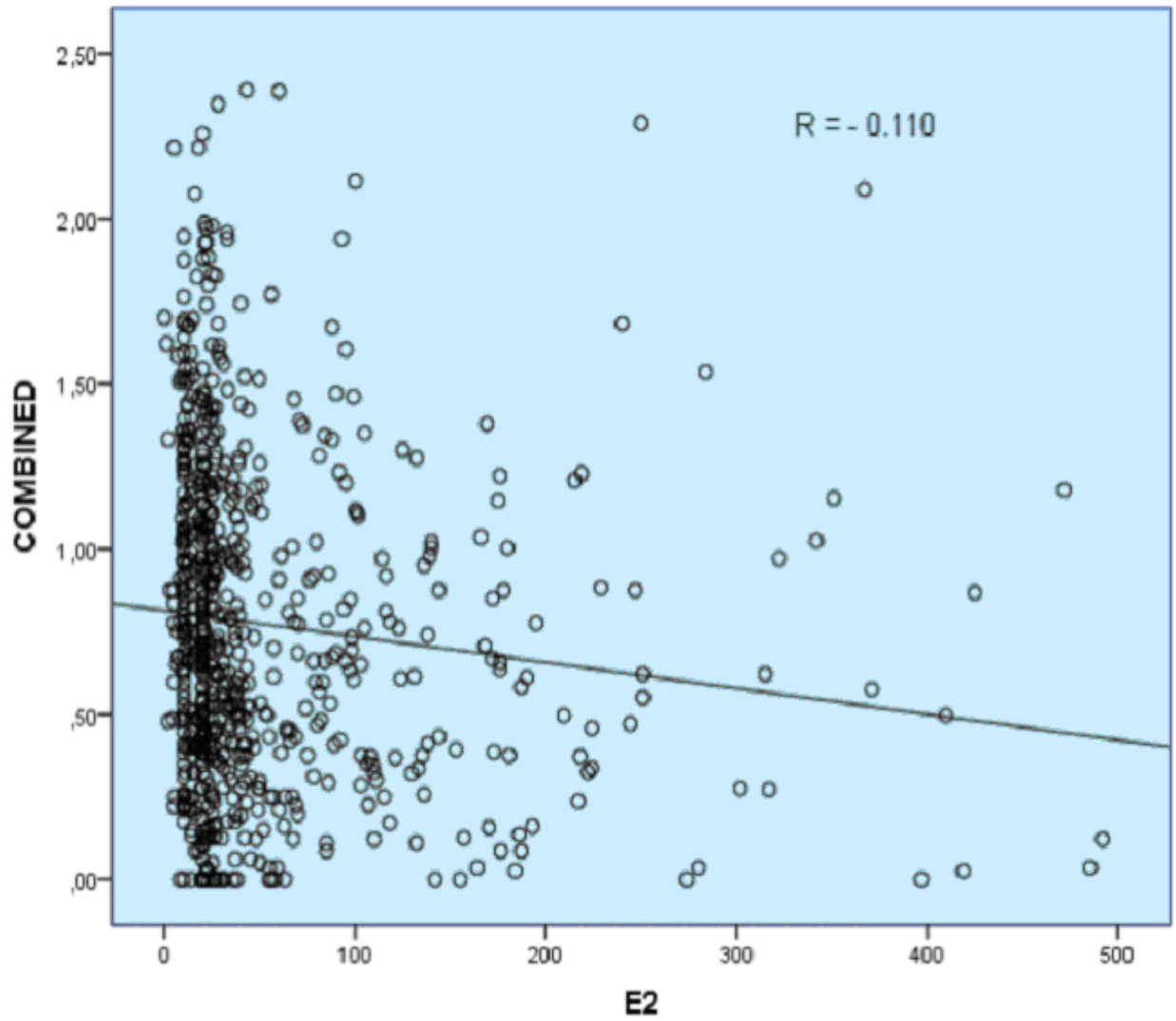




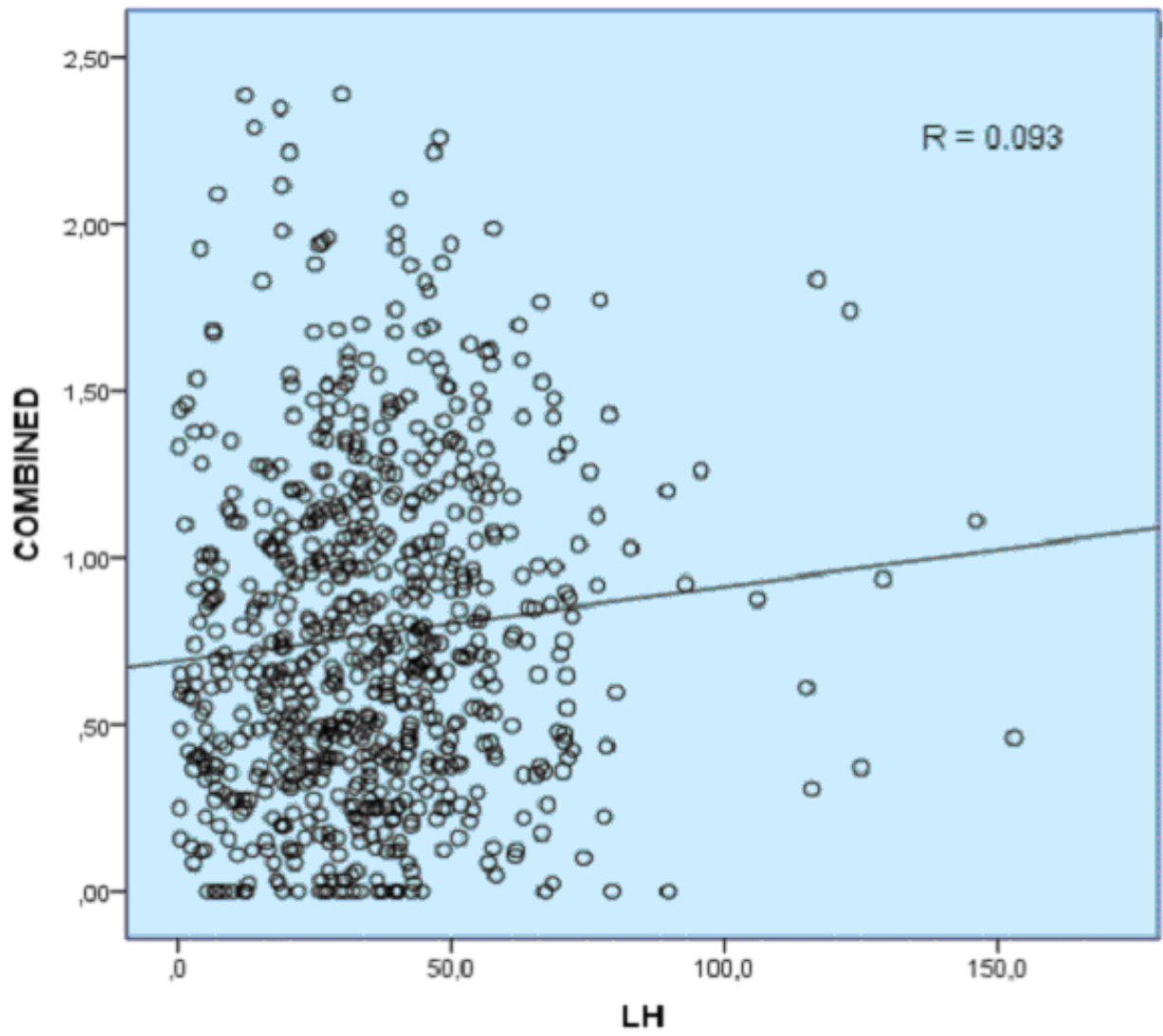
**Εικόνα 2.** Συσχέτιση συνδυασμένων συμπτωμάτων με την περίμετρο μέσης.



**Εικόνα 3.** Συσχέτιση συνδυασμένων συμπτωμάτων με την FSH.

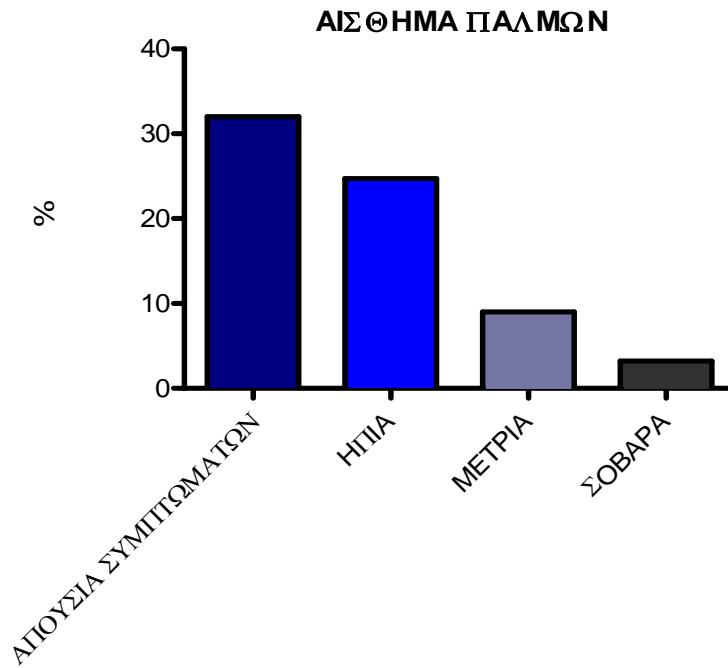


Εικόνα 4. Συσχέτιση συνδυασμένων συμπτωμάτων με την E2.

