



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ – ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΥΓΕΙΑΣ ΜΗΤΕΡΑΣ-ΠΑΙΔΙΟΥ
Β' ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
“ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ” ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΥΘΥΜΙΟΣ ΔΕΛΗΓΕΩΡΟΓΛΟΥ

Η ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΩΝ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΩΝ
ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΗΣ ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΗΣ ΩΟΘΗΚΗΣ
ΜΕ ΤΑ ΕΝΔΟΓΕΝΗ ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΤΟΥ ΦΥΛΟΥ ΚΑΙ ΤΟΝ ΟΣΤΙΚΟ
ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ ΤΣΙΤΟΥΡΑ
ΙΑΤΡΟΣ

ΑΘΗΝΑ
ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2018

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

- Ημερομηνία αιτήσεως της διδακτορικής διατριβής: 19/12/2008
- Ημερομηνία ορισμού της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής: 24/02/2009
- Ημερομηνία ορισμού θέματος διδακτορικής διατριβής: 23/04/2012
- Μέλη της Τριμελούς Συμβουλευτικής επιτροπής:
 1. **Αραβαντινός Λέων** (επιβλέπων): Επίκουρος Καθηγητής, Τομέας Υγείας-Μητέρας-Παιδιού, Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Αρεταίειο Νοσοκομείο Αθηνών, ΕΚΠΑ
 2. **Λαμπρινουδάκη Ειρήνη**: Καθηγήτρια, Τομέας Υγείας-Μητέρας-Παιδιού, Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Αρεταίειο Νοσοκομείο Αθηνών, ΕΚΠΑ
 3. **Βάκας Παναγιώτης** : Αναπληρωτής Καθηγητής, Τομέας Υγείας-Μητέρας-Παιδιού, Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Αρεταίειο Νοσοκομείο Αθηνών, ΕΚΠΑ
- Α' Έκθεση προόδου : 27/01/2014
- Β' Έκθεση προόδου : 12/05/2014
- Γ' Έκθεση προόδου : 06/06/2018
- Ημερομηνία πρότασης για επταμελή επιτροπή: 06/06/2018
- Ημερομηνία ορισμού επταμελούς επιτροπής: 29/06/2018

- **Πρόεδρος της Ιατρικής Σχολής: Καθηγητής Πέτρος Π. Σφηκάκης**

- **Μέλη της επταμελούς επιτροπής:**
 1. **Δεληγεώρογλου Ευθύμιος:** Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας ΕΚΠΑ, Διευθυντής Β' Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής, «Αρεταίειο» Νοσοκομείο.
 2. **Καλανταρίδου Σοφία:** Καθηγήτρια Μαιευτικής και Γυναικολογίας ΕΚΠΑ, Διευθύντρια Γ' Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής, ΠΓΝ «Αττικόν» Νοσοκομείο.
 3. **Λαμπρινουδάκη Ειρήνη:** Καθηγήτρια Ενδοκρινολογίας ΕΚΠΑ, Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, «Αρεταίειο» Νοσοκομείο.
 4. **Βάκας Παναγιώτης:** Αναπληρωτής Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας ΕΚΠΑ, Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, «Αρεταίειο» Νοσοκομείο.
 5. **Πανουλής Κωνσταντίνος:** Αναπληρωτής Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας ΕΚΠΑ, Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, «Αρεταίειο» Νοσοκομείο.
 6. **Αραβαντινός Λέων (επιβλέπων):** Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας ΕΚΠΑ, Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, «Αρεταίειο» Νοσοκομείο.
 7. **Μιχαλά Σταυρούλα:** Επίκουρη Καθηγήτρια Μαιευτικής και Γυναικολογίας ΕΚΠΑ, Α' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, ΓΝΑ «Αλεξάνδρα».

Η έγκριση διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνωμών του συγγραφέα (Οργανισμός του Πανεπιστημίου Αθηνών, άρθρο 202, παράγραφος 2, νόμος 5343).

ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟΣ ΟΡΚΟΣ ΚΕΙΜΕΝΟ

ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΕΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ. ΗΓΗΣΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΣΘΑΙ ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΑΥΤΟΥ ΑΔΕΛΦΕΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ, ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΘΗΤΑΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΕΥΓΓΡΑΦΗΣ ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΕΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣ ΤΕ ΚΑΙ ΟΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΩ ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗΝ ΕΙΡΞΕΙΝ. ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙΝ ΠΡΗΕΙΟΙΣ ΤΗΣΔΕ, ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ, ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΑΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΕΙΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ. Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΑΛΛΕΕΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ. ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ. ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΕΟΝΤΙ, ΤΑΛΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ (ΝΕΑ ΕΛΛΗΝΙΚΑ)

Ορκίζομαι στο θεό Απόλλωνα τον ιατρό και στο θεό Ασκληπιό και στην Υγεία και στην Πανάκεια και επικαλούμενος τη μαρτυρία όλων των θεών ότι θα εκτελέσω κατά τη δύναμη και την κρίση μου τον όρκο αυτόν και τη συμφωνία αυτή. Να θεωρώ τον διδάσκαλό μου της ιατρικής τέχνης ίσο με τους γονείς μου και την κοινωνία του βίου μου. Και όταν χρειάζεται χρήματα να μοιράζομαι μαζί του τα δικά μου. Να θεωρώ την οικογένειά του αδέρφια μου και να τους διδάσκω αυτήν την τέχνη αν θέλουν να την μάθουν χωρίς δίδακτρα ή άλλη συμφωνία. Να μεταδίδω τους κανόνες ηθικής, την προφορική διδασκαλία και όλες τις άλλες ιατρικές γνώσεις στους γιους μου, στους γιους του δασκάλου μου και στους εγγεγραμμένους μαθητές που πήραν τον ιατρικό όρκο, αλλά σε κανέναν άλλο. Θα χρησιμοποιώ τη θεραπεία για να βοηθήσω τους ασθενείς κατά τη δύναμη και την κρίση μου, αλλά ποτέ για να βλάψω ή να αδικήσω. Ούτε θα δίνω θανατηφόρο φάρμακο σε κάποιον που θα μου το ζητήσει, ούτε θα του κάνω μια τέτοια υπόδειξη. Παρομοίως, δεν θα εμπιστευτώ σε έγκυο μέσο που προκαλεί έκτρωση. Θα διατηρώ αγνή και άσπιλη και τη ζωή και την τέχνη μου. Δεν θα χρησιμοποιώ νυστέρι ούτε σε αυτούς που πάσχουν από λιθίαση, αλλά θα παραχωρώ την εργασία αυτή στους ειδικούς της τέχνης. Σε όσα σπίτια πηγαίνω, θα μπαίνω για να βοηθήσω τους ασθενείς και θα απέχω από οποιαδήποτε εσκεμμένη βλάβη και φθορά, και ιδίως από γενετήσιες πράξεις με άνδρες και γυναίκες, ελεύθερους και δούλους. Και όσα τυχόν βλέπω ή ακούω κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή και πέρα από τις επαγγελματικές μου ασχολίες στην καθημερινή μου ζωή, αυτά που δεν πρέπει να μαθευτούν παραέξω δεν θα τα κοινοποιώ, θεωρώντας τα θέματα αυτά μυστικά. Αν τηρώ τον όρκο αυτό και δεν τον παραβώ, ας χαίρω πάντοτε υπολήψεως ανάμεσα στους ανθρώπους για τη ζωή και για την τέχνη μου. Αν όμως τον παραβώ και επιορκήσω, ας πάθω τα αντίθετα.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Αναστασία Τσιτούρα

Ημερομηνία γέννησης: 14.10.1983

Διεύθυνση κατοικίας: Πέλλης 21, Χαλάνδρι, 15234

Τηλέφωνο επικοινωνίας: 6972757217

e-mail: tsitoura.a@gmail.com

Οικογενειακή κατάσταση: έγγαμος, μητέρα δύο παιδιών

Εμπειρία

25.09.2013 – σήμερα

Ειδικευόμενη ιατρός Μαιευτικής – Γυναικολογίας, Α' Πανεπιστημιακή Κλινική, Γ.Ν.Α. "Αλεξάνδρα"

17.06.2013 – 31.07.2013

Απασχόληση ως γενική ιατρός σε παιδική κατασκήνωση (Kinderland A.E)

07.01.2013 – 28.02.2013

Παρακολούθηση στη Γυναικολογική Κλινική ως Ιατρός, Vivantes Klinikum am Urban, Βερολίνο

23.08.2011 – 22.07.2012

Ειδικευόμενη Ιατρός της Γενικής Χειρουργικής, Γενικό Νοσοκομείο Καρδίτσας

08.04.2009 - 24.06.2010

Υπηρεσία Υπαίθρου ("Αγροτικό"), Κουφονήσι, Κυκλάδες

05.2008 - 03.2009

Άμισθος Επιστημονικός Συνεργάτης στο Τμήμα Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης, Β' Γυναικολογική & Μαιευτική Κλινική "Αρεταίειο" Νοσοκομείο, ΕΚΠΑ.

Επιστημονική Δραστηριότητα

04.2012: Έναρξη Διδακτορικής Διατριβής, Τμήμα Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης, “Αρεταίειο“ Νοσοκομείο Αθηνών

Θέμα: “Τα υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά των μετεμμηνοπαυσιακών ωθηκών και ο συσχετισμός αυτών με τα ενδογενή στεροειδή του φύλου και τον οστικό μεταβολισμό“

Δημοσίευση: Christopoulos P, Hassiakos D, Tsitoura A, Panoulis K, Papadias K, Vitoratos N. **Obstetric hysterectomy: a review of cases over 16 years.** J Obstet Gynaecol. 2011;31(2):139-41

Εκπαίδευση

10.2017- σήμερα: “Διετές Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Ψυχοσεξουαλικών Διαταραχών: Διάγνωση και Θεραπεία”, Ερευνητικό Πανεπιστημιακό Ινστιτούτο Ψυχικής Υγιεινής (ΕΠΙΨΥ), Α΄ Ψυχιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών (Μονάδα Θεραπειών Σεξουαλικών Διαταραχών)

9.2001-30.11.2007: **Ακαδημαϊκή Εκπαίδευση:** Ιατρική Σχολή, Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (Βαθμός Πτυχίου: 7,43/10, Λίαν Καλώς)

09.1998 – 06.2001 **Δευτεροβάθμια Εκπαιδύση:** Ενιαίο Λύκειο Μελισσίων, Αττική (Βαθμός Απολυτηρίου: 19,5/20, Άριστα)

Ξένες Γλώσσες

Αγγλικά	Proficiency of Cambridge
Γερμανικά	B2, Goethe Institut
Γαλλικά	Delf A1
Ισπανικά	σχετική ικανότητα επικοινωνίας

Στο συζυγό μου και τους γιούς μου

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	13
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	15
ABSTRACT	26
A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	18
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΞΕΛΙΚΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗΣ	19
1.1. ΜΗ ΠΡΟΣΑΡΜΟΣΤΙΚΕΣ ΕΞΕΛΙΚΤΙΚΕΣ ΥΠΟΘΕΣΕΙΣ	20
1.2. ΠΡΟΣΑΡΜΟΣΤΙΚΕΣ ΕΞΕΛΙΚΤΙΚΕΣ ΥΠΟΘΕΣΕΙΣ	20
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΩΟΘΗΚΗ	23
2.1. ΔΟΜΗ & ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ	23
2.2. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ	24
2.1.1. ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ	24
2.1.2. ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΩΟΘΗΚΗΣ	27
2.1.3. ΣΤΕΡΟΕΙΔΟΓΕΝΕΣΗ	29
2.3. ΚΑΤΑΜΗΝΙΟΣ ΚΥΚΛΟΣ & ΓΟΝΑΔΙΚΑ ΠΕΠΤΙΔΙΑ	30
2.3.1. ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΩΟΘΥΛΑΚΙΟΥ	32
2.4. ΕΜΜΗΝΟΡΥΣΙΑΚΟΣ ΚΥΚΛΟΣ & ΩΟΘΗΚΗ	36
2.4.1. ΩΟΘΥΛΑΚΙΚΗ ΦΑΣΗ	36
2.4.2. ΩΟΡΡΗΞΙΑ	37
2.4.3. ΩΧΡΙΝΙΚΗ ΦΑΣΗ	39
2.5. ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ ΩΟΘΗΚΩΝ ΑΝΑ ΗΛΙΚΙΑ	41
2.5.1. ΟΙ ΩΟΘΗΚΕΣ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΕΦΗΒΕΙΑ	41
2.5.2. ΟΙ ΩΟΘΗΚΕΣ ΤΗΣ ΕΝΗΛΙΚΟΥ	42
2.5.3. ΟΙ ΩΟΘΗΚΕΣ ΣΤΗΝ ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ	42
2.6. ΑΙΤΙΑ ΜΕΓΑΛΟΥ ΜΕΓΕΘΟΥΣ ΩΟΘΗΚΩΝ	44
2.6.1. ΩΟΘΗΚΗ ΚΑΙ ΑΥΞΗΤΙΚΗ ΟΡΜΟΝΗ	44
2.6.2. ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ	45
2.6.3. ΩΟΘΗΚΗ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ	48
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 : ΚΛΙΜΑΚΤΗΡΙΟΣ & ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ	49
3.1. ΟΡΙΣΜΟΣ - STRAW ΚΡΙΤΗΡΙΑ	49
3.2. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ	52
3.3. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ	52
3.4. ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ – ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ	53
3.5. ΔΙΑΓΝΩΣΗ	56
3.6. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ – ΘΕΡΑΠΕΙΑ	59

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ ΤΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ	62
4.1. ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ	62
4.2. ΑΞΟΝΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ	65
4.3. ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ	66
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΤΟΥ ΦΥΛΟΥ	69
5.1. ΑΞΟΝΑΣ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΥ- ΥΠΟΦΥΣΗΣ- ΩΟΘΗΚΗΣ	71
5.2. ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ	72
5.3. ΑΝΔΡΟΓΟΝΑ	75
5.4. ΠΡΟΓΕΣΤΕΡΟΝΗ	77
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΟΣΤΙΚΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΣΤΗΝ ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ	80
6.1. ΟΣΤΙΚΗ ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΟΣΤΙΚΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ	80
6.2. ΟΣΤΕΟΠΕΝΙΑ ΚΑΙ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ	82
6.3. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΟΣΤΙΚΗΣ ΑΠΩΛΕΙΑΣ	83
6.4. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	84
6.5. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΟΣΤΕΟΠΕΝΙΑΣ – ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ	85
6.6. ΘΕΡΑΠΕΙΑ	88
Β. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	92
1. ΣΚΟΠΟΣ	93
2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	97
2.1. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ ΤΩΝ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ	98
2.2. ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΚΑΙ ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	98
2.3. ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ ΟΡΜΟΝΩΝ	98
2.4. ΔΙΑΚΟΛΠΙΚΟ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ	100
2.5. ΜΕΤΡΗΣΗ ΟΣΤΙΚΗΣ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑΣ	100
2.6. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	100
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	101
4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	114
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	123

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε στο τμήμα Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης της Β΄ Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του "Αρεταίειου" Νοσοκομείου Αθηνών υπό την επίβλεψη του Επίκουρου Καθηγητή κο Λ. Αραβαντινού, τον οποίο θερμά ευχαριστώ για την άψογη συνεργασία, την εμπιστοσύνη και την επιστημονική καθοδήγηση που μου παρείχε κατά την εκπόνηση της εργασίας αυτής.

Θα ήθελα, επίσης, να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες μου στην Καθηγήτρια κα Ε. Λαμπρινουδάκη για τη συμμετοχή της στην Τριμελή Συμβουλευτική Επιτροπή και ιδιαιτέρως για την επιστημονική καθοδήγηση, την ενθάρρυνση και τις πολύτιμες συμβουλές της καθόλη τη διάρκεια εκπόνησης, συγγραφής και ολοκλήρωσης της παρούσας Διδακτορικής Διατριβής, καθώς και για τη συνεχή άριστη συνεργασία και επικοινωνία μας.

Ευχαριστώ, επίσης, θερμά τον Αναπληρωτή Καθηγητή κο Π. Βάκα και μέλος της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής για την ουσιαστική συμμετοχή του στην αξιολόγηση και ολοκλήρωση της παρούσας εργασίας.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον Καθηγητή κο Ε. Δεληγεώρογλου για τη συμμετοχή του στην Επταμελή Εξεταστική Επιτροπή.

Ευχαριστώ θερμά την Καθηγήτρια κα Σ. Καλανταρίδου για τη συμμετοχή της στην Επταμελή Εξεταστική Επιτροπή και τη διάθεση του πολύτιμου χρόνου της για την αξιολόγηση της παρούσας Διδακτορικής Διατριβής.

Θα ήθελα ιδιαίτερα να ευχαριστήσω την Επίκουρο Καθηγήτρια Σ. Μιχαλά και μέλος της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής, για την ουσιαστική καθοδήγησή της στο σχεδιασμό της παρούσας μελέτης καθώς και τις πολύτιμες παρατηρήσεις της, που συνέβαλλαν καθοριστικά στην τελική διαμόρφωσή της.

Επιπλέον, ευχαριστώ θερμά τον Αναπληρωτή Καθηγητή κο Κ. Πανουλή και μέλος της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής για τον πολύτιμο χρόνο που διέθεσε, για την αξιολόγηση της παρούσας Διδακτορικής Διατριβής.

Θα ήθελα θερμά να ευχαριστήσω την Ακαδημαϊκή Υπότροφο κα Α. Αυγουλέα από το Τμήμα Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης της Β΄ Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του "Αρεταίειου" Νοσοκομείου Αθηνών για τις χρήσιμες συμβουλές και την ενθάρρυνσή της τόσο σε επιστημονικό όσο και

σε προσωπικό επίπεδο και την άψογη συνεργασία μας όλο το χρονικό διάστημα παραμονής μου στο τμήμα.

Θα ήταν παράλειψή μου να μην ευχαριστήσω τη συνάδελφο ενδοκρινολόγο κα Ε. Αρμένη από το Τμήμα Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης της Β΄ Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του "Αρεταίειου" Νοσοκομείου Αθηνών, με την οποία συνεργαστήκαμε, σε κλίμα άψογης συνεργασίας και αλληλοκατανόησης. Η βοήθειά της για την εκπόνηση της παρούσας εργασίας υπήρξε κομβικής σημασίας.

Ευχαριστώ ακόμη την αγαπημένη μου φίλη Μ. Ζαννιά, που με στήριξε με διάφορους τρόπους σε όλη τη διάρκεια αυτής της εργασίας και ιδιαίτερα στο τέλος, όσο πιο γρήγορα και αποτελεσματικά μπορούσε.

Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στους γονείς μου που με ενθάρρυναν σε αυτή την προσπάθεια, ενώ ιδιαίτερα ευχαριστώ το σύζυγό μου Λευτέρη και τους δύο γιούς μου Αλέξη και Πέτρο για την πολύπλευρη στήριξη, αμέριστη συμπαράσταση και εμπιστοσύνη που μου έδειξαν καθόλη τη διάρκεια αυτής της δύσκολης αλλά και δημιουργικής πορείας.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η εμμηνόπαυση αποτελεί σημαντικό σταθμό στη βιολογική πορεία της γυναίκας, σηματοδοτώντας το τέλος της αναπαραγωγικής της ζωής. Συνοδεύεται από ένα πλήθος συμπτωμάτων, τόσο βραχυπρόθεσμων όσο και μακροπρόθεσμων. Ο ωθητικός όγκος αρχίζει να ελαττώνεται μετά την μετάβαση στην εμμηνόπαυση και η οποιαδήποτε απόκλιση αυτού από το φυσιολογικό, απασχολεί την ιατρική κοινότητα, κυρίως σε ότι αφορά την πιθανότητα εμφάνισης κακοήθους νόσου.

Σκοπός: Η παρούσα μελέτη συσχετίζει τον όγκο της ωθήκης, σε υγιείς γυναίκες στην εμμηνόπαυση, με δημογραφικές και ανθρωπομετρικές παραμέτρους, στεροειδείς ορμόνες του φύλου καθώς και τον οστικό μεταβολισμό.

Υλικό και Μέθοδος: Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 161 υγιείς γυναίκες στην εμμηνόπαυση, που πληρούσαν τα κριτήρια και εμφανίστηκαν για την πρώτη τους επίσκεψη στο Τμήμα Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης από τον Ιανουάριο 2016 έως και τον Δεκέμβριο 2016. Έγινε συλλογή δειγμάτων αίματος νηστείας για βιοχημικό και ορμονικό έλεγχο. Μετρήθηκαν ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, όπως ο δείκτης μάζας σώματος ΔΜΣ και το WHR (waist-to hip-ratio), ενώ όλες οι γυναίκες υπεβλήθησαν σε διακολπικό υπερηχογράφημα προς μέτρηση του μέσου όγκου των ωθηκών. Επιπλέον υπεβλήθησαν σε μέτρηση της οστικής πυκνότητας στον αυχένα του μηριαίου οστού και στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, χρησιμοποιώντας την τεχνική της Απορροφησιομετρίας ακτίνων Χ διπλής ενέργειας (DEXA – dual energy X-ray absorptiometry).

Αποτελέσματα: Ο μέσος ωθητικός όγκος αυξάνεται γραμμικά σε σχέση με τα αυξανόμενα τεταρτημόρια του ΔΜΣ (Q1:0.985±0.25, Q2: 1.11±0.29, Q3: 1.07±0.28, Q4: 1.19±0.38, p-value for linear trend 0.013). Επιπλέον ο ωθητικός όγκος συσχετίζεται θετικά με το ΔΜΣ ($r=0.128$, $p\text{-value}=0.038$), το BMD στον αυχένα του μηριαίου ($r=0.233$, $p\text{-value}=0.003$), το T-score στον αυχένα του μηριαίου ($r=0.223$, $p\text{-value}=0.004$) και το Z-score στον αυχένα του μηριαίου ($r=0.171$, $p\text{-value}=0.027$). Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε

ότι ο ωοθηκικός όγκος προβλέπεται από το WHR (waist-to-hip ratio) (b - coefficient=0.157, p-value=0.047) και το SHBG (b-coefficient=-0.160, p-value=0.042), ανεξάρτητα από την ηλικία και τον ΔΜΣ. Τέλος το BMD στον αυχένα του μηριαίου προβλέπεται από τον ωοθηκικό όγκο, ανεξάρτητα από την ηλικία την εμμηνοπαυσιακή ηλικία και τον ΔΜΣ.

Συμπέρασμα: Ο ωοθηκικός όγκος συσχετίζεται θετικά και ανεξάρτητα με τον δείκτη μάζας σώματος – ΔΜΣ καθώς και το λόγο περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχίων (WHR – waist-to-hip ratio) και το BMD του αυχένα του μηριαίου οστού στις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Τα χαμηλότερα επίπεδα SHBG συσχετίζονται με μεγαλύτερο ωοθηκικό όγκο. Φαίνεται ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη μεσολαβεί στα αποτελέσματα αυτά. Η σημασία αυτών των αποτελεσμάτων πρέπει να φανεί σε μεγαλύτερες προοπτικές μελέτες που αφορούν σε εμμηνοπαυσιακό πληθυσμό.

ABSTRACT

Introduction: Menopause consists of the cessation of the menstrual cycle caused by ovarian failure and leads to estrogen deficiency. The consequent hormonal imbalance is linked to short-term disturbances like the climacteric symptoms but also to long-term consequences. The ovarian size declines steadily after the menopausal transition, and any variance in the size is of concern mostly for the risk of neoplasia.

Aim: The present study aimed to assess the association between ovarian volume and demographic and anthropometric parameters, as well as sex hormones and bone mineral density (BMD) in postmenopausal women.

Methods: 161 healthy postmenopausal women participated in this cross-sectional study. Fasting venous blood samples were obtained for biochemical/hormonal assessment. Anthropometric parameters included body mass index (BMI) and waist-to-hip ratio (WHR). Ultrasonography was used to estimate the average ovarian volume for each participant. BMD was measured in the femoral neck (FN) and the lumbar spine (LS) using DXA.

Results: Mean ovarian volume increased linearly with increasing quartiles of BMI (Q1: 0.985 ± 0.25 , Q2: 1.11 ± 0.29 , Q3: 1.07 ± 0.28 , Q4: 1.19 ± 0.38 , p-value for linear trend 0.013). Ovarian volume correlated positively with BMI ($r=0.128$, p-value=0.038), FN BMD ($r=0.233$, p-value=0.003), FN T-score ($r=0.223$, p-value=0.004) and FN Z-score ($r=0.171$, p-value=0.027). Multivariate analysis showed that ovarian volume was predicted by WHR (b-coefficient=0.157, p-value=0.047) and SHBG (b-coefficient= -0.160, p-value=0.042), independently of age and BMI. Finally, FN BMD was predicted by ovarian volume, independently of age, menopausal age and BMI.

Conclusion: Ovarian volume was positively and independently associated with adiposity indexes and femoral BMD in postmenopausal women. Lower SHBG levels were associated with higher ovarian volume. Insulin resistance may mediate these results. The significance of these findings should be assessed in larger prospective studies.

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΞΕΛΙΚΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗΣ

Η εμμηνόπαυση αποτελεί σημαντικό σταθμό στη βιολογική πορεία της γυναίκας που σηματοδοτεί το τέλος της αναπαραγωγικής της ζωής και αποτελεί κεντρικό αντικείμενο έρευνας της Ιατρικής αλλά και του συνόλου των βιολογικών επιστημών. Ως εμμηνόπαυση ορίζεται η οριστική παύση της εμμήνου ρύσεως λόγω εξάντλησης του πεπερασμένου αριθμού των ωοθυλακίων. Η μέση ηλικία της εμμηνόπαυσης είναι σήμερα στα 52 περίπου χρόνια, με μια διακύμανση από τα 40 ως τα 60 έτη, και όλα τα στοιχεία δείχνουν ότι είναι ουσιαστικά η ίδια σε όλους τους ανθρώπινους πληθυσμούς, ανεξάρτητα της γεωγραφικής τους διασποράς, και χωρίς μεταβολή στην πορεία των αιώνων. Το γεγονός αυτό, που με μεγάλη ευκολία λαμβάνεται ως δεδομένο, προκαλεί ιδιαίτερη έκπληξη όταν αναρωτηθεί κανείς για την σκοπιμότητα που εξυπηρετεί. Ιδιαίτερα μάλιστα, όταν το άρρεν φύλο στον άνθρωπο δεν υφίσταται αντίστοιχη διακοπή της αναπαραγωγικής ικανότητας, ενώ και στο υπόλοιπο ζωικό βασίλειο αν και υπάρχουν στοιχεία ότι κάποια θηλαστικά υφίστανται εμμηνόπαυση, σε πολύ λίγα η διάρκεια της μετεμμηνόπαυσιακής ζωής προσεγγίζει αυτήν του ανθρώπου (συγκεκριμένα στην βραχυπτέρυγο φάλαινα και στον Ασιατικό ελέφαντα).

Η εμμηνόπαυση αποτελεί ένα εξελικτικό αίνιγμα αφού ο πρώιμος τερματισμός της αναπαραγωγής μοιάζει να αντιτίθεται στη δαρβινική αρχή της μεγιστοποίησης της αρμοστικότητας (fitness). Οι διάφορες εξελικτικές υποθέσεις μπορούν να χωριστούν σε δύο κυρίως ομάδες: τις **μη-προσαρμοστικές υποθέσεις (the non-adaptive hypotheses)**, που λαμβάνουν την ηλικία εμμηνόπαυσης ως αυστηρά προδιαγεγραμμένη και εξετάζουν τις συνθήκες επιμήκυνσης της ζωής πέραν της αναπαραγωγικής ικανότητας, και τις **προσαρμοστικές υποθέσεις (the adaptive hypotheses)** που εξετάζουν την εμμηνόπαυση ως εξελικτικό φαινόμενο προσαρμογής.

1.1 ΜΗ ΠΡΟΣΑΡΜΟΣΤΙΚΕΣ ΕΞΕΛΙΚΤΙΚΕΣ ΥΠΟΘΕΣΕΙΣ

1. **The “lifespan-artifact” hypothesis:** Η προσέγγιση αυτή θεωρεί ότι η εμμηνόπαυση δεν αποτελεί ένα εξελικτικό φαινόμενο προσαρμογής αλλά είναι απλώς μία παράπλευρη συνέπεια της αύξησης του προσδόκιμου ζωής των γυναικών (Peccei, 2001). Η προσέγγιση αυτή δεν μπορεί να ερμηνεύσει γιατί η αναπαραγωγική ανεπάρκεια εμφανίζεται στις γυναίκες τόσο πολύ νωρίτερα από την ανεπάρκεια των υπολοίπων συστημάτων, ή από την αντίστοιχη ανεπάρκεια των ανδρών.

2. **The patriarch hypothesis:** Σύμφωνα με την πατριαρχική υπόθεση (Marlowe, 2000), η εμμηνόπαυση απλώς «αναδύθηκε» ως μία συνέπεια της αύξησης του προσδόκιμου επιβίωσης των ανδρών, η οποία ευνοήθηκε εξελικτικά λόγω του ότι οι άνδρες διατήρησαν την αναπαραγωγική τους ικανότητα και μετά την πάροδο της νεότητας. Στη συνέχεια η διάρκεια ζωής των γυναικών αυξήθηκε επίσης, διότι τα σχετικά γονίδια πέρασαν και στο γενετικό υλικό των γυναικών, αφού δεν εντοπίζονται στο Υ χρωμόσωμα. Εν τούτοις, η διάρκεια της αναπαραγωγικής ζωής των γυναικών περιορίζεται από την εξάντληση του αριθμού των ωοθυλακίων, με αποτέλεσμα την εμμηνόπαυση.

3. **The mate choice hypothesis:** Η προτίμηση των ανδρών προς νεότερες γυναίκες, οδήγησε στη συσσώρευση μεταλλάξεων με αποτέλεσμα την διακοπή της αναπαραγωγικής ικανότητας στις γυναίκες (Morton, 2013).

4. **Insurance against uncertainty:** Επιμήκυνση του προσδόκιμου επιβίωσης, μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο τυχαίου θανάτου πριν το τέλος της αναπαραγωγικής ζωής (Tully, 2011).

1.2 ΠΡΟΣΑΡΜΟΣΤΙΚΕΣ ΕΞΕΛΙΚΤΙΚΕΣ ΥΠΟΘΕΣΕΙΣ

1. **Maternal mortality cost - the “mother hypothesis”:** Σύμφωνα με την “mother hypothesis” η εμμηνόπαυση ευνοήθηκε εξελικτικά διότι λόγω της υψηλής μητρικής θνησιμότητας κατά τον τοκετό, η φροντίδα των υπαρχόντων παιδιών είναι προτιμότερη της παράτασης της γονιμότητας. Ο τοκετός αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα κινδύνου θνησιμότητας για τη μητέρα. Ο κίνδυνος αυτός αυξάνει με την πάροδο της ηλικίας. Το επίπεδο του κινδύνου

αυτού είναι μοναδικά υψηλό στον άνθρωπο και αποτελεί το κόστος του αυξημένου εγκεφαλικού όγκου σε συνδυασμό με τις αλλαγές των διαστάσεων της πυέλου κατά την προσαρμογή στην όρθια στάση και βάδιση. Ο θάνατος της μητέρας καταδικάζει τα υπόλοιπα παιδιά της τα οποία έχουν πολύ μικρές πιθανότητες να επιβιώσουν χωρίς αυτή λόγω του υψηλού βαθμού εξάρτησης των παιδιών και του αυξημένου χρόνου που απαιτείται ωστόσο αποκτήσουν την ικανότητα πλήρους και αυτόνομης ένταξης στην ομάδα. Σύμφωνα με την υπόθεση αυτή, η πρόωρη διακοπή της αναπαραγωγικής ζωής της μητέρας αυξάνει την πιθανότητα επιβίωσης των υπολοίπων παιδιών της, και τελικά αυξάνει τον αριθμό των παιδιών που φτάνει ως την ηλικία αναπαραγωγής περισσότερο από την παράταση της αναπαραγωγικής ικανότητας που θα οδηγούσε πιθανώς σε μεγαλύτερο αριθμό παιδιών αλλά με μεγαλύτερη θνησιμότητα. Η εμμηνοπαυμένη μητέρα μπορεί να αφοσιωθεί στη φροντίδα των υπαρχόντων παιδιών της (Rashidi & Shanley, 2009).