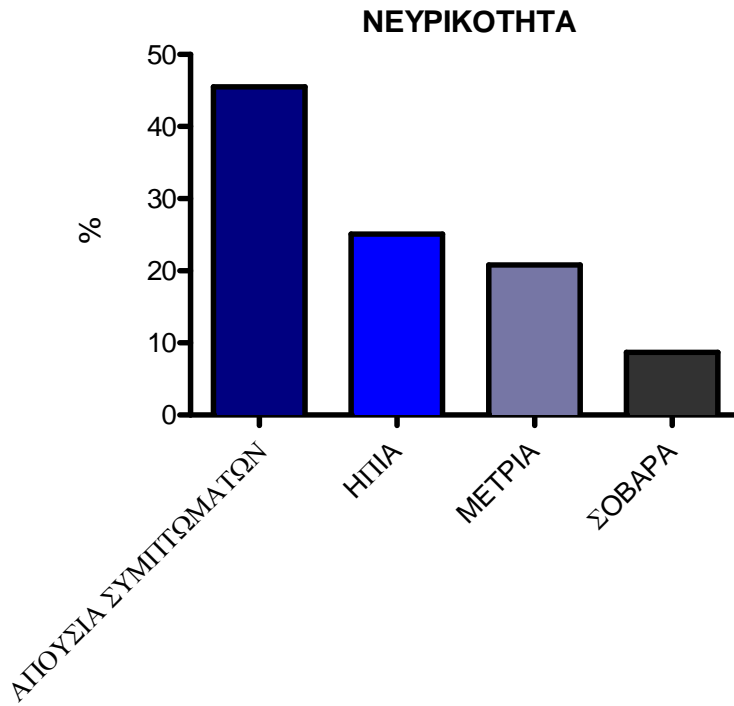


Εικόνα 5. Συσχέτιση συνδυασμένων συμπτωμάτων με την LH.

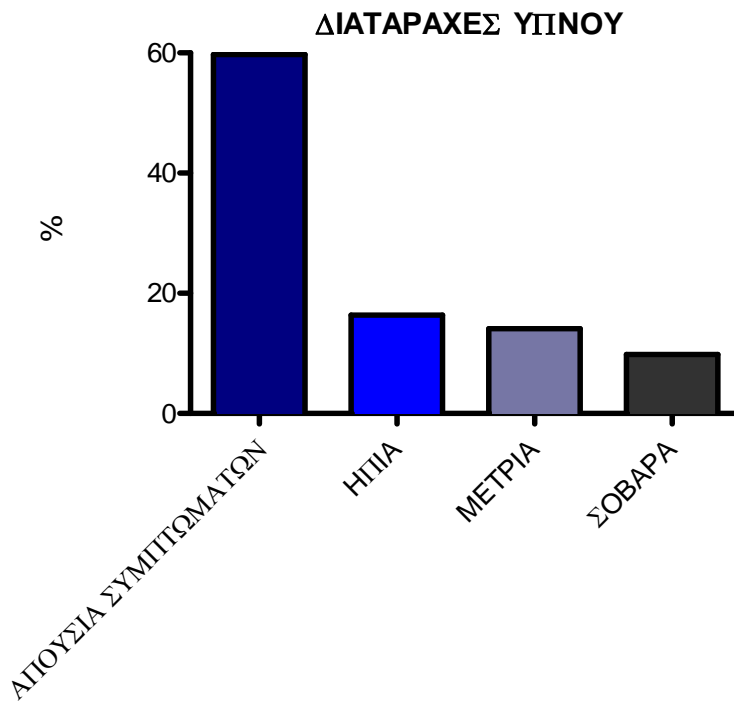
Στις κάτωθι εικόνες φαίνεται το εύρος κατανομής των κλιμακτηριακών συμπτωμάτων, όπως προέκυψε από τα ερωτηματολόγια που αφορούσαν το σύνολο των γυναικών που συμπεριλήφθησαν στην μελέτη μας.



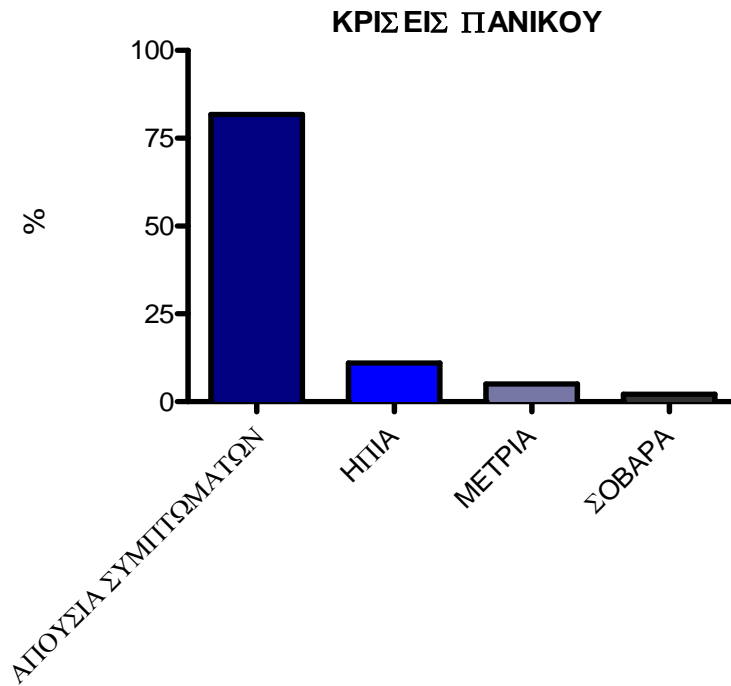
Εικόνα 6: Κατανομή αισθήματος παλμών



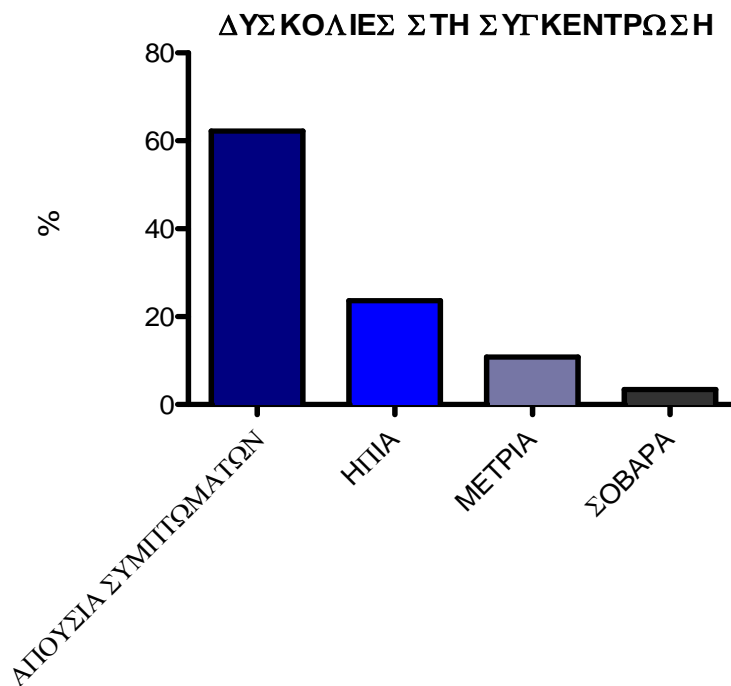
Εικόνα 7: Κατανομή έντασης νευρικότητας.



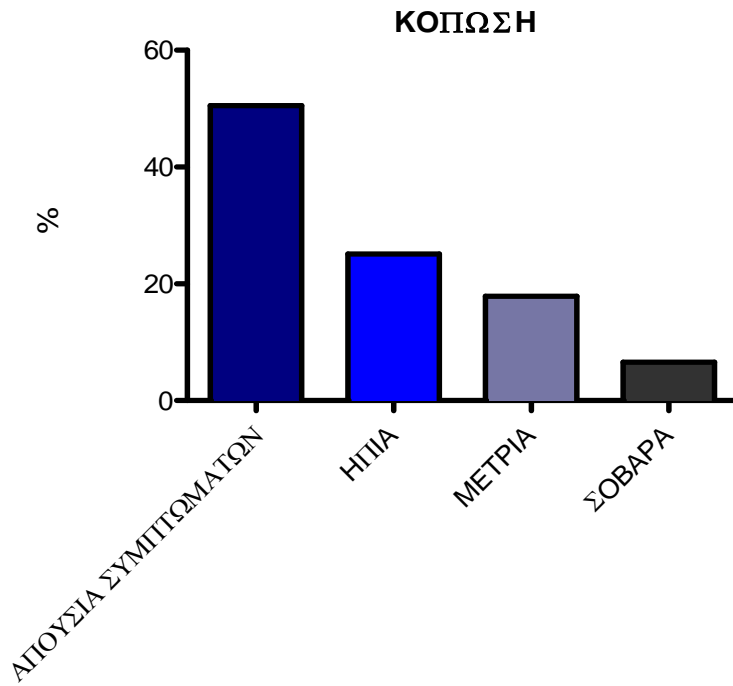
Εικόνα 8: Κατανομή έντασης διαταραχών ύπνου.



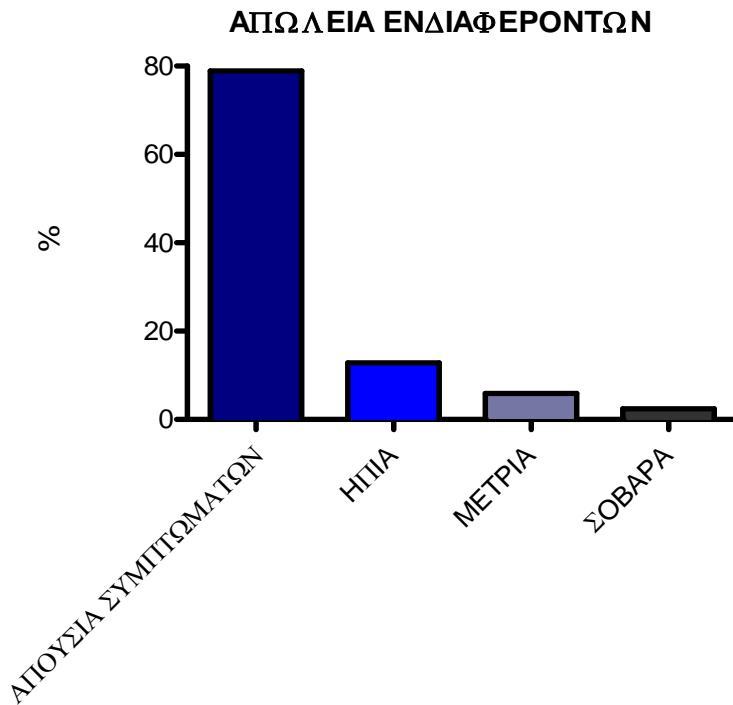
Εικόνα 9: Κατανομή έντασης κρίσεων πανικού.