2. **The “grandmother hypothesis”**: Σύμφωνα με την υπόθεση αυτή η εμμηνόπαυση ευνοήθηκε εξελικτικά διότι η βοήθεια στην κόρη για τη φροντίδα των παιδιών είναι προτιμότερη της γέννησης επιπλέον παιδιών από τη γιαγιά. Μετά τον απογαλακτισμό, η μητέρα της μητέρας, η οποία είναι σε ηλικία που δεν μπορεί πλέον να κυοφορήσει, παρέχει τη φροντίδα για το νεογέννητο που θα επιτρέψει στη μητέρα να επενδύσει στη γέννηση ενός νέου μωρού, προσφέροντας έτσι το πλεονέκτημα των συντομότερων χρονικών διαστημάτων μεταξύ των γεννήσεων. Η παροχή βοήθειας για την ανατροφή των εγγονιών οδηγεί σε μεγαλύτερο αριθμό απογόνων που φτάνει σε αναπαραγωγική ωρίμανση από τη συνέχιση της γέννησης παιδιών από τη γιαγιά, και γι’ αυτό ευνοήθηκε εξελικτικά (Hawkes,2004; Volland& Beise 2002).

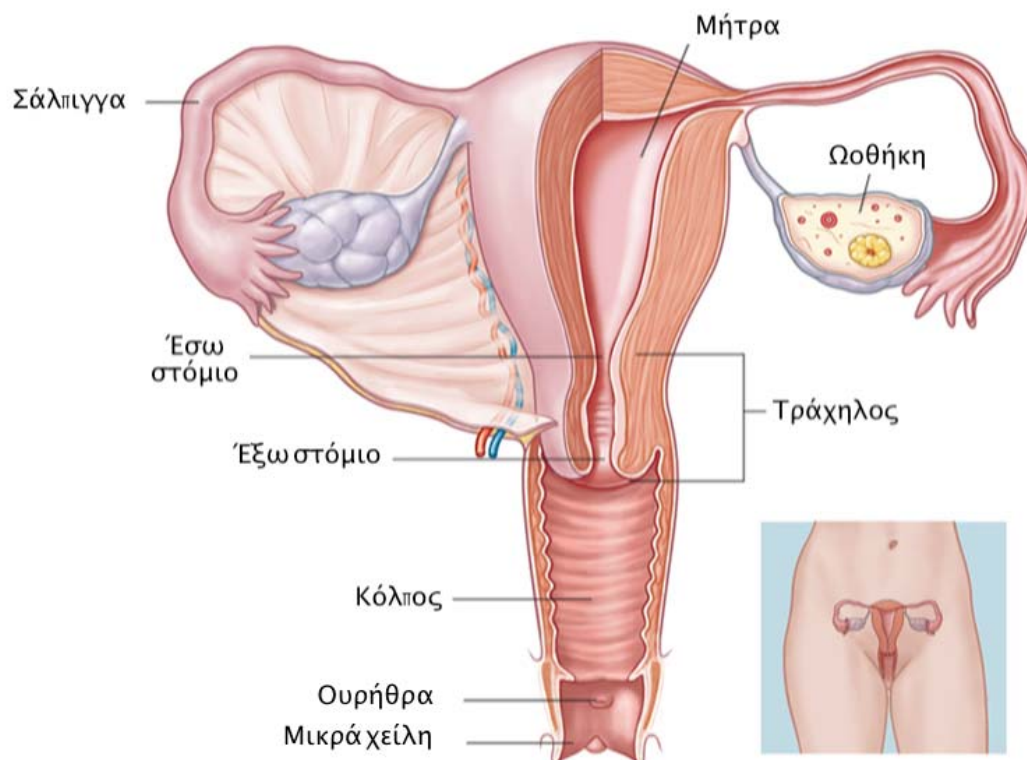
3. **The “conflict over resources” hypothesis**: Η ανατροφή παιδιών από διαφορετική μητέρα μέσα στην ίδια ευρύτερη οικογένεια που χρησιμοποιεί τους ίδιους πόρους, μπορεί να επιφέρει συγκρούσεις. Στο πλαίσιο αυτό, η εμμηνόπαυση μπορεί να είναι το αποτέλεσμα του περιορισμού των συγκρούσεων μεταξύ νεότερων και μεγαλύτερων γυναικών μέσα στην ίδια οικογένεια (Reeve,1998; Cant,2008).

4. **The “asymmetrical relatedness” hypothesis:** Η πατροτοπική κοινωνική δομή που επιβάλλει στο πλαίσιο πατριαρχικής κοινωνίας, την εγκατάσταση της νύφης στο σπίτι του γαμπρού, δημιουργώντας με τον τρόπο αυτό το μοντέλο της ασύμμετρης συγγένειας. Στο μοντέλο αυτό η νύφη δεν συνδέεται με τα παιδιά της πεθεράς της, ενώ η πεθερά συνδέεται με τα παιδιά της νύφης. Η ασυμμετρία αυτή προσφέρει στις νεότερες γυναίκες επιλεκτικό πλεονέκτημα στις συγκρούσεις με τις μεγαλύτερες σε ηλικία γυναίκες (Johnstone,2010; Ubeda,2014).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΩΟΘΗΚΗ

2.1 ΔΟΜΗ & ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ

Οι ωοθήκες αποτελούν το ζεύγος των ανθρώπινων θηλυκών γονάδων με εντόπιση στην πύελο, εκατέρωθεν της μήτρας, αναρτημένες μεταξύ του πευελικού τοιχώματος και της μήτρας από τον κρεμαστήρα σύνδεσμο της ωοθήκης κατά τα πλάγια και από τον μητροωθηκικό ή ίδιο σύνδεσμο κατά το μέσον. Η πυλαία επιφάνεια κάθε ωοθήκης προσφύεται στον πλατύ σύνδεσμο με το μεσωωθήκιο, η οποία έχει θέση ραχιαία ως προς το μεσοσαλπίγγιο και την σάλπιγγα. Τα κύρια αγγεία και νεύρα φτάνουν στις ωοθήκες διαμέσου του κρεμαστήρα συνδέσμου της ωοθήκης και εισέρχονται σε αυτές διαμέσου του μεσωωθηκίου. Η φυσιολογική ωοθήκη ποικίλλει σε μέγεθος με φυσιολογικές διαστάσεις μέχρι 5x3x3 εκατοστά. (Εικόνα 1)



Εικόνα 1. Γεννητικό σύστημα θήλεως

Κάθε ωοθήκη καλύπτεται εξωτερικά από μία μονήρη μεμβρανώδη στοιβάδα αποπλατυσμένου κυβοειδούς έως χαμηλού κυλινδρικού επιθηλίου που συνέχεται με το περιτόναιο κατά το μεσωοθήκιο. Αποτελείται δε από τρία μέρη:

α. την εξωτερική **φλοιώδη** μοίρα με έναν εξειδικευμένο ινώδη χιτώνα και ωοθυλάκια σε διάφορα στάδια ανάπτυξης ή φθοράς.

β. την κατά πολύ μικρότερη **μυελώδη** μοίρα που αποτελείται κυρίως από ινώδη συνδετικό ιστό, λείες μυικές ίνες, αρτηρίες και φλέβες και

γ. την **πύλη** που είναι το σημείο εισόδου των αιμοφόρων αγγείων, των λεμφαγγείων και των νεύρων που εισέρχονται στην ωοθήκη.

Η αιμάτωση της ωοθήκης γίνεται από την ωοθηκική αρτηρία που είναι κλάδος της κοιλιακής αορτής και αναστομώνεται με τον ωοθηκικό κλάδο της μητριάας αρτηρίας. Η φλεβική παροχέτευση γίνεται από την αριστερή και τη δεξιά ωοθηκική φλέβα που εκβάλλουν στην αριστερή νεφρική και την κάτω κοίλη φλέβα αντιστοίχως. Τα λεμφαγγεία της ωοθήκης καταλήγουν στα οσφυικά λεμφογάγγλια.

2.2 Η ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ

2.2.1 Η ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΩΟΘΗΚΗΣ

Η ωοθήκη αναπτύσσεται από τρεις κύριες κυτταρικές δομές:

1. Τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα που μεταναστεύουν από το ενδόδερμα του λεκιθικού ασκού και διαφοροποιούνται σε πρωτοπαθή ωογόνια
2. Τα επιθηλιακά κύτταρα της σπλαχνικής κοιλότητας του εμβρύου που αναπτύσσονται σε κοκκιώδη κυτταρα.
3. Τα μεσεγγυματικά κύτταρα της γοναδικής πτυχής που θα αποτελέσουν το ωοθηκικό στρώμα.

Τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα είναι ορατά στον λεκιθικό ασκό απο την 3^η ήδη εβδομάδα της ζωής. Τα κύτταρα αυτά μεταναστεύουν από τον λεκιθικό ασκό διαμέσου του μεσεντερίου του παχέος εντέρου προς το μεσέγγυμα του οπίσθιου τοιχώματος του σώματος του εμβρύου περίπου στο επίπεδο του δέκατου θωρακικού σπονδύλου όπου και η αρχική θέση της μελλοντικής ωοθήκης. Μόλις τα γεννητικά κύτταρα φτάσουν στην περιοχή αυτή,

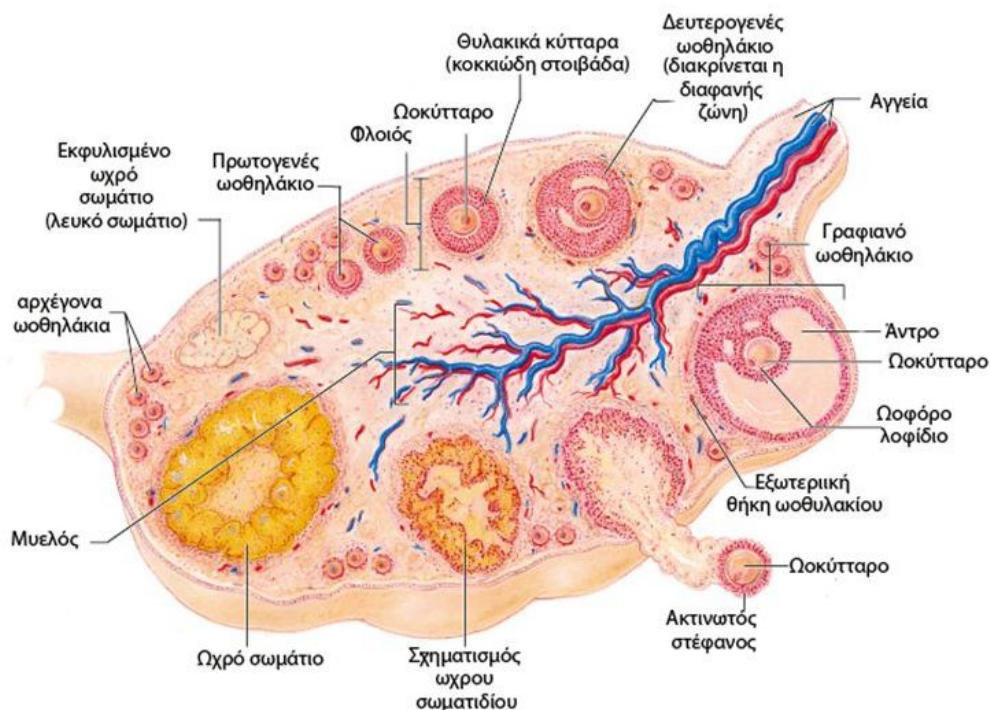
προκαλούν πολλαπλασιασμό των κυττάρων στον παρακείμενο μεσόνεφρο και στο επιθήλιο της σπλαχνικής κοιλότητας του εμβρύου για να σχηματίσουν ένα ζεύγος γεννητικών ταινιών εσωτερικά του μεσόνεφρου. Η ανάπτυξη των γονάδων εξαρτάται απόλυτα από αυτόν τον πολλαπλασιασμό, επειδή αυτά τα κύτταρα σχηματίζουν άθροισμα κυττάρων (τις αρχέγονες γεννητικές δοκίδες) με υποστηρικτικό ρόλο, που επενδύουν τα γεννητικά κύτταρα και χωρίς αυτά οι γονάδες θα εκφυλιζόταν.

Σε όλη τη διάρκεια της μετανάστευσης τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα πολλαπλασιάζονται στην ωθήκη και όταν εγκαθίστανται ονομάζονται πλέον ωγόνια. Στη 12^η περίπου εβδομάδα κύησης τα ωγόνια παύουν να διαιρούνται, υπόκεινται στην πρώτη μειωτική διαίρεση και διαφοροποιούνται σε πρωτογενή ωκύτταρα. Τα πρωτογενή ωκύτταρα περιβάλλονται από ένα στρώμα κοκκιωδών κυττάρων σχηματίζοντας έτσι το πρωτογενές ωοθυλάκιο.

Τα ωγόνια είτε μετατρέπονται σε πρωτογενή ωκύτταρα είτε υφίστανται ατρησία. Ο αριθμός των ωοκυττάρων φτάνει κατά την 20^η εβδομάδα κύησης στην μέγιστη τιμή των 6-7 εκατομμυρίων (Baker, 1963). Ταυτόχρονα (και με μέγιστο κατά την πέμπτη εβδομάδα της κύησης) επέρχεται ατρησία των ωογονίων, που ακολουθείται ταχύτατα από ατρησία των ωοθυλακίων. Κατά τη γέννηση μόνο 1-2 εκατομμύρια ωκύτταρα παραμένουν στην ωθήκη και κατά την ήβη λιγότερα από 400.000 από τα αρχικά 6-7 εκατομμύρια είναι διαθέσιμα για ωοθυλακιορρηξία. Από αυτά μόνο 400-500 θα υποστούν ωοθυλακιορρηξία. Συνεπώς η πλειοψηφία των γεννητικών κυττάρων χάνονται δια της ατρησίας. Η ωοθυλακική ατρησία ωστόσο δεν αποτελεί μια παθητική νεκρωτική διαδικασία, αλλά μάλλον μία προσεκτικά οργανωμένη ενεργητική διαδικασία που βρίσκεται κάτω από ορμονικό έλεγχο και ονομάζεται **απόπτωση**. Η απόπτωση ξεκινά *in utero* και συνεχίζεται καθ'όλη τη διάρκεια της αναπαραγωγικής ζωής.

Μέχρι σήμερα η κλασική ιατρική γνώση πρέσβευε ότι νέα ωκύτταρα δεν μπορούν να δημιουργηθούν μετά τη γέννηση, σε αντίθεση με τον άνδρα στον οποίο το σπέρμα παράγεται σταθερά καθ'όλη την ενήλικη ζωή. Νέες έρευνες ωστόσο υποστηρίζουν το ενδεχόμενο ότι βλαστοκύτταρα από την ωθήκη μπορούν να παράγουν ώριμα ωκύτταρα, ανοίγοντας νέους δρόμους στη διατήρηση της γυναικείας γονιμότητας. Τα αποτελέσματά τους

αμφισβητούνται προς το παρόν από διαφορους μελετητες (Notarianni,2011; Virant-Klun, 2015).



Εικόνα 2. Ανατομία της ωσθήκης και τα διάφορα στάδια ανάπτυξης του ωσθηλακίου

Καθώς τα ωσθηλάκια διαφοροποιούνται σε πρωτογενή ωκύτταρα στο έμβρυο, υπόκεινται στην πρώτη μειωτική διαίρεση. Η διαίρεση όμως αυτή δεν ολοκληρώνεται εντός του εμβρύου. Τα ωκύτταρα βρίσκονται σε μειωτική παύση (στην πρόφαση) και περιέχουν 46 χρωμοσώματα, που το καθένα περιέχει δύο αδερφές χρωματίδες. Η ανενεργός αυτή κατάσταση παραμένει μέχρι την εφηβεία, όπου παρατηρείται έναρξη της δραστηριότητας των ωσθηκών. Σε κάθε κύκλο μόνο το επιλεγμένο **πρωτογενές ωκύτταρο** θα ολοκληρώσει την πρώτη μειωτική διαίρεση, η οποία λαμβάνει χώρα πριν την ωορρηξία, σε απάντηση στο κύμα LH. Μετά τη διαίρεση κάθε θυγατρικό κύτταρο λαμβάνει 23 χρωμοσώματα με δύο αδελφές χρωματίδες το καθένα. Το ένα από τα δύο κύτταρα ονομάζεται **δευτερογενές ωκύτταρο** και διατηρεί όλο το κυτταρόπλασμα. Το άλλο ονομάζεται **πρώτο πολικό σωματίο**, είναι πολύ μικρότερο και μη λειτουργικό. Ακολουθεί η δεύτερη μειωτική διαίρεση και η διαδικασία σταματά ξανά, αυτή τη φορά στη δεύτερη μειωτική μετάφαση. Η δεύτερη μειωτική διαίρεση ολοκληρώνεται μόνο με τη γονιμοποίηση του ωαρίου από το σπερματοζώαριο. Σαν αποτέλεσμα της

διαίρεσης αυτής κάθε θυγατρικό κύτταρο λαμβάνει 23 χρωμοσώματα με μία χρωματίδη. Όπως και στην πρώτη μειωτική διαίρεση το ένα κύτταρο κρατά όλο το κυτταρόπλασμα και πλέον ονομάζεται **ωάριο** ενώ το άλλο μικρότερο και μη λειτουργικό ονομάζεται **δεύτερο πολικό σωμάτιο**.

Το ωθητικό στρώμα περιέχει κύτταρα του διάμεσου και συνδετικού ιστού. Τα πρώτα μετατρέπονται σε **κύτταρα θήκης** όταν περιβάλλουν ένα αναπτυσσόμενο ωοθυλάκιο. Υπό την επίδραση των γοναδοτροπινών, τα κύτταρα αυτά αυξάνουν σε μέγεθος και αυξάνουν τα αποθέματα λιπιδίων τους, χαρακτηριστικά των κυττάρων που παράγουν στεροειδείς ορμόνες (Saxena, 1972). Τα κύτταρα του συνδετικού ιστού παρέχουν στήριξη στην ωθήκη.

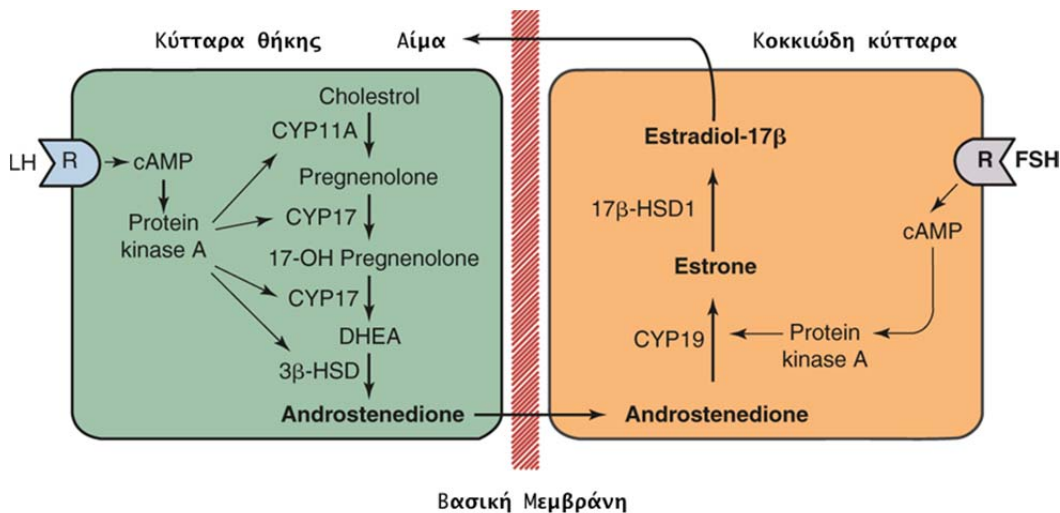
Υπάρχει τέλος ένας τρίτος τύπος κυττάρων στην ωθητική πύλη που μοιάζουν αρκετά με τα κύτταρα Leydig των όρχεων. Υπερπλασία ή νεοπλασματικές αλλαγές στα κύτταρα αυτά οδηγούν σε εκσεσημασμένη έκκριση τεστοστερόνης και αρρενοποίηση. Ο ρόλος των κυττάρων αυτών παραμένει άγνωστος αλλά η εγγύτητα αυτών με τα αγγεία και τα νεύρα, υποδηλώνει ίσως τον ρόλο τους στην μεταβίβαση σημάτων στην λοιπή ωθήκη.

2.2.2 Η ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΤΗΣ ΩΘΗΚΗΣ

Υπό φυσιολογικές συνθήκες η ωθήκη συνθέτει και εκκρίνει οιστρογόνα, ανδρογόνα και προγεστερόνη σε ένα αυστηρά καθορισμένο και ελεγχόμενο μοντέλο υπό την επίδραση των γοναδοτροπινών της υπόφυσης. Τα κύρια στεροειδή αποτελούν η προγεστερόνη και η οιστραδιόλη και ακολουθούν η οιστρόνη, η ανδροστενδιόνη, η τεστοστερόνη και η 17α-υδροξυπρογεστερόνη. Οι στεροειδείς ορμόνες του φύλου διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στον εμμηνορυσιακό κύκλο, προετοιμάζοντας τη μήτρα για την εμφύτευση ενός γονιμοποιημένου ωαρίου. Επί απουσίας εμφύτευσης, η ωθητική στεροειδογένεση σταματά, το ενδομήτριο εκφυλίζεται και ακολουθεί η έμμηνος ρύση.

Η βιοσύνθεση των ωθητικών οιστρογόνων απαιτεί τη συνδυασμένη δράση των δύο γοναδοτροπινών (**LH** luteinizing hormone–ωχρινοτρόπος ορμόνη και **FSH** follicle stimulating hormone-θυλακιοτρόπος ορμόνη) σε δύο κυτταρικούς

τύπους (τα κοκκιώδη και τα κύτταρα της θήκης). Το “σχήμα” αυτό είναι γνωστό ως η **θεωρία των δύο κυτάρων – δύο γοναδοτροπινών** και αποτελεί το θεμελιώδες δόγμα της ανάπτυξης του ωοθυλακίου (Peters, 1980). Έτσι μέχρι το στάδιο του άντρου στο ώριμο ή γραφιανό ωοθυλάκιο, οι υποδοχείς LH εκφράζονται στα κύτταρα της θήκης και οι υποδοχείς FSH στα κοκκιώδη κύτταρα. (Εικόνα 3)



Εικόνα 3. Η θεωρία των δύο κυττάρων της ωοθηκικής στεροειδογένεσης

Τα κύτταρα της θήκης εκφράζουν τα ένζυμα που είναι απαραίτητα για την παραγωγή ανδροστενδιόνης. Η έκφραση του γονιδίου CYP17, του οποίου το ενζυμικό προϊόν καταλύει την 17-υδροξυλίωση, αποτελεί το πιο σημαντικό σημείο στην μετατροπή των προγεσταγόνων σε ανδρογόνα (Sasano, 1989). Το ένζυμο αυτό απουσιάζει στα κοκκιώδη κύτταρα, καθιστώντας τα ανίκανα να παράγουν τα ανδρογονικά πρόδρομα που απαιτούνται για την παραγωγή των οιστρογόνων. Τα κοκκιώδη κύτταρα συνεπώς εξαρτώνται από τα κύτταρα της θήκης. Συγκεκριμένα σε απάντηση στην διέγερση της LH, τα κύτταρα της θήκης συνθέτουν τα ανδρογόνα ανδροστενδιόνη και τεστοστερόνη. Τα ανδρογόνα αυτά εκκρίνονται στον εξωκυττάριο χώρο και διαχεόνται διαμέσου της βασικής μεμβράνης στα κοκκιώδη κύτταρα προσφέροντας το απαραίτητο υπόστρωμα για την παραγωγή οιστρογόνων. Σε αντίθεση με τα κύτταρα της θήκης, τα κοκκιώδη κύτταρα διαθέτουν μεγαλύτερη δραστηριότητα αρωματάσης χάρη στην ύπαρξη υποδοχέων που διεγείρονται από την FSH. Ακολούθως τα κύτταρα αυτά μετατρέπουν τα ανδρογόνα σε οιστρογόνα και πρωτίστως σε οιστραδιόλη.

2.2.3 Η ΣΤΕΡΟΕΙΔΟΓΕΝΕΣΗ

Τα κυκλοφορούντα επίπεδα των γοναδοτροπινών LH και FSH ποικίλλουν κατά τη διάρκεια της ζωής της γυναίκας. Στην ενδομήτριο ζωή η εμβρυική ωοθήκη έχει τη δυνατότητα να παράγει οιστρογόνα από την 8^η εβδομάδα κύησης. Ωστόσο ένα πολύ μικρό ποσοστό αυτών παράγεται κατά την εμβρυική ανάπτυξη (Miller, 1988). Κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου, τα επίπεδα των γοναδοτροπινών αγγίζουν αυτά της εμμηνόπαυσης (Temeli, 1985). Ο εμβρυικός άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης ωριμάζει στην ίδια περίοδο και καθίσταται πιο ευαίσθητος στα υψηλά επίπεδα οιστρογόνων και προγεστερόνης που εκκρίνονται από τον πλακούντα (Karlan, 1976). Λίγο πριν τη γέννηση και σε απάντηση στα υψηλά επίπεδα των στεροειδών αυτών, οι εμβρυικές γοναδοτροπίνες παραμένουν σε χαμηλά επίπεδα.

Μετά τον τοκετό τα επίπεδα των γοναδοτροπινών στο νεογνό αυξάνονται λόγω του διαχωρισμού από τον πλακούντα και της άρσης της αναστολής από τα πλακουντιακά στεροειδή (Winter, 1976). Τα υψηλά επίπεδα των γοναδοτροπινών επιμένουν τους πρώτους μήνες της ζωής και αργότερα παραμένουν σε χαμηλά επίπεδα στην πρώιμη παιδική ηλικία (Schmidt H, 2000). Για το γεγονός αυτό ευθύνονται διάφοροι παράγοντες. Πρώτον γιατί ο άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης παρουσιάζει αυξημένη ευαισθησία στην αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση των έστω και χαμηλών επιπέδων γοναδικών στεροειδών. Δεύτερον διότι φαίνεται να υπάρχει μία άμεση επίδραση του κεντρικού νευρικού συστήματος στη διατήρηση των χαμηλών επιπέδων των γοναδοτροπινών σε αυτή την ηλικία. Αυτό ενισχύεται και από το γεγονός πως χαμηλά επίπεδα FSH και LH ανιχνεύονται ακόμη και σε παιδιά με γοναδική δυσγενεσία στα οποία απουσιάζει ο μηχανισμός αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης.

Με την εφηβεία ξεκινά η αύξηση της έκκρισης της LH κυρίως κατά τον ύπνο. Στη συνέχεια αυξημένα επίπεδα γοναδοτροπινών παρατηρούνται και στη διάρκεια της ημέρας. Τυπικά ο λόγος FSH προς LH παρατηρείται αυξημένος προ της εμμηναρχής και μετεμμηνοπαυσιακά. Κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής ηλικίας, τα επίπεδα της LH υπερτερούν αυτών της FSH, συνολικά όμως τα αυξημένα επίπεδα των γοναδοτροπινών διεγείρουν την ωοθήκη για παραγωγή οιστρογόνων. Αποτέλεσμα της αύξησης των

κυκλοφορούντων οιστρογόνων είναι η ωρίμανση των έσω και έξω γεννητικών οργάνων του θήλεως, η ανάπτυξη του θηλυκού φαινοτύπου κυρίως με την ανάπτυξη των μαστών (**θηλαρχή**) και η «αναπτυξιακή έκρηξη» εν γένει. Επιπλέον ενεργοποιείται ο άξονας υπόφυσης-επινεφριδίων αυξάνοντας την παραγωγή επινεφριδιακών ανδρογόνων και συνεκδοχικά ηβική ανάπτυξη του τριχωτού του εφηβαίου και της μασχάλης (**αδρεναρχή**). Εν τέλει τα αυξημένα επίπεδα γοναδοτροπινών οδηγούν σε ωορρηξία και ακολούθως έμμηνο ρύση. Η πρώτη περίοδος χαρακτηρίζει την **εμμηναρχή**.

Στην μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο, η ωοθήκη περιέχει ελάχιστα ωοθυλάκια. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τα κυκλοφορούντα επίπεδα οιστρογόνων και ανασταλίνης (όπως θα αναφερθεί στο επόμενο κεφάλαιο) να μειώνονται δραστικά με τη διακοπή των ωοθυλακιορρηκτικών κύκλων. Με την άρση της αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης τα επίπεδα των LH και FSH αυξάνονται ραγδαία. Τα αυξημένα επίπεδα της LH οδηγούν στην παραγωγή των C-19 στεροειδών (κυρίως ανδροστενδιόνη) από τα ωοθηκικά στρωματικά κύτταρα. Η ανδροστενδιόνη αυτή καθώς και ανδρογόνα που παράγονται από τα επινεφρίδια, μετατρέπονται από περιφερικούς ιστούς (και κυρίως στον λιπώδη) σε οιστρόνη, το κύριο κυκλοφορούν οιστρογόνο στην εμμηνοπαυσιακή γυναίκα. Η περιφερική μετατροπή της ανδροστενδιόνης σε οιστρόνη είναι άμεσα συνδεδεμένη με το σωματικό βάρος. Έτσι για δεδομένο βάρος σώματος η μετατροπή είναι μεγαλύτερη σε μετεμμηνοπαυσιακές παρά σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Ωστόσο, η μικρή αυτή παραγωγή σε οιστρογόνα δεν είναι συνήθως ικανή να περιορίσει την οστική απώλεια.

2.3 ΚΑΤΑΜΗΝΙΟΣ ΚΥΚΛΟΣ ΚΑΙ ΓΟΝΑΔΙΚΑ ΠΕΠΤΙΔΙΑ

Τρία είναι τα πιο βασικά πεπτίδια που παράγονται από τις γονάδες και επηρεάζουν τη δραστηριότητα των γοναδοτροπινών: η **ενεργοποιητίνη (activin)**, η **ανασταλτίνη (inhibin)** και η **φολλιστατίνη (follistatin)** (De Kretser, 2002). Όπως υποδηλώνεται και από το όνομα τους η ανασταλτίνη αναστέλλει και η ενεργοποιητίνη εντείνει τη δραστηριότητα των γοναδοτροπινών. Η φολλιστατίνη περιορίζει τη έκφραση του FSHβ γονιδίου μέσω της δέσμευσης της στον υποδοχέα που σε φυσιολογικές συνθήκες προσδέεται η ακτιβίνη (Xia, 2009).

Η ανασταλτίνη και η ενεργοποιητίνη αποτελούν εξαιρετικά συγγενή πεπτίδια. Η ανασταλτίνη αποτελείται από μια α-υπομονάδα συνδεδεόμενη μέσω μιας δισουλφιδικής γέφυρας σε μία από δύο ομόλογες β-υπομονάδες για να σχηματίσει την ανασταλτίνη-A ($\alpha\beta_A$) ή την ανασταλτίνη-B ($\alpha\beta_B$). Η ενεργοποιητίνη αποτελείται από ομοδιμερή ($\beta_A\beta_A$, $\beta_B\beta_B$) ή έτεροδιμερή ($\beta_A\beta_B$) των ίδιων β-υπομονάδων που απαρτίζουν και την ανασταλτίνη (Bilezikjian, 2012). Αντιθέτως η φολλιστατίνη παρουσιάζει εντελώς ξεχωριστή δομή.

Ενώ τα πεπτίδια αυτά είχαν αρχικά ανιχνευθεί σε ωοθυλακικό υγρό, κατόπιν ερευνών αποδείχθηκε ότι τα «γοναδικά» αυτά πεπτίδια εκφράζονται επίσης στην υπόφυση, τους όρχεις, τον πλακούντα, τον εγκέφαλο, τα επινεφρίδια, το ήπαρ, τους νεφρούς και το μυελό των οστών προσφέροντας ποικίλες λειτουργίες ανάλογα με τον ιστό-στόχο (Muttukrishna, 2004). Η ενεργοποιητίνη και η φολλιστατίνη δρουν κυρίως ως αυτοκρινείς/παρακρινείς παράγοντες στους ιστούς όπου εκφράζονται, συμπεριλαμβανομένης και της ωοθήκης.

Αντίθετα οι ανασταλτίνες που παράγονται στην ωοθήκη κυκλοφορούν σε αξιοσημείωτες συγκεντρώσεις και πιστεύεται ότι είναι υψίστης σημασίας για την αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση της έκφρασης του γονιδίου των γοναδοτροπινών. Συγκεκριμένα στη διάρκεια της πρώιμης θυλακικής φάσης η FSH διεγείρει την έκφραση της ανασταλτίνης-B από τα κοκκιώδη κύτταρα (Buckler, 1989). Τα αυξανόμενα επίπεδα ανασταλτίνης ωστόσο αναστέλλουν και την περαιτέρω έκφραση της FSH στην ωοθυλακική φάση. Στην διάρκεια της ωχρινικής φάσης ο έλεγχος της παραγωγής ανασταλτίνης περνά στη LH και αφορά στην έκφραση κυρίως ανασταλτίνης-A (McLachlan, 1989). Τα επίπεδα ανασταλτίνης-B κορυφώνονται με το κύμα της LH, ενώ της ανασταλτίνης-A λίγες ημέρες αργότερα, στο μέσον της ωχρινικής φάσης. Με την παύση της λειτουργίας του ωχρού σωματίου μειώνονται και τα επίπεδα των ανασταλτινών και παραμένουν χαμηλά κατά τη διάρκεια της μετάβασης από την ωχρινική στην ωοθυλακική φάση καθώς και κατά την πρώιμη ωοθυλακική φάση.

Σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση της ωοθηκικής λειτουργίας παίζουν και οι **ινσουλινοειδείς αυξητικοί παράγοντες (Insulin-like growth factors, IGF)**. Οι υποδοχείς για τους IGF εκφράζονται τόσο στα κοκκιώδη όσο και στα κύτταρα της θήκης υποστηρίζοντας έτσι αυτοκρινή και παρακρινή δράση στο

ωοθυλάκιο. Αυτό συμβαίνει εξαιτίας του μικρού χρόνου ημίζωής τους στον εξωκυττάριο χώρο, αναγκάζοντάς τους να δρουν σε περιορισμένες αποστάσεις. Ο αυτοκρινής μηχανισμός ελέγχου της αύξησης περιλαμβάνει την έκφραση ενός αυξητικού παράγοντα που δρα πάνω στο κύτταρο που τον παρήγαγε. Ο παρακρινής μηχανισμός ελέγχου της αύξησης περιλαμβάνει την έκφραση ενός αυξητικού παράγοντα που δρα σε ένα άλλο κύτταρο κοντά στην θέση παραγωγής του. Σε γενικές γραμμές οι αυξητικοί παράγοντες ασκούν στον κυτταρικό κύκλο θετικές ή αρνητικές επιδράσεις, επιδρώντας στην γονιδιακή έκφραση. Η βιολογική ανταπόκριση ενός κυττάρου σε συγκεκριμένο αυξητικό παράγοντα εξαρτάται από τον τύπο του κυττάρου και από τα άλλα ερεθίσματα που δρουν ταυτόχρονα στο κύτταρο. Δύο αυξητικοί παράγοντες που δρουν ταυτόχρονα μπορούν να προκαλέσουν πολύ διαφορετικό αποτέλεσμα από κάθε παράγοντα ξεχωριστά, όταν αυτός δράσει ανεξάρτητα. Αυτό το πολύπλοκο σύστημα προσφέρει επιπρόσθετους μηχανισμούς ρύθμισης της ενδο-ωοθυλακικής λειτουργίας (Silva,2009).

2.3.1 ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΟΥ ΩΟΘΥΛΑΚΙΟΥ

Τα **πρωτογενή ωοθυλάκια** αποτελούνται από ένα πρωτογενές ωοκύτταρο αδρανοποιημένο στην πρώτη μειωτική διαίρεση, το οποίο περιβάλλεται από ένα μονό στρώμα επίπεδων κοκκιωδών κυττάρων. Ξεχωρίζουν από το περιβάλλον στρώμα με μία λεπτή βασική μεμβράνη και προ της ωορρηξίας δεν αγγειώνονται. Για το λόγο αυτό εξαρτώνται ισχυρά από τη διάχυση και τις χασματικές συνδέσεις ώστε να προσλαμβάνουν θρεπτικές ουσίες και να αποβάλλουν τα προϊόντα του μεταβολισμού. Ο μηχανισμός της διάχυσης είναι εξάλλου απαραίτητος και για την μετάβαση των προδρόμων στεροειδών ουσιών από τα κύτταρα της θήκης στα κοκκιώδη κύτταρα.

Στο στάδιο του πρωτογενούς ωοθυλακίου, τα κοκκιώδη κύτταρα των αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων μετατρέπονται σε κυβοειδή και αυξάνονται σε αριθμό σχηματίζοντας ψευδοπολύστιβο στρώμα. Ακολούθως χασματικές συνδέσεις (gap junctions) μεταξύ παρακείμενων κοκκιωδών κυττάρων καθώς και μεταξύ κοκκιωδών κυττάρων και ωοκυττάρου, επιτρέπουν τη διακίνηση θρεπτικών ουσιών, ιόντων και κυτταροκινών. Οι χασματικές συνδέσεις επιτρέπουν επίσης σε κύτταρα που δεν διαθέτουν γοναδοτροπικούς

υποδοχείς να λάβουν τα σήματα από κύτταρα που διαθέτουν αυτή τη δυνατότητα. Έτσι τα μηνύματα που διαμεσολαβούνται από ορμόνες μεταφέρονται σε ολόκληρο το ωοθυλάκιο.

Στο στάδιο αυτό το ωοκύτταρο εκκρίνει προϊόντα που σχηματίζουν ένα ακυτταρικό στρώμα, τη **διαφανή ζώνη**.

Η διαφανής ζώνη στο ανθρώπινο ωοκύτταρο εκφράζει τουλάχιστον τρεις πρωτεΐνες, τις ZP1, ZP2 και ZP3. Προς το παρόν γνωρίζουμε ότι το ακροσωμικό άκρο του σπερματοζωαρίου αναγνωρίζει τη ZP3. Αυτή η αλληλεπίδραση οδηγεί στην απελευθέρωση των ακροσωμιακών προϊόντων που επιτρέπουν τη διείσδυση του σπερματοζωαρίου και τη γονιμοποίηση. Τα ένζυμα που απελευθερώνονται κατά τη διαδικασία αυτή προκαλούν μεταβολές στην δομή της ZP2 και εκφράζονται ως «στεγανοποίηση» του στρώματος αποτρέποντας τη διείσδυση άλλων σπερματοζωαρίων (Gurta, 2015).

Το **δευτερογενές ωοθυλάκιο** χαρακτηρίζεται από πολλαπλασιασμό των κοκκιωδών κυττάρων και αύξηση του πάχους της διαφανούς ζώνης. Το στρώμα της ωοθήκης που περιβάλλει το ωοθυλάκιο σχηματίζει μια θήκη με εσωτερική και εξωτερική στοιβάδα (έσω και έξω θήκη) (Eppig, 1979). Η θήκη παίζει σημαντικό ρόλο στην έκκριση των οιστρογόνων από τα κοκκιώδη κύτταρα. Η έσω θήκη διαθέτει πλούσιο αγγειακό δίκτυο. Παράγει ανδροστενδιόνη η οποία διαχέεται στα κοκκιώδη κύτταρα και μετατρέπεται σε τεστοστερόνη. Υπό την επίδραση ενός σύνθετου ενζύμου αρωματάσης, που ελέγχεται από την FSH, τα ανδρογόνα μετατρέπονται σε οιστρογόνα. Τα κοκκιώδη κύτταρα διαθέτουν υποδοχείς FSH που αυξάνονται υπό την επίδραση της οιστραδιόλης, παράγουν ωστόσο και ανασταλίνη, αναστέλλοντας έτσι την έκκριση της FSH από την υπόφυση. Τα κύτταρα της έσω θήκης παράγουν επίσης προγεστερόνη.

Στο μέσον των κοκκιωδών κυττάρων σχηματίζεται το άντρο, ένας χώρος με εκκριτικά υγρά που προέρχονται από τα κύτταρα αυτά. Το ωοθυλάκιο που διαθέτει άντρο ονομάζεται **τριτογενές** ή απλά ωοθυλάκιο με άντρο. Τα κοκκιώδη κύτταρα του ωοθυλακίου αυτού χωρίζονται ιστολογικά και λειτουργικά σε δύο μεγάλες ομάδες. Τα κοκκιώδη κύτταρα που περιβάλλουν το ωοκύτταρο σχηματίζουν το ωοφόρο λοφίδιο, ενώ τα κοκκιώδη κύτταρα που περιβάλλουν το άντρο ονομάζονται τοιχωματικά κοκκιώδη κύτταρα. Το υγρό

του άντρου αποτελείται από διήθημα του ορού καθώς και παράγοντες που εκκρίνονται από τα κοκκιώδη κύτταρα και περιλαμβάνουν οιστρογόνα και αυξητικούς παράγοντες σε ιδιαίτερα υψηλές συγκεντρώσεις σε σχέση με τον ορό και θεωρούνται κριτικής σημασίας για την ωρίμανση του ωοθυλακίου (Asimakopoulos 2006, Silva 2009).

Το **γραφιανό ή προωορρηκτικό ωοθυλάκιο** είναι το μεγαλύτερο των ωοθυλακίων κάθε κύκλου. Σε αυτό, το άντρο λαμβάνει πλέον τις μέγιστες διαστάσεις (Hennet, 2012).

Η ωοθυλακική ανάπτυξη είναι μια πολυπαραγοντική διαδικασία που ξεκινά τουλάχιστο τρεις μήνες πριν και καταλήγει στην ωορρηξία ενός και μόνου ωοθυλακίου. Κάθε μήνα μια ομάδα ωοθυλακίων επιστρατεύεται και ξεκινά μια φάση ομόλογης ανάπτυξης. Ο αριθμός των ωοθυλακίων που επιστρατεύονται κάθε φορά φαίνεται να είναι ανάλογος της δυναμικής της ωοθήκης, δηλαδή εξαρτάται από τον αριθμό των ανενεργών πρωτογενών ωοθυλακίων. Σε γενικές γραμμές υπολογίζεται σε 3 με 11 σε κάθε ωοθήκη στις νέες γυναίκες (Hodgen 2012, Pache 1990). Επομένως, το ωοθυλάκιο που θα οδηγηθεί σε ωορρηξία έχει επιστρατευτεί δύο με τρεις κύκλους προηγουμένως. Κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας μια πλειάδα ωοθυλακίων θα οδηγηθούν σε απόπτωση καθώς δεν θα βρίσκονται στην κατάλληλη φάση ανάπτυξης τη στιγμή της επιλογής του ενός, κυρίαρχου ωοθυλακίου. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται στην αγγλική ορολογία «παράθυρο επιλογής» (*selection window*).

Η επιλογή του κυρίαρχου ωοθυλακίου συμβαίνει στη φάση της μετάβασης από την ωχρινική στην ωοθυλακική φάση και οφείλεται σε μια μικρή αύξηση στα επίπεδα της FSH (Schirper, 1998). Όπως ήδη περιγράφηκε, τα κύτταρα της θήκης παράγουν ανδρογόνα τα οποία μετατρέπονται σε οιστρογόνα από τα κοκκιώδη κύτταρα. Καθώς αυξάνεται το μέγεθος του ωοθυλακίου αυξάνονται και τα επίπεδα των οιστρογόνων, διεγείροντας έτσι την επίδραση της FSH στα κοκκιώδη κύτταρα καθώς και αυτή καθαυτή την οιστρογονική παραγωγή από τα ωριμάζοντα ωοθυλάκια.

Φαίνεται πως το κυρίαρχο ωοθυλάκιο επιλέγεται μέσω της αλληλεπίδρασης ενδοθυλακικών επιπέδων ινσουλινομιμητικών αυξητικών παραγόντων και της FSH (Son, 2011). Από άλλες έρευνες προκύπτει ότι και τα κυκλοφορούντα επίπεδα του ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF) γύρω από το κυρίαρχο ωοθυλάκιο είναι αυξημένα, εκθέτοντάς το με τον τρόπο αυτό σε

μεγαλύτερα επίπεδα κυκλοφορούντων παραγόντων όπως η FSH (Ravindranath, 1992).

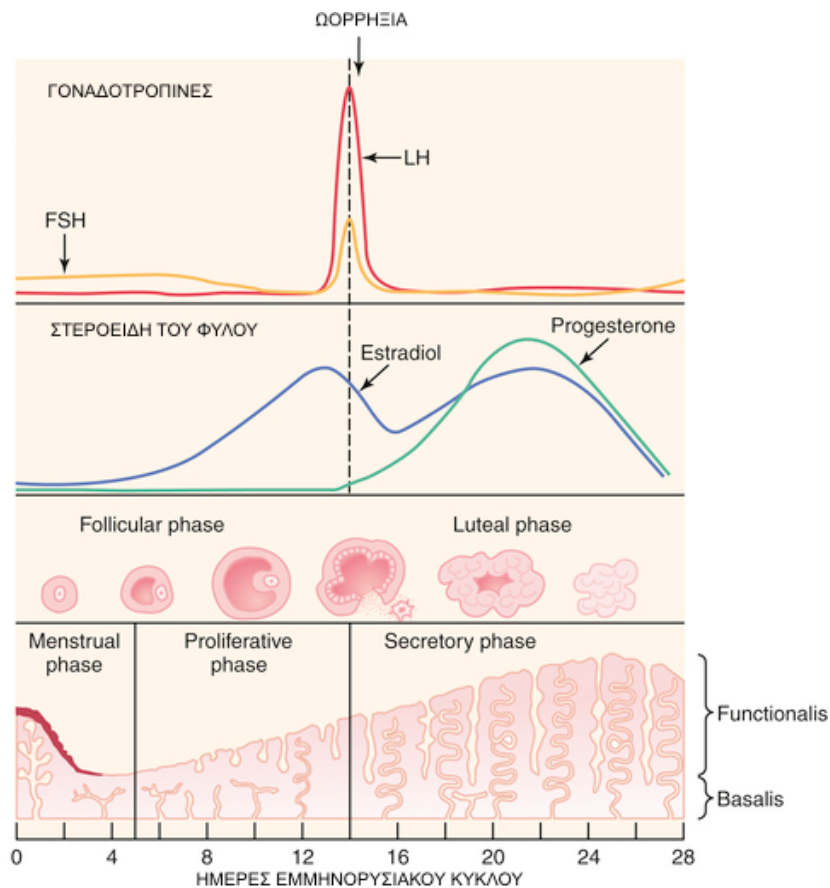
Τα κοκκιώδη κύτταρα παράγουν επίσης ανασταλίνη-B, η οποία περνά στον ορό και αναστέλλει την παραγωγή της FSH, αλλά όχι της LH, από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης. Αυτός ο συνδυασμός της παραγωγής οιστραδιόλης και ανασταλίνης-B από το κυρίαρχο ωοθυλάκιο οδηγεί στη μείωση των επιπέδων FSH κατά την ωοθυλακική φάση και ευθύνεται τουλάχιστον μερικώς στην αδυναμία των υπόλοιπων ωοθυλακίων να ωριμάσουν επαρκώς στη φάση ενός και μόνου κύκλου.

Η ωρίμανση των ωοθυλακίων εξαρτάται επίσης και από την μετατροπή του μικροπεριβάλλοντος αυτών από ανδρογονικό σε οιστρογονικό. Σε χαμηλές συγκεντρώσεις τα ανδρογόνα διεγείρουν την αρωματοποίηση και συνεισφέρουν στην οιστρογονική παραγωγή. Εάν η αρωματοποίηση στα κοκκιώδη κύτταρα υστερεί σε σχέση με την ανδρογονική παραγωγή των κυττάρων της θήκης τα επίπεδα των ανδρογόνων θα αυξηθούν. Σε υψηλές συγκεντρώσεις τα ανδρογόνα μετατρέπονται στις πιο δυναμικές 5α- μορφές όπως η διύδροτεστοστερόνη. Τα ανδρογόνα αυτά αναστέλλουν την αρωματοποίηση και την μετατροπή των σε οιστρογόνα καθώς επίσης και την επαγωγή μέσω της FSH της έκφρασης των υποδοχέων LH στα κοκκιώδη κύτταρα (Gervasio, 2014).

Το μοντέλο αυτό προβλέπει ότι τα ωοθυλάκια που υστερούν σε υποδοχείς FSH και κοκκιώδη κύτταρα, παραμένουν κατα κύριο λόγο «ανδρογονικά» και οδηγούνται σε ατρησία. Έχει παρατηρηθεί αυξημένος λόγος ανδρογόνων προς οιστρογόνα στο ωοθυλακικό υγρό των εκφυλισμένων ωοθυλακίων. Επίσης αρκετές έρευνες υποστηρίζουν πως τα υψηλά επίπεδα των οιστρογόνων προλαμβάνουν την απόπτωση.

Ο παράγοντας IGF-I που παράγεται από τα κοκκιώδη κύτταρα, φαίνεται επίσης να προλαμβάνει την απόπτωση. Στο ωοθυλακικό υγρό των εκφυλισμένων ωοθυλακίων αναγνωρίζονται πρωτεΐνες που δεσμεύουν τον παράγοντα αυτό. Ίσως η δράση της FSH ως παραγοντας ανασταλτικός προς την ατρησία να ερμηνεύεται με αυτόν τον μηχανισμό, με την διέγερση που αυτή προκαλεί στη σύνθεση του IGF-I και τη αναστολή στην παραγωγή των IGF-δεσμευτικών πρωτεϊνών.

2.4 ΕΜΜΗΝΟΡΥΣΙΑΚΟΣ ΚΥΚΛΟΣ ΚΑΙ ΩΟΘΗΚΗ



Εικόνα 4. Οι φάσεις του εμμηνορυσιακού κύκλου

2.4.1 ΩΟΘΥΛΑΚΙΚΗ ΦΑΣΗ

Στην τελική φάση ενός κύκλου, τα επίπεδα των οιστρογόνων, της προγεστερόνης και της ανασταλτίνης μειώνονται αισθητά παράλληλα με μια μικρή αύξηση στα επίπεδα της FSH (Hodgen, 1982). Αυτή η αύξηση είναι υπεύθυνη για την επιστράτευση της ομάδας των ωοθυλακίων που θα ωριμάσουν ώστε ένα από αυτά να οδηγηθεί σε ωορρηξία. Παρά την γενικότερη αντίληψη, η ωορρηξία έκαστης ωοθήκης δεν φαίνεται να εναλλάσσεται σε κάθε κύκλο, αλλά μάλλον αποτελεί τυχαίο γεγονός όπως υποδεικνύουν υπερηχογραφικά δεδομένα (Baird, 1987). (Εικόνα 4)

Σε γυναίκες με προοδευτικά ελαττώμενη ωοθηκική λειτουργία, τα επίπεδα της FSH σε αυτή τη φάση του κύκλου είναι αυξημένα συγκριτικά με νεότερες γυναίκες, πιθανότερα λόγω της χαμηλότερης παραγωγής ανασταλτίνης κατά την ωχρινική φάση του προηγούμενου κύκλου. Για το λόγο αυτό και σε

κλινικές υπογονιμότητας προτιμάται η μέτρηση της FSH κατά την 3^η ημέρα του κύκλου. Η αύξηση των επιπέδων της FSH οδηγεί εξάλλου σε πιο έντονη διέγερση ωοθυλακίων και αυτό ίσως εξηγεί τόσο τη μικρότερη διάρκεια της ωοθυλακικής φάσης όσο και την αυξημένη επίπτωση τυχαίων διδύμων κηύσεων που παρατηρείται σε αυτές τις γυναίκες της όψιμης αναπαραγωγικής ηλικίας.

Στο μέσον της ωοθυλακικής φάσης τα ωοθυλάκια παράγουν μεγάλα ποσά οιστρογόνων και ανασταλίνης, μειώνοντας έτσι τα επίπεδα της FSH μέσω του μηχανισμού της αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης. Όπως ήδη αναφέρθηκε αυτή η μείωση στα επίπεδα της FSH φαίνεται να σηματοδοτεί την επιλογή του ωορρηκτικού ωοθυλακίου ή αλλιώς κυρίαρχου ωοθυλακίου. Σε αντίθεση, τα μη κυρίαρχα ωοθυλάκια εκφράζουν λιγότερους υποδοχείς FSH και αναγκαστικά μειονεκτούν ως απάντηση στα χαμηλά επίπεδα της FSH.

Καθ' όλη τη διάρκεια της ωοθυλακικής φάσης τα κοκκιώδη κύτταρα αυξάνουν σε αριθμό, σε έκφραση αρωματάσης καθώς και σε έκφραση υποδοχέων LH, παρουσία οιστρογόνων. Με την έκφραση LH-υποδοχέων στην όψιμη ωοθυλακική φάση, τα κοκκιώδη κύτταρα αρχίζουν να παράγουν και μικρά ποσά προγεστερόνης, που με τη σειρά της αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των κοκκιωδών κυττάρων και επιβραδύνει την ωοθυλακική ανάπτυξη (Chaffkin, 1992).

2.4.2 ΩΟΡΡΗΞΙΑ

Λίγο πριν το τέλος της ωοθυλακικής φάσης τα επίπεδα των οιστρογόνων αυξάνονται ραγδαία, διεγείροντας με θετική παλίνδρομη ρύθμιση τόσο τον υποθάλαμο όσο και την υπόφυση για να παράχθει το κύμα της LH. Για την εξέλιξη αυτή απαιτούνται επίπεδα οιστρογόνων της τάξης των 200pg/ml, για διάστημα 50 ωρών περίπου (Young, 1976). Επιλέον μια μικρή αύξηση των επιπέδων της προγεστερόνης οδηγεί σε ένα μικρό κύμα FSH που συμπίπτει με την αιχμή της LH (McNatty, 1979). Φαίνεται εξάλλου ότι η προγεστερόνη συνεργεί στη δράση της οιστραδιόλης για πρόκληση του κύματος της LH, ερμηνεύοντας έτσι την περιστασιακή πρόκληση ωορρηξίας σε γυναίκες με ανωορρηκτικούς κύκλους στις οποίες χορηγείται προγεστερόνη για πρόκληση εμμήνου ρύσεως.

Το κύμα της LH δρα άμεσα επί των κοκκιωδών και των κυττάρων της θήκης του προωρρηκτικού ωοθυλακίου προς αναστολή των γονιδίων που εκφράζουν την ωοθυλακική ανάπτυξη και διέγερση των γονιδίων που μεσολαβούν στην ωορρηξία και την ωχρινοποίηση. Επιπλέον το κύμα της LH ενεργοποιεί το ωοκύτταρο να ολοκληρώσει την πρώτη μειωτική διαίρεση, μεσολαβεί στην αύξηση του ωοφόρου δίσκου, διεγείρει τη σύνθεση προσταγλανδινών καθώς και την ωχρινοποίηση των κοκκιωδών κυττάρων. Η μέση διάρκεια του κύματος LH είναι 48 ώρες και η ωορρηξία συμβαίνει περίπου 36 με 40 ώρες μετά την έναρξη της εκκριτικής αιχμής της LH (Hoff 1983, Lemarchand-Beraud 1982).

Τα κοκκιώδη κύτταρα που περιβάλλουν το ωοκύτταρο, τα κύτταρα του ωοφόρου δίσκου, σε αντίθεση με τα τοιχωματικά κύτταρα δεν εκφράζουν υποδοχείς LH, ούτε συνθέτουν προγεστερόνη. Τα κύτταρα αυτά αναπτύσσουν χασματικές συνδέσεις μεταξύ τους και με το ωοκύτταρο. Κατά την ωορρηξία ο δίσκος αυτός που συνοδεύει το ωοκύτταρο φαίνεται να προσφέρει την ιδανική επιφάνεια και σχήμα ώστε να εισχωρήσει στον κώδωνα της σάλπιγγας, ο οποίος το προσλαμβάνει ενεργητικά με κινήσεις των κροσσών.

Η ωορρηξία αυτή καθαυτή διαρκεί λίγα μόνο λεπτά, όπως έχει αποδειχθεί από υπερηχογραφική παρακολούθηση (Knobil, 1994). Ο ακριβής μηχανισμός της ρήξης του τοιχώματος του ωοθυλακίου δεν είναι γνωστός, δεν οφείλεται ωστόσο σε αύξηση της ενδοθυλακικής πίεσης (Espey, 1974). Πρωτεολυτικά ένζυμα στο ωοθυλάκιο όπως η πλασμίνη και η κολλαγενάση είναι υπεύθυνα για την λέπτυνση του ωοθυλακικού τοιχώματος (Beers, 1975). Το προωρρηκτικό κύμα γοναδοτροπινών διεγείρει εξάλλου την έκφραση του ενεργοποιητή ιστικού πλασμινογόνου από τα κοκκιώδη και τα κύτταρα της θήκης και αναστέλλει την έκφραση του αναστολέα του ιστικού πλασμινογόνου, καταλήγοντας σε μια γενικότερη αύξηση της δραστηριότητας του πλασμινογόνου (Piquette, 1993). Από το κύμα των γοναδοτροπινών διεγείρεται και η παραγωγή προσταγλανδινών στο ωοθυλακικό υγρό, που ενεργοποιούν το πιθανότερο τις λείες μυϊκές ίνες της ωοθήκης, συνεισφέροντας με τον τρόπο αυτό στην ωορρηξία (Lumsden 1986, Yoshimura 1987).

2.4.3 ΩΧΡΙΝΙΚΗ ΦΑΣΗ

Με το πέρας της ωορρηξίας τα εναπομείναντα κύτταρα του ωοθυλακίου, τόσο τα κοκκιώδη όσο και τα κύτταρα της θήκης «ωχρινοποιούνται» και μετατρέπουν το ερρηγμένο ωοθυλάκιο σε ωχρο σωματίο (Corner, 1956). Για τη διαδικασία αυτή απαιτείται διέγερση από την LH, με αποτέλεσμα μορφολογικές και λειτουργικές αλλαγές στο νέο μηχανισμό.

Κατα τη διάρκεια του σχηματισμού του ωχρού σωματίου, η βασική μεμβράνη που διαχωρίζει τα κοκκιώδη από τα κύτταρα της θήκης εκφυλίζεται και επιτρέπει την αγγείωση των μέχρι τώρα ανάγγειων κοκκιωδών κυττάρων. Η τριχοειδική ανάπτυξη ξεκινά δύο ημέρες μετά την ωορρηξία και καταλήγει στο κέντρο του ωχρού σωματίου την τέταρτη ημέρα. Η αυξημένη αυτή αιμάτωση, σκοπό έχει την έκθεση των ωχρινικών κυττάρων στα κυκλοφορούντα επίπεδα της λιποπρωτεΐνης LDL (low-density lipoprotein) που χρησιμοποιούνται ως πρόδρομα μόρια για τη σύνθεση στεροειδών. Μια πιθανή επιπλοκή αυτής διαδικασίας είναι η αιμορραγική κύστη ωχρού ή αλλιώς το ωχραιμάτωμα που συχνά παρουσιάζεται ως επείγον γυναικολογικό συμβάν.

Η επαρκής στεροειδογένεση από το ωχρο σωματίο εξαρτάται από τα επίπεδα LH, τον αριθμό των υποδοχέων LH στα ωχρινικά κύτταρα καθώς και τον πληθυσμό των ωχρινικών κυττάρων. Η έκφραση των υποδοχέων LH στα κοκκιώδη κύτταρα διεγείρεται κατά την ωοθυλακική φάση. Επιλέον τα χαμηλότερα επίπεδα LH συσχετίζονται με μικρότερης διάρκειας ωχρινική φάση. Συνεπώς η δράση των γοναδοτροπινών κατά την πρώτη φάση του κύκλου και ιδίως τα επίπεδα αυτών, έχουν αμεσο αντίκτυπο στην ωχρινική φάση. Μια μείωση της έκκρισης των LH ή FSH σχετίζεται με πτωχή ωχρινική λειτουργία. Εάν για παράδειγμα τα επίπεδα της FSH είναι χαμηλά, μειωμένος θα είναι και ο συνολικός αριθμός των κοκκιωδών κυττάρων. Ακόμη τα ωχρινικά κύτταρα στους ανεπαρκείς αυτούς κύκλους θα έχουν λιγότερους υποδοχείς LH (των οποίων η παραγωγή διεγείρεται από την FSH) και θα ανταποκρίνονται λιγότερο στη διέγερση της LH.

Η ωχρινική φάση θεωρείται ως η κατ' εξοχήν «προγεστερονική» φάση σε αντίθεση με την «οιστρογονική» ωοθυλακική φάση. Το ωχρο σωματίο μετατρέπεται σε έναν από τους πιο δραστήριους στεροειδοπαραγωγούς

ιστούς του σώματος, με αυξημένη αγγείωση, κυτταρική υπερτροφία αλλά και αύξηση των ενδοκυττάρων οργανιδίων. Τα μέγιστα επίπεδα παραγωγής προγεστερόνης αγγίζουν τα 40mg την ημέρα και παρατηρούνται κατά τη μεσότητα της ωχρινικής φάσης. Η ωορρηξία θεωρείται σχεδόν βέβαιη εφόσον τα επίπεδα της προγεστερόνης ξεπερνούν τα 3ng/mL την 21^η ημέρα του κύκλου.

Παρά την αναμφίβολη επικράτηση της προγεστερόνης, μικρά επίπεδα οιστρογόνων παράγονται επίσης κατά την ωχρινική φάση. Τα επίπεδα της οιστραδιόλης μειώνονται δραματικά μετά το κύμα της LH και αυτή η πτώση ίσως εξηγεί και την μεσοκυκλική σταγονοειδή αιμόρροια που παρουσιάζουν κάποιες γυναίκες. Η πτώση αυτή οφείλεται μάλλον στην αναστολή που παρουσιάζουν τα κοκκιώδη κύτταρα στα αυξανόμενα επίπεδα της προγεστερόνης (Lemarchand - Beraud, 1982). Αμέσως μετά τα επίπεδα οιστραδιόλης αυξάνονται σταθερά φτάνοντας σε ένα μέγιστο κατά τη μέση ωχρινική φάση.

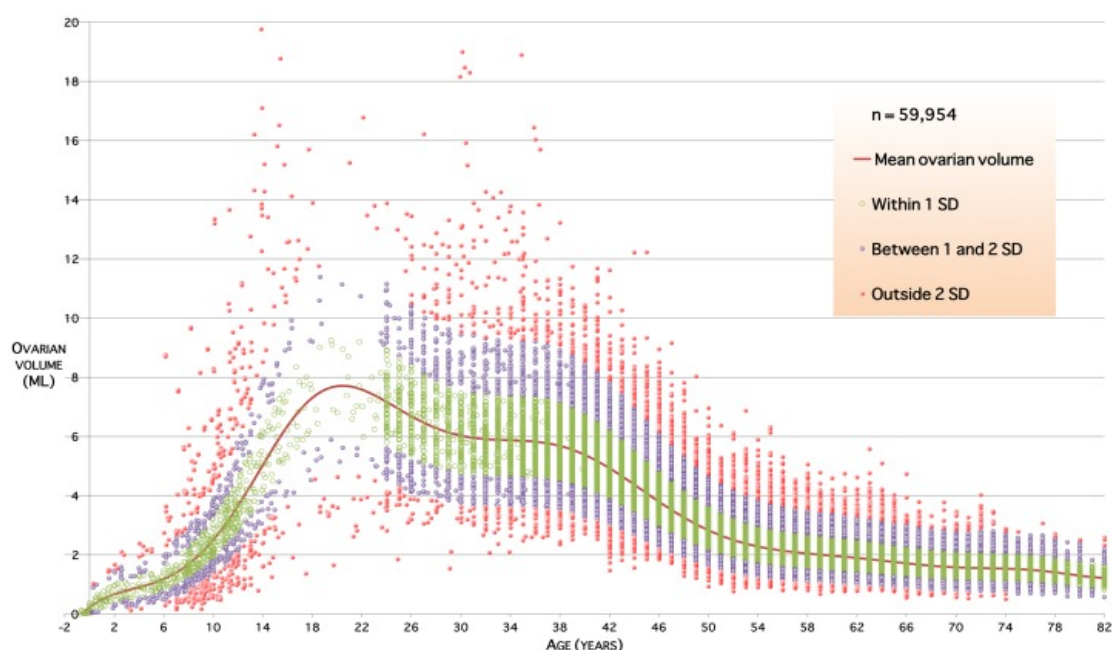
Το ωχρό σωματίο παράγει επίσης μεγάλες ποσότητες ανασταλίνης-A συγχρόνως με μια μείωση στα επίπεδα της FSH. Με την πτώση των επιπέδων της ανασταλίνης-A κατά το πέρας της ωχρινικής φάσης, τα επίπεδα της FSH αυξάνουν και πάλι και μία νέα ομάδα ωοθυλακίων επιστρατεύεται για τον επόμενο κύκλο.