Εικόνα 10: Κατανομή έντασης δυσκολιών στην συγκέντρωση.

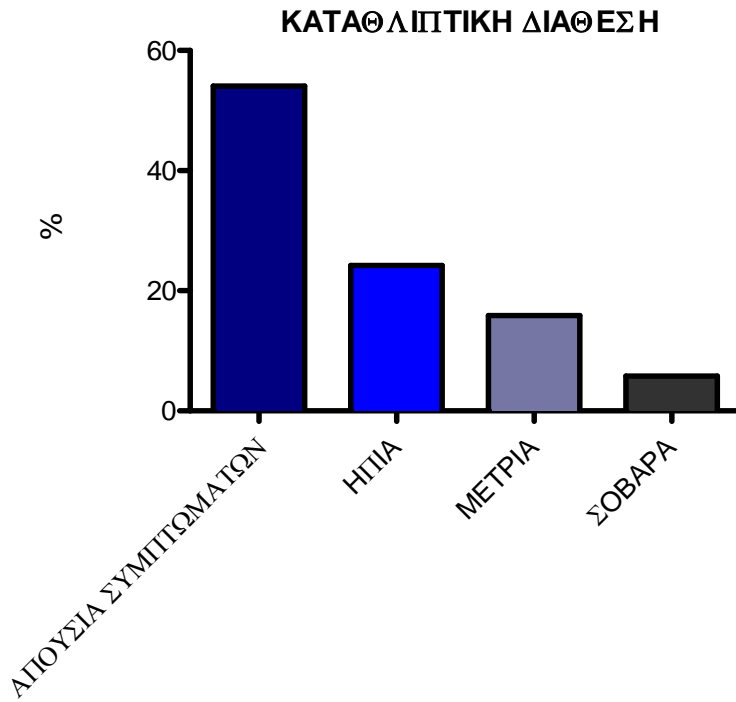


Εικόνα 11: Κατανομή έντασης κοπώσεως.

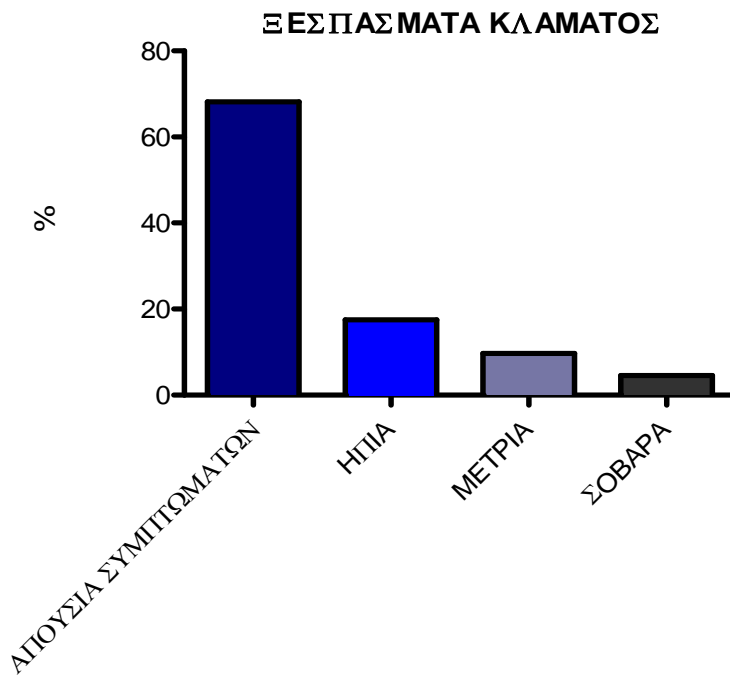


Εικόνα 12: Κατανομή έντασης απώλειας ενδιαφερόντων.

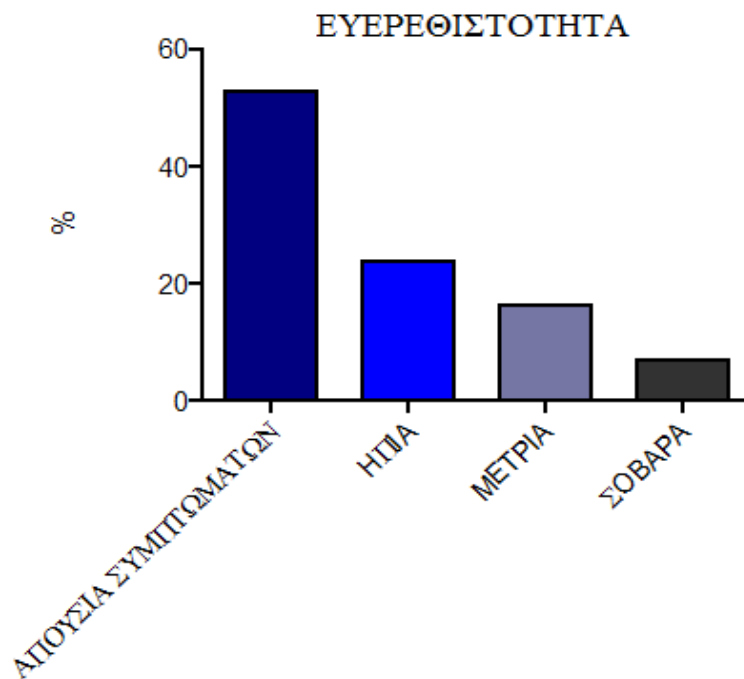




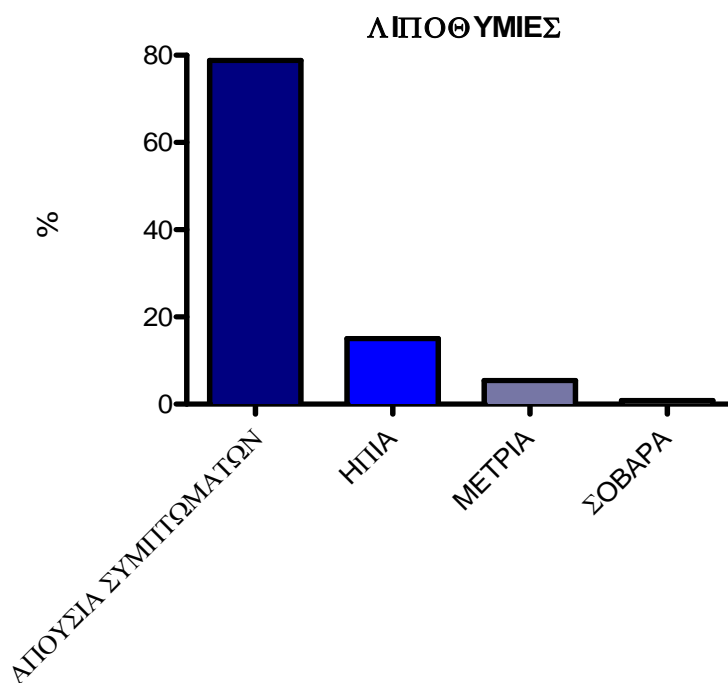
Εικόνα 13: Κατανομή έντασης καταθλιπτικής διάθεσης.



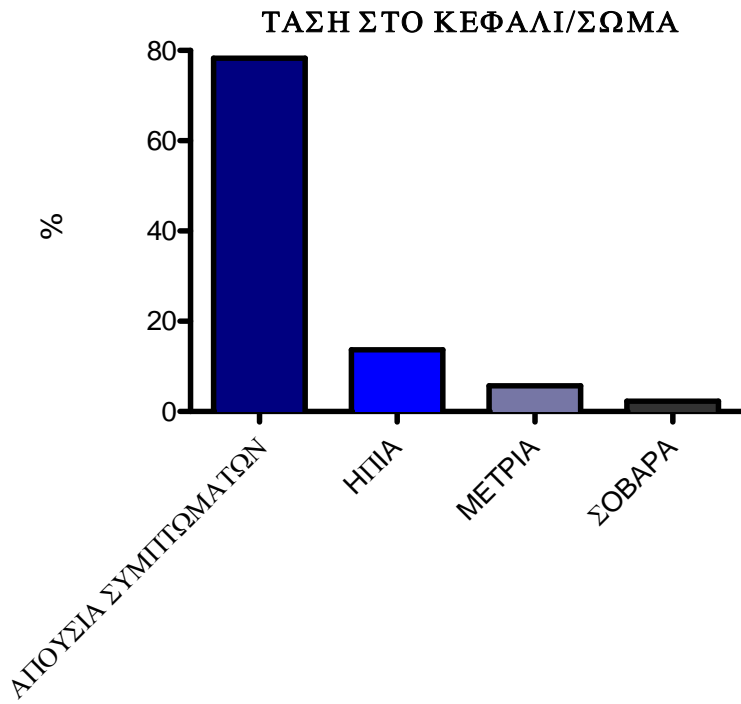
Εικόνα 14: Κατανομή έντασης ξεσπασμάτων κλάματος.