Εφόσον δε συμβεί γονιμοποίηση, το ωχρό σωματίο εκφυλίζεται μέσω μιας διαδικασίας που δεν είναι ακριβώς γνωστή, φαίνεται ωστόσο να υπόκειται σε συγκεκριμένους μηχανισμούς ρύθμισης όπως αποδεικνύεται από το γεγονός ότι η διάρκεια της ωχρινικής φάσης διαφέρει ελαχίστα από γυναίκα σε γυναίκα. Η αιματική παροχή στο ωχρό σωματίο περιορίζεται, η έκκριση προγεστερόνης και οιστρογόνων μειώνεται ραγδαία και τα ωχρινικά κύτταρα υφίστανται ίνωση. Το ωχρό σωματίο μετατρέπεται στη δομή που πλέον ονομάζεται λευκό σωματίο (**corpus albicans**).

Εάν συμβεί η γονιμοποίηση, η χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG) που παράγει η τροφοβλάστη «διασώζει» το ωχρό σωματίο από την ατρησία δεσμεύοντας τους υποδοχείς της LH στα ωχρινικά κύτταρα. Η διέγερση του ωχρού σωματίου από την hCG για την παραγωγή στεροειδών προάγει τη σταθερότητα του ενδομητρίου μέχρι την ανάληψη του ρόλου αυτού από τον πλακούντα, αργά κατά το πρώτο τρίμηνο.

2.5 ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ ΩΟΘΗΚΩΝ ΑΝΑ ΗΛΙΚΙΑ

Σύμφωνα με την μελέτη των Kelsey et al (2013), ο μέσος όγκος των ωοθηκών ξεκινά από 0,7ml (95% CI 0,4-1,1ml) σε ηλικία 2 ετών, φτάνει στον μέγιστο όγκο των 7,7ml (95% CI 6,5-9,2ml) στην ηλικία των 20 ετών και από το σημείο αυτό ξεκινά η προοδευτική ελάττωση αυτού. Στην εμμηνόπαυση ο όγκος των ωοθηκών κυμαίνεται στα 2,8ml (95% CI 2,7-2,9 ml) και στα χρόνια που ακολουθούν μειώνεται περαιτέρω.



Εικόνα 5. Ο ωοθηκικός όγκος κατά τη διάρκεια ζωής της γυναίκας, *Kelsey et al (2013)*

2.5.1 ΟΙ ΩΟΘΗΚΕΣ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΕΦΗΒΕΙΑ

Η ωοθήκη στο νεογνό είναι μια καστανόφαιη, επιμήκης, και επίπεδη δομή, η οποία βρίσκεται επί τα εκτός και άνω της ελάσσονος πυέλου. Ενίοτε έχει λοβώδη όψη και ακανόνιστο σχήμα. Οι διαστάσεις της είναι περίπου 1.3×0.5×0.3 cm και ζυγίζει έως και 0.3 g. Κατά τη διάρκεια της βρεφικής και παιδικής ηλικίας η ωοθήκη αυξάνει σε μέγεθος, το βάρος της πολλαπλασιάζεται κατά 30 φορές και το σχήμα της μεταβάλλεται, οπότε κατά την έναρξη της εφηβείας έχει το μέγεθος, το βάρος και το σχήμα της ωοθήκης

της ενηλίκου και εντοπίζεται μέσα στην ελάσσονα πύελο. Η επισκόπηση της εξωτερικής επιφάνειας, αλλά και του εσωτερικού της ωοθήκης, κατά τους πρώτους μήνες της ζωής και κατά την εφηβεία, είναι δυνατό να αποκαλύψει προέχουσες ωοθυλακικές κύστες, παρόμοιες με εκείνες που παρατηρούνται στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών.

2.5.2 ΟΙ ΩΟΘΗΚΕΣ ΤΗΣ ΕΝΗΛΙΚΟΥ

Οι ωοθήκες της ενηλίκου έχουν σχήμα ωοειδές, διαστάσεις μεταξύ 3-5 cm x 1.5-3 cm x 0.6-1.5 cm, και βάρος 5-8 g. Πάντως, το μέγεθος και το βάρος τους ποικίλουν σημαντικά, ανάλογα με τον αριθμό των ωοθυλακίων, που περιέχουν και το στάδιο ωρίμανσης των ωοθυλακίων. Η εξωτερική επιφάνεια των ωοθηκών έχει ερυθρόλευκη χροιά και, ενώ κατά την πρώιμη αναπαραγωγική ηλικία έχει λεία όψη, με την πάροδο του χρόνου εμφανίζει αυξανόμενο αριθμό ουλών. Ενδέχεται, δε, στην εξωτερική επιφάνεια των ωοθηκών να είναι μερικώς ορατά κυστικά θυλάκια γεμάτα υγρό και με λεπτό τοίχωμα, καθώς και ωχρά σωματίδια με έντονο κίτρινο χρώμα. Στην επιφάνεια διατομής της ωοθήκης, διακρίνονται τρεις ασαφείς ζώνες: εξωτερικά η φλοιώδης μοίρα, εσωτερικά η μυελώδης μοίρα και η πύλη. Οι ωοθυλακικές δομές (κυστικά θυλάκια, ωχρά σωματίδια, λευκά σωματίδια) είναι ορατές στη φλοιώδη και στη μυελώδη μοίρα.

2.5.3 ΟΙ ΩΟΘΗΚΕΣ ΣΤΗΝ ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ

Μετά την εμμηνόπαυση, οι ωοθήκες τυπικά συρρικνώνονται σε μέγεθος, φτάνοντας στο 1/2 έως 1/3 του μεγέθους που έχουν κατά την αναπαραγωγική ηλικία. Το μέγεθος των ωοθηκών μετά την εμμηνόπαυση ποικίλλει ανάλογα με τον αριθμό των στρωματικών κυττάρων και των μη απορροφημένων λευκών σωματίων που περιέχουν. Οι περισσότερες ωοθήκες των γυναικών μετά την εμμηνόπαυση έχουν ρικνή εξωτερική επιφάνεια με ελικοειδή όψη, παρ' ότι κάποιες είναι πιο λείες και ομοιόμορφες. Συνήθως, έχουν σκληρή σύσταση και η επιφάνεια διατομής τους εμφανίζει συμπαγή υφή και φαιή χροιά, αν και ενδέχεται να παρατηρηθούν στο φλοιό κύστεις διαμέτρου λίγων χιλιοστών (έγκλειστες κύστεις). Στη μυελώδη μοίρα, παρατηρούνται μικρές λευκές ουλές

(λευκά σωμάτια). Τέλος, στη μυελώδη μοίρα και στην πύλη της ωοθήκης παρατηρούνται αιμοφόρα αγγεία με αυξημένο πάχος τοιχώματος. Η δομή της ανθρώπινης ωοθήκης μεταβάλλεται με την ηλικία. Επίσης, ενώ κατά την αναπαραγωγική ηλικία, η ωοθήκη διαιρείται σαφώς σε φλοιό αποτελούμενο από ωοθυλάκια σε διαφορετικά στάδια ανάπτυξης και μυελό αποτελούμενο από χαλαρό συνδετικό ιστό με ελαστικές ίνες, αγγεία, λεμφαγγεία και νεύρα, κατά την εμμηνόπαυση η μετάπτωση της φλοιώδους στη μυελώδη μοίρα δεν είναι σαφής. Η ωοθήκη δεν έχει πλέον ωοθυλάκια και το στρώμα αποτελείται κυρίως από ινώδη συνδετικό ιστό, λευκά σωμάτια, αγγεία, λεμφαγγεία και νεύρα. Τα λευκά σωμάτια αποτελούνται από κολλαγόνες ίνες και κύτταρα συνδετικού ιστού. Ανάμεσά τους βρίσκονται ινοβλάστες, μυοϊνοβλάστες και μακροφάγα.

Το χαρακτηριστικό στοιχείο της μετεμμηνοπαυσιακής ωοθήκης είναι η απουσία των αρχέγονων ωοθυλακίων και συνεπώς η απουσία των ωριμαζόντων ωοθυλακίων, των ωχρών σωματίων και των άτρητων ωοθυλακίων. Περιστασιακά, μπορεί να υπάρχουν αρχέγονα ωοθυλάκια για κάποια χρόνια μετά από την έναρξη της εμμηνόπαυσης, γεγονός που ευθύνεται για τη σποραδική ωορρηξία και το σχηματισμό θυλακιωδών κύστεων, που συνοδεύεται από μετεμμηνοπαυσιακή αιμορραγία.

Παρόλο που το ωοθηκικό στρώμα συνήθως αυξάνει σε όγκο από την τέταρτη ως την έβδομη δεκαετία, το ωοθηκικό στρώμα στη μετεμμηνοπαυσιακή γυναίκα έχει ένα μεγάλο φάσμα εμφανίσεων. Στο ένα άκρο υπάρχει ατροφία του στρώματος η οποία εκδηλώνεται με ένα λεπτό φλοιό και μικρά ποσοστά μυελώδους στρώματος. Σε αυτές τις περιπτώσεις τα κύτταρα του στρώματος γίνονται λιγότερο κυτταρικά εξαιτίας της αύξησης του διάμεσου κολλαγόνου. Τα κύτταρα του στρώματος έχουν μικρότερο, πιο σκουρόχρωμο και λιγότερο εμφανή πυρήνα. Στο άλλο άκρο υπάρχει αξιοσημείωτη υπερπλασία του στρώματος.

2.6 ΑΙΤΙΑ ΜΕΓΑΛΟΥ ΜΕΓΕΘΟΥΣ ΩΟΘΗΚΩΝ ΣΕ ΥΓΙΕΙΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ

2.6.1 ΩΟΘΗΚΗ ΚΑΙ ΑΥΞΗΤΙΚΗ ΟΡΜΟΝΗ

Η περίοδος της ζωής που πρακτικά ονομάζουμε παιδική ηλικία μπορεί να χωριστεί σε τρεις μεγάλες φάσεις: τη νηπιακή ηλικία, την παιδική ηλικία και την εφηβεία (Tse, 1989). Οι τρεις αυτές φάσεις φαίνεται να συντονίζονται από διαφορετικούς βιολογικούς μηχανισμούς.

Έτσι, η νηπιακή ηλικία εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από διατροφικούς παράγοντες, ενώ κατά την παιδική ηλικία σημαντικό ρόλο παίζει η αυξητική ορμόνη (GH). Η εφηβεία χαρακτηρίζεται από τη συνέργεια της GH και των στεροειδών του φύλου. Η μελέτη των Kelsey et al. (2013), πρότεινε πως για τη μικρή αύξηση στην παιδική ηλικία και ακολούθως την μεγάλη αύξηση κατά την εφηβεία στον ωοθηκικό όγκο, σημαντικό ρόλο παίζει η GH σε συνδυασμό με τα στεροειδή του φύλου και πολύ πιθανά η επίδραση αυτή να μην περιορίζεται μόνο στον όγκο αλλά και στην λειτουργία των ωοθηκών. Σε αντίστοιχα αποτελέσματα κατέληγε και η μελέτη των Bridges et al. (1993), η οποία αφορούσε σε κορίτσια με διαταραχές ανάπτυξης όπως ανεπάρκεια GH, σκελετικές δυσπλασίες και υψηλό ανάστημα. Ο ωοθηκικός όγκος ήταν σημαντικά μικρότερος στα κορίτσια με ανεπάρκεια GH που δεν λάμβαναν αγωγή υποκατάστασης συγκριτικά με τα κορίτσια που λάμβαναν αγωγή υποκατάστασης, τα κορίτσια με σκελετική δυσπλασία και αγωγή υποκατάστασης καθώς και τα κορίτσια με υψηλό ανάστημα. Επιπλέον προέκυψε ότι τα κορίτσια με υψηλό ανάστημα είχαν σημαντικά μεγαλύτερες ωοθήκες σε σχέση με τα υπόλοιπα κορίτσια της μελέτης. Οι Bridges et al. (1993), κατέληξαν ότι οι περίοδοι της ανάπτυξης των ωοθηκών είναι δύο. Η πρώτη περί τα 8 έτη που συμπίπτει με την αύξηση της έκκρισης ανδρογόνων από τα επινεφρίδια στη φάση της αδρεναρχής και οφείλεται στην επίδραση των ανδρογόνων επί των ωοθηκών. Η δεύτερη παρουσιάζεται αμέσως πριν και κατά τη διάρκεια της εφηβείας με περισσότερους παράγοντες να λαμβάνουν μέρος, όπως οι γοναδοτροπίνες, η GH, ο IGF-I, τα οιστρογόνα και η ινσουλίνη. Η χορήγηση GH οδηγεί πιθανώς σε μεγαλύτερο ωοθηκικό όγκο αλλά όχι και σε πρόωμη ήβη (Darendeliev, 1990) και στο μηχανισμό φαίνεται να

μεσολαβεί και ο IGF-I (Fowler, 1991). Στα ίδια συμπεράσματα καταλήγουν και οι Tinggaard et al. (2014) στη μελέτη τους για χορήγηση GH σε κορίτσια που γεννήθηκαν SGA (small for gestational age). Η χορήγηση εξωγενούς GH σε SGA κορίτσια πριν την ήβη οδήγησε σε σημαντική αύξηση της μήτρας και των ωοθηκών, παράλληλα με αύξηση του αριθμού των ωοθυλακίων που ανιχνεύονται υπερηχογραφικά. Λαμβάνοντας υπόψιν ότι τα κορίτσια αυτά παρουσιάζουν σημαντικά μικρότερους όγκους στα έσω γεννητικά όργανα, η αγωγή με GH οδηγεί σε ομαλοποίηση προς το φυσιολογικό, των διαστάσεων των έσω γεννητικών κυττάρων. Στη μελέτη αυτή ωστόσο, δύο από τα 18 κορίτσια εμφάνισαν πρόωμη ήβη.

2.6.2 ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ

Το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) αποτελεί μία από τις συχνότερες ενδοκρινοπάθειες, απαντάται δε σε ποσοστό 5 με 10% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας (Kuzbari, 2012). Η διάγνωση του συνδρόμου (Rotterdam ESHRE / ASRM - Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2003) βασίζεται σε τρία κριτήρια:

- την υπερανδρογοναιμία -είτε αυτή εμφανίζεται με κλινικά χαρακτηριστικά είτε με βιοχημικούς δείκτες-,
- την oligo- ή ανωοθυλακιόρρηξία και
- την υπερηχογραφική απεικόνιση πολυκυστικών ωοθηκών (αφού αποκλειστούν άλλα αίτια όπως συγγενής υπερπλασία επινεφριδίων, ανδρογονοεκκριτικοί όγκοι, σύνδρομο Cushing, θυρεοειδοπάθεια και υπερπρολακτιναιμία).

Η oligo- ή ανωοθυλακιόρρηξία ορίζεται ως εμμηνορρυσιακός κύκλος μεγαλύτερος των 35 ημερών. Η κλινική υπερανδρογοναιμία εκφράζεται ως υπερτρίχωση και μάλιστα με σκορ στην κλίμακα Ferriman-Gallwey >6 (Kim, 2011). Η υπερανδρογοναιμία επί της βάσης βιοχημικών δεικτών εκφράζεται από αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων ορού τουτέστιν total testosterone >0,68ng/ml και free testosterone >1,72pg/ml (Chae, 2008). Τέλος, η υπερηχογραφική εκτίμηση των πολυκυστικών ωοθηκών ορίζεται είτε ως η παρουσία 12 τουλάχιστον ωοθυλακίων διαμέτρου 2-9 mm σε κάθε ωοθήκη, είτε ως ωοθηκικός όγκος >10cm³. Για να τεθεί η διάγνωση απαιτούνται δύο

από τα τρία αυτά κριτήρια σύμφωνα με Rotterdam 2003. Επιπλέον, τα άτομα που παρουσιάζουν το σύνδρομο, εμφανίζουν επιπλοκές από την χρόνια ωοθυλακιορρηκτική δυσλειτουργία καθώς και μεταβολικές διαταραχές όπως η δυσλιπιδαιμία, η μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (Carmina, 1999).

Ένα ακόμη ιδιαίτερο χαρακτηριστικό του PCOS, εκτός από την υπερανδρογοναιμία είναι και η ετερότυπη έκκριση γοναδοτροπινών από την υπόφυση, με έντονη αύξηση των επιπέδων LH και συνακόλουθα του κλάσματος LH/FSH καθώς και αντιστροφή του κλάσματος οιστραδιόλης προς οιστρόνη στην περιφέρεια (Fritz, 2011). Εξάλλου, μελέτες έχουν δείξει ότι και τα επίπεδα της αντιμυλλέριου ορμόνης (AMH) είναι χρήσιμα στη διάγνωση και την εκτίμηση του συνδρόμου (Lee, 2009).

Το σύνδρομο συσχετίζεται με κοινές μεταβολικές ανωμαλίες όπως η παχυσαρκία κεντρικού τύπου, η δυσλιπιδαιμία και η μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη, με κοινό παρονομαστή την αντίσταση στην ινσουλίνη. Η αντίσταση στην ινσουλίνη θεωρείται ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία του συνδρόμου PCOS (Ehrmann, 2005) σχετιζόμενος όχι μόνο με τις κοινές μεταβολικές ανωμαλίες που προαναφέρθηκαν αλλά και την υπερανδρογοναιμία. Επιλέον η εκδήλωση της αντίστασης στην ινσουλίνη είναι χαρακτηριστική σε γυναίκες με PCOS και παχυσαρκία, ενώ η επίπτωση σε γυναίκες με PCOS μη παχύσαρκες σε σχέση με γυναίκες του γενικού πληθυσμού είναι σαφώς μεγαλύτερη. Για τη μέτρηση του βαθμού αντίστασης στην ινσουλίνη, εκτιμώνται τα επίπεδα σακχάρου νηστείας, ινσουλίνης νηστείας, οι καμπύλες σακχάρου μετά λήψης γλυκόζης από του στόματος καθώς και εξειδικευμένα μοντέλα όπως το HOMA-IR (homeostatic model assessment of insulin resistance) και το QUICKI (quantitative insulin sensitivity check index).

Σε μια μελέτη του 2016 από την Κορέα (Park, 2016) με αντικείμενο τον συσχετισμό μεταξύ των γοναδοτροπινών του ορού και παραμέτρων που σχετίζονται με αντίσταση στην ινσουλίνη προέκυψε ένας ενδιαφέρων συσχετισμός που αφορούσε το λόγο μέσης προς περιφέρεια (WHR – waist to hip ratio). Η έρευνα είχε χωρίσει το δείγμα των γυναικών σε τρεις ομάδες ανάλογα με το λόγο LH/FSH ($A < 1$, $1 > B < 2$, $\Gamma > 2$). Όσο μεγαλύτερος ήταν ο λόγος LH/FSH, τόσο μεγαλύτερος ήταν και ο όγκος των ωοθηκών καθώς και

το WHR. Εξάλλου το WHR αποτελεί γνωστό κλινικό παράγοντα που σχετίζεται με την υπερινσουλιναίμια και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Στο ίδιο αποτέλεσμα κατέληξαν και Sikka et al (2007), με τον ωοθηκικό όγκο να σχετίζεται θετικά με τον λόγο LH/FSH καθώς και το WHR .

Μια ακόμη μελέτη των Reid et al (2017), επιχείρησε τη συσχέτιση του όγκου των ωοθηκών με την αντίσταση στην ινσουλίνη σε γυναίκες με PCOS. Την ομάδα ενδιέφερε κυρίως εάν οι γυναίκες με PCOS και αυξημένο ωοθηκικό όγκο ($>10\text{cm}^3$), ή αυξημένο αριθμό ωοθυλακίων (FN) είχαν αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν κάποια από τις μεταβολικές επιπλοκές του συνδρόμου. Και κυρίως εάν το γυναικολογικό υπερηχογράφημα έχει θέση στην αναγνώριση του κινδύνου αυτού. Προέκυψε λοιπόν ότι ο αυξημένος αριθμός ωοθυλακίων (FN) δεν σχετίζεται με διαταραγμένες μεταβολικές παραμέτρους, παρόλο που αφορά την πλειονότητα των γυναικών με PCOS. Αντιθέτως, οι γυναίκες με αυξημένο ωοθηκικό όγκο έχουν διπλάσιο κίνδυνο να αναπτύξουν αντίσταση στην ινσουλίνη ή κάποια άλλη μεταβολική διαταραχή. Η συστηματική υπερινσουλιναίμια λόγω της περιφερικής αντίστασης στην ινσουλίνη, οδηγεί σε μιτωτική διέγερση τα κύτταρα της θήκης με αποτέλεσμα την αύξηση του όγκου των κυττάρων θήκης και την υπερπαραγωγή ανδρογόνων (Duleba 1998, Will 2012, Tosi 2012). Επιπλέον, η ινσουλίνη φαίνεται να μειώνει τα κυκλοφορούντα επίπεδα της SHBG (sex hormone binding globuline) με αποτέλεσμα την αύξηση των ανδρογόνων και κλινικά σημεία υπερανδρογοναιμίας, η οποία με τη σειρά της εντείνει την περιφερική αντίσταση στην ινσουλίνη (Diamanti-Kandarakis, 2012). Η αύξηση αυτή στα κύτταρα της θήκης οδηγεί σε αύξηση του όγκου στρώματος μέσα στην ωοθήκη. Παλαιότερες μελέτες σε γυναίκες με ωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους που πληρούσαν τα κριτήρια για μορφολογία πολυκυστικών ωοθηκών (PCOM – polycystic ovarian morphology), υπαινίσσεται ότι οι γυναίκες αυτές είχαν αυξημένο κίνδυνο για υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας και πιθανόν αντίσταση στην ινσουλίνη (Adams, 2004), ωστόσο η πλειοψηφία των δεδομένων δεν ανέδειξε αυξημένο κίνδυνο μεταβολικών διαταραχών για γυναίκες με φυσιολογικούς κύκλους που πληρούν μόνο τα κριτήρια ωοθηκικού όγκου, ή αριθμού ωοθυλακίων για πολυκυστικές ωοθήκες (Michelmore 1999, Carmina 1997, Chang 2000). Είναι πιθανό οι ωοθήκες γυναικών PCOM που πληρούν τα κριτήρια του συνδρόμου να είναι

μεγαλύτερου μεγέθους λόγω αυξημένης ωοθυλακικής μάζας περισσότερο, παρά αυξημένων κυττάρων θήκης-μάζας στρώματος. Για το λόγο αυτό τα μέχρι τώρα δεδομένα δεν συστήνουν μεταβολικό έλεγχο ρουτίνας για γυναίκες με ωορρηξία και εικόνα πολυκυστικών ωοθηκών, πέραν του καθιερωμένου ελέγχου λόγω ηλικίας ή άλλων παραγόντων κινδύνου.

2.6.3 ΩΟΘΗΚΗ ΚΑΙ ΣΔ Ι

Αρκετές μελέτες υποστηρίζουν μεγαλύτερου βαθμού ανάπτυξη των ωοθυλακίων σε γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 σε σύγκριση με μάρτυρες. Οι Codner et al (2005) μελέτησαν ένα δείγμα 56 κοριτσιών από τη Χιλή με ΣΔ τύπου 1, το οποίο συνέκριναν με δείγμα υγιών κοριτσιών στο ίδιο στάδιο ήβης, ως προς τη μορφολογία και λειτουργικότητα των ωοθηκών. Ο ωοθηκικός όγκος ήταν σταθερά μεγαλύτερος στα κορίτσια με ΣΔ τύπου 1 σε όλα τα στάδια κατά Tanner, συγκριτικά με την ομάδα μαρτύρων (Codner, 2005). Η ίδια ομάδα στη συνέχεια επανέλαβε μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων σχετικά με την ωοθηκική μορφολογία γυναικών ηλικίας 15-40 ετών με ΣΔ τύπου 1 (Codner, 2006). Και πάλι ο όγκος των ωοθηκών στις γυναίκες που έπασχαν από διαβήτη ήταν σημαντικά μεγαλύτερος περί τα 9,3ml vs 7,1 ml των μαρτύρων. Επιπλέον, παρατήρησαν ότι αρκετές γυναίκες παρουσίαζαν και αυξημένο αριθμό ωοθυλακίων (AFC-antral follicle count) >12, 36% vs 11%, παρουσιάζοντας ένα συσχετισμό μεταξύ της εντατικής θεραπείας με ινσουλίνη και της παρουσίας ωοθηκών πολυκυστικής μορφολογίας. Στα ίδια αποτελέσματα κατέληξαν και οι Miyoshi et al (2013), που παρουσίασαν μια επίπτωση 52% πολυκυστικής ωοθηκικής μορφολογίας (>10 AFC) σε ένα δείγμα 21 γυναικών με ΣΔ τύπου 1 (Miyoshi, 2013).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΚΛΙΜΑΚΤΗΡΙΟΣ ΚΑΙ ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ

Καθώς το προσδόκιμο επιβίωσης αυξάνεται με το πέρασμα των χρόνων, άνδρες και γυναίκες προσεγγίζουν την ένατη δεκαετία ζωής αρκετά συχνά και δικαιολογημένα επιθυμούν μια ικανοποιητική φυσική και πνευματική δραστηριότητα. Αρκετές γυναίκες πρόκειται να ζήσουν σχεδόν το ένα τρίτο της ζωής τους μετεμμηνοπαυσιακά.

Εμμηνόπαυση καλείται η οριστική διακοπή της εμμήνου ρύσεως, που προκύπτει από την ένδεια οιστρογόνων και δεν σχετίζεται με κάποιου είδους παθολογική κατάσταση. Σηματοδοτεί δε το τέλος της αναπαραγωγικής ικανότητας. Ο ακριβής χρόνος της εμμηνόπαυσης (η πάροδος δηλαδή 12 μηνών από την τελευταία περίοδο) μόνο αναδρομικά μπορεί να προσδιορισθεί. Στις περισσότερες γυναίκες παρουσιάζεται μεταξύ 50 και 55 ετών με μέση ηλικία τα 51,5 έτη. Ο όρος κλιμακτήριος ή περιεμμηνόπαυση, αναφέρεται στην όψιμη αναπαραγωγική ηλικία συνήθως στα τέλη των 40 και τις αρχές των 50 ετών. Στην αγγλική ορολογία προτιμάται ο όρος μετάβαση στην εμμηνόπαυση (*menopausal transition*) (Harlow 2012, Soules 2001). Η κλιμακτήριος χαρακτηριστικά άρχεται με τη διαταραχή των εμμηνορροσιακών κύκλων και τελειώνει ένα χρόνο μετά την οριστική διακοπή της περιόδου. Ο μέσος όρος ηλικίας έναρξης της κλιμακτηρίου είναι τα 47 έτη και τυπικά διαρκεί 4 με 7 χρόνια (Burger, 2008).

3.1 ΟΡΙΣΜΟΣ – STRAW ΚΡΙΤΗΡΙΑ

Το αρχικό STRAW (Stages of Reproductive Aging Workshop) (Harlow, 2012) σύστημα κατάταξης που δημιουργήθηκε το 2001, πρότεινε μια νέα ονοματολογία και ένα σύστημα διαβάθμισης της ωρίμανσης των ωοθηκών που περιλαμβάνει εμμηνορροσιακά και ορμονικά κριτήρια. Η κατάταξη αυτή σκοπό είχε να προσφέρει αλγορίθμους για τον προσδιορισμό της γονιμότητας, την ανάγκη αντισύλληψης καθώς και τον κατά περίπτωση θεραπευτικό χειρισμό των γυναικών. Το σύστημα STRAW διαχώρισε τρεις φάσεις στη ζωή της γυναίκας: την αναπαραγωγική, την μετάβαση στην εμμηνόπαυση και την μετεμμηνοπαυσιακή φάση. Η κάθε φάση περιλαμβάνει επιμέρους στάδια. (Εικόνα 6)

Στην **αναπαραγωγική φάση** περιλαμβάνονται το **στάδιο -5** (πρώιμη, σταθερός εμμηνορυσιακός κύκλος και αυξανόμενα επίπεδα FSH), **στάδιο -4** (αιχμή, μεταβλητός εμμηνορυσιακός κύκλος και αυξανόμενη FSH), **στάδιο -3** (όψιμη, παράλειψη εμμηνορυσιακών κύκλων και συνεχόμενη αύξηση FSH).

Στην **φάση της μετάβασης στην εμμηνόπαυση** περιλαμβάνονται δύο στάδια, το **στάδιο -2** (πρώιμη) και το **στάδιο -1** (όψιμη).

Στην **μετεμμηνοπαυσιακή φάση** περιλαμβάνονται επίσης δύο στάδια, το **στάδιο +1** (πρώιμη) και το **στάδιο +2** (όψιμη).

Το STRAW σύστημα αφορούσε υγιείς γυναίκες και απέκλειε αυστηρά καπνίστριες, γυναίκες με αυξημένο BMI (μεγαλύτερο από 30kg/m²), γυναίκες υποβληθείσες σε υστερεκτομή, γυναίκες που ασκούσαν έντονα, γυναίκες με χρόνιες διαταραχές περιόδου και τέλος γυναίκες με σοβαρά προβλήματα υγείας όπως καρκίνος και AIDS.

Δέκα χρόνια μετά, το 2011 ακολούθησε ένα follow-up workshop, το STRAW+10, που επανεξέτασε τα κριτήρια βασιζόμενο σε δημογραφικά χαρακτηριστικά και αναθεώρησε αυτά που αφορούσαν την έναρξη της όψιμης αναπαραγωγικής ηλικίας και τη μετάβαση στην εμμηνόπαυση. Το **στάδιο -3** της όψιμης αναπαραγωγικής φάσης υποκατηγοριοποιήθηκε σε δύο στάδια. Το **στάδιο -3α** (περιλαμβάνει μικρές αλλαγές στον εμμηνορυσιακό κύκλο και συγκεκριμένα μικρότερης διάρκειας εμμηνορυσιακούς κύκλους) και το **στάδιο -3β** (σταθεροί εμμηνορυσιακοί κύκλοι χωρίς αλλαγές στη διάρκεια ή στα επίπεδα της FSH στην πρώιμη ωοθυλακική φάση). Στο **στάδιο -2** της πρώιμης φάσης της μετάβασης στην εμμηνόπαυση, η αυξημένη μεταβλητότητα ορίστηκε ως η διαφορά 7 και πλέον ημερών στη διάρκεια συνεχόμενων κύκλων και η εμμονή συμπτωμάτων, ορίστηκε ως η επανάληψη στη διάρκεια 10 κύκλων από τον πρώτο μεταβλητό κύκλο. Το **στάδιο -1** της όψιμης φάσης της μετάβασης στην εμμηνόπαυση χαρακτηρίστηκε από αυξημένη μεταβλητότητα στη διάρκεια των εμμηνορυσιακών κύκλων, οξείες διακυμάνσεις στα ορμονικά επίπεδα και ανωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους. Η διάρκεια του σταδίου αυτού κυμαίνεται μεταξύ 1 με 3 έτη. Το στάδιο της πρώιμης εμμηνόπαυσης χωρίστηκε σε τρεις υποκατηγορίες. Τα **σταδια +1a** και **+1b** διαρκούν έκαστο ένα έτος και τελειώνουν με τη σταθεροποίηση των επιπέδων FSH. Το **στάδιο +1c** χαρακτηρίζεται από τη σταθεροποίηση της

FSH καθώς και τα χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων και η διάρκειά του εκτιμάται μεταξύ 3 με 6 ετών.

Το σύστημα STRAW +10 μπορεί να χρησιμοποιηθεί στις περισσότερες γυναίκες ανεξαρτήτως εθνικότητας, BMI και τρόπου ζωής. Επιπλέον η ηλικία δεν χρησιμοποιείται ως κριτήριο για τα στάδια αναπαραγωγικής ηλικίας. Ωστόσο γυναίκες με ΠΩΑ (πρώιμη ωθηκική ανεπάρκεια) και PCOS (σύνδρομο πολυκυστικών ωθηκών) δεν ακολουθούν το μοντέλο. Για τις γυναίκες με χρόνια νοσήματα όπως κακοήθειες και AIDS απαιτείται περαιτέρω έρευνα.

Stage	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1 a	+1b	+1c	+2
Terminology	REPRODUCTIVE				MENOPAUSAL TRANSITION		POSTMENOPAUSE			
	Early	Peak	Late		Early	Late	Early			Late
					<i>Perimenopause</i>					
Duration	<i>variable</i>				<i>variable</i>	1-3 years	2 years (1+1)	3-6 years	<i>Remaining lifespan</i>	
PRINCIPAL CRITERIA										
Menstrual Cycle	Variable to regular	Regular	Regular	Subtle changes in Flow/Length	<i>Variable Length</i> Persistent ≥7- day difference in length of consecutive cycles	Interval of amenorrhea of ≥60 days				
SUPPORTIVE CRITERIA										
<i>Endocrine</i> FSH AMH Inhibin B			Low Low	Variable* Low Low	↑ Variable* Low Low	↑ >25 IU/L** Low Low	↑ Variable Low Low	Stabilizes Very Low Very Low		
<i>Antral Follicle Count</i>			Low	Low	Low	Low	Very Low	Very Low		
DESCRIPTIVE CHARACTERISTICS										
Symptoms						Vasomotor symptoms <i>Likely</i>	Vasomotor symptoms <i>Most Likely</i>			<i>Increasing symptoms of urogenital atrophy</i>

* Blood draw on cycle days 2-5 ↑ = elevated

**Approximate expected level based on assays using current international pituitary standard⁶⁷⁻⁶⁹

Εικόνα 6. Τα στάδια της αναπαραγωγικής ζωής της γυναίκας (STRAW+10)

3.2 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Με το πέρασμα των ετών, ο πεπερασμένος αριθμός ωοθυλακίων που διαθέτει η κάθε ωοθήκη, ελαττώνεται προοδευτικά με συνέπεια και την μείωση των οιστρογόνων και της ανασταλίνης (Bertone-Johnson, 2018). Με την άρση της αναστολής που οι ορμόνες αυτές ασκούν στην υπόφυση, ακολουθεί η αύξηση της LH και κυρίως της FSH, καθότι η LH μεταβολίζεται ταχύτερα από την κυκλοφορία. Η πτώση των οιστρογονικών επιπέδων διαταράσσει τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης, με αποτέλεσμα την διαταραχή της ομαλής ανάπτυξης του ενδομητρίου, την πρόκληση ακαθόριστων εμμηνορρυσιακών κύκλων και τέλος το πέρας αυτών.

Ωστόσο, η εμμηνόπαυση μπορεί να είναι και χειρουργικής αιτιολογίας όπως σε ολική υστερεκτομή μετά των εξαρτημάτων ή φαρμακευτικής αιτιολογίας όπως σε περιπτώσεις αντιοιστρογονικής θεραπείας σε ενδομητρίωση και καρκίνο μαστού, ή ακόμη και χημειοθεραπείας σε κακοήθειες εν γένει.

Σε πολλές γυναίκες η εμμηνόπαυση εμφανίζεται πριν από την ηλικία των 45 ετών, που θεωρείται το κατώτερο φυσιολογικό όριο και στην περίπτωση αυτή αποκαλείται **πρόωρη εμμηνόπαυση**. Σε ποσοστό περίπου 1% η εμμηνόπαυση εμφανίζεται πριν τα 40 έτη ηλικίας. Το φαινόμενο αυτό χαρακτηρίζεται ως **πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια** και εμφανίζεται συχνότερα σε γυναίκες με οικογενειακό ιστορικό πρόωρης εμμηνόπαυσης, σε γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία, χημειοθεραπεία ή γυναικολογικές επεμβάσεις. Επίσης στα αίτια της πρόωρης ωοθηκικής ανεπάρκειας συμπεριλαμβάνονται και ανωμαλίες καρυότυπου, όπως το σύνδρομο Turner, το σύνδρομο του εύθραυστου Χ, η γαλακτοζαιμία καθώς και αυτοάνοσες διαταραχές όπως η φλεγμονή των ωοθηκών οφειλόμενη σε αυτοαντισώματα.

3.3 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Ωοθήκες : Κατά την εμμηνόπαυση οι δύο δομές των ωοθηκών, ο φλοιός και ο μυελός μεταβάλλονται. Ο φλοιός γίνεται λεπτότερος, σε σημείο να μη γίνεται πλέον διακριτή η μετάπτωση μεταξύ των δύο ιστών. Επίσης ο αριθμός των ωοθυλακίων του φλοιού μειώνεται κατά πολύ και εμφανίζονται αναδιπλώσεις

του επιφανειακού μέσα στο φλοιό, σχηματίζοντας έγκλειστες κύστεις επιθηλίου (epithelial inclusion cysts). Στον μυελό παρουσιάζεται ίνωση του στρώματος και ουλές, ενώ τα αγγεία αυτού υφίστανται υαλινοποίηση και αρχιτεκτονική διαταραχή (Liu 2018, Pinkerton 2018).

Ουρογεννητικό σύστημα: Ο βλεννογόνος του κόλπου αρχίζει να ατροφεί, ως συνέπεια της οιστρογονικής ένδειας, και γίνεται λεπτότερος και πιο στεγνός. Η ελαστικότητα χάνεται και γίνεται πιο εύθρυπτος.

Οστά: Το υγιές οστό υφίσταται διαρκή αναδιαμόρφωση μέσω μίας διαδικασίας που περιλαμβάνει απορρόφηση (μέσω των οστεοκλαστών) και παραγωγή (μέσω των οστεοβλαστών). Κατά την εμμηνόπαυση η ένδεια των οιστρογόνων αυξάνει την οστεοκλαστική δράση και η ισορροπία μεταξύ των δύο δυνάμεων ανατρέπεται. Αυτό οδηγεί σε μεγαλύτερη απορρόφηση οστού και γενικευμένη οστική απώλεια (Briot, 2018).

Αρτηρίες: Τα οιστρογόνα εμφανίζουν θετική δράση στο ενδοθήλιο των αρτηριών, καθιστώντας το πιο ελαστικό. Κατά την εμμηνόπαυση, τα ελάττωμα επίπεδα οιστρογόνων προκαλούν αγγειοσυστολή στα αγγειακά τοιχώματα καθώς και επιταχυνόμενη αύξηση της LDL (low-density lipoprotein). Με τον τρόπο αυτό η εμμηνόπαυση συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων (Portela Carvalho, 2018).

3.4 ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ - ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ

Κατά τη λήψη του ιστορικού, αναφέρονται συμπτώματα που οφείλονται στην έλλειψη των οιστρογόνων με κατ' εξοχήν σύμπτωμα την απουσία εμμήνου ρύσεως, να ακολουθεί τυπικά μια περίοδο διαταραχών στους καταμήνιους κύκλους.

Αγγειοκινητικά προβλήματα: Σχεδόν το 75% των εμμηνοπαυσιακών γυναικών αναφέρουν αγγειοκινητική συμπτωματολογία όπως εξάψεις, νυχτερινές εφιδρώσεις, αίσθημα παλμών και ημικρανίες. Οι εξάψεις διαρκούν κατά μέσο όρο 3 με 4 λεπτά, σε απρόβλεπτο χρόνο. Τείνουν να επιδεινώνονται με το αλκοόλ, τα γεύματα, το συναισθηματικό στρες και τη σωματική κόπωση. Οι ημικρανίες χωρίς αύρα είναι πιο συνήθεις και ποικίλλουν σε βαρύτητα. Οι ημικρανίες με αύρα έχουν αυξημένο κίνδυνο για

αγγειακό εγκεφαλικό, ιδίως σε καπνίστριες και γυναίκες που λαμβάνουν από του στόματος αντισυλληπτικά. Και άλλοι τύποι κεφαλαλγίας όπως η αθροιστική κεφαλαγία και η κεφαλαγία τάσης επιδεινώνονται με τις αλλαγές στα ορμονικά επίπεδα.

Συμπτώματα από το ουρογεννητικό: Περί το 60% των γυναικών στην εμμηνόπαυση αναφέρουν προβλήματα από το ουρογεννητικό. Σεξουαλική δυσλειτουργία, ατροφία του κόλπου και της ουρήθρας είναι λίγα από αυτά. Η ατροφία του κόλπου οδηγεί σε ξηρότητα, κνησμό, και δυσπαρευνία. Η ατροφία της ουρήθρας οδηγεί σε ακράτεια προσπαθείας, συχνουρία, έπείξη προς ούρηση και δυσουρία (Bachmann, 2018).

Ψυχική σφαίρα: Σχεδόν το 45% των εμμηνοπαυσιακών γυναικών αναφέρουν ψυχογενή συμπτώματα. Θυμός και ευερεθιστότητα, άγχος και υπερένταση, κατάθλιψη, διαταραχές ύπνου, αδυναμία συγκέντρωσης και απώλεια αυτοεκτίμησης.

Καρδιαγγειακή νόσος: Κατά την εμμηνόπαυση, η πτώση των οιστρογονικών επιπέδων οδηγεί σε αγγειοσυστολή και αλλαγή του λιπιδαιμικού προφίλ των γυναικών (Zacarias-Flores, 2018). Ως αποτέλεσμα αυτού, οι εμμηνοπαυσιακές γυναίκες βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο, όπως η στεφανιαία νόσος και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Για την ακρίβεια η επίπτωση στεφανιαίας νόσου για μια γυναίκα στην εμμηνόπαυση είναι 2 με 3 φορές υψηλότερη από αυτή μιας γυναίκας στην ίδια ηλικία που δεν βρίσκεται στην εμμηνόπαυση. Οι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου βελτιώνονται σημαντικά με την έναρξη ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης μέσα σε διάστημα 10 ετών από την τελευταία περίοδο, σε ασθενείς νεότερες των 60 ετών, μη καπνίστριες και ιδανικά με LDL<130. Για το λόγο αυτό συστήνεται στις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες να διατηρούν ένα υγιές διαιτολόγιο και να ασκούνται συστηματικά, ώστε να αντιρροπήσουν ορισμένους από τους παράγοντες κινδύνου.

Οστεοπόρωση: Περισσότερες από 250.000 γυναίκες υποφέρουν από οστεοπόρωση. Η χαρακτηριστική οστική απώλεια, ή η μειωμένη οστική πυκνότητα οφείλονται στα μειωμένα επίπεδα οιστρογόνων. Στην ηλικία των 40 ετών ξεκινά η οστική απώλεια στις γυναίκες σε ρυθμό 0,3% με 0,5% τον χρόνο. Κατά τη διάρκεια της εμμηνόπαυσης οι γυναίκες εμφανίζουν έναν ρυθμό οστικής απώλειας 3% με 5% τον χρόνο για 5 με 7 έτη. Μελέτες έχουν

αποδεικνύει ότι η ορμονική θεραπεία προστατεύει σημαντικά από την οστική απώλεια και μειώνει τον κίνδυνο οστεοπορωτικών καταγμάτων. Η μακροχρόνια ορμονική θεραπεία ωστόσο δεν είναι άμοιρη κινδύνων, καθώς συσχετίζεται με καρκίνο ενδομητρίου και μαστού, εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση και πνευμονική εμβολή. Για το λόγο αυτό συστήνονται και άλλες μέθοδοι όπως διακοπή του καπνίσματος, η σωματική άσκηση, η υποκατάσταση ασβεστίου και μη-ορμονικές αγωγές όπως τα διφωσφονικά και η δενοσουμάμπη (Nik Mohd Hatta, 2018).

Αύξηση βάρους και κατανομή του λίπους: Οι γυναίκες στη εμμηνόπαυση παραπονούνται συχνά για αύξηση του σωματικού βάρους. Παράλληλα με την αύξηση της ηλικίας, ο μεταβολισμός επιβραδύνεται και οι θερμιδικές ανάγκες μειώνονται. Εφόσον δεν αλλάξουν οι διατροφικές συνήθειες και ο βαθμός σωματικής άσκησης, η αύξηση του σωματικού βάρους είναι αναπόφευκτη (Matthews, 2001). Συγκεκριμένα το 1997 στην μελέτη PEPI (Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions), οι Espeland et al (1997), μελέτησαν το βάρος και την κατανομή λίπους 875 γυναικών σε συσχέτιση με τον τρόπο ζωής, κλινικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά. Παρατηρήθηκε ότι οι γυναίκες ηλικίας 45-54 ετών εμφάνιζαν μεγαλύτερη αύξηση του σωματικού βάρους και της περιφέρειας σε σχέση με τις γυναίκες ηλικίας 55-65 ετών. Επίσης παρατήρησαν ότι η αύξηση βάρους συσχετιζόταν με την φυσική δραστηριότητα, την σωματική άσκηση και τον ελεύθερο χρόνο. Οι γυναίκες που ανέφεραν μεγαλύτερη σωματική δραστηριότητα προσλάμβαναν λιγότερο βάρος από τις λιγότερο δραστήριες γυναίκες (Espeland, 1997).

Το επιπλέον σωματικό βάρος κατά την περίοδο αυτή παρουσιάζει συγκεκριμένα χαρακτηριστικά. Ανακατανομή σωματικού λίπους, εναπόθεση αυτού κυρίως στην περιοχή της κοιλιάς και αύξηση του σπλαγχνικού λίπους (Kim, 2014). Το γεγονός αυτό οδηγεί σε αύξηση του κινδύνου για αντίσταση στην ινσουλίνη και ακολούθως σακχαρώδη διαβήτη και καρδιαγγειακά συμβάματα (Dallman 2004, Wing 1991). Οι σχετικές μεταβολές των καρδιομεταβολικών κινδύνων, οφείλονται στις μειώσεις της κατανάλωσης ενέργειας και της οξειδωσης του λίπους λόγω ορμονικών αλλαγών (Jull, 2014). Επιπλέον στοιχεία από τις μελέτες Rosetta Study και New Mexico Aging Process Study, αποδεικνύουν ότι οι μεγαλύτεροι ενήλικες διαθέτουν μεγαλύτερα ποσοστά

σωματικού λίπους σε σχέση με τους νεότερους λόγω της ελάττωσης της μυϊκής μάζας με την πρόοδο της ηλικίας (Baumgartner, 1995).

Διάφοροι άλλοι παράγοντες συμβάλλουν στην αύξηση του βάρους, όπως γενετικοί παράγοντες, νευροπεπτίδια και η δραστηριότητα του αδρενεργικού νευρικού συστήματος (Milewicz, 1996). Σε αντίφαση με αυτό που πολλές γυναίκες πιστεύουν ως προς τη λήψη οιστρογονικής θεραπείας υποκατάστασης, μελέτες δείχνουν ότι η δράση της ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης κατά την εμμηνόπαυση ως προς το σωματικό βάρος και την περίμετρο των γοφών, εάν υφίσταται, είναι μάλλον προστατευτική.

Η σωματική άσκηση και η υγιής διατροφή αποτελούν τις κατεξοχήν παρεμβάσεις στην φάση της κλιμακτηρίου και εμμηνόπαυσης για τη διατήρηση του σωματικού βάρους. Στην μελέτη των Simkin- Silverman et al, οι γυναίκες που παρακολούθησαν πρόγραμμα εντατικής άσκησης και ειδική δίαιτα χαμηλών θερμίδων για 54 εβδομάδες, βελτίωσαν σημαντικά το σωματικό τους βάρος καθώς και την περίμετρο της κοιλιάς σε σχέση με το control group (Simkin-Silverman, 2003) και μάλιστα διατήρησαν το αποτέλεσμα για περισσότερα από 4 έτη. Ιδιαίτερα το πρόγραμμα συστηματικής βάρδιας Nordic (βάρδια με ειδικά μπαστούνια) μειώνει την πρόσληψη σωματικού βάρους κατά την κλιμακτήριο (Hagner, 2009).

3.5 ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Σε γυναίκες ηλικίας >45 ετών, η **εμμηνόπαυση** ορίζεται μετά από 12 διαδοχικούς μήνες αμηνόρροιας. Η μέση ηλικία εμμηνόπαυσης εκτιμάται στα 52 έτη. Δεν απαιτείται ορμονικός προσδιορισμός για τη διάγνωση αυτής της κατηγορίας.

Σε γυναίκες ηλικίας 40-45 ετών, η παρουσία τουλάχιστον 12 μηνών αμηνόρροιας προσδιορίζεται ως **πρώιμη εμμηνόπαυση** (early menopause). Από αυτή την κατηγορία θα πρέπει να αποκλείονται μη εμμηνοπαυσιακές αιτίες διαταραχών εμμήνου ρύσεως, μετρώντας τα επίπεδα ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης (hCG) ορού, FSH, προλακτίνης και θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH).

Σε γυναίκες ηλικίας < 40 ετών, η **πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια** (ΠΩΑ) ορίζεται από την απουσία τουλάχιστον 4 διαδοχικών εμμηνορυσιακών κύκλων

σε συνδυασμό με επίπεδα ωοθυλακιοτρόπου ομόνης FSH>25mIU/mL. μετρημένα σε δύο τουλάχιστον διαφορετικές περιπτώσεις (με διαφορά 4 εβδομάδων). Στις περιπτώσεις αυτές απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση με τη μέτρηση των επιπέδων hCG, προλακτίνης, FSH, LH, τεστοστερόνης και TSH. Δεδομένου ότι η ΠΩΑ συνυπάρχει με αυτοάνοσες ενδοκρινοπάθειες, όταν τεθεί η διάγνωση, συνίσταται έλεγχος γλυκόζης, ασβεστίου, θυρεοειδικών και επινεφριδιακών αντισωμάτων. Ένα ποσοστό από αυτές τις γυναίκες θα παρουσιάσουν αυτόματη ωοθυλακιορρηξία, εκδηλώνοντας έμμηνο ρύση και ενίοτε επιτυχημένη αυτόματη κύηση. Για το λόγο αυτό σε διεγνωσμένη ΠΩΑ συνίσταται έλεγχος καρυοτύπου και της προμετάλλαξης εύθραυστου Χ χρωμοσώματος. Εάν υπάρχει προμετάλλαξη, στην επόμενη γενεά εξελίσσεται σε μετάλλαξη που επιφέρει συγγενή ιδιωτία σε άρρενα άτομα (Vugonic, 2010; Webber, 2016)

Σε περιπτώσεις υστερεκτομής το κριτήριο της κολπικής αιμόρροιας δεν μπορεί να εφαρμοστεί, οπότε ο προσδιορισμός της εμμηνόπαυσης απαιτεί μέτρηση των ορμονικών επιπέδων. Συνεπώς, μια υστερεκτομηθείσα γυναίκα μπορεί να χαρακτηριστεί εμμηνοπαυσιακή αν εμφανίσει τουλάχιστον δύο μετρήσεις της FSH εντός της εμμηνοπαυσιακής κλίμακας, μετά από ελάχιστη περίοδο 3 μηνών μετεγχειρητικά.

Η διερεύνηση μιας γυναίκας περί την εμμηνόπαυση περιλαμβάνει μια σειρά εξετάσεων με υψηλό κόστος, χρονικό και χρηματικό. Συνεπώς είναι απαραίτητο να επιλέγονται οι πιο κατάλληλες και να ορίζονται σαφώς οι ενδείξεις για την εκτέλεσή τους όπως επίσης και τα απαραίτητα χρονικά μεσοδιαστήματα για μια πλήρη παρακολούθηση της γυναίκας. Οι εξετάσεις αυτές περιλαμβάνουν:

Γυναικολογικό υπερηχογράφημα: Το διακολπικό υπερηχογράφημα αποτελεί την εξέταση πρώτης γραμμής για την αξιολόγηση του πάχους του ενδομητρίου καθώς και για την πιθανή παρουσία εστιακών βλαβών, ερευνώντας την ομοιογένεια του ενδομητρίου και τα ενδομητρικά όρια. Πάχος ενδομητρίου μικρότερο ή ίσο με 4 mm, με σαφή οριοθέτηση θεωρείται σχετικά ασφαλές όριο, με πολύ μικρή πιθανότητα καρκίνου του ενδομητρίου (Dreisler, 2013).

Έλεγχος για καρκίνο του μαστού: Οι βασικές αρχές προληπτικού ελέγχου των μαστών καθορίζονται από την κλινική εκτίμηση παραγόντων κινδύνου (π.χ. κληρονομικότητα, ΔΜΣ, ατομικό ιστορικό καλοήθους νόσου του μαστού, χρήση συνεχούς συνδυασμένης ορμονικής θεραπείας με οιστρογόνα και προγεσταγόνα) και την κατηγορία της μαστογραφίας (Desypere, 2014).

1. Γυναίκες με **μικρό ή ενδιάμεσο κίνδυνο** θα πρέπει να ξεκινούν την απεικόνιση του μαστού με μαστογραφία στην ηλικία των 40 ετών. Η ακόλουθη αντιμετώπιση εξαρτάται από την εκτιμώμενη κατηγορία BI-RADS (Breast Imaging and Data System). Γυναίκες της κατηγορίας **BI-RADS 1-2** θα πρέπει να κατανοήσουν τη σημασία της αυτοεξέτασης του μαστού σε συνδυασμό με αξιολόγηση μέσω μαστογραφίας κάθε 2-3 χρόνια, έως την ηλικία των 75 ετών. Γυναίκες της κατηγορίας **BI-RADS 3** θα πρέπει να ακολουθούν την ίδια αντιμετώπιση όπως και οι γυναίκες υψηλού κινδύνου μέχρι να επιστρέψουν στην κατηγορία 1 ή 2. Γυναίκες της κατηγορίας **BI-RADS 4** θα πρέπει να ακολουθούν την ίδια αντιμετώπιση όπως και οι γυναίκες υψηλού κινδύνου.
2. Γυναίκες σε **υψηλό κίνδυνο** θα πρέπει να υποβάλλονται σε ψηφιακή μαστογραφία και υπερηχογράφημα κάθε χρόνο, σε συνδυασμό με κλινική εξέταση έως την ηλικία των 75 ετών.
3. Γυναίκες σε **πολύ υψηλό κίνδυνο** θα πρέπει να παραπέμπονται για έλεγχο σε εξειδικευμένη ομάδα.

Εκτίμηση καρδιομεταβολικού κινδύνου: Η καρδιαγγειακή νόσος (CVD-cardio-vascular disease) παρουσιάζει σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο φύλων, με τις γυναίκες να εμφανίζουν καρδιαγγειακή νόσο περίπου 10 έτη αργότερα από τους άντρες (Schneck-Gustafsson and Rees, 2013; Collins, 2016). Οι γυναίκες εκδηλώνουν συχνότερα άτυπα συμπτώματα όπως δύσπνοια, κόπωση ή αδυναμία, δυσφορία, έλλειψη όρεξης, άγχος. Είναι πιο πιθανό να εμφανίσουν σταθερή στηθάγχη και μη αποφρακτική στεφανιαία νόσο, χαρακτηριζόμενες από μόνιμο σπασμό των στεφανιαίων αγγείων και/ή μικροαγγειακή νόσο. Η αθηρωματική καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί μια συνεχή διαδικασία που εξελίσσεται αργά σε όλη τη διάρκεια της ζωής της γυναίκας (Barret-Conor, 2013). Αυξημένη αρτηριακή πίεση και υπέρταση εμφανίζονται σε μεγάλη μερίδα των γυναικών, εκτιμώμενη περίπου ως το 30-

50% του συνολικού γυναικείου πλυθισμού, ακόμη και πριν την ηλικία των 60 ετών. Ένα σημαντικό ποσοστό των συμπτωμάτων που βιώνουν οι γυναίκες στη μέση ηλικία, όπως οι κεφαλαλγίες, διαταραχές ύπνου, άγχος, εφιδρώσεις, αίσθημα παλμών και εξάψεις σχετίζονται με αυξημένη αρτηριακή πίεση (Elias-Smale, 2015).

Μια οικονομική και αποτελεσματική προσέγγιση για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου συνίσταται στην ταυτοποίηση των γυναικών υψηλού κινδύνου (Armeni, Lambrinoudaki, 2016). Το πρώτο βήμα είναι ένα λεπτομερές και προσεκτικό ιστορικό λαμβάνοντας υπόψη γενικούς και ειδικά γυναικείους παράγοντες κινδύνου. **Γενικοί παράγοντες κινδύνου** για την καρδιαγγειακή νόσο αποτελούν η παχυσαρκία, ιδιαίτερα η κεντρική παχυσαρκία, το κάπνισμα, ο διαβήτης, η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία και οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου (στις γυναίκες πριν τα 65 και στους άνδρες πριν τα 55 έτη) (Appelman, 2015). **Ειδικό-γυναικείοι παράγοντες** για καρδιαγγειακή νόσο αποτελούν το ιστορικό ημικρανιών, το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, η προεκλαμψία, ο σακχαρώδης διαβήτης κυήσεως, η πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια και η πρόωρη εμμηνόπαυση καθώς επίσης και η παρουσία αγγειοκινητικών συμπτωμάτων στην όψιμη εμμηνόπαυση (Maas, 2015).

Αναφορικά με τις **εργαστηριακές εξετάσεις**, απαραίτητο είναι το λιπιδαιμικό προφίλ καθώς τόσο οι ευρωπαϊκές όσο και οι αμερικάνικες αρχές κατηγοριοποιούν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και την αναγκαιότητα παρέμβασης ανάλογα με τα επίπεδα χοληστερίνης του ορού (Gulati, 2015). Επιπλέον, καθώς η επίπτωση του διαβήτη αυξάνεται μετά την εμμηνόπαυση και ο σακχαρώδης διαβήτης συνοδεύεται από υψηλή θνητότητα και θνησιμότητα στις γυναίκες, θα πρέπει να αξιολογείται η γλυκόζη ορού. Τέλος, η μέτρηση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) ορού, μπορεί επίσης να βοηθήσει στην ταξινόμηση του κινδύνου των εμμηνοπαυσιακών γυναικών, με χαμηλό κόστος (Krintus, 2014)

Εκτίμηση του οστεοπορωτικού καταγματικού κινδύνου: Οι μέθοδοι της εκτίμησης του οστεοπορωτικού κινδύνου περιγράφονται αναλυτικά στο 6^ο κεφάλαιο της παρούσας μελέτης.

3.6 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ - ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- **Αλλαγές στον τρόπο ζωής:** Αυτές περιλαμβάνουν ένα υγιές διαιτολόγιο, πλούσιο σε **υδατάνθρακες** με τη μορφή φρούτων, λαχανικών και δημητριακών ολικής άλεσης ψάρια, πουλερικά, **πρωτεΐνες** με τη μορφή ψαριών, πουλερικών και αποβουτυρωμένων γαλακτοκομικών προϊόντων και λίπος σε μονο- και πολυακόρεστες παρά κεκορεσμένες μορφές. Επιπλέον συνιστάται διακοπή του καπνίσματος και συστηματική άσκηση.
- **Ορμονική θεραπεία:** Αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για την αντιμετώπιση των εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων και της ουρογεννητικής ατροφίας. Τα οφέλη της ορμονικής θεραπείας υπερέχουν των κινδύνων ιδιαίτερα σε γυναίκες μικρότερες των 60 ετών ή με ηλικία εμμηνόπαυσης έως 10 ετών (Lambrioudaki, 2016). Οι υστερεκτομηθείσες γυναίκες θα πρέπει να λαμβάνουν σκευάσματα μόνο με οιστρογόνα, ενώ οι γυναίκες με ανέπαφη μήτρα χρειάζονται προσθήκη ενός προγεσταγόνου για να εξουδετερώσει την επιβλαβή δράση των οιστρογόνων στο ενδομήτριο. Εναλλακτικά η τιβολόνη είναι ένα συνθετικό στεροειδές με οιστρογονική, ανδρογονική και ποργεσταγονική δραστηριότητα και μπορεί να χρησιμοποιηθεί τόσο σε υστερεκτομηθείσες όσο και σε μη υστερεκτομηθείσες γυναίκες (Biglia, 2010; Lambrioudaki, 2014; de Villiers, 2016). Η δοσολογία εξατομικεύεται ανάλογα με τους θεραπευτικούς στόχους και την ηλικία της γυναίκας και τα έτη από την εμμηνόπαυση. Επίσης λαμβάνεται προσεκτικά υπόψιν, το ατομικό ιστορικό σε κάθε γυναίκα ώστε να υπολογιστεί ο κίνδυνος για καρδιαγγειακά και θρομβοεμβολικά επεισόδια, καθώς και ο κίνδυνος για ανάπτυξη καρκίνου του μαστού.
- **Εναλλακτικές φαρμακευτικές θεραπείες:** Η αντιμετώπιση των εξάψεων μπορεί να επιτευχθεί με τη χρήση μη ορμονικής θεραπείας. Η κλονιδίνη, οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (SNRIs) και οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs) είναι αποτελεσματικοί στην αντιμετώπιση των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων (Panay, 2013).
- **Μη φαρμακευτικές εναλλακτικές θεραπείες:** Κολπικά ενυδατικά και λιπαντικά προϊόντα ενυδατώνουν τους κολπικούς ιστούς και υποκαθιστούν τις κολπικές εκκρίσεις, αποτελώντας μια καλή εναλλακτική

προσέγγιση. Τα μακράς δράσης κολπικά ενυδατικά αποτελούν μια επιβεβαιωμένη πρώτης γραμμής θεραπεία για γυναίκες με συμπτωματική αιδοιοκολπική ατροφία. (Palacios, 2015)

Τα φυτοοιστρογόνα είναι ουσίες που παράγονται από τα φυτά με χημική δομή ανάλογη με αυτήν της ανθρώπινης οιστραδιόλης. Οι τέσσερις κύριες κατηγορίες περιλαμβάνουν: ισοφλαβόνες, κουμεστάνες, λιγνάνες και στιλβένες (Moreira, 2014). Τα φυτοοιστρογόνα μπορούν να αλληλεπιδράσουν και με τους δύο τύπους υποδοχέων (α και β). Η αποτελεσματικότητα της εκάστοτε ουσίας εξαρτάται από το μεταβολισμό της στο έντερο, τη συγγένεια προς τους οιστρογονικούς υποδοχείς και την οιστρογονική δραστηριότητα. Οι μελέτες που αξιολόγησαν την επίδραση των σκευασμάτων που περιέχουν φυτοοιστρογόνα παρουσίασαν κάποια οφέλη, αναφορικά με τη συχνότητα των εξάψεων και το βαθμό κολπικής ξηρότητας, τα οποία όμως εκτιμήθηκαν ως κατώτερα του αποτελέσματος της ορμονικής θεραπείας.

Μια νέα μέθοδος για την κολπική ατροφία, που κερδίζει έδαφος είναι η εφαρμογή ενδοκολπικού Laser CO₂. Τα μέχρι τώρα δεδομένα δείχνουν ότι η τεχνική αυτή μπορεί να προσφέρει βελτίωση στην ποιότητα ζωής των γυναικών με ουρογεννητικό σύνδρομο και μάλιστα με μακροχρόνια αποτελέσματα και πολύ λίγες παρενέργειες (Jardin, 2018).

Τέλος ο διαλογισμός, η γνωσιακή συμπεριφορική θεραπεία, οι τεχνικές χαλάρωσης και ελεγχόμενης αναπνοής, ο βελονισμός και η ομοιοπαθητική ιατρική έχουν όλες χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση των μετεμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ ΤΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ

Τα τελευταία έτη διάφορες τεχνικές επιτυγχάνουν αξιόπιστες και σε αρκετές περιπτώσεις εξαιρετικές απεικονίσεις των έσω γεννητικών οργάνων του θήλεως. Η χρησιμότητα του υπερηχογραφήματος στην Γυναικολογία, αγγίζει πλέον αυτή της Μαιευτικής. Με την εισαγωγή των τρισδιάστατων απεικονιστικών τεχνικών, το υπερηχογράφημα αγγίζει πλέον την ευκρίνεια της αξονικής και μαγνητικής τομογραφίας σε αρκετές περιπτώσεις.