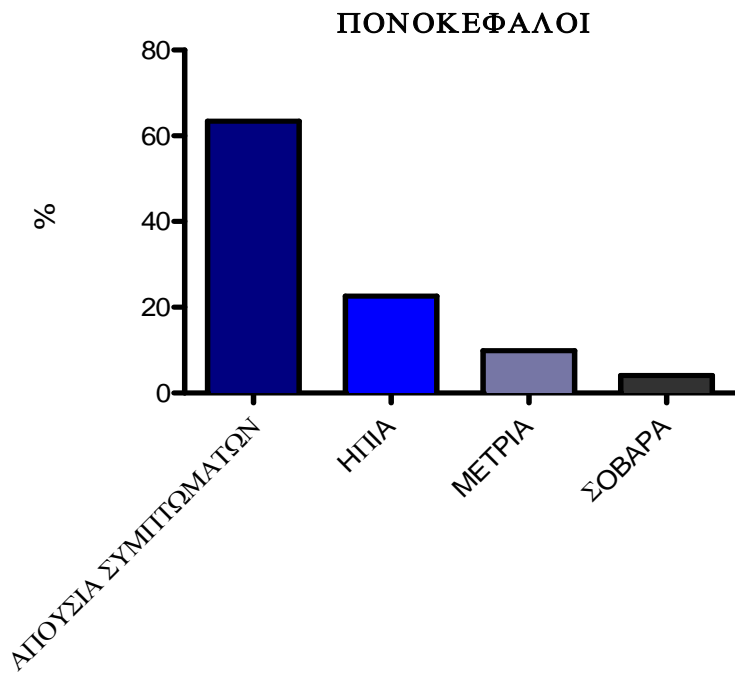
Εικόνα 15: Κατανομή έντασης ευερεθιστότητας.



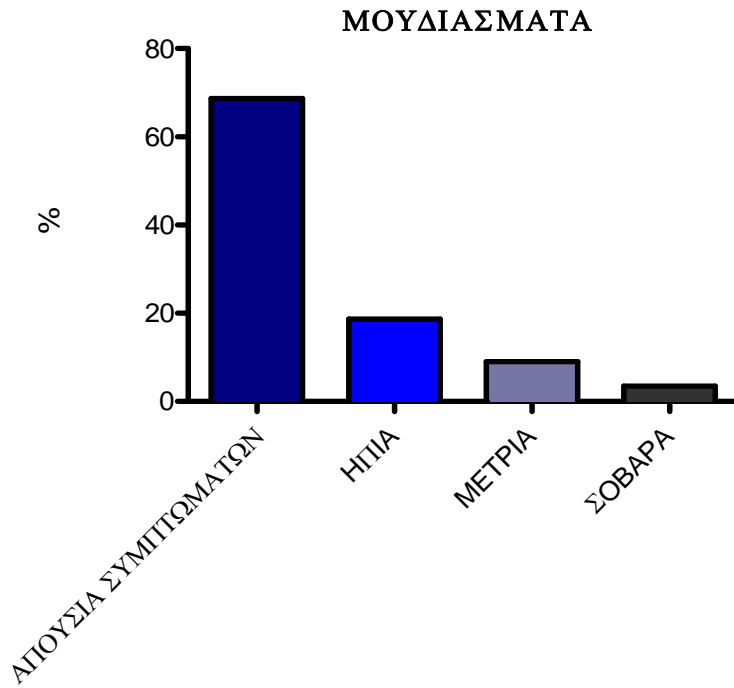
Εικόνα 16: Κατανομή έντασης λιποθυμιών.



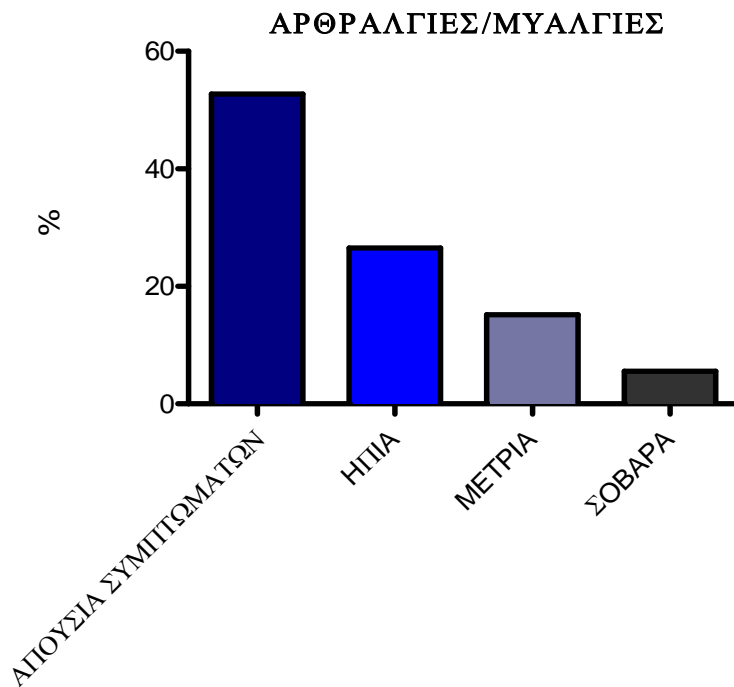
Εικόνα 17: Κατανομή έντασης τασης κεφαλιού/σώματος.



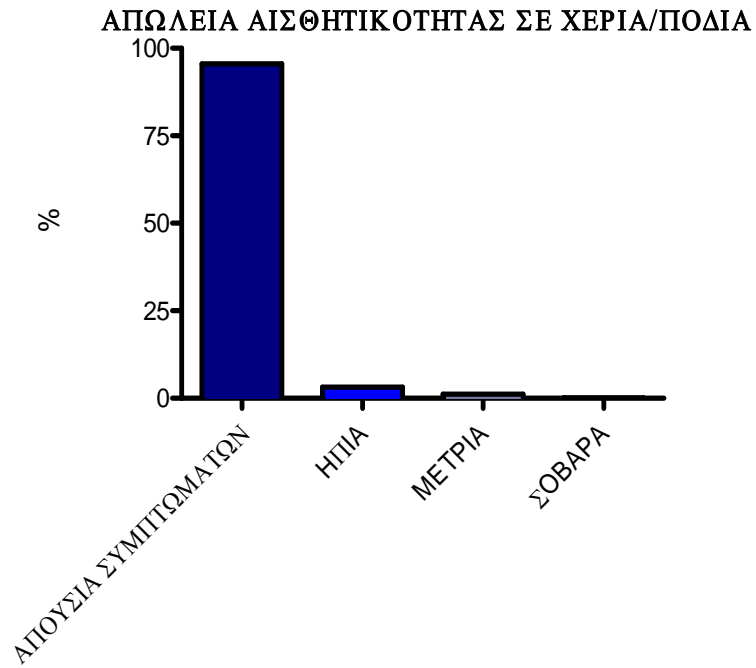
Εικόνα 18: Κατανομή έντασης πονοκεφάλων.



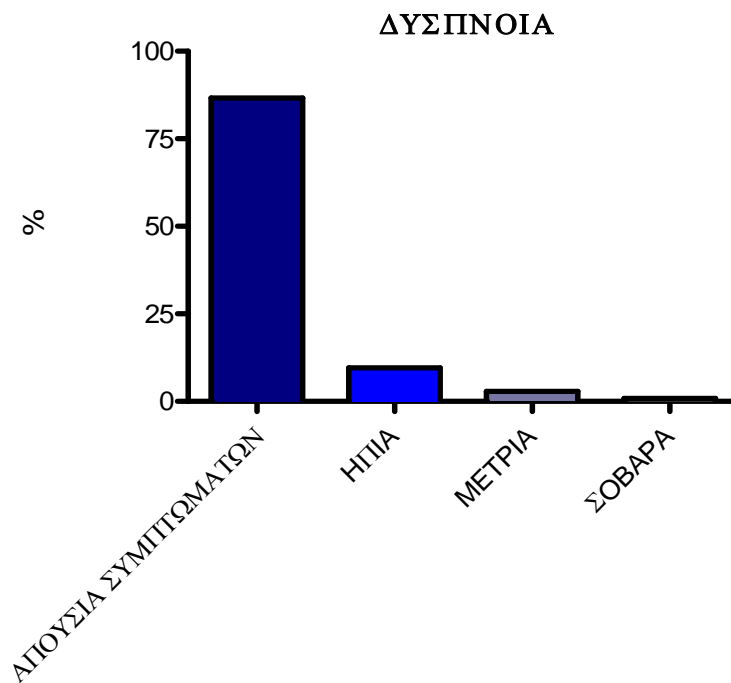
Εικόνα 19: Κατανομή έντασης μουδιασμάτων.



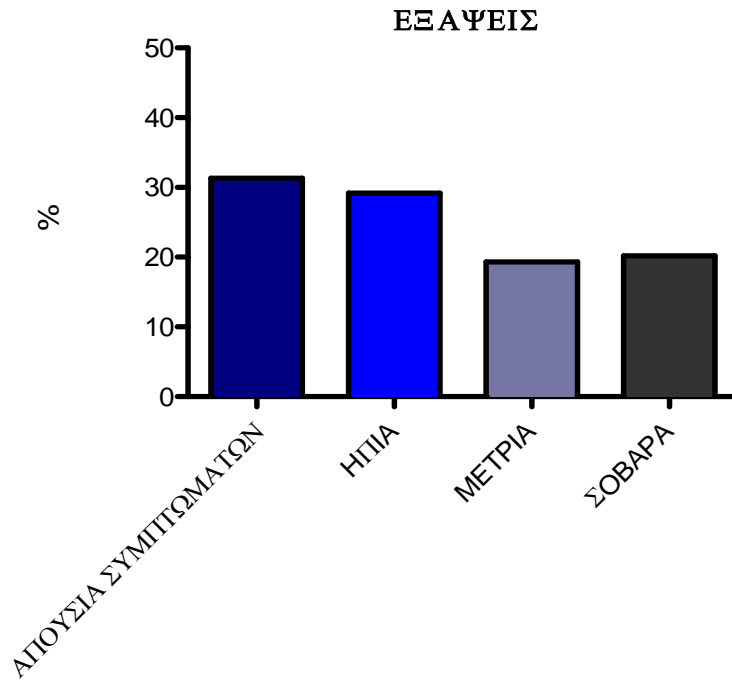
Εικόνα 20: Κατανομή έντασης αρθραλγιών/μυαλγιών.



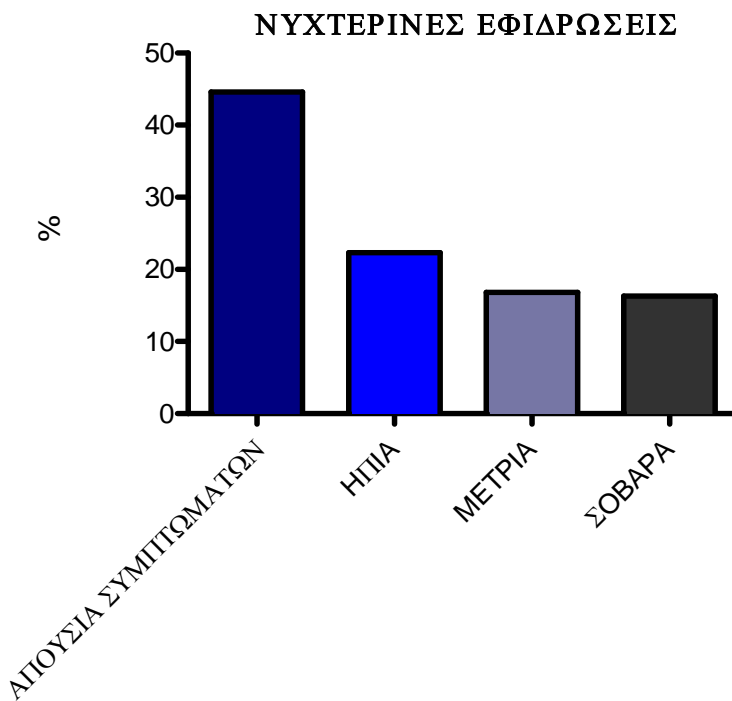
**Εικόνα 21:** Κατανομή έντασης απώλειας αισθητικότητας χεριών/ποδιών.



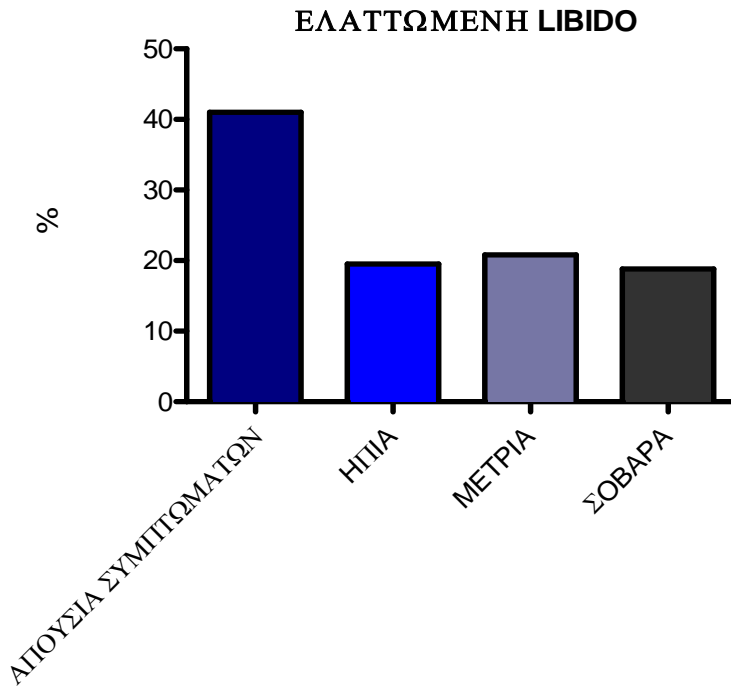
**Εικόνα 22:** Κατανομή έντασης δύσπνοιας.



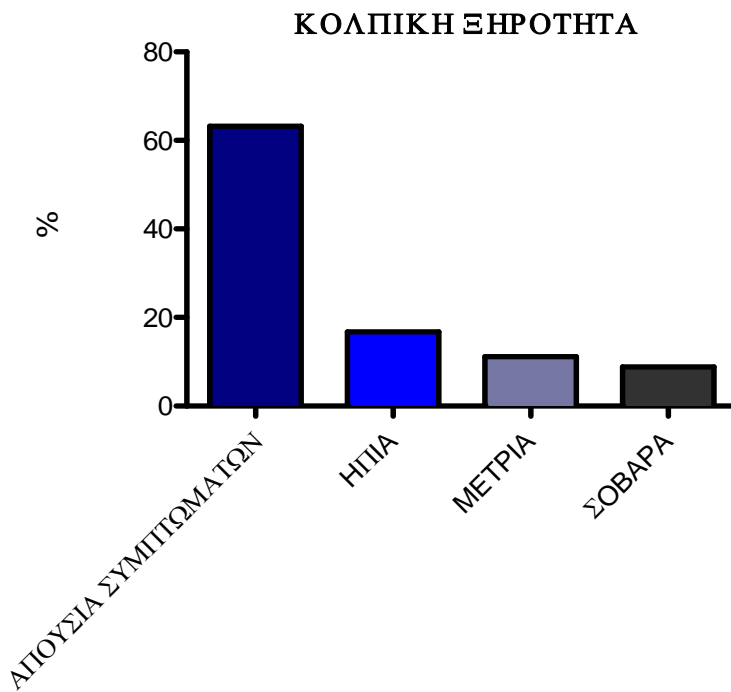
Εικόνα 23: Κατανομή έντασης εξάψεων.



Εικόνα 24: Κατανομή έντασης νυχτερινών εφιδρώσεων.

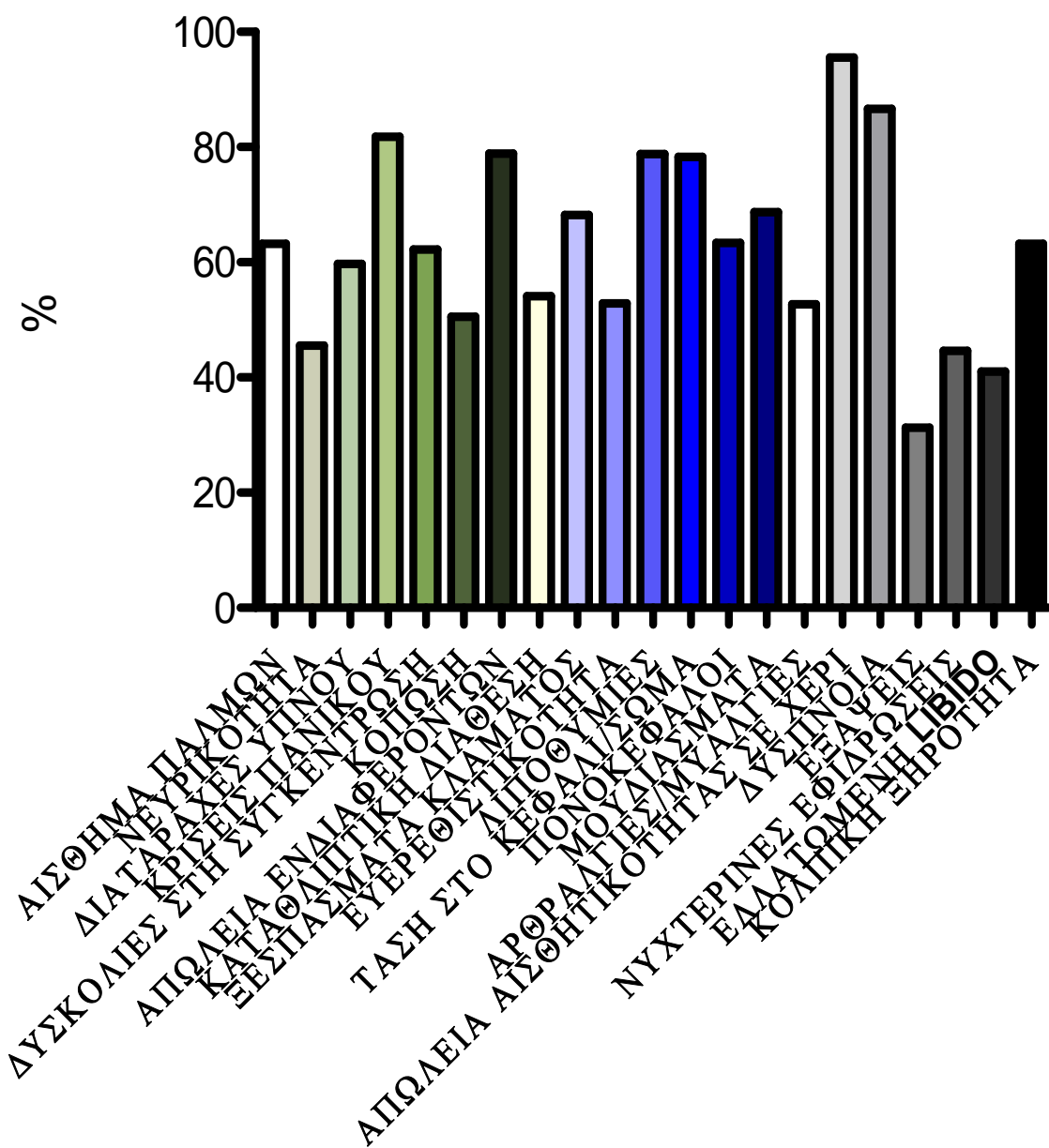


Εικόνα 25 Κατανομή έντασης ελαττωμένης *libido*.



Εικόνα 26: Κατανομή έντασης κολπικής ξηρότητας.

## ΚΛΙΜΑΚΤΗΡΙΑΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ



Εικόνα 27: Συγκεντρωτική κατανομή κλιμακτηριακών συμπτωμάτων.