4.1 ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ

Στην υπερηχογραφία, οι εικόνες που παρουσιάζονται στην οθόνη παράγονται από ηχητικά κύματα που αντανακλούν στις απεικονιζόμενες δομές. Καταρχήν, εναλλασσόμενο ρεύμα παρέχεται σε έναν ηχοβολέα που περιέχει πιεζοηλεκτρικούς κρυστάλλους και μετατρέπει την ηλεκτρική ενέργεια σε υψηλής συχνότητας ηχητικά κύματα. Με την εφαρμογή ενός υδατοδιαλυτού τζελ στην επιφάνεια του δέρματος τα ηχητικά κύματα διαπερνούν τα στρώματα διαφορετικών πυκνοτήτων και αντανακλούν στον ηχοβολέα. Η μετατροπή τους εκ νέου σε ηλεκτρική ενέργεια παράγει την εικόνα στην οθόνη. Συμπαγείς ιστοί, όπως τα οστά και συνθετικά υλικά, όπως τα ενδομήτρια σπειράματα παράγουν υψηλής ταχύτητας ανακλώμενα κύματα, που στην οθόνη απεικονίζονται λευκά και περιγράφονται ως ηχογενή. Αντιθέτως το υγρό είναι μη ηχογενές, καθώς παρέχει μικρή έως καθόλου ανάκλαση στα ηχητικά κύματα και απεικονίζεται ως μαύρο. Όλοι οι ενδιάμεσοι ιστοί απεικονίζονται στην κλίμακα του γκρι, και οι εικόνες τους περιγράφονται ως υπερ- και υποηχογενείς ανάλογα με τους περιβάλλοντες ιστούς. Οι απεικονίσεις μεταβάλλονται τόσο γρήγορα (περίπου 50-100 frames/sec), ώστε η εικόνα στην οθόνη μοιάζει να κινείται σε πραγματικό χρόνο. Καθώς τα ηχητικά κύματα διαπερνούν έναν κυστικό σχηματισμό, πολύ λίγα ανακλώνται προς τον ηχοβολέα, με αποτέλεσμα περισσότερα ηχητικά κύματα να ανακλώνται από τις δομές ακριβώς πίσω από τον κυστικό σχηματισμό. Αυτό περιγράφεται ως *ακουστική ενίσχυση*. Αντιθέτως τα ηχητικά κύματα που

διαπερνούν μια συμπαγή δομή σχεδόν εξουδετερώνονται, δημιουργώντας μια δέσμη μειωμένων ανακλάσεων πίσω της, που ονομάζεται *ακουστική σκιά*.

Η συχνότητα των ηχητικών κυμάτων εκφράζεται σε megahertz (MHz), που δηλώνει 10^6 δονήσεις το δευτερόλεπτο. Σε γενικές γραμμές η συχνότητα είναι αντιστρόφως ανάλογη του μήκους κύματος. Έτσι τα κύματα υψηλής συχνότητας γενικά παρουσιάζουν μικρότερο βάθος διείσδυσης αλλά μεγαλύτερη ευκρίνεια μεταξύ των ανατομικών δομών μέχρι το βάθος αυτό.

Η διακοιλιακή απεικόνιση γίνεται με κυρτούς ηχοβολείς που εκπέμπουν κύματα σε συχνότητα 3 με 5 MHz και με πλήρη την ουροδόχο κύστη. Για το λόγο αυτό η ασθενής θα πρέπει να έχει καταναλώσει μεγάλη ποσότητα νερού αρκετή ώρα πριν. Με τη διάταση της ουροδόχου κύστεως απομακρύνονται οι εντερικές έλικες από την πύελο και η ηχητική δέσμη διέρχεται ελεύθερα μέσω της ουροδόχου κύστεως η οποία λειτουργεί και ως ακουστικό παράθυρο με αποτέλεσμα την καλύτερη απεικόνιση.

Η διακολπική απεικόνιση απαιτεί ηχοβολείς υψηλότερης συχνότητας 5 με 10 MHz και λόγω θέσης προσφέρει καλύτερη εκτίμηση των ενδοπυελικών οργάνων. Όταν παρουσιάζονται μεγαλύτερες μάζες η εξέταση θα πρέπει να συμπληρώνεται και με διακοιλιακό υπερηχογράφημα. Στην εξέταση αυτή η κύστη θα πρέπει να είναι άδεια. Οι μόνες απόλυτες αντενδείξεις, η άρνηση της ασθενούς και ο άτρητος παρθενικός υμένος. (Εικόνα 7)



Εικόνα 7. Υπερηχογραφική απεικόνιση δεξιάς ωοθήκης με διακολπική μέθοδο

Μια πρόσφατη εξέλιξη αποτελεί η χρήση του *harmonic imaging*. Οι ηχοβολείς εκπέμπουν κύματα διαφορετικών συχνοτήτων ταυτόχρονα, τα οποία έπειτα αναλύονται σε εικόνες με μεγάλη αναλύση. Με τον τρόπο αυτό εξουδετερώνονται και artifacts από επιφανειακές δομές όπως το λίπος.

Μία ακόμη σημαντική τεχνική στην υπερηχογραφία αποτελεί και το Doppler, που εξετάζει τη ροή των ερυθροκυττάρων στα αγγεία και κυρίως στις αρτηρίες. Ιδίως το *color Doppler* παρουσιάζει χρωματική απεικόνιση ανάλογα με τη ροή του αίματος στα αγγεία, συνηθέστερα ως κόκκινη τη ροή που πλησιάζει τον ηχοβολέα και μπλε τη ροή που απομακρύνεται από αυτόν. Η τεχνική αυτή βρίσκει ιδιαίτερη εφαρμογή στις εξαρτηματικές μάζες. Στις κακοήθειες η νεοαγγείωση παρουσιάζεται με αγγεία που στερούνται μυϊκού τοιχώματος και παρουσιάζουν αρκετές αναστομώσεις με αποτέλεσμα να παρουσιάζουν ροή χαμηλής αντίστασης. (29 Kurjak, 1992, 30 Weiner, 1992). Με τη μέθοδο αυτή αξιολογούνται επίσης εξαρτηματικές βλάβες όπως συστροφή ωοθήκης, εξωμήτριος κύηση καθώς και η αιμάτωση της μήτρας σε ινομυώματα και ενδομητρικές βλάβες, όπως οι πολύποδες (Fleischer, 2005).

Τέλος σημαντική θέση κατέχει και η τρισδιάστατη 3D υπερηχογραφία. Η απλή υπερηχογραφία υφίσταται περιορισμούς. Το μεν διακοιλιακό υπερηχογράφημα λόγω της οστέινης πυέλου που περιορίζει την πλαϊνή απεικόνιση, το δε διακολπικό λόγω των περιορισμένων κινήσεων στον κόλπο. Οι νέοι ηχοβολείς πλέον επιτρέπουν συλλογή δεδομένων τριών διαστάσεων τα οποία απεικονίζονται σε οθόνη δύο διαστάσεων, προσεγγίζοντας με μεγαλύτερη λεπτομέρεια το μελετώμενο όργανο. Ο απεικονιζόμενος «όγκος» παρά «τομή» ενός οργάνου μπορεί να αποθηκεύεται και να αναλύεται με διάφορες παραμέτρους και κάθε φορά να εμφανίζεται για να μελετηθούν διαφορετικά στοιχεία. Η ενέργεια που απαιτείται για τη διαδικασία αυτή δεν είναι περισσότερη από αυτήν του απλού υπερηχογραφήματος και η επεξεργασία των απεικονιζόμενων όγκων γίνεται *off-line* ώστε να αποφευχθεί περαιτέρω χρόνος υπερηχογράφησης. Η τεχνική για την απόκτηση των επιθυμητών όγκων είναι αυτοματοποιημένη, μέσω ειδικών ηχοβολέων. Ενώ ο ηχοβολέας διατηρείται ακίνητος, τα ηχητικά κύματα εκπέμπονται μέσα στην επιλεγμένη περιοχή ενδιαφέροντος που ονομάζεται *volume box*. Στην επόμενη φάση ο χειριστής μπορεί να επεξεργαστεί τον όγκο με τις μεθόδους που διαθέτει το μηχάνημα. Η πιο κοινή είναι η πολυεπίπεδη ανακατασκευή,

στην οποία τα τρία κάθετα επίπεδα, το οβελιαίο, το στεφανιαίο και το εγκάρσιο εμφανίζονται ταυτόχρονα στην οθόνη. Η συσχέτιση μεταξύ των τριών επιπέδων συμβαίνει με την μετακίνηση του σημείου ενδιαφέροντος σε ένα επίπεδο και την ταυτόχρονη παρακολούθηση της μετακίνησης αυτού στα δύο άλλα επίπεδα. Αξίζει να αναφερθεί και η μέθοδος της αντιστροφής. Στην τεχνική αυτή, ο απεικονιζόμενος όγκος υφίσταται μια πλήρη αντιστροφή, με την έννοια ότι όλες οι κυστικές περιοχές μετατρέπονται σε αδιαφανείς ψηφιακά (*digitally opaque*), ενώ όλες οι συμπαγείς περιοχές μετατρέπονται σε διαφανείς. Αυτή η μέθοδος έχει εφαρμογή στην απεικόνιση κυστικών περιοχών μέσα σε συμπαγείς δομές όπως η ωοθήκη. Επιπλέον ο απεικονιζόμενος όγκος μπορεί να παρουσιαστεί σε παράλληλες τομογραφικές «τομές» όπως στην αξονική και την μαγνητική τομογραφία. Για την απεικόνιση εξαρτηματικών μαζών οι περισσότεροι συγγραφείς συμφωνούν στο ότι η τρισδιάστατη υπερηχογραφία είναι η πλέον λεπτομερής (Alcazar 2003, Bonilla-Musoles 1995). Επιπλέον η εφαρμογή και της τεχνικής Doppler στην τρισδιάστατη απεικόνιση προσφέρει πληροφορίες και για την εσωτερική δομή των εξαρτηματικών μαζών, όπως η αρχιτεκτονική και η αγγείωση τους, στοιχεία ιδιαίτερα σημαντικά στα κακοήγη νεοπλάσματα.

4.2 ΑΞΟΝΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ

Η αξονική τομογραφία επιτελείται με την έκθεση της επιθυμητής περιοχής σε πολλαπλές δέσμες ακτίνων-Χ, που μετατρέπονται σε δισδιάστατες απεικονίσεις αποκαλούμενες «τομές» (*slices*). Πολλαπλές τέτοιες τομές λαμβάνονται κατά μήκος του ανθρώπινου σώματος. Η τεχνική της *spiral CT*, επιτρέπει τη συνεχή λήψη τομών με σπειροειδή μέθοδο και την ακόλουθη ανάλυση αυτών σε διαφορετικά επίπεδα. Η τεχνική αυτή είναι πολύ πιο γρήγορη και επιτρέπει τον χειρισμό των εικόνων μετά το πέρας της εξέτασης. Διάφορες μεταβλητές επηρεάζουν τη δόση ακτινοβολίας, ιδιαίτερα το πάχος της τομής και ο αριθμός των τομών που απαιτούνται. Η έγχυση του ενδοφλέβιου σκιαγραφικού αυξάνει την απεικονιστική ευκρίνεια στα συμπαγή όργανα και τα αγγεία, χάρη στη διαφορετική πυκνότητα του εκάστοτε ιστού. Οι περιορισμοί στην τεχνική αυτή αφορούν τη νεφροτοξικότητα του διαλύματος έγχυσης, καθώς και την πιθανή αλλεργική αντίδραση σε αυτό. Σε υποψία

βλάβης του γαστρεντερικού σωλήνα χορηγείται και σκιαγραφικό από του στόματος.

Ωστόσο η απεικονιστική ευκρίνεια της αξονικής τομογραφίας στην Γυναικολογία, υστερεί σε σχέση με αυτή του υπερηχογραφήματος και της μαγνητικής τομογραφίας. Τόσο το ενδομήτριο, όσο και το ενδοτραχηλικό κανάλι παρουσιάζουν πτωχή απεικόνιση συγκριτικά με τις άλλες μεθόδους που προαναφέρθηκαν (Yitta 2011, Hricak 2005). Οι δε ωθήκες απεικονίζονται σχετικά υπόπυκνες, ποικίλλουν σε εμφάνιση και συνήθως εντοπίζονται στα πλάγια της μήτρας.

Η αξία της αξονικής τομογραφίας στην Γυναικολογία έγκειται κυριώς στην μετεγχειρητική εκτίμηση των ασθενών στα πλαίσια επιπλοκών όπως κακώσεις των ουρητήρων και της ουροδόχου κύστεως, τα μετεγχειρητικά αιματώματα, ή αποστήματα καθώς και επιπλοκές από το γαστρεντερικό σύστημα όπως ο ειλεός. Η άλλη μεγάλη εφαρμογή της απεικονιστικής αυτής τεχνικής έγκειται στον προεγχειρητικό έλεγχο των ασθενών με κακοήθειες καθώς και στην παρακολούθηση των ασθενών αυτών μετεγχειρητικά.

4.3 ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ

Η τεχνική αυτή στηρίζεται στα σήματα ραδιοσυχνοτήτων που εκπέμπονται από τους πυρήνες υδρογόνου στους διάφορους ιστούς, καθώς αυτοί διεγείρονται από παλμούς ραδιοσυχνοτήτων που παράγονται από ένα ισχυρό μαγνητικό πεδίο. Τα κύματα ραδιοσυχνοτήτων που εκπέμπονται διαθέτουν χαρακτηριστικά που ονομάζονται χρόνοι χαλάρωσης (*relaxation times*). Αυτοί περιλαμβάνουν τους T1-relaxation time (επιμήκεις) και τους T2-relaxation time (εγκάρσιοι). Η ένταση σήματος ενός ιστού και η αντίθεση αυτού συγκριτικά με κάποιον άλλον, μπορεί να διαφοροποιηθεί, μεταβάλλοντας τις παραμέτρους του συστήματος όπως το *repetition time* (ο χρόνος που παρεμβάλλεται μεταξύ κυμάτων ραδιοσυχνοτήτων) και το *echo delay time* (ο χρόνος που παρεμβάλλεται μεταξύ της εκπομπής ενός κύματος ραδιοσυχνοτήτων και της ταυτοποίησης του ανακλώμενου αυτού κύματος).

Οι αλληλουχίες με βραχύ *repetition time* και *echo delay time* περιγράφονται ως *T1-weighted*, ενώ αυτές με μακρούς χρόνους *repetition time* και *echo delay time* περιγράφονται ως *T2-weighted*.

Η απεικόνιση των οργάνων της πυέλου περιλαμβάνει και τα δύο είδη αλληλουχιών, T1 και T2 τα οποία μελετώνται συνήθως σε δύο επίπεδα, το οβελιαίο και το εγκάρσιο. Οι *T2-weighted* αλληλουχίες παρέχουν λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με την αρχιτεκτονική του εσωτερικού των οργάνων όπως η μήτρα και ο κόλπος και βοηθούν στην ανίχνευση των ωοθηκών. Επιπλέον οι αλληλουχίες αυτές πλεονεκτούν στην απεικόνιση παθολογικών καταστάσεων σε μήτρα και ωοθήκες. Από την άλλη πλευρά οι *T1-weighted* αλληλουχίες περιγράφουν άριστα τα όρια των οργάνων καθώς και τον περιβάλλοντα λιπώδη ιστό, απεικονίζουν εξαιρετικά τους λεμφαδένες και είναι ιδιαίτερα χρήσιμες στην αξιολόγηση των διαφόρων ιστών και των υγρών περιεχομένων.

Για την καλύτερη απεικόνιση είναι δυνατή και η χρήση ενδοφλέβιας παραμαγνητικής ενισχυτικής ουσίας με βάση το γαδολίνιο (GBCAs, gadolinium-based contrast agents). Οι ουσίες αυτές παρουσιάζουν μικρότερου βαθμού αλλεργικές αντιδράσεις σε σχέση με τα κοινά σκιαγραφικά, καθώς και μικρότερο χρόνο νεφρικής απέκκρισης.

Περιορισμοί στη χρήση της μαγνητικής τομογραφίας υπάρχουν εφόσον ο ασθενής που πρόκειται να υποβληθεί, φέρει ξένα σώματα που επηρεάζονται από το μαγνητικό πεδίο, όπως ενδοκαρδιακοί βηματοδότες, καρδιακοί απινιδωτές, νευροδιεγέρτες, ηλεκτρονικές αντλίες έγχυσης και κοχλιακά εμφυτεύματα. Επιλέον ορισμένα ενδοκράνια clips ανευρυσμάτων καθώς και οποιοδήποτε μεταλλικό σώμα στον οφθαλμό είναι απαγορευτικά. Τα περισσότερα ενδομήτρια σπειράματα είναι γενικά ασφαλή και επιτρέπουν την απεικόνιση. Πριν από την εκτέλεση οποιασδήποτε εξέτασης, λάμβανεται λεπτομερές ιστορικό από τους ακτινολόγους.

Η μαγνητική τομογραφία έρχεται να προσθέσει στοιχεία, όταν η υπερηχογραφία οδηγεί σε αμφίβολα συμπεράσματα. Διαθέτει πλεονεκτήματα όπως η πολυεπίπεδη απεικόνιση, η ευκρίνεια στην απεικόνιση μαλακών ιστών και το μεγάλο εύρος της εικόνας. Για το λόγο αυτό και προτιμάται σε διαταραχή της ανατομίας της πυέλου, σε εξαιρετικά μεγάλους όγκους που η χρήση υπερήχων είναι περιορισμένη, σε αδιευκρίνιστες περιπτώσεις αδеноμύωσης, και σε διαταραχές ενδομητρίου σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για επεμβάσεις. Σε πολλές περιπτώσεις η μαγνητική τομογραφία υπαγορεύει την γυναικολογική και χειρουργική προσέγγιση (Schwartz, 1994). Η

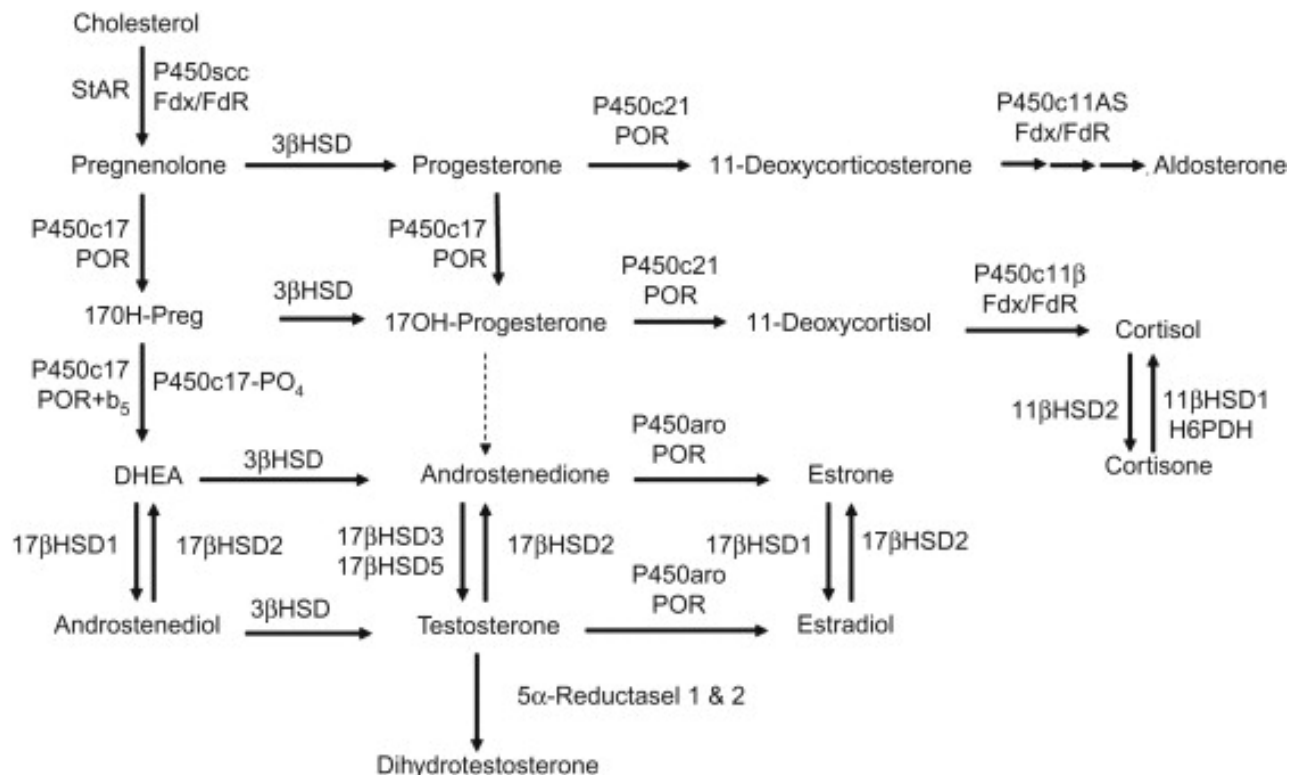
χρησιμότητά της είναι μεγάλη και στην γυναικολογική ογκολογία τόσο στην καταρχήν εκτίμηση όσο και στην περαιτέρω παρακολούθηση.

Στην μαγνητική τομογραφία οι ωθήκες απεικονίζονται στις T2-weighted αλληλουχίες ως μετρίως υψηλής συχνότητας στρώμα που περιέχει εξαιρετικά υψηλής συχνότητας ωθυλάκια (Dooms, 1986). Οι σάλπιγγες, κατά κανόνα, δεν απεικονίζονται. Στις εξαρτηματικές μάζες η μαγνητική τομογραφία είναι περισσότερο διαγνωστική στην ανατομία αυτών, προσφέρει επιπρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τη σύνθεση των μαλακών ιστών, την προέλευση και την επέκταση νόσου της πυέλου που δύναται να μην είναι γυναικολογικής φύσεως. Αν και τόσο η υπερηχογραφία όσο και η μαγνητική τομογραφία διαθέτουν υψηλή ευαισθησία στην ανίχνευση εξαρτηματικής νεοπλασίας, η μαγνητική τομογραφία είναι ελαφρώς πιο ειδική (Adusumilli 2006, Jeong 2000, Yamashita 1995).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΤΟΥ ΦΥΛΟΥ

Τα στεροειδή του φύλου χωρίζονται σε τρεις κύριες ομάδες, ανάλογα με τον αριθμό των ατόμων άνθρακα που περιέχουν. Στις απεικονιζόμενες δομές, κάθε άτομο άνθρακα περιγράφεται με έναν αριθμό και κάθε δακτύλιος άνθρακα με ένα γράμμα. Τα μόρια με 21 άτομα άνθρακα, περιλαμβάνουν τα γλυκοκορτικοειδή, τα αλατοκορτικοειδή και τα προγεστερινοειδή. Τα ανδρογόνα περιέχουν 19 άτομα άνθρακα, και τα οιστρογόνα 18 άτομα.

Τα στεροειδή του φύλου συντίθενται στις γονάδες (ωοθήκες και όρχεις), τα επινεφρίδια και τον πλακούντα. Η χοληστερόλη αποτελεί το πρόδρομο μόριο, από το οποίο παράγονται τα υπόλοιπα στεροειδή. Όλοι οι στεροειδοπαραγωγοί ιστοί, με εξαίρεση τον πλακούντα, μπορούν να συνθέσουν χοληστερόλη από το δι-καρβονικό μόριο, οξικό άλας. Η στεροειδογένεση, που περιλαμβάνει τουλάχιστον 17 ένζυμα, λαμβάνει χώρα στα μιτοχόνδρια και το λείο ενδοπλασματικό δίκτυο των στεροειδοπαραγωγών κυττάρων (Mason, 2002). Τα ένζυμα αυτά ανήκουν στην οικογένεια του κυτοχρώματος P450 και τα γονίδια που τα εκφράζουν φέρουν το αρχικό CYP. (Εικόνα 8)



Εικόνα 8. Το μονοπάτι της στεροειδογένεσης

Τα ένζυμα της στεροειδογένεσης καταλύουν τέσσερα ρυθμιστικά βήματα στην στεροειδική δομή:

- (1) τη διάσπαση πλευρικής αλυσίδας (αντίδραση δεσμολάσης),
- (2) μετατροπή υδροξυλ-ομάδων σε κετόνες (αντίδραση δεϋδρογενάσης),
- (3) προσθήκη μιας υδροξυλ-ομάδας (αντίδραση υδροξυλίωσης),
- (4) προσθήκη ή απομάκρυνση ενός ατόμου υδρογόνου προς σχηματισμό ή μείωση ενός διπλού δεσμού.

Το μονοπάτι της στεροειδογένεσης είναι πανομοιότυπο σε όλους τους στεροειδοπαραγωγούς ιστούς, με τη διαφορά ότι έκαστος διαθέτει διαφορετικά ρυθμιστικά ένζυμα. Για παράδειγμα η ωοθήκη υστερεί σε 21-υδροξυλάση και 11β-υδροξυλάση, κατά συνέπεια αδυνατεί να παράγει κορτικοστεροειδή.

Τα περισσότερα στεροειδή βρίσκονται στην περιφερική κυκλοφορία δεσμευμένα από πρωτεΐνες-φορείς. Αυτές οι πρωτεΐνες μπορεί να είναι εξειδικευμένες για τη λειτουργία αυτή όπως η πρωτεΐνη δεσμεύουσα ορμόνες του φύλου (**SHBG**- sex hormone binding globulin) η **TBG** (thyroid-binding globulin), και η **CBG** (corticosteroid-binding globulin), ή να είναι μη ειδικές πρωτεΐνες όπως η **αλβουμίνη**. Μόνο 1 με 2% των ανδρογόνων και οιστρογόνων παραμένουν αδέσμευτα ή ελεύθερα.

Μόνο το αδέσμευτο κλάσμα των στεροειδών θεωρείται βιολογικά ενεργό, αν και η σχετικά μικρή προσδεσιμότητα της αλβουμίνης στα στεροειδή, επιτρέπει στα μόρια αυτά να είναι δραστικά σε κάποιο βαθμό. Τα επίπεδα των ελεύθερων με τα δεσμευμένα κλάσματα στεροειδών βρίσκονται σε αυστηρή ισορροπία, με αποτέλεσμα μικρές αλλαγές στην έκφραση των πρωτεϊνών-φορέων οδηγούν σε σημαντικές αλλαγές στην επίδραση των στεροειδών.

Η **SHBG** κυκλοφορεί ως ομοδιμερές που δεσμεύει ένα και μόνο μόριο στεροειδούς. Η δεσμεύουσα αυτή πρωτεΐνη συντίθεται κατεξοχήν στο ήπαρ, αν και έχει ανιχνευθεί επιπλέον στον εγκέφαλο, τον πλακούντα, το ενδομήτριο και τους όρχεις. Τα επίπεδα της SHBG αυξάνονται στον υπερθυρεοειδισμό, την κύηση και κατά την εξωγενή χορήγηση οιστρογόνων. Αντιθέτως τα ανδρογόνα, οι προγεστίνες, η αυξητική ορμόνη (GH), η ινσουλίνη και τα κορτικοειδή ελαττώνουν τα επίπεδα της SHBG. Η αύξηση του σωματικού βάρους, ιδιαίτερα κεντρικού τύπου, μπορεί να αμβλύνει την έκφραση της SHBG. Κατά συνέπεια μειώνονται τα επίπεδα των δεσμευμένων ορμονών και

αυξάνονται τα επίπεδα των ελεύθερων άρα και ενεργών μορίων (Hammond, 2012).

Όσον αφορά στον μεταβολισμό των στεροειδών, αυτός επιτελείται καταρχήν στο ήπαρ και δευτερευόντως στους νεφρούς και τον εντερικό βλεννογόνο. Η οιστραδιόλη υδροξυλιώνεται προς οιστρόνη και κατεχολικά οιστρογόνα. Αυτά τα οιστρογόνα δεσμεύονται σε γλυκουρονίδια ή θειώδη και σχηματίζουν υδατοδιαλυτά σύμπλοκα που απεκκρίνονται στα ούρα. Για το λόγο αυτό, αντενδείκνυται η χρήση συγκεκριμένων στεροειδικών σκευασμάτων σε ασθενείς με επηρεασμένη την ηπατική και νεφρική λειτουργία

5.1 ΑΞΟΝΑΣ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΥ-ΥΠΟΦΥΣΗΣ-ΩΟΘΗΚΗΣ

Όπως είναι γνωστό, κατά την αναπαραγωγική ηλικία η GnRH (gonadotropin-releasing hormone) απελευθερώνεται κατά ώσεις από τον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου. Συνδέεται στους υποδοχείς GnRH της υπόφυσης, με αποτέλεσμα την έκκριση ωχρινοτρόπου (LH-luteinizing hormone) και θυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH-follicle stimulating hormone). Οι ορμόνες αυτές με τη σειρά τους διεγείρουν την ωοθηκική παραγωγή στεροειδών: οιστρογόνων, προγεστερόνης, αλλά και ανασταλτίνης. Τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη ασκούν παλίνδρομη ρύθμιση, αρνητική και θετική, στην υποφυσιακή παραγωγή γοναδοτροπινών αλλά και στην απελευθέρωση GnRH από τον υποθάλαμο. Η έκκριση δε της ανασταλτίνης από τα κοκκιώδη κύτταρα, επηρεάζει αρνητικά την παραγωγή FSH από την υπόφυση. Αυτό το προσεκτικά μεθοδευμένο ενδοκρινικό σύστημα ευθύνεται για σταθερούς, ωορρηκτικούς καταμήνιους κύκλους στην γυναίκα αναπαραγωγικής ηλικίας.

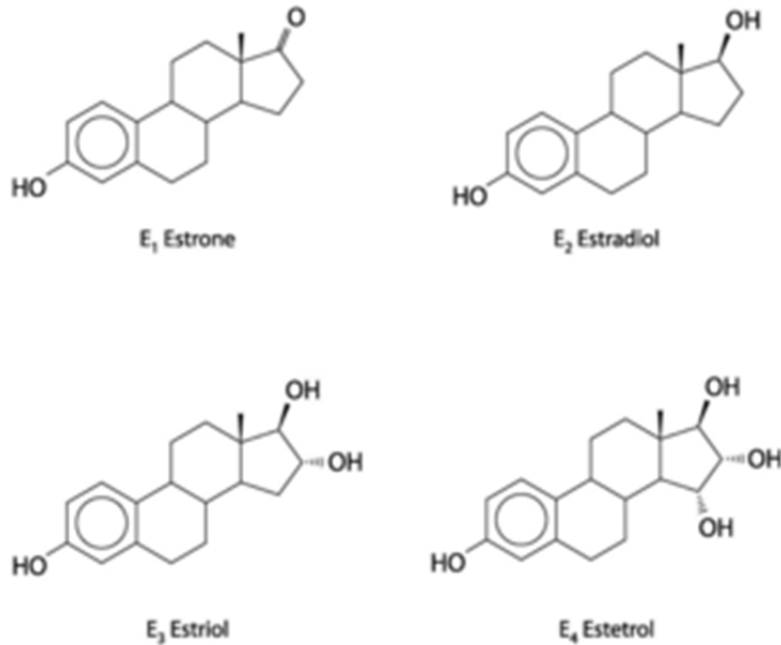
Προς το τέλος της τέταρτης δεκαετίας ζωής και κατά την πρώιμη περιεμμηνοπαυσιακή φάση (στάδιο -2 κατά STRAW), τα επίπεδα της FSH αυξάνονται κατάτι, προκαλώντας αυξημένη ωοθυλακική απάντηση με τη μορφή της αύξησης των οιστρογονικών επιπέδων (Jain 2005, Klein 1996). Η αύξηση της FSH αποδίδεται κυρίως στην μειωμένη έκκριση ανασταλτίνης από την ωοθήκη, παρά στην μειωμένη παλίνδρομη ρύθμιση από τα οιστρογόνα. Στις περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες τα επίπεδα οιστρογόνων κυμαίνονται με αυτά της FSH πλησιάζοντας συγκεντρώσεις μεγαλύτερες και από αυτές

γυναικών κάτω των 35 ετών. Τα επίπεδα της οιστραδιόλης δεν μειώνονται αισθητά μέχρι την όψιμη περιεμμηνόπauσιακή φάση, όπου οι γυναίκες παρουσιάζουν μείωση της ωοθυλακιογένεσης και αύξηση της ανωοθυλακιορρηξίας. Τα ωοθυλάκια υπόκεινται σε ταχύ ρυθμό απώλειας, φτάνοντας στο σημείο της οριστικής εξαφάνισης του αποθέματος αυτών. Οι αλλαγές αυτές, σε συνδυασμό με τα αυξημένα επίπεδα FSH, αντανakλούν και την φθίνουσα δυνατότητα των ωοθυλακίων προς έκκριση ανασταλίνης (Reyes, 1977; Santoro, 1996). Με την έκπτωση της ωοθηκικής λειτουργίας στην εμμηνόπauση (στάδιο +1b) η απελευθέρωση ωοθηκικών στεροειδών ορμονών παύει και ο μηχανισμός παλίνδρομης ρύθμισης αναστέλεται. Ως εκ τούτου η GnRH εκκρίνεται ανεμπόδιστα και τα επίπεδα FSH και LH τετραπλασιάζονται συγκριτικά με την αναπαραγωγική ηλικία (Klein, 1996).