## **Γ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Guthrie JR, Dennerstein L, Taffe JR, Donnelly V. Health care-seeking for menopausal problems. *Climacteric*. 2003 Jun;6(2):112-7.
2. Kronenberg F. Hot flashes: phenomenology, quality of life, and search for treatment options. *Exp Gerontol*. 1994 May-Aug;29(3-4):319-36.
3. Freedman RR. Biochemical, metabolic, and vascular mechanisms in menopausal hot flashes. *Fertil Steril*. 1998 Aug;70(2):332-7.
4. Kronenberg F, Cote LJ, Linkie DM, Dyrenfurth I, Downey JA. Menopausal hot flashes: thermoregulatory, cardiovascular, and circulating catecholamine and LH changes. *Maturitas*. 1984 Jul;6(1):31-43.
5. Cignarelli M, Cicinelli E, Corso M, Cospite MR, Garruti G, Tafaro E, et al. Biophysical and endocrine-metabolic changes during menopausal hot flashes: increase in plasma free fatty acid and norepinephrine levels. *Gynecol Obstet Invest*. 1989;27(1):34-7.
6. de Bakker IP, Everaerd W. Measurement of menopausal hot flushes: validation and cross-validation. *Maturitas*. 1996 Oct;25(2):87-98.
7. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Gracia CR, Kapoor S, Ferdousi T. The role of anxiety and hormonal changes in menopausal hot flashes. *Menopause*. 2005 May-Jun;12(3):258-66.
8. Avis NE, Crawford SL, McKinlay SM. Psychosocial, behavioral, and health factors related to menopause symptomatology. *Womens Health*. 1997 Summer;3(2):103-20.
9. Meldrum DR, Shamonki IM, Frumar AM, Tatarzyn IV, Chang RJ, Judd HL. Elevations in skin temperature of the finger as an objective index of postmenopausal hot flashes: standardization of the technique. *Am J Obstet Gynecol*. 1979 Nov 15;135(6):713-7.
10. Silverman RW, Bajorek JG, Lomax P, Tatarzyn IV. Monitoring the pathophysiological correlates of post-menopausal hot flushes. *Maturitas*. 1981 Mar;3(1):39-46.
11. Freedman RR, Dinsay R. Clonidine raises the sweating threshold in symptomatic but not in asymptomatic postmenopausal women. *Fertil Steril*. 2000 Jul;74(1):20-3.
12. Ginsburg J, Swinhoe J, O'Reilly B. Cardiovascular responses during the menopausal hot flush. *Br J Obstet Gynaecol*. 1981 Sep;88(9):925-30.
13. Hendrix SL. Bilateral oophorectomy and premature menopause. *Am J Med*. 2005 Dec 19;118 Suppl 12B:131-5.
14. McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. The normal menopause transition. *Maturitas*. 1992 Jan;14(2):103-15.
15. Gold EB, Block G, Crawford S, Lachance L, FitzGerald G, Miracle H, et al. Lifestyle and demographic factors in relation to vasomotor symptoms: baseline results from the Study of Women's Health Across the Nation. *Am J Epidemiol*. 2004 Jun 15;159(12):1189-99.
16. Barnabei VM, Grady D, Stovall DW, Cauley JA, Lin F, Stuenkel CA, et al. Menopausal symptoms in older women and the effects of treatment with hormone therapy. *Obstet Gynecol*. 2002 Dec;100(6):1209-18.
17. Ockene JK, Barad DH, Cochrane BB, Larson JC, Gass M, Wassertheil-Smoller S, et al. Symptom experience after discontinuing use of estrogen plus progestin. *JAMA*. 2005 Jul 13;294(2):183-93.
18. Garreau JR, Delamelena T, Walts D, Karamlou K, Johnson N. Side effects of aromatase inhibitors versus tamoxifen: the patients' perspective. *Am J Surg*. 2006 Oct;192(4):496-8.
19. Molnar GW. Body temperatures during menopausal hot flashes. *J Appl Physiol*. 1975 Mar;38(3):499-503.
20. Tatarzyn IV, Lomax P, Bajorek JG, Chesarek W, Meldrum DR, Judd HL. Postmenopausal hot flushes: a disorder of thermoregulation. *Maturitas*. 1980 Jul;2(2):101-7.

21. Finck G, Barton DL, Loprinzi CL, Quella SK, Sloan JA. Definitions of hot flashes in breast cancer survivors. *J Pain Symptom Manage.* 1998 Nov;16(5):327-33.
22. Tataryn IV, Lomax P, Meldrum DR, Bajorek JG, Chesarek W, Judd HL. Objective techniques for the assessment of postmenopausal hot flashes. *Obstet Gynecol.* 1981 Mar;57(3):340-4.
23. Carpenter JS, Andrykowski MA, Freedman RR, Munn R. Feasibility and psychometrics of an ambulatory hot flash monitoring device. *Menopause.* 1999 Fall;6(3):209-15.
24. Sturdee DW, Reece BL. Thermography of menopausal hot flushes. *Maturitas.* 1979 Feb;1(3):201-5.
25. Freedman RR, Woodward S, Mayes MM. Nonneural mediation of digital vasodilation during menopausal hot flushes. *Gynecol Obstet Invest.* 1994;38(3):206-9.
26. Freedman RR, Norton D, Woodward S, Cornelissen G. Core body temperature and circadian rhythm of hot flashes in menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995 Aug;80(8):2354-8.
27. Freedman RR, Wasson S. Miniature hygrometric hot flash recorder. *Fertil Steril.* 2007 Aug;88(2):494-6.
28. Gold EB, Sternfeld B, Kelsey JL, Brown C, Mouton C, Reame N, et al. Relation of demographic and lifestyle factors to symptoms in a multi-racial/ethnic population of women 40-55 years of age. *Am J Epidemiol.* 2000 Sep 1;152(5):463-73.
29. Staropoli CA, Flaws JA, Bush TL, Moulton AW. Predictors of menopausal hot flashes. *J Womens Health.* 1998 Nov;7(9):1149-55.
30. Whiteman MK, Staropoli CA, Langenberg PW, McCarter RJ, Kjerulff KH, Flaws JA. Smoking, body mass, and hot flashes in midlife women. *Obstet Gynecol.* 2003 Feb;101(2):264-72.
31. Jessen AB, Toubro S, Astrup A. Effect of chewing gum containing nicotine and caffeine on energy expenditure and substrate utilization in men. *Am J Clin Nutr.* 2003 Jun;77(6):1442-7.
32. Thurston RC, Sowers MR, Chang Y, Sternfeld B, Gold EB, Johnston JM, et al. Adiposity and reporting of vasomotor symptoms among midlife women: the study of women's health across the nation. *Am J Epidemiol.* 2008 Jan 1;167(1):78-85.
33. Freedman RR. Hot flash trends and mechanisms. *Menopause.* 2002 May-Jun;9(3):151-2.
34. Mohyi D, Tabassi K, Simon J. Differential diagnosis of hot flashes. *Maturitas.* 1997 Jul;27(3):203-14.
35. Pearce J, Hawton K, Blake F. Psychological and sexual symptoms associated with the menopause and the effects of hormone replacement therapy. *Br J Psychiatry.* 1995 Aug;167(2):163-73.
36. Montgomery JC, Studd JW. Psychological and sexual aspects of the menopause. *Br J Hosp Med.* 1991 May;45(5):300-2.
37. Taylor M. Psychological consequences of surgical menopause. *J Reprod Med.* 2001 Mar;46(3 Suppl):317-24.
38. Shaver JL, Zenk SN. Sleep disturbance in menopause. *J Womens Health Gend Based Med.* 2000 Mar;9(2):109-18.
39. Shaver J, Giblin E, Lentz M, Lee K. Sleep patterns and stability in perimenopausal women. *Sleep.* 1988 Dec;11(6):556-61.
40. Woodward S, Freedman RR. The thermoregulatory effects of menopausal hot flashes on sleep. *Sleep.* 1994 Sep;17(6):497-501.
41. Empson JA, Purdie DW. Effects of sex steroids on sleep. *Ann Med.* 1999 Apr;31(2):141-5.

42. Freedman RR, Krell W. Reduced thermoregulatory null zone in postmenopausal women with hot flashes. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Jul;181(1):66-70.
43. Koenig JI. Estrogen and brain function. *Trends Endocrinol Metab.* 2001 Jan-Feb;12(1):4-6.
44. Stone SC, Mickal A, Rye PH. Postmenopausal symptomatology, maturation index, and plasma estrogen levels. *Obstet Gynecol.* 1975 Jun;45(6):625-7.
45. Hutton JD, Jacobs HS, Murray MA, James VH. Relation between plasma oestrone and oestradiol and climacteric symptoms. *Lancet.* 1978 Apr 1;1(8066):678-81.
46. Freedman RR, Roehrs TA. Lack of sleep disturbance from menopausal hot flashes. *Fertil Steril.* 2004 Jul;82(1):138-44.
47. Schindler AE, Muller D, Keller E, Goser R, Runkel F. Studies with clonidine (dixarit) in menopausal women. *Arch Gynecol.* 1979;227(4):341-7.
48. Woods NF, Carr MC, Tao EY, Taylor HJ, Mitchell ES. Increased urinary cortisol levels during the menopausal transition. *Menopause.* 2006 Mar-Apr;13(2):212-21.
49. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA.* 2007 Apr 4;297(13):1465-77.
50. Rosano GM, Vitale C, Marazzi G, Volterrani M. Menopause and cardiovascular disease: the evidence. *Climacteric.* 2007 Feb;10 Suppl 1:19-24.
51. Collins P, Rosano G, Casey C, Daly C, Gambacciani M, Hadji P, et al. Management of cardiovascular risk in the peri-menopausal woman: a consensus statement of European cardiologists and gynaecologists. *Eur Heart J.* 2007 Aug;28(16):2028-40.
52. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, Carr JJ, Langer RD, Hsia J, et al. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med.* 2007 Jun 21;356(25):2591-602.
53. Kalantaridou SN, Naka KK, Papanikolaou E, Kazakos N, Kravariti M, Calis KA, et al. Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: normalization with hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Aug;89(8):3907-13.
54. Sader MA, Celermajer DS. Endothelial function, vascular reactivity and gender differences in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res.* 2002 Feb 15;53(3):597-604.
55. Gast GC, Grobbee DE, Pop VJ, Keyzer JJ, Wijnands-van Gent CJ, Samsioe GN, et al. Menopausal complaints are associated with cardiovascular risk factors. *Hypertension.* 2008 Jun;51(6):1492-8.
56. Matthews KA, Schott LL, Bromberger J, Cyranowski J, Everson-Rose SA, Sowers MF. Associations between depressive symptoms and inflammatory/hemostatic markers in women during the menopausal transition. *Psychosom Med.* 2007 Feb-Mar;69(2):124-30.
57. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the nurses' health study. *N Engl J Med.* 1991 Sep 12;325(11):756-62.
58. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, Fox CS, Black D, Ettinger B, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med.* 1992 Dec 15;117(12):1016-37.
59. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med.* 2000 Dec 19;133(12):933-41.
60. Mikkola TS, Clarkson TB. Estrogen replacement therapy, atherosclerosis, and vascular function. *Cardiovasc Res.* 2002 Feb 15;53(3):605-19.
61. Hodis HN, Mack WJ. Postmenopausal hormone therapy and cardiovascular disease in perspective. *Clin Obstet Gynecol.* 2008 Sep;51(3):564-80.
62. Martin KA, Manson JE. Approach to the patient with menopausal symptoms. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Dec;93(12):4567-75.