5.2 ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ

Τα οιστρογόνα αποτελούν μία από τις κατηγορίες των στεροειδών ορμονών που εκκρίνονται καταρχήν από τις ωοθήκες και τον πλακούντα και σε μικρότερο βαθμό στους περιφερικούς ιστούς μέσω στεροειδικής μετατροπής. Στους άνδρες παράγονται σε πολύ μικρά ποσοστά στους όρχεις (Kendall, 2002). Οι γυναίκες διαθέτουν τετραπλάσια ποσότητα οιστρογόνων από τους άνδρες (Goodman-Gruen, 2000).

Τα οιστρογόνα στην ωοθήκη, συντίθενται με αρωματοποίηση των C19 ανδρογόνων, μέσω της αρωματάσης. Το ένζυμο αρωματάση ανήκει στην οικογένεια του κυτοχρώματος P450 και κωδικοποιείται από το γονίδιο *CYP19*. Εκτός της ωοθήκης, η αρωματάση εκφράζεται σε ικανά επίπεδα στον λιπώδη ιστό, το δέρμα και τον εγκέφαλο (Boon, 2010). Εκεί οφείλεται και το γεγονός ότι σε εμμηνόπauσιακές γυναίκες ενδέχεται να παρατηρηθούν επίπεδα οιστρογόνων στον ορό ικανά να προκαλέσουν μετεμμηνόπauσιακή κολπική αιμόρροια, ιδιαίτερα σε υπέρβαρες ή παχύσαρκες.



Εικόνα 9. Τα χημικά μόρια των οιστρογόνων

Τα κύρια φυσικά οιστρογόνα σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας είναι η **οιστρόνη (E₁)**, η **οιστραδιόλη (E₂)**, η **οιστριόλη (E₃)** και η λιγότερο γνωστή οιστετρόλη (E₄). Η 17β-οιστραδιόλη χαρακτηρίζεται ως το κατεξοχήν οιστρογόνο κατά την αναπαραγωγική ηλικία. Τα επίπεδα αυτής προέρχονται κατά μεγάλο βαθμό από τα κοκκιώδη κύτταρα των αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων και δευτερευόντως από την μετατροπή της λιγότερο δυναμικής οιστρόνης. Η οιστρόνη αποτελεί το κατεξοχήν οιστρογόνο της εμμηνόπαυσης και εκκρίνεται κυρίως από την ωθήκη. Τέλος η οιστριόλη αποτελεί το κατεξοχήν οιστρογόνο της κύησης και εκκρίνεται από τον πλακούντα. Ωστόσο, τόσο η οιστρόνη όσο και η οιστριόλη προκύπτουν και από μετατροπή της ανδροστενδιόνης στην περιφέρεια. Η οιστετρόλη παράγεται μόνο κατά την κύηση. (Εικόνα 9)

Υπεύθυνοι για τις δράσεις των οιστρογόνων στους διάφορους ιστούς, είναι οι οιστρογονικοί υποδοχείς (ERs- estrogen receptors).

Οι οιστρογονικοί υποδοχείς συντίθενται και εκφράζονται από διάφορα κύτταρα σε δύο μορφές, τους ERα και ERβ, λειτουργώντας ως μεταγραφικοί παράγοντες με τη σύνδεση του αντίστοιχου μορίου. Ο ERα εκφράζεται σε ιστούς όπως η μήτρα, ο προστάτης (στρώμα), οι όρχεις, τα οστά, οι μαστοί, ο λιπώδης ιστός το ήπαρ, και οι μύες, ενώ ο ERβ εκφράζεται στο παχύ έντερο,

το προστάτη (επιθήλιο), τους όρχεις, τους σιελογόνους αδένες, τον μυελό των οστών και το αγγειακό ενδοθήλιο (Dahlman-Wright,2006) .

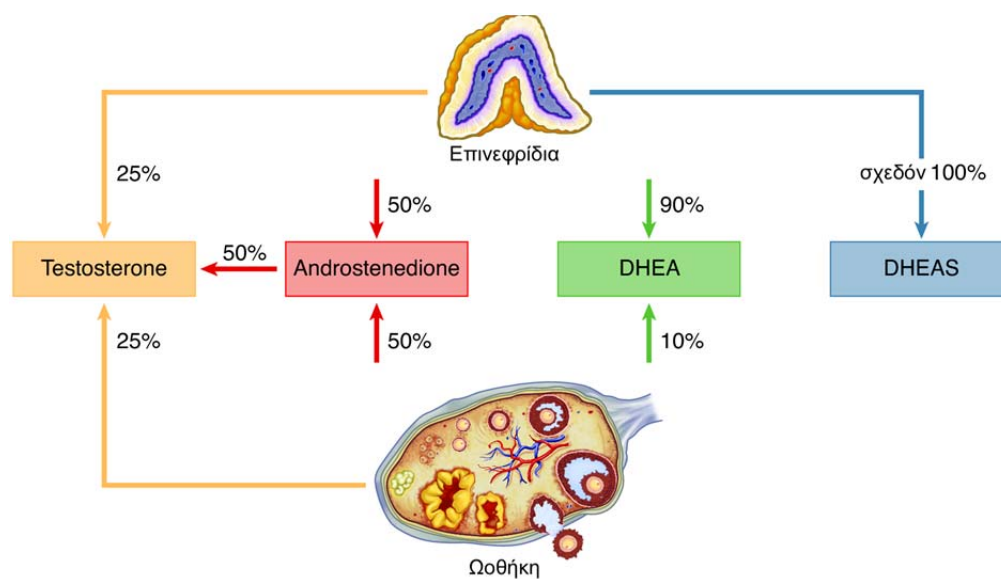
Ο κύριες δράσεις των οιστρογόνων στα θήλεα

1. Διεγείρουν την ανάπτυξη των ωοθηκών και των ωοθυλακίων.
2. Διεγείρουν την ανάπτυξη του λείου μυός και την υπερπλασία των επιθηλιακών επιφανειών της αναπαραγωγικής οδού. Ειδικότερα στους ωαγωγούς αυξάνουν τις συστολές και την δραστηριότητα των κροσσών. Στη μήτρα αυξάνουν τις μυομητρικές συστολές και την ανταποκρισιμότητα στην ωκυτοκίνη, διεγείρουν την έκκριση άφθονης διαυγούς βλέννας από τον τράχηλο και προετοιμάζουν το ενδομήτριο για προγεστερονική επίδραση, αυξάνοντας τους υποδοχείς προγεστερόνης. Τέλος στον κόλπο αυξάνουν την επιστρωμάτωση των επιθηλιακών κυττάρων.
3. Διεγείρουν την ανάπτυξη των έξω γεννητικών οργάνων.
4. Διεγείρουν την ανάπτυξη των μαστών και την εναπόθεση λίπους σε αυτούς.
5. Διεγείρουν τη σχηματοποίηση του θηλυκού σώματος: στενοί ώμοι, ευρεία ισχία, ειδική κατανομή, σε σχέση με τους άνδρες, του λίπους στην ισχιακή χώρα και τους μαστούς.
6. Διεγείρουν την έκκριση μιας αδενούγρως σμηγματογόνου ουσίας, η οποία αντιτίθεται στην ιδιότητα των ανδρογόνων να προκαλούν ακμή.
7. Διεγείρουν την εμφάνιση συγκεκριμένου σχεδίου κατανομής της εφηβικής θηλυκής τριχοφυΐας.
8. Διεγείρουν την αύξηση των οστών καθώς και την παύση της οστικής αύξησης (οστεοποίηση συζευκτικών χόνδρων). Προστατεύουν από την οστεοπόρωση και δεν έχουν αναβολική δράση στους σκελετικούς μυς.
9. Διαθέτουν αγγειακές επιδράσεις.
10. Επιδρούν ανατροφοδοτικά στον υποθάλαμο και την υπόφυση.
11. Συμβάλλουν στην σωματική κατακράτηση υγρών από τους νεφρούς.
12. Διεγείρουν την έκκριση της προλακτίνης αλλά αναστέλλουν την γαλακτοπαραγωγική επίδραση της ίδιας ορμόνης επί των μαστών.
13. Προστατεύουν από την αρτηριοσκλήρυνση, τουλάχιστον μερικώς με τις επιδράσεις τους στη χοληστερίνη του πλάσματος, στα αιμοφόρα αγγεία και στην πήξη του αίματος.

14. Επιδρούν στους εγκεφαλικούς νευρώνες, όπου μπορεί να ενδυναμώνουν τη μάθηση και τη θύμηση.
15. Επιδρούν στην ανάπτυξη και διατήρηση της φυσιολογικής σεξουαλικής και αναπαραγωγικής λειτουργίας (Dahlmann-Wright,2006).
16. Μετριάζουν την οξεία μετατραυματική φλεγμονώδη απάντηση (Kendall, 2002; Tiidus, 1995) και έχουν προστατευτικό ρόλο απέναντι στο οξειδωτικό στρές (Vina, 2006) και την μυϊκή καταπόνηση ή καταστροφή (MacNeil, 2011)

5.3 ΑΝΔΡΟΓΟΝΑ

Η ωθήκη ωστόσο παράγει και ανδρογόνα, με διέγερση των κυττάρων της θήκης από την LH. Καταρχήν παράγονται τα ασθενέστερα ανδρογόνα, ανδροστενδιόνη και δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA) και πολύ μικρότερα ποσοστά τεστοστερόνης. Ο φλοιός των επινεφριδίων, πέραν της παραγωγής αλατοκορτικοειδών και γλυκοκορτικοειδών, είναι υπεύθυνος για την παραγωγή σχεδόν του ημίσεως της ημερήσιας παραγωγής ανδροστενδιόνης και DHEA και σχεδόν πλήρως της θειικής μορφής αυτού (DHEAS). Στις γυναίκες 25% της κυκλοφορούσας τεστοστερόνης εκκρίνεται απο την ωθήκη, 25% εκκρίνεται από τα επινεφρίδια και το υπόλοιπο 50% παράγεται από περιφερική μετατροπή της ανδροστενδιόνης σε τεστοστερόνη (Silva,1987). (Εικόνα 10)



Εικόνα 10. Η αναλογία των ανδρογόνων, ανδροστενδιόνης και DHEAS στην κυκλοφορία του αίματος

Τα επινεφρίδια στους ενήλικες χαρακτηρίζονται από τρεις ζώνες. Σε κάθε ζώνη εκφράζονται διαφορετικά ένζυμα της στεροειδογένεσης, κατά συνέπεια συντίθενται διαφορετικά προϊόντα. Στην σπειροειδή ζώνη απουσιάζει η 17^α-υδροξυλάση αλλά εκφράζεται επαρκώς η συνθάση αλδοστερόνης (P450ald), με αποτέλεσμα την παραγωγή αλατοκορτικοειδών. Στην στηλιδωτή και την δικτυωτή ζώνη, εκφράζεται εξίσου το γονίδιο της 17^α-υδροξυλάσης και συντίθενται γλυκοκορτικοειδή και ανδρογόνα αντίστοιχα.

Στην παραγωγή των ανδρογόνων μεσολαβεί και το ένζυμο της 5^α-ρεδουκτάσης που μετατρέπει την τεστοστερόνη στην πιο δυναμική μορφή της διύδροτεστοστερόνης (DHT). Η DHT ευθύνεται για την μετατροπή σε τελική τρίχα των μαλακών τριχών ή αλλιώς χνούδι. Για το λόγο αυτό και τα φάρμακα που περιέχουν ανταγωνιστές της 5^α-ρεδουκτάσης είναι αρκετά αποτελεσματικά στην θεραπεία του δασυτριχισμού (Stout, 2012). Το ένζυμο εμφανίζεται με δύο μορφές, που εκφράζονται από διαφορετικά γονίδια. Ο τύπος 1 παρουσιάζεται στο δέρμα, τον εγκέφαλο, το ήπαρ και τους νεφρούς. Ο τύπος 2 εμφανίζεται κατεξοχήν στις ανδρικές γονάδες (Russel, 1989).

Παρά το γεγονός ότι τα επίπεδα των ανδρογόνων στις γυναίκες είναι υπο-20 πλάσια συγκριτικά με τους άνδρες (Goodman-Gruen, 2000), ο ρόλος τους είναι αξιοσημείωτος τόσο ως πρόδρομα μόρια για την παραγωγή οιστρογόνων, όσο και στην ωρίμανση των ωοθυλακίων (Daniel, 1986). Επιπλέον είναι υπεύθυνα για την εμφάνιση της τριχοφυΐας σε εφήβαιο και μασχάλες κατά την εφηβεία, στην ανάπτυξη της μυοσκελετικής μάζας και στη διατήρηση της ερωτικής επιθυμίας. Παρόλο που ο βιολογικός τους ρόλος στις γυναίκες δεν είναι και τόσο ξεκάθαρος, τα συμπτώματα που προκύπτουν από την έλλειψή τους στις μεγαλύτερες γυναικές προσδιορίζουν σε κάποιο βαθμό και τη σημασία τους. Σεξουαλική δυσλειτουργία, μείωση μάζας σώματος και σωματικής απόδοσης, πτώση των γνωστικών λειτουργιών, των συναισθημάτων, οστική απώλεια, γενικευμένη αδυναμία (van Geel, 2009; Carrola, 2009; Bachmann, 2002; van der Made, 2009; Davis, 2008). Τα επίπεδα **τεστοστερόνης** στις γυναίκες ελαττώνονται στην τέταρτη δεκαετία ζωής και λίγο πριν την εμμηνόπαυση αγγίζουν το 50% αυτών της τρίτης δεκαετίας (Zumoff, 1995). Με την είσοδο στην εμμηνόπαυση η συγκεντρώση τεστοστερόνης φτάνει στο 15% των προεμμηνόπαυσιακών επιπέδων (Zumoff, 1995; Longcope, 1998). Κάποιες γυναίκες εμφανίζουν και επιπλέον μείωση

των επιπέδων (περί το 60%) στα επόμενα 2 με 5 έτη που ακολουθούν την εμμηνόπαυση (Chakravarti, 1976). Όσον αφορά στην **DHEAS**, τα επίπεδα της ορμόνης που εκκρίνονται από τα επινεφρίδια μειώνονται με το πέρασμα του χρόνου. Στο ηλικιακό φάσμα, 20-30 έτη, τα επίπεδα της DHEAS αγγίζουν το ζενίθ με τιμές περί τα 6,2μmol/l και έπειτα μειώνονται προοδευτικά. Σε ηλικία 80 ετών μια γυναίκα διαθέτει επίπεδα περί το 1,6μmol/l, ελαττωμένα δηλαδή κατά 74%. Σε μελέτη του 2000 (Burger, 2000) δεν ανιχνεύθηκε συσχέτιση μεταξύ της τελευταίας εμμηνορυσίας στη ζωή μιας γυναίκας και των επιπέδων της DHEAS. Επομένως, ανεξαρτήτως του εμμηνοπαυσιακού status, τα επίπεδα της DHEAS μειώνονται με την πρόοδο της ηλικίας.

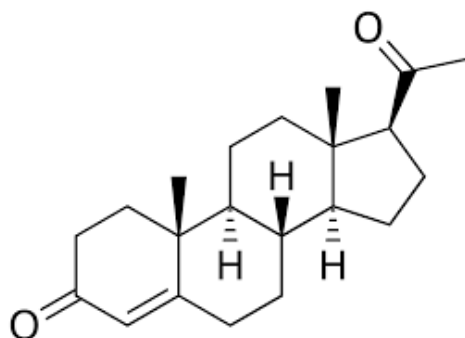
Και οι λοιπές επινεφριδιακές ορμόνες μειώνονται ωστόσο (Burger, 2000; Labrie, 1997). Τα επίπεδα ανδροστενδιόνης φτάνουν στο ανώτερο σημείο στις ηλικίες 20-30 έτη και ακολουθεί προοδευτική μείωση αυτών έως και 62% σε ηλικίες 50-60 έτη. Η ωοθήκη συνεισφέρει στην παραγωγή αυτών των ορμονών μόνο κατά την αναπαραγωγική ηλικία, ενώ στη μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο η παραγωγή τους εξαρτάται από τα επινεφρίδια και μόνο.

Αυτή η οξεία και ταχύτατη πτώση των ανδρογόνων που συνοδεύει τις γυναίκες στην εμμηνόπαυση ίσως παίζει κρίσιμο ρόλο στην νοσηρότητα και στον περιορισμό των λειτουργιών που παρατηρείται με την πρόοδο της ηλικίας. Το γεγονός αυτό θέτει το ερώτημα κατά πόσο θα πρέπει να χορηγείται θεραπεία υποκατάστασης και για τα ανδρογόνα, εκτός από τα οιστρογόνα στις εμμηνοπαυσιακές και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και μάλιστα στη χαμηλότερη δυνατή δόση.

5.4 ΠΡΟΓΕΣΤΕΡΟΝΗ

Η προγεστερόνη είναι το στεροειδές του φύλου που σχετίζεται με τον εμμηνορυσιακό κύκλο, την κύηση και την εμβρυογένεση και αποτελεί το κατεξοχήν προγεσταγόνο στο σώμα (King, 2010). Συντίθεται από την πρεγνελόνη που με τη σειρά της προέρχεται από τη χοληστερόλη, μία αντίδραση που καταλύεται από το κυτόχρωμα P450_{sc}. Η προγεστερόνη με τη σειρά της αποτελεί το πρόδρομο μόριο για το αλατοκορτικοειδές αλδοστερόνη και μετά τη μετατροπή της σε 17^α-υδροξυπρογεστερόνη μπορεί να μετατραπεί και σε κορτιζόλη ή ανδροστενδιόνη. Ακολούθως η ανδροστεν-

διόνη μπορεί να μετατραπεί σε τεστοστερόνη, οιστρόνη και οιστραδιόλη. Η προγεστερόνη συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος αλβουμίνη (50-54%) και τρανσκορτίνη (43-84%) (Josimovich, 2013). (Εικόνα 11)



Εικόνα 11. Το χημικό μόριο της προγεστερόνης

Η προγεστερόνη συνδέεται σε πυρηνικούς υποδοχείς nPR (nuclear progesterone receptor) καθώς και σε μεμβρανικούς υποδοχείς mPRs (membrane progesterone receptors) (King, 2010; Meyer, 1998).

Οι κύριες δράσεις της προγεστερόνης:

1. Αποκαλείται και ως «η ορμόνη της κύησης» καθώς εμφανίζει πολλαπλές δράσεις στο αναπτυσσόμενο έμβρυο. Καταρχήν μετατρέπει το ενδομήτριο σε εκκριτικό ιστό κατάλληλο για την εμφύτευση του εμβρύου. Ταυτόχρονα επηρεάζει το κοιλιακό επιθήλιο και την τραχηλική βλέννη, την οποία μετατρέπει σε παχύτερη και αδιαπέραστη από το σπέρμα. Παράλληλα εμφανίζει αντιμιτωτική δράση στα επιθηλιακά κύτταρα του ενδομητρίου, αντισταθμίζοντας τη δράση των οιστρογόνων (Patel, 2014). Κατά τη διάρκεια της εμφύτευσης, η προγεστερόνη φαίνεται να μειώνει την ανοσολογική απάντηση της μητέρας, ώστε να δεχθεί την κύηση. Μειώνει τις συστολές του μυομητρίου. Προάγει την αύξηση των μαστών κατά την κύηση αναστέλλει ωστόσο την γαλουχία, η οποία πυροδοτείται με την πτώση των επιπέδων της ορμόνης αυτής μετά τον τοκετό. Το έμβρυο μεταβολίζει την πλακουντική προγεστερόνη προς επινεφριδιακά στεροειδή.
2. Διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη των μαστών στα θήλαα. Σε συνδυασμό με την προλακτίνη διεγείρει τον μαζικό αδένα στη διάρκεια της κύησης προς παραγωγή γάλακτος με στόχο τη γαλουχία και το θηλασμό του νεογνού. Τα οιστρογόνα διεγείρουν την έκφραση των υποδοχέων PR στο μαστό. Με τον τρόπο αυτό η προγεστερόνη εξαρτάται από τα

οιστρογόνα για την ανάπτυξη των αδενοκυψελών του μαστού (Hallam, 2006; Coad, 2011).

3. Παρουσιάζει υποδοχείς και στο δέρμα, συμπεριλαμβανομένων των κερατινοκυττάρων και των ινοβλαστών (Raine-Fenning, 2003; Holzer, 2005). Κατά την εμμηνόπαυση η πτώση των στεροειδών ορμονών οδηγεί σε ατροφία, λέπτυνση και αύξηση των ρυτίδων. Η ελαστικότητα, η σφριγηλότητα και η δύναμη του δέρματος μειώνονται. Η ορμονική θεραπεία υποκατάστασης στις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες βελτιώνει πολύ και την εικόνα του δέρματος.
4. Επηρεάζει σημαντικά την σεξουαλική διάθεση των γυναικών και ιδιαίτερα ο ενεργός νευροστεροειδής μεταβολίτης αυτής, η αλλοπρεγνενολόνη (King, 2012).
5. Στο κεντρικό νευρικό σύστημα, η προγεστερόνη, η πρεγνενολόνη και η DHEA ανήκουν στην ομάδα των νευροστεροειδών. Μεταβολίζονται σε όλα τα σημεία του κεντρικού νευρικού συστήματος (Hanukoglu, 1977) και αποτελούν νευροτροποποιητές (*neuromodulators*) με δράση στην νευροδιαβίβαση, την μυελίνωση και την νευροπροστασία (Schumacher, 2004).
6. Η προγεστερόνη ενισχύει τη δράση των υποδοχέων σεροτονίνης στον εγκέφαλο, με συνέπεια η περίσσεια, ή η έλλειψη αυτής, να οδηγεί σε αξιοσημείωτες νευροχημικές μεταβολές. Το γεγονός αυτό πιθανά εξηγεί την αναζήτηση ουσιών από ορισμένα άτομα, όπως ο καπνός, το αλκοόλ και η κάνναβη που ενισχύουν τη σεροτονινεργική δράση, όταν τα επίπεδα προγεστερόνης μειώνονται (Lynch, 2010). Ιδιαίτερα στις γυναίκες που διανύουν περιόδους μεταβολών στα ορμονικά επίπεδα, όπως η εφηβεία, η εγκυμοσύνη και η εμμηνόπαυση, φαίνεται να υπάρχει μια επηρέεια προς τις ενισχυτικές επιδράσεις της νικοτίνης, συγκριτικά με τους άνδρες.
7. Αυξάνει τη βασική θερμοκρασία του σώματος μετά την ωορρηξία.
8. Μειώνει τους σπασμούς και χαλαρώνει τις λείες μυϊκές ίνες. Διατείνει τους βρόγχους και ρυθμίζει την έκκριση της βλέννης. Οι υποδοχείς PR αναγνωρίζονται ευρέως στους υποβλεννογόνιους ιστούς.
9. Μειώνει τη δραστηριότητα της χοληδόχου κύστεως (Hould, 1988).
10. Μεσολαβεί στην παγκρεατική λειτουργία και την απελευθέρωση ινσουλίνης. Πιθανά να μεσολαβεί και στην προδιάθεση για διαβήτη και διαβήτη κύησης (Picard, 2002; Brănișteanu, 2003).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΟΣΤΙΚΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΣΤΗΝ ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ

6.1 ΟΣΤΙΚΗ ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΟΣΤΙΚΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ

Ο ανθρώπινος σκελετός αποτελείται από δύο τύπους οστού. Το **φλοιώδες οστόύν**, το οστό του περιφερικού σκελετού (άκρα) και το **σπογγώδες οστόύν**, που παρατηρείται στον αξονικό σκελετό και περιλαμβάνει τους σπόνδυλους, τα οστά της λεκάνης και το εγγύς μηριαίο. Η **κορυφαία οστική μάζα** επηρεάζεται από γενετικούς και ενδοκρινολογικούς παράγοντες και η δυνατότητα απόκτησης αυτής στη νεανική ηλικία υπόκειται σε χρονικούς περιορισμούς (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012). Σχεδόν το μεγαλύτερο ποσοστό της οστικής μάζας του αξονικού σκελετού θα συσσωρευθεί στις νέες γυναίκες στην όψιμη εφηβεία, επόμενως η περίοδος μετά την εμμηναρχή είναι ιδιαίτερα σημαντική (Sabatier, 1996; Theintz, 1992). Η χορήγηση συμπληρωμάτων ασβεστίου στην προεφηβική ηλικία καθώς και στην εφηβεία φαίνεται να βελτιώνει την οστική αύξηση (Bonjour, 2001; Stear, 2003). Κατ' αναλογία, η πρόληψη της οστεοπόρωσης με άσκηση και υποκατάσταση ασβεστίου και βιταμίνης-D ιδανικά ξεκινά στην εφηβεία (Recker, 1992). Μετά την εφηβεία, η οστική απορρόφηση φυσιολογικά συνδυάζεται με την οστεοσύνθεση έτσι ώστε θετικό οστικό ισοζύγιο επιτυγχάνεται στη φάση της οστικής ωριμότητας, τυπικά κατά την ηλικία μεταξύ 25-35 ετών. Από το σημείο αυτό και μετά, η οστική μάζα μειώνεται με έναν αργό και σταθερό ρυθμό της τάξης του 0,4% (0,3%-0,5%) ετησίως. Κατά τη διάρκεια της εμμηνόπαυσης, ο ρυθμός αυξάνεται σε 3- 5% ετησίως για τα πρώτα 5 με 10 έτη και μετά επιβραδύνεται σε 1% ετησίως. Ο επακόλουθος κίνδυνος για οστεοπορωτικό κάταγμα θα εξαρτηθεί από την οστική μάζα στην φάση της έμμηνόπαυσης καθώς και από το ρυθμό οστικής απώλειας μετεμμηνοπαυσιακά (Riis, 1996).

Το φυσιολογικό οστόύν είναι ένας δυναμικός, ζωντανός ιστός που βρίσκεται σε μία διαρκή διαδικασία καταστροφής και επανασύνθεσης. Αυτή η οστική αναδιαμόρφωση (**remodelling**), επιτρέπει στον οργανισμό προσαρμογή σε μηχανικές αλλαγές, στη διαχείριση του βάρους και άλλες φυσικές δραστηριότητες. Η λειτουργία του οστικού μεταβολισμού περιλαμβάνει μια

διαρκή απορρόφηση του οστού που πραγματοποιείται από πολυπύρηννα γιγάντια κύτταρα, τους οστεοκλάστες και μια αντιρροπιστική διαδικασία οστεοσύνθεσης που πραγματοποιείται από τους οστεοβλάστες.

Οι ενεργοποιημένοι οστεοκλάστες εκκρίνουν υδροχλωρικό οξύ που διαλύει τους κρυστάλλους ασβεστίου και φωσφόρου και κολλαγονο-λυτικά ένζυμα που πέπτουν το οστεοειδές (ένα πλέγμα κολλαγόνου πάνω στο οποίο εναποθετονται τα μέταλλα) και οδηγούν στην αποσύνθεση του οστού ή αλλιώς οστεόλυση. Αφού αποσυνδεθούν από το οστεοειδές, οι οστεοκλάστες είτε προσκολλώνται σε νέα θέση και επαναλαμβάνουν τη διαδικασία, είτε οδηγούνται σε απόπτωση. Η αυξημένη οστεοκλαστική δραστηριότητα στη μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση διαμεσολαβείται από το μονοπάτι του συνδέτη-RANK (receptor activator of nuclear factor). Στο μονοπάτι αυτό κύριο ρόλο παίζουν ο RANK, ο RANK-συνδέτης (RANK- ligand ή RANKL) και η οστεοπροτεγερίνη (OPG).

Έτσι ο RANK-συνδέτης (RANKL) εκφράζεται από τους οστεοβλάστες (Bar-Shavit, 2007) και συνδέεται με τον υποδοχέα RANK των οστεοκλαστών και των προδρομικών τους κυττάρων. Η σύνδεση αυτή προάγει την οστεοκλαστική σύνθεση, δράση και επιβίωση. Ο RANKL είναι ο κοινός ρυθμιστής της οστεοκλαστικής δραστηριότητας και τελικά της οστικής απορρόφησης. Η OPG επίσης εκφράζεται από τους οστεοβλάστες και αποτελεί τον φυσικό αναστολέα του RANKL. Η OPG μπλοκάρει την μέσω του RANKL ενεργοποίηση του RANK, περιορίζοντας συνεπώς την οστεόλυση. Η διαδικασία αυτή εξισορροπεί την οστική αναδιαμόρφωση (Kostenuik, 2005). Ποικιλία παραγόντων μπορούν να επηρεάσουν την οστεοκλαστική δραστηριότητα, σε κάθε περίπτωση όμως απαιτείται η διαμεσολάβηση του RANKL. Κυτοκίνες και συγκεκριμένες ορμόνες προάγουν την έκφραση του RANKL από τους οστεοβλάστες και άλλα κύτταρα. Ένας ανασταλτικός ρυθμιστής αυτής της διαδικασίας είναι τα οιστρογόνα, που περιορίζουν την έκφραση του RANKL. Άλλος ρυθμιστής είναι και η OPG, ένας φυσικός αναστολέας του RANKL, που ουδετεροποιεί τη δράση του.

Σε υγιείς προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, τα οιστρογόνα περιορίζουν την οστεοβλαστική έκφραση του RANKL. Η OPG συνδέεται στον RANKL για να περιορίσει περαιτέρω τη ευοδωτική δράση αυτού στους οστεοκλάστες. Οι εναπομείναντες RANKL συνδέονται στα προδρομικά οστεοκλαστικά κύτταρα

που διαχέονται και ωριμάζουν σε διαφοροποιημένους οστεοκλάστες προς οστική απορρόφηση. Ακολούθως εμφανίζονται και οι οστεοβλάστες που επάγουν την οστεοσύνθεση. Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, τα μειωμένα επίπεδα οιστρογόνων οδηγούν σε αύξηση της έκφρασης του RANKL που ξεπερνά τη δράση της OPG. Έρευνες έχουν δείξει ότι τα οιστρογόνα μπορούν εμμέσως να αναστέλλουν την έκφραση του RANKL και να προάγουν την έκφραση της OPG. Επομένως η μείωση των οιστρογόνων που σχετίζεται με την εμμηνόπαυση, οδηγεί σε αύξηση του RANKL και μείωση της OPG. Οι οστεοβλάστες μπορούν μερικώς μόνο να αναπληρώσουν την οστική επαναρρόφηση που ακολουθεί. Αυτή η ανισορροπία οστεοσύνθεσης και οστεόλυσης οδηγεί σε μία προοδευτικά επιδεινούμενη οστική απώλεια. Συνοπτικά, η αυξημένη έκφραση του του RANKL στην εμμηνόπαυση οδηγεί σε εκσεσημασμένη οστική απορρόφηση και δυνητικά μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση (Sambrook, 2006).

6.2 ΟΣΤΕΟΠΕΝΙΑ ΚΑΙ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ

Οστεοπόρωση ονομάζεται η σκελετική διαταραχή που προοδευτικά οδηγεί σε απώλεια οστικής μάζας και δύναμης, κυρίως στο σπογγώδες οστόν και αυξάνει τον καταγματικό κίνδυνο. Στην μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση εμφανίζονται αλλαγές στην μικροδομή του οστού όπως η αύξηση των πόρων του φλοιού, η μειωμένη οστική μάζα, η διαταραχή της δοκιδώδους αρχιτεκτονικής, η πάχυνση του φλοιού, και η μειωμένη επιμετάλλωση του οστεοειδούς. Η **οστεοπενία** αποτελεί πρόδρομο της οστεοπόρωσης.

Το κατάγμα αποτελεί μια συνήθη επιπλοκή της οστεοπόρωσης με τις συνηθέστερες σκελετικές εντοπίσεις στους σπονδύλους, τον αυχένα του μηριαίου οστού, το άπω αντιβράχιο και το εγγύς βραχιόνιο οστού (Holroyd, 2008). Επιδημιολογικές έρευνες εκτιμούν πως ο δια βίου κίνδυνος για κατάγματα ευθραυστότητας σε λευκές γυναίκες άνω των 50 ετών πλησιάζει το 15% για κάθε μία από αυτές τις περιοχές (Kanis, 1994) καθώς επίσης και πως τα κατάγματα αυτά συμβαίνουν σε ποσοστό μέχρι και 50% των γυναικών με οστεοπενία, οι οποίες αποτελούν ένα πολύ μεγαλύτερο πληθυσμό συγκρινόμενες με τις γυναίκες που πάσχουν από οστεοπόρωση (Johnell, 2006). Παγκοσμίως υπολογίζονται περί τα 9 εκατομμύρια οστεοπορωτικά

κατάγματα το χρόνο (Lund, 2008). Τα κατάγματα σχετίζονται με σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα, με τον κίνδυνο θανάτου μετά από μείζον κάταγμα να διπλασιάζεται σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Το συνολικό ποσοστό θνησιμότητας σε κάταγμα του αυχένος του μηριαίου οστού πλησιάζει το 30%. Επιπλέον μόνο το 40% των ατόμων που θα υποστούν ένα τέτοιο κάταγμα μπορούν να επανέλθουν στην προ- κατάγματος κατάσταση αυτονομίας.