63. Christodoulakos GE, Lambrinouadaki IV, Economou EV, Papadias C, Panoulis CP, Kouskouni EE, et al. Differential effect of hormone therapy and tibolone on lipids, lipoproteins, and the atherogenic index of plasma. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2006 Apr;47(4):542-8.
64. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000 Mar 23;342(12):836-43.
65. Knopp RH. Risk factors for coronary artery disease in women. *Am J Cardiol*. 2002 Jun 20;89(12A):28E-34E; discussion E-5E.
66. Leal M, Diaz J, Serrano E, Abellan J, Carbonell LF. Hormone replacement therapy for oxidative stress in postmenopausal women with hot flashes. *Obstet Gynecol*. 2000 Jun;95(6 Pt 1):804-9.
67. Tuomikoski P, Mikkola TS, Hamalainen E, Tikkanen MJ, Turpeinen U, Ylikorkala O. Biochemical markers for cardiovascular disease in recently postmenopausal women with or without hot flashes. *Menopause*. 2009 Jul 13.
68. Alexander C, Cochran CJ, Gallicchio L, Miller SR, Flaws JA, Zacur H. Serum leptin levels, hormone levels, and hot flashes in midlife women. *Fertil Steril*. 2009 May 22.
69. Valentini A, Petraglia F, De Vita D, Nappi C, Margutti A, degli Uberti EC, et al. Changes of plasma calcitonin gene-related peptide levels in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*. 1996 Sep;175(3 Pt 1):638-42.
70. Gaspard UJ, Gottal JM, van den Brule FA. Postmenopausal changes of lipid and glucose metabolism: a review of their main aspects. *Maturitas*. 1995 Apr;21(3):171-8.
71. Sanchez-Marin B, Grasa JM. [Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism in ischemic vascular disease]. *Rev Neurol*. 2006 Nov 16-30;43(10):630-6.
72. Kawamoto R, Kohara K, Oka Y, Tomita H, Tabara Y, Miki T. An association of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphism and ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2005 Mar-Apr;14(2):67-74.
73. Couturaud F, Oger E, Abalain JH, Chenu E, Guias B, Floch HH, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T genotype and venous thromboembolic disease. *Respiration*. 2000;67(6):657-61.
74. Villa P, Suriano R, Costantini B, Macri F, Ricciardi L, Campagna G, et al. Hyperhomocysteinemia and cardiovascular risk in postmenopausal women: the role of folate supplementation. *Clin Chem Lab Med*. 2007;45(2):130-5.
75. Wierzbicki AS. Homocysteine and cardiovascular disease: a review of the evidence. *Diab Vasc Dis Res*. 2007 Jun;4(2):143-50.
76. Huemer M, Vonblon K, Fodinger M, Krumpholz R, Hubmann M, Ulmer H, et al. Total homocysteine, folate, and cobalamin, and their relation to genetic polymorphisms, lifestyle and body mass index in healthy children and adolescents. *Pediatr Res*. 2006 Dec;60(6):764-9.
77. Welton AJ, Vickers MR, Kim J, Ford D, Lawton BA, MacLennan AH, et al. Health related quality of life after combined hormone replacement therapy: randomised controlled trial. *BMJ*. 2008;337:a1190.
78. Vickers MR, MacLennan AH, Lawton B, Ford D, Martin J, Meredith SK, et al. Main morbidities recorded in the women's international study of long duration oestrogen after menopause (WISDOM): a randomised controlled trial of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *BMJ*. 2007 Aug 4;335(7613):239.
79. Sturdee DW, Pines A, Archer DF, Baber RJ, Barlow D, Birkhauser MH, et al. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric*. 2011 Jun;14(3):302-20.
80. Dennerstein L. Depression in the menopause. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1987 Mar;14(1):33-48.

81. Kaufert PA, Gilbert P, Tate R. The Manitoba Project: a re-examination of the link between menopause and depression. *Maturitas*. 1992 Jan;14(2):143-55.
82. Bromberger JT, Meyer PM, Kravitz HM, Sommer B, Cordal A, Powell L, et al. Psychologic distress and natural menopause: a multiethnic community study. *Am J Public Health*. 2001 Sep;91(9):1435-42.
83. Mitchell ES, Woods NF. Symptom experiences of midlife women: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Maturitas*. 1996 Aug;25(1):1-10.
84. Hardy R, Kuh D. Change in psychological and vasomotor symptom reporting during the menopause. *Soc Sci Med*. 2002 Dec;55(11):1975-88.
85. Kuh DL, Hardy R, Wadsworth M. Women's health in midlife: the influence of the menopause, social factors and health in earlier life. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997 Dec;104(12):1419.
86. Blumel JE, Chedraui P, Baron G, Belzares E, Bencosme A, Calle A, et al. A large multinational study of vasomotor symptom prevalence, duration, and impact on quality of life in middle-aged women. *Menopause*. 2011 Jul;18(7):778-85.
87. Greene JG. Constructing a standard climacteric scale. *Maturitas*. 1998 May 20;29(1):25-31.
88. MacLennan A, Lester S, Moore V. Oral oestrogen replacement therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001(1):CD002978.
89. Crandall CJ, Zheng Y, Crawford SL, Thurston RC, Gold EB, Johnston JM, et al. Presence of vasomotor symptoms is associated with lower bone mineral density: a longitudinal analysis. *Menopause*. 2009 Mar-Apr;16(2):239-46.
90. Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, Hess R, Matthews KA. Hot flashes and subclinical cardiovascular disease: findings from the Study of Women's Health Across the Nation Heart Study. *Circulation*. 2008 Sep 16;118(12):1234-40.
91. Politi MC, Schleinitz MD, Col NF. Revisiting the duration of vasomotor symptoms of menopause: a meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2008 Sep;23(9):1507-13.
92. Chedraui P, Blumel JE, Baron G, Belzares E, Bencosme A, Calle A, et al. Impaired quality of life among middle aged women: a multicentre Latin American study. *Maturitas*. 2008 Dec 20;61(4):323-9.
93. Green R, Santoro N. Menopausal symptoms and ethnicity: the Study of Women's Health Across the Nation. *Womens Health (Lond Engl)*. 2009 Mar;5(2):127-33.
94. Asikainen TM, Kukkonen-Harjula K, Miilunpalo S. Exercise for health for early postmenopausal women: a systematic review of randomised controlled trials. *Sports Med*. 2004;34(11):753-78.
95. Dubnov-Raz G, Pines A, Berry EM. Diet and lifestyle in managing postmenopausal obesity. *Climacteric*. 2007 Oct;10 Suppl 2:38-41.
96. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*. 2007 Aug 28;116(9):1081-93.
97. Evenson KR, Siega-Riz AM, Savitz DA, Leiferman JA, Thorp JM, Jr. Vigorous leisure activity and pregnancy outcome. *Epidemiology*. 2002 Nov;13(6):653-9.
98. Moayyeri A. The association between physical activity and osteoporotic fractures: a review of the evidence and implications for future research. *Ann Epidemiol*. 2008 Nov;18(11):827-35.
99. Cardozo L, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Birgerson L. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol*. 1998 Oct;92(4 Pt 2):722-7.

100. Cardozo L, Lose G, McClish D, Versi E, de Koning Gans H. A systematic review of estrogens for recurrent urinary tract infections: third report of the hormones and urogenital therapy (HUT) committee. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2001;12(1):15-20.
101. Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE, Handa VL, Barnabei VM, Iglesia C, et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *JAMA.* 2005 Feb 23;293(8):935-48.
102. Andersson KE, Chapple CR, Cardozo L, Cruz F, Hashim H, Michel MC, et al. Pharmacological treatment of overactive bladder: report from the International Consultation on Incontinence. *Curr Opin Urol.* 2009 Jul;19(4):380-94.
103. Cody JD, Richardson K, Moehrer B, Hextall A, Glazener CM. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(4):CD001405.
104. Cirillo DJ, Wallace RB, Wu L, Yood RA. Effect of hormone therapy on risk of hip and knee joint replacement in the Women's Health Initiative. *Arthritis Rheum.* 2006 Oct;54(10):3194-204.
105. Calleja-Agius J, Brincat MP. Effects of hormone replacement therapy on connective tissue: why is this important? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2009 Feb;23(1):121-7.
106. Sniekers YH, Weinans H, van Osch GJ, van Leeuwen JP. Oestrogen is important for maintenance of cartilage and subchondral bone in a murine model of knee osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(5):R182.
107. Tremollieres FA, Pouilles JM, Drewniak N, Laparra J, Ribot CA, Dargent-Molina P. Fracture risk prediction using BMD and clinical risk factors in early postmenopausal women: sensitivity of the WHO FRAX tool. *J Bone Miner Res.* 2010 May;25(5):1002-9.
108. Lyritis GP, Georgoulas T, Zafeiris CP. Bone anabolic versus bone anticatabolic treatment of postmenopausal osteoporosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2010 Sep;1205:277-83.
109. Lewiecki EM. Current and emerging pharmacologic therapies for the management of postmenopausal osteoporosis. *J Womens Health (Larchmt).* 2009 Oct;18(10):1615-26.
110. Gallagher JC, Levine JP. Preventing osteoporosis in symptomatic postmenopausal women. *Menopause.* 2011 Jan;18(1):109-18.
111. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA.* 1998 Aug 19;280(7):605-13.
112. Prentice RL, Langer RD, Stefanick ML, Howard BV, Pettinger M, Anderson GL, et al. Combined analysis of Women's Health Initiative observational and clinical trial data on postmenopausal hormone treatment and cardiovascular disease. *Am J Epidemiol.* 2006 Apr 1;163(7):589-99.
113. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Womens Health (Larchmt).* 2006 Jan-Feb;15(1):35-44.
114. Salpeter SR, Cheng J, Thabane L, Buckley NS, Salpeter EE. Bayesian meta-analysis of hormone therapy and mortality in younger postmenopausal women. *Am J Med.* 2009 Nov;122(11):1016-22 e1.
115. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA.* 2004 Jun 23;291(24):2947-58.
116. Hogervorst E, Yaffe K, Richards M, Huppert FA. Hormone replacement therapy to maintain cognitive function in women with dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(1):CD003799.

117. Whitmer RA, Quesenberry CP, Zhou J, Yaffe K. Timing of hormone therapy and dementia: the critical window theory revisited. *Ann Neurol.* 2011 Jan;69(1):163-9.
118. Henderson VW, Benke KS, Green RC, Cupples LA, Farrer LA. Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer's disease risk: interaction with age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005 Jan;76(1):103-5.
119. Harlow BL, Wise LA, Otto MW, Soares CN, Cohen LS. Depression and its influence on reproductive endocrine and menstrual cycle markers associated with perimenopause: the Harvard Study of Moods and Cycles. *Arch Gen Psychiatry.* 2003 Jan;60(1):29-36.
120. Nachtigall LE. The symptoms of perimenopause. *Clin Obstet Gynecol.* 1998 Dec;41(4):921-7.
121. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Gracia CR, Pien GW, Nelson DB, et al. Symptoms associated with menopausal transition and reproductive hormones in midlife women. *Obstet Gynecol.* 2007 Aug;110(2 Pt 1):230-40.
122. Samsioe G. Medical and surgical strategies for treating urogynecological disorders. *Int J Fertil Menopausal Stud.* 1996 Mar-Apr;41(2):136-41.
123. Thurston RC, Sowers MR, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, Lewis TT, Edmundowicz D, et al. Abdominal adiposity and hot flashes among midlife women. *Menopause.* 2008 May-Jun;15(3):429-34.
124. Freedman RR, Woodward S. Core body temperature during menopausal hot flashes. *Fertil Steril.* 1996 Jun;65(6):1141-44.
125. Rossmanith WG, Ruebberdt W. What causes hot flashes? The neuroendocrine origin of vasomotor symptoms in the menopause. *Gynecol Endocrinol.* 2009 May;25(5):303-14.
126. LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, Aragaki AK, Johnson KC, Martin L, et al. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2011 Apr 6;305(13):1305-14.
127. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2003 Aug 7;349(6):523-34.
128. Allison MA, Manson JE, Aragaki A, Langer RD, Rossouw J, Curb D, et al. Vasomotor symptoms and coronary artery calcium in postmenopausal women. *Menopause.* 2010 Nov-Dec;17(6):1136-45.
129. Im EO. Ethnic differences in symptoms experienced during the menopausal transition. *Health Care Women Int.* 2009 Apr;30(4):339-55.
130. Im EO, Seung Hee L, Chee W. Subethnic differences in the menopausal symptom experience of Asian American midlife women. *J Transcult Nurs.* 2010 Apr;21(2):123-33.
131. Ho SC, Gaen Chan S, Bing Yip Y, Yee Chan S, Sham A. Factors associated with menopausal symptom reporting in Chinese midlife women. *Maturitas.* 2003 Feb 25;44(2):149-56.
132. Ayranci U, Orsal O, Arslan G, Emeksiz DF. Menopause status and attitudes in a Turkish midlife female population: an epidemiological study. *BMC Womens Health.* 2010;10:1.
133. Schnatz PF, Serra J, O'Sullivan DM, Sorosky JI. Menopausal symptoms in Hispanic women and the role of socioeconomic factors. *Obstet Gynecol Surv.* 2006 Mar;61(3):187-93.
134. Avis NE, Stellato R, Crawford S, Bromberger J, Ganz P, Cain V, et al. Is there a menopausal syndrome? Menopausal status and symptoms across racial/ethnic groups. *Soc Sci Med.* 2001 Feb;52(3):345-56.
135. Im EO, Lee B, Chee W, Brown A, Dormire S. Menopausal symptoms among four major ethnic groups in the United States. *West J Nurs Res.* 2010 Jun;32(4):540-65.

136. Sievert LL, Morrison L, Brown DE, Reza AM. Vasomotor symptoms among Japanese-American and European-American women living in Hilo, Hawaii. *Menopause*. 2007 Mar-Apr;14(2):261-9.
137. Melby MK, Anderson D, Sievert LL, Obermeyer CM. Methods used in cross-cultural comparisons of vasomotor symptoms and their determinants. *Maturitas*. 2011 Oct;70(2):110-9.
138. Thurston RC, Bromberger JT, Joffe H, Avis NE, Hess R, Crandall CJ, et al. Beyond frequency: who is most bothered by vasomotor symptoms? *Menopause*. 2008 Sep-Oct;15(5):841-7.
139. Thurston RC, Sowers MR, Sternfeld B, Gold EB, Bromberger J, Chang Y, et al. Gains in body fat and vasomotor symptom reporting over the menopausal transition: the study of women's health across the nation. *Am J Epidemiol*. 2009 Sep 15;170(6):766-74.
140. Sievert LL, Flanagan EK. Geographical distribution of hot flash frequencies: considering climatic influences. *Am J Phys Anthropol*. 2005 Oct;128(2):437-43.
141. Collings A, Raitakari OT, Juonala M, Rontu R, Kahonen M, Hutri-Kahonen N, et al. Associations of methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism with markers of subclinical atherosclerosis: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Scand J Clin Lab Invest*. 2008;68(1):22-30.
142. Panayiotou A, Nicolaidis A, Griffin M, Tyllis T, Georgiou N, Martin RM, et al. Serum total homocysteine, folate, 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677C-->T genotype and subclinical atherosclerosis. *Expert Opin Ther Targets*. 2009 Jan;13(1):1-11.
143. Gorgone G, Ursini F, Altamura C, Bressi F, Tombini M, Curcio G, et al. Hyperhomocysteinemia, intima-media thickness and C677T MTHFR gene polymorphism: a correlation study in patients with cognitive impairment. *Atherosclerosis*. 2009 Sep;206(1):309-13.
144. Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, Hess R, Powell LH, Matthews KA. Hot flashes and carotid intima media thickness among midlife women. *Menopause*. 2011 Jan 14.
145. Thurston RC, Kuller LH, Edmundowicz D, Matthews KA. History of hot flashes and aortic calcification among postmenopausal women. *Menopause*. 2010 Mar;17(2):256-61.
146. Bechlioulis A, Kalantaridou SN, Naka KK, Chatzikiyriakidou A, Calis KA, Makrigrannakis A, et al. Endothelial function, but not carotid intima-media thickness, is affected early in menopause and is associated with severity of hot flushes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Mar;95(3):1199-206.
147. Clapauch R, Mecenas AS, Maranhao PA, Bouskela E. Endothelial-mediated microcirculatory responses to an acute estradiol test are influenced by time since menopause, cumulative hormone exposure, and vasomotor symptoms. *Menopause*. 2010 Jul;17(4):749-57.
148. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur Heart J*. 2010 Oct;31(19):2338-50.
149. Gast GC, Samsioe GN, Grobbee DE, Nilsson PM, van der Schouw YT. Vasomotor symptoms, estradiol levels and cardiovascular risk profile in women. *Maturitas*. 2010 Jul;66(3):285-90.
150. Sassarini J, Fox H, Ferrell W, Sattar N, Lumsden MA. Vascular function and cardiovascular risk factors in women with severe flushing. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011 Jan;74(1):97-103.
151. Tuomikoski P, Mikkola TS, Hamalainen E, Tikkanen MJ, Turpeinen U, Ylikorkala O. Biochemical markers for cardiovascular disease in recently postmenopausal women with or without hot flashes. *Menopause*. 2010 Jan-Feb;17(1):145-51.



152. Hoikkala H, Haapalahti P, Viitasalo M, Vaananen H, Sovijarvi AR, Ylikorkala O, et al. Association between vasomotor hot flashes and heart rate variability in recently postmenopausal women. *Menopause*. 2010 Mar;17(2):315-20.
153. Tuomikoski P, Ebert P, Groop PH, Haapalahti P, Hautamaki H, Ronnback M, et al. Evidence for a role of hot flushes in vascular function in recently postmenopausal women. *Obstet Gynecol*. 2009 Apr;113(4):902-8.
154. Tuomikoski P, Haapalahti P, Sarna S, Ylikorkala O, Mikkola TS. Vasomotor hot flushes and 24-hour ambulatory blood pressure in normotensive women: A placebo-controlled trial on post-menopausal hormone therapy. *Ann Med*. 2010 Jul;42(5):334-43.
155. Tuomikoski P, Ylikorkala O, Mikkola TS. Menopausal hot flushes and vascular health. *Ann Med*. 2011 Jan 24.