6.3 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΟΣΤΙΚΗΣ ΑΠΩΛΕΙΑΣ

Η οστική δύναμη εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την **οστική πυκνότητα (Bone Mineral Density – BMD)**, η οποία περιγράφει τα γραμμάρια των μετάλλων ανά περιοχή και όγκο οστού. Ωστόσο η οστική ποιότητα, η οστική δύναμη και ο καταγματικός κίνδυνος επηρεάζονται επίσης από το βαθμό αναδιαμόρφωσης του οστού, το μέγεθος και τη γεωμετρία του οστού, τη μικροαρχιτεκτονική, την επιμετάλλωση και την ποιότητα του οστεοειδούς. Δυστυχώς οι παράγοντες αυτοί είναι πολύ πιο δύσκολο να προσδιορισθούν (Kiebzak, 2003).

Η **πρωτοπαθής οστεοπόρωση** αναφέρεται στην οστική απώλεια που σχετίζεται με τη γήρανση και την εμμηνόπαυσιακή έλλειψη οιστρογόνων. Καθώς τα επίπεδα των οιστρογόνων μειώνονται μετά την εμμηνόπαυση, η ρυθμιστική δράση αυτών στον οστικό μεταβολισμό παύει και η οστική επαναρρόφηση επιταχύνεται κυρίως κατά τα πρώτα μετεμμηνόπαυσιακά έτη (Gallacher, 2002). Όταν η οστεοπόρωση είναι αποτέλεσμα άλλων νοσημάτων ή φαρμακευτικής αγωγής, καλείται **δευτερογενής** (Stein, 2003).

Η οστική πυκνότητα σε κάθε χρονική στιγμή σχετίζεται με την ισορροπία της οστεοβλαστικής και οστεοκλαστικής δραστηριότητας που επηρεάζεται από πολυάριθμους ευοδωτικούς και ανασταλτικούς παράγοντες (Canalis, 2007). Όπως προαναφέρθηκε, η απώλεια των οιστρογόνων και η γήρανση οδηγούν σε αύξηση της οστεοκλαστικής δραστηριότητας. Επιπλέον η χαμηλή διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου, ή η χαμηλή εντερική απορροφήση αυτού, οδηγεί σε χαμηλά επίπεδα ιονισμένου ασβεστίου. Ως αποτέλεσμα διεγείρεται η έκκριση παραθορμόνης PTH, ώστε να ενεργοποιήσει την οστεοκλαστική διεργασία για απελευθέρωση ασβεστίου από τα οστά. Αυτό συμβαίνει, καθώς τα αυξημένα

επίπεδα παραθορμόνης διεγείρουν την παραγωγή της βιταμίνης-D. Με τη σειρά της η βιταμίνη-D ενεργοποιεί τους οστεοκλάστες προς μετακίνηση του ασβεστίου από τα οστά, αυξάνει την εντερική απορροφήση ασβεστίου, αυξάνει τη σωληναριακή επαναρροφήση ασβεστίου από τους νεφρούς και ελαττώνει την παραγωγή της παραθορμόνης από τους παραθυρεοειδείς αδένες (Molina, 2013).

Σε φυσιολογικές προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αυτή η σειρά γεγονότων οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα ασβεστίου του ορού και τα επίπεδα παραθορμόνης επιστρέφουν στο φυσιολογικό. Σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η έλλειψη οιστρογόνων οδηγεί σε μεγαλύτερη ανταπόκριση των οστών στην παραθορμόνη. Συνεπώς για κάθε τιμή παραθορμόνης ορού, σχετικά μεγαλύτερη ποσότητα ασβεστίου μετακινείται από τα οστά.

6.4 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ

Εκτός της πρωτοπαθούς οστεοπόρωσης, η οστεοπόρωση μπορεί να είναι και αποτέλεσμα άλλης ασθένειας και στην περίπτωση αυτή καλείται **δευτερογενής**. Αίτια δευτερογενούς οστεοπόρωσης αποτελούν ο πρωτοπαθής και δευτεροπαθής (λόγω νεφρικής ανεπάρκειας) υπερπαραθυρεοειδισμός, ο υπερθυρεοειδισμός, ή υπερβολική θεραπεία με θυρορμόνη, η αυξημένη απέκκριση ασβεστίου, η υπερκορτιζολαιμία, η κατάχρηση αλκοόλ, η μεταστατική νεοπλασματική νόσος και η οστεομαλακία.

Οι παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση περιλαμβάνουν :

- Ηλικία >65 ετών
- Συμπιεστικό κάταγμα σπονδύλου
- Οικογενειακό ιστορικό οστεοπορωτικού κατάγματος
- Συστηματική θεραπεία με κορτιζόνη για διάστημα μεγαλύτερο των 3 μηνών
- Σύνδρομο δυσαπορρόφησης
- Πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός
- Επιρρέπεια σε πτώσεις
- Οστεοπενία που διακρίνεται σε ακτινογραφία
- Υπογοναδισμός
- Πρόωρη εμμηνόπαυση (πριν τα 45 έτη)

- Ρευματοειδής αρθρίτιδα
- Ιστορικό κλινικού υπέρθυρεοειδισμού
- Χρόνια αντισπασμωδική θεραπεία
- Χαμηλή διατητική πρόσληψη ασβτίου
- Καπνισμα
- Υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ
- Υπερβολική κατανάλωση καφεΐνης
- Βάρος <57 kg
- Απώλεια βάρους >10% στην ηλικία των 25 ετών
- Χρόνια αντιπηκτική θεραπεία με ηπαρίνη

Σε πρόσφατη case-control μελέτη διαπιστώθηκε ότι υπάρχει αρνητική συσχέτιση μεταξύ αριθμού τοκετών, ετών εμμηνόπαυσης και ιστορικού καταγμάτων με την οστική πυκνότητα. Αντίθετα, η παχυσαρκία, η φυσική δραστηριότητα, το υψηλότερο επίπεδο μόρφωσης και τα αυξημένα επίπεδα φερριτίνης στον ορό συσχετίζονται θετικά με την οστική πυκνότητα (Uihlein, 2012).

Η μέτρηση της οστικής πυκνότητας με τη μέθοδο DEXA πρέπει να πραγματοποιείται σε γυναίκες με ιστορικό κατάγματος, σε όλες τις γυναίκες >65 ετών και σε γυναίκες <65 ετών με έναν ή περισσότερους προδιαθεσικούς παράγοντες.

6.5 ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΟΣΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Η μέτρηση της Οστικής Πυκνότητας (BMD) με Απορροφησιομετρία ακτίνων Χ διπλής ενέργειας (DEXA- Dual energy x-ray absorptiometry) είναι ένα απαραίτητο εργαλείο για να αξιολογήσουμε τον καταγματικό κίνδυνο (Marshall, 1996). Τα μέρη του σκελετού που ενδείκνυνται για τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας είναι η σπονδυλική στήλη και ο αυχέννας του μηριαίου οστού (Miller, 2002). Οι σπόνδυλοι της οσφυϊκής μοίρας περιέχουν κυρίως σπογγώδες οστόν και ο τύπος αυτός αποτελεί το 20% του σκελετού. Το σπογγώδες οστόν είναι λιγότερο πυκνό από το φλοιώδες και υφίσταται ταχύτερο ρυθμό αναδιαμόρφωσης. Για το λόγο αυτό η πρώιμη οστική

απώλεια μπορεί να εντοπισθεί στη θέση αυτή. Το φλοιώδες οστόν είναι πυκνότερο και πιο συμπαγές, αποτελεί το 80% του σκελετού και εντοπίζεται κυρίως στα μακρά οστά. Ο μείζων τροχαντήρας και ο αυχέννας του μηριαίου περιέχουν και τους δύο τύπους οστού και αποτελούν ιδανικές θέσεις για τη πρόγνωση του καταγματικού κινδύνου σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας (Miller, 2002).

Έχουν δημιουργηθεί πίνακες αναφοράς με πρότυπες τιμές οστικής πυκνότητας ανάλογα με το φύλο, την ηλικία και την εθνικότητα. Για διαγνωστικούς σκοπούς τα αποτελέσματα της Μέτρησης Οστικής Πυκνότητας (BMD) αναφέρονται ως T-score. Ως T-score περιγράφεται ο αριθμός των σταθερών αποκλίσεων (SD- standard deviation) της BMD ενός ατόμου από αυτόν που αναμένεται για ένα άτομο του ίδιου φύλου με τη κορυφαία οστική μάζα (στην ηλικία των 25-30 ετών) .

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, η ταξινόμηση της οστεοπόρωσης βασίζεται στα ακόλουθα κριτήρια:

- Φυσιολογικό οστόν, T-score > -1 SD
- Οστεοπενία, T-score μεταξύ -1 και -2,5 SD
- Οστεοπόρωση, T-score κάτω από -2,5 SD
- Σοβαρή (εγκατεστημένη) οστεοπόρωση, T-score κάτω από -2,5 και αναγνώριση τουλάχιστον ενός κατάγματος ευθραυστότητας.

Επίσης οι ασθενείς προσδιορίζονται και από το λεγόμενο Z-score, που αποτελεί τη σταθερή απόκλιση μεταξύ της μέτρησης της ασθενούς και της μέσης οστικής μάζας ενός ατόμου με το ίδιο βάρος και ηλικία. Για τιμές Z-score χαμηλότερες από -2, απαιτείται περαιτέρω διαγνωστικός έλεγχος για δευτεροπαθή οστεοπόρωση (Faulkner, 1999). Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει τον πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, τον δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό λόγω νεφρικής νόσου, τον υπερθυρεοειδισμό, την υπερκορτιζολαιμία, την κατάχρηση αλκοόλ, την μεταστατική κακοήθεια και την οστεομαλακία.

Μόνο ο έλεγχος με BMD προλαμβάνει μόλις το 8% των καταγμάτων στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (Brincaatm, 2011). Κατάγματα ευθραυστότητας

συμβαίνουν μέχρι και στο 50% των γυναικών με οστεοπενία, οι οποίες αποτελούν ένα πολύ μεγαλύτερο πληθυσμό συγκρινόμενες με τις γυναίκες που πάσχουν από οστεοπόρωση, σύμφωνα με τα αποτελέσματα μετρήσεων οστικής πυκνότητας (Siris, 2010). Λαμβάνοντας υπόψη τις διακυμάνσεις στον καταγματικό κίνδυνο ανάλογα με την εθνικότητα, όπως επίσης και τη δύσκολη κλινική ερμηνεία στις τιμές του T-score, ανεξάρτητα από την ηλικία και την παρουσία των παραγόντων κινδύνου, γίνεται προφανές ότι η χρήση μόνο των μετρήσεων της Οστικής πυκνότητας δεν είναι αρκετή για να καθορίσουμε κατάλληλες στρατηγικές αντιμετώπισης (Compston, 2009; Pisani, 2016). Τα γεγονότα αυτά συντέλεσαν στην ανάπτυξη αλγορίθμων για τον υπολογισμό του κινδύνου κατάγματος, οι οποίοι ενσωματώνουν πολλούς παράγοντες κινδύνου για κάταγμα, όπως π.χ. ο υπολογιστής καταγματικού κινδύνου Garvan (Nguyen, 2008), το FRAX και το QFRacture (Hippisley-Cox, 2016).

Ο αλγόριθμος FRAX είναι ο πιο ευρέως χρησιμοποιούμενος στην κλινική πράξη (Brintcam, 2011; McCloskey, 2016). Αναπτύχθηκε το 2008 στο Πανεπιστήμιο του Sheffield, με την συνεργασία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, της Διεθνούς Ένωσης Κλινικής Πυκνομετρίας και του Εθνικού Ιδρύματος Οστεοπόρωσης και αντιπροσωπεύει ένα έγκυρο μοντέλο πρόβλεψης, το οποίο μπορεί να εκτιμήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης οστεοπορωτικού κατάγματος, ενδεικτικό για χρήση στην πρωτοβάθμια περίθαλψη. Αυτός ο ηλεκτρονικός αλγόριθμος μπορεί να εκτιμήσει την 10ετή πιθανότητα ενός μείζονος κατάγματος (κλινική ένδειξη κατάγματος στον αυχένα του μηριαίου, τη σπονδυλική στήλη, ή τον καρπό) όπως επίσης και την 10ετή πιθανότητα κατάγματος ισχίου σε άνδρες και γυναίκες ενσωματώνοντας παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου όπως η ηλικία, το φύλο, το BMI, η υπερβολική κατανάλωση οινοπνεύματος, το κάπνισμα, το ατομικό ιστορικό κατάγματος ευθραυστότητας, οικογενειακό ιστορικό κατάγματος ισχίου, μακροχρόνια χρήση γλυκοκορτικοειδών σε οποιοδήποτε χρόνο στο παρελθόν, ρευματοειδή αρθρίτιδα, όπως επίσης και οποιαδήποτε άλλη αιτία δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης (Kanis, 2011; Watts, 2011; McCloskey, 2012). Αν είναι διαθέσιμες οι μετρήσεις οστικής πυκνότητας του ισχίου μπορούν να ενσωματωθούν για να αυξήσουν την ακρίβεια στην εκτίμηση του καταγματικού κινδύνου. (Εικόνα 12)

Εικόνα 12. Ηλεκτρονικός αλγόριθμος FRAX

Οι κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες της National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) συστήνουν την κατηγοριοποίηση των γυναικών βάσει κλινικών παραγόντων κινδύνου με τη βοήθεια ενδεχομένως αλγορίθμων όπως του FRAX και την μέτρηση της οστικής πυκνότητας ως βοηθητικό στοιχείο για να ληφθούν αποφάσεις θεραπείας.

6.6 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΟΣΤΕΟΠΩΡΩΣΗΣ

- ασβέστιο σε συνδυασμό με βιταμίνη D
- διφωσφονικά: ριζεδρονάτη, αλεδρονάτη, βανδρονάτη, αλεδρονάτη, ζολεδρανικό οξύ
- denosumab (2 φορές το χρόνο),
- ενέσιμη τεριπαρατίδη
- ασκήσεις ενδυνάμωσης μυών

Τα φάρμακα εναντίον της οστεοπόρωσης διακρίνονται σε δύο κατηγορίες: στα φάρμακα που εμποδίζουν τη δράση των οστεοκλαστών και στα οστεοπαραγωγά φάρμακα. Η χορήγηση αυτών των φαρμάκων συνδυάζεται με ασβέστιο και βιταμίνη D. Τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη διάρκειας 3 ετών έδειξε ότι η συγχορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D μειώνει την

επίπτωση κατάγματος του ισχίου κατά 29%. Σε πολλές μελέτες έχει διαπιστωθεί ότι η ανεπάρκεια βιταμίνης D είναι υπεύθυνη όχι μόνο για την οστεοπόρωση, αλλά και για την ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη, καρδιαγγειακής νόσου, καρκίνου, νευροεκφυλιστικών νόσων, όπως και για μεγαλύτερη ευπάθεια σε λοιμώξεις (Perez-Lopez, 2012). Για την εκτίμηση της επάρκειας της βιταμίνης D υπολογίζουμε τα επίπεδα της 25-OH-βιταμίνης D στον ορό. Τα επιθυμητά επίπεδα της 25-OH-βιταμίνης D είναι 30-90 ng/ml. Οι φυσικές πηγές βιταμίνης D είναι η έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία και τροφές όπως αυγά, γάλα και ψάρια, πλούσια σε ω-3-λιπαρά οξέα. Η συνιστώμενη ημερήσια δόση της βιταμίνης D είναι 600 μονάδες την ημέρα.

Σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης είναι αποτελεσματική στην πρόληψη της οστεοπόρωσης σε περιεμμηνοπαυσιακές και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με αγγειοκινητικά συμπτώματα. Μειώνει τα κατάγματα του ισχίου και της σπονδυλικής στήλης. Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης ενδείκνυται για την πρόληψη της οστεοπόρωσης σε γυναίκες με πρόωρη εμμηνόπαυση μέχρι το μέσο όριο ηλικίας εμμηνόπαυσης.

Επίσης, η τιβολόνη και η ραλοξιφαίνη προστατεύουν από την απώλεια οστικής πυκνότητας και η χρήση τους ενδείκνυται σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες για την πρόληψη οστεοπόρωσης. Δεν ανήκουν στα ορμονικά σκευάσματα, αλλά δρουν σε επίπεδο ορμονικών υποδοχέων. Η τιβολόνη είναι ένα συνθετικό στεροειδές, το οποίο δρα ως εκλεκτικός ρυθμιστής των υποδοχέων των στεροειδών του φύλου. Η δράση της τιβολόνης εξαρτάται από τον μεταβολισμό της. Μεταβολίζεται σε τρία διαφορετικά προϊόντα: τον 3α-OH μεταβολίτη και τον 3β- OH μεταβολίτη, που έχουν οιστρογονική δράση και το Δ-4 κετοϊσομερές που έχει προγεσταγονική και ανδρογονική δράση. Η ραλοξιφαίνη είναι μια μη στεροειδής ουσία, που ανήκει στην ομάδα των βενζοθειαζινών. Είναι δεύτερης γενιάς εκλεκτικός ρυθμιστής των οιστρογονικών υποδοχέων (SERM). Οι ενώσεις αυτής της κατηγορίας έχουν την ικανότητα να τροποποιούν την αναμενόμενη δράση των υποδοχέων, με τους οποίους συνδέονται. Δρα ως αγωνιστής στο μεταβολισμό των οστών και μερικώς στο μεταβολισμό της χοληστερόλης (μειώνει την ολική και την LDL-χοληστερόλη). Σύμφωνα με μια ευρωπαϊκή μελέτη η ραλοξιφαίνη οδήγησε σε αύξηση της οστικής πυκνότητας της σπονδυλικής στήλης και του ισχίου, κατά 2-3% σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.

Τα διφωσφονικά είναι ανάλογα του ανόργανου πυροφωσφορικού οξέος και αποτελούν την πιο ευρέως συνταγογραφούμενη αντιοστεοπορωτική θεραπεία, κυρίως λόγω του χαμηλού κόστους τους και του ευνοϊκού γενικώς προφίλ ασφαλείας. Τα διφωσφονικά προάγουν την απόπτωση των οστεοκλαστών, αναστέλλοντας έτσι την οστική επαναρρόφηση και εμποδίζοντας τη σχετική με την ηλικία απώλεια οστικής μάζας, όπως επίσης και την επιδείνωση της μικροαρχιτεκτονικής του οστού (Barnabei, 1999). Η εντερική απορρόφηση των διφωσφονικών είναι πτωχή (συνήθως <1%) και πρέπει συνεπώς να χορηγούνται με άδειο στομάχι καθώς η τροφή ή τα υγρά που περιέχουν ασβέστιο αναστέλλουν τη απορρόφησή τους.

Τα διφωσφονικά δεν εκφράζουν σημαντική συγγένεια για άλλους ιστούς, παρά προσδένονται μόνο στην οστική επιφάνεια, με το περίπου 40-60% της χορηγούμενης δόσης να κατανέμεται στο οστόν (De Leo, 2001). Η υπόλοιπη ποσότητα απεκκρίνεται στα ούρα χωρίς να υφίσταται ουσιαστικό μεταβολισμό. Ο χρόνος ημίσειας ζωής των φαρμάκων είναι μεγάλος, επιτρέποντας τη διαλείπουσα χορήγησή τους. Η συχνότητα της από του στόματος χορήγησης μπορεί να είναι εβδομαδιαία (αλενδρονάτη, ριζεδρονάτη), ή μηνιαία (ριζεδρονάτη, ιμπανδρονάτη). Τα ενδοφλεβίως χορηγούμενα σκευάσματα δίνονται κάθε 3 μήνες (ιβανδρονάτη), ή μία φορά το χρόνο (ζολενδρονικό οξύ).

Η δενοσουμάμπη είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα, το οποίο αδρανοποιεί την κυτταροκίνη RANKL, έναν ισχυρό οστεοκλαστικό παράγοντα. Η δενοσουμάμπη εμφανίζει ισχυρή αντι-οστεοκλαστική δράση, συντελώντας σε μείωση της οστικής εναλλαγής και αναστολή της οστικής απώλειας. Η δενοσουμάμπη χορηγείται ως υποδόρια ένεση κάθε 6 μήνες και ενδείκνυται για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης σε γυναίκες με υψηλό κίνδυνο για κάταγμα. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης FREEDOM, η δενοσουμάμπη μειώνει τα σπονδυλικά κατάγματα κατά 68% και τα κατάγματα ισχίου κατά 40%.

Η τεριπαρατίδη (το 1-34 N-τελικό άκρο της παραθορμόνης) καθώς και το ακέραιο μόριο της παραθορμόνης (PTH) χρησιμοποιούνται ως αναβολική θεραπεία για την οστεοπόρωση, χορηγούμενα με τη μορφή καθημερινών

υποδορίων ενέσεων για ένα μέγιστο χρονικό διάστημα 24 μηνών. Η διαλείπουσα χορήγηση της ΡΤΗ μπορεί επιλεκτικά να διεγείρει τους οστεοβλάστες τόσο στο φλοιώδες όσο και στο συμπαγές οστόν (Heidari, 2015). Η τεριπαρατίδη προάγει την οστική αρχιτεκτονική και γεωμετρία με την αύξηση του αριθμού και της δραστικότητας των οστεοβλαστών.

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΣΚΟΠΟΣ

Η εμμηνόπαυση συνίσταται στην διακοπή της εμμήνου ρύσεως, ως αποτέλεσμα της προοδευτικής έκπτωσης της λειτουργίας των ωοθηκών. Η πτώση των επιπέδων των οιστρογόνων και η διαταραχή της ορμονικής ισορροπίας έχουν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση βραχυπρόθεσμων και μακροπρόθεσμων συμπτωμάτων. Οι βραχυπρόθεσμες επιπτώσεις είναι κυρίως αγγειοκινητικής αιτιολογίας, ενώ οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις περιλαμβάνουν την οστεοπόρωση, τα καρδιαγγειακά νοσήματα, μεταβολικά νοσήματα, ανακατανομή σωματικού βάρους και την ατροφία του ουρογεννητικού συστήματος (Armeni, Lambrinouadaki, 2016).

Ο βιολογικός ρόλος της ωοθήκης συνίσταται στην παραγωγή γαμετών και στεροειδών ορμονών, στην προαγωγή και διατήρηση της κύησης καθώς και στην αποθήκευση των μη αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων (NGFs – non growing follicles) καθόλη τη διάρκεια της αναπαραγωγικής ζωής. Ο όγκος της ωοθήκης αποτελεί έναν από τους βιοδείκτες της ωοθηκικής εφεδρείας (ovarian reserve) σε συνδυασμό με την αντιμυλλέριο ορμόνη (AMH – anti-Mullerian Hormone) και τον αριθμό των ωοθυλακίων (AFC- antral follicle count), με εφαρμογή κυρίως στην διερεύνηση της υπογονιμότητας (Hansen, 2008). Επιπλέον ο ωοθηκικός όγκος αποτελεί ένα από τα διαγνωστικά κριτήρια της πλέον κοινής ενδοκρινοπάθειας των γυναικών, του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) (Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome) και μάλιστα έχει συσχετισθεί με την αντίσταση στην ινσουλίνη (Reid, 2017) και την οστική πυκνότητα (Katulski, 2014) στις γυναίκες αυτές. Επιπλέον προφανής είναι και η αξία της εκτίμησης του ωοθηκικού όγκου σε συσχέτιση με τον καρκίνο των ωοθηκών, όπου η μέτρηση αυτού μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως διαγνωστικό εργαλείο (van Nagell, 2007).

Ο όγκος της ωοθήκης μειώνεται σταδιακά κατά τη διάρκεια της κλιμακτηρίου και της εμμηνόπαυσης. Έρευνες έχουν δείξει πως η ηλικία είναι ο πιο καθοριστικός παράγοντας για το μέγεθος της ωοθήκης, καθώς ορίζει την διακύμανση του μεγέθους κατά 69% στη διάρκεια της ζωής (Kelsey, 2013). Έτσι ο όγκος της ωοθήκης ξεκινά στα 0,7ml σε ηλικία 2 ετών για να φθάσει

στα 7,7ml στην ηλικία των 20 ετών και να μειωθεί σταδιακά στα περίπου 2,8ml στη φάση της εμμηνόπαυσης.

Ωστόσο, η λειτουργικότητα ή μη της ωοθήκης κατά την εμμηνόπαυση ως προς την παραγωγή στεροειδών ορμονών παραμένει υπό μελέτη για περισσότερα από 40 χρόνια. Οι έρευνες πάνω στο θέμα διχάζονται. Οι Judd et al (1987), μελέτησαν την συγκέντρωση της τεστοστερόνης, ανδροστενδιόνης, οιστραδιόλης και οιστρόνης σε περιφερικές και ωοθηκικές φλέβες σε 10 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, κατά τη διάρκεια αμφοτερόπλευρης ωοθηκεκτομής. Διαπιστώθηκε υψηλότερη συγκέντρωση για όλες τις ορμόνες στην ωοθηκική σε σύγκριση με την περιφερική κυκλοφορία αίματος. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο ότι η εμμηνόπαυσιακή ωοθήκη συνεχίζει να εκκρίνει ικανές ποσότητες τεστοστερόνης και μικρότερες ποσότητες ανδροστενδιόνης στην κυκλοφορία. Η έκκριση οιστρογόνων ήταν ελάχιστη. Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξαν και οι Davison et al (2005), σημειώνοντας πως η εμμηνόπαυσιακή ωοθήκη αποτελεί σημαντική πηγή παραγωγής τεστοστερόνης. Στην μελέτη των Couzinet et al (2001), 13 ασθενείς με ανεπάρκεια επινεφριδίων συγκρίθηκαν με 30 γυναίκες σε εμμηνόπαυση (φυσική ή χειρουργική) και κατέληξαν στο ότι η ωοθήκη δεν αποτελεί σημαντική πηγή ανδρογόνων και οιστρογόνων μετά την εμμηνόπαυση. Σύμφωνα με τη θέση αυτή είναι και οι Rinaud et al (2004), πρεσβύοντας πως τα επινεφρίδια είναι υπεύθυνα για την παραγωγή στεροειδών ορμονών μετά την εμμηνόπαυση. Τέλος οι Giordanno et al (2017), κατέληξαν στο ότι οι ωοθήκες δεν αποτελούν σημαντική πηγή παραγωγής στεροειδών ορμονών – και δη ανδρογόνων- 5 χρόνια μετά την εμμηνόπαυση, συμφωνώντας στο ότι τα επινεφρίδια αναλαμβάνουν εξ ολοκλήρου το ρόλο αυτό στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Τα μορφολογικά χαρακτηριστικά των ωοθηκών έχουν συσχετισθεί με μετρήσεις σωματικού βάρους καθώς και ανθρωπομετρικές παραμέτρους σε μεικτούς πληθυσμούς προ- περι- και μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Οι Bastos et al (2006), μελέτησαν τον όγκο των ωοθηκών σε 273 γυναίκες 36-63 ετών και τον συσχέτισαν με διάφορα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά. Στην μελέτη προέκυψε θετική συσχέτιση μεταξύ ωοθηκικού όγκου και BMI, προτείνοντας την αντίσταση στην ινσουλίνη και τη σχετιζόμενη

υπερινσουλιναιμία ως πιθανό μηχανισμό. Η υπόθεση αυτή ενισχύθηκε και σε παλαιότερη μελέτη των Orpermann et al (2004), που συσχέτισε την υπερινσουλιναιμία και τα επίπεδα των ανδρογόνων στον ορό σε πρό- και περι-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Επιπλέον οι Bastos et al (2006), μελέτησαν τον ωθητικό όγκο ως προς το κάπνισμα και τον αριθμό των τοκετών χωρίς ανάδειξη σημαντικής συσχέτισης. Ως προς την χρήση ορμονικής θεραπείας, φάνηκε μια αρνητική συσχέτιση με τον ωθητικό όγκο. Το 2003 οι Orpermann et al, μελέτησαν επίσης των ωθητικό όγκο σε 84 προ και περι-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Σημαντική ήταν η παρατήρησή τους, ότι ο όγκος της ωθήκης δεν μεταβάλλεται στην διάρκεια του καταμήνιου κύκλου, άρα η διαγνωστική αξία του υπερηχογραφήματος δεν επηρεάζεται από την φάση της περιόδου. Στη θέση αυτή είναι σύμφωνοι και προηγούμενοι μελετητές (Cohen,1990; Andolf, 1987). Σχετικά με το BMI, δεν προέκυψε συσχέτιση αυτού με τον ωθητικό όγκο. Οι Su et al (2008), μελέτησαν τη συσχέτιση της μάζας σώματος και της ωθητικής εφεδρείας σε γυναίκες όψιμης αναπαραγωγικής ηλικίας (στάδιο -3 κατά STRAW). Ακόμη οι Galicchio et al (2016), εξέτασαν τον ωθητικό όγκο σε 771 γυναίκες ηλικίας 45-54 ετών καταλήγοντας στο ότι αυτός επηρεάζεται αρνητικά από την ηλικία. Καμία ωστόσο συσχέτιση δεν προέκυψε όσον αφορά το BMI, το κάπνισμα και την χρήση αλκοόλ.

Επιπλέον όπως έχει ήδη αναφερθεί στο γενικό μέρος της παρούσας διατριβής ο όγκος της ωθήκης φαίνεται να συσχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη (Reid, 2017) και την οστική πυκνότητα (Katulski, 2014), σε γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών (PCOS). Το σύνδρομο συσχετίζεται με κοινές μεταβολικές ανωμαλίες, όπως η παχυσαρκία κεντρικού τύπου, η δυσλιπιδαιμία και η μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη, με κοινό παρονομαστή την αντίσταση στην ινσουλίνη. Η αντίσταση στην ινσουλίνη θεωρείται ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία του συνδρόμου PCOS (Ehrmann, 2005) σχετιζόμενος όχι μόνο με τις κοινές μεταβολικές ανωμαλίες που προαναφέρθηκαν αλλά και την υπερανδρογοναιμία. Επιπλέον η εκδήλωση της αντίστασης στην ινσουλίνη είναι χαρακτηριστική σε γυναίκες με PCOS και παχυσαρκία, ενώ η επίπτωση σε γυναίκες με PCOS μη παχύσαρκες σε σχέση με γυναίκες του γενικού

πληθυσμού είναι σαφώς μεγαλύτερη. Στην μελέτη των Katulski et al (2014), οι 69 γυναίκες με PCOS χωρίστηκαν σε ομάδες αναλόγως του BMI. Μόνο η υποομάδα των γυναικών φυσιολογικού βάρους σώματος παρουσίασε χαμηλότερο BMD στη σπονδυλική στήλη σε σχέση με την ομάδα μαρτύρων. Με τον τρόπο αυτό, η μελέτη αφαίρεσε την επίδραση του σωματικού βάρους στον οστικό μεταβολισμό, κάτι που πιθανά οδήγησε προηγούμενες μελέτες σε διαφορετικά αποτελέσματα μιας και το BMI προβάλλεται ως ο πιο καθοριστικός παράγοντας για το BMD στο PCOS. Οι υποθετικοί μηχανισμοί δράσης του περίσσειου σωματικού βάρους στον οστικό μεταβολισμό είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη, η αύξηση των μηχανικών δυνάμεων και η αυξημένη μετατροπή των ανδρογόνων σε οιστρογόνα (Conway,1990; Glinborg, 2008). Διάφοροι μελετητές είχαν υποθέσει ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη και η υπερινσουλιναμία μπορεί να συνδέονται με την διατήρηση της οστικής πυκνότητας σε γυναίκες με PCOS (Yuksel, 2001; Noyan, 2004). Η υπερινσουλιναμία και/ή αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να διεγείρουν την δράση των οστεοβλαστών έμμεσα και άμεσα μέσω της αναστολής της παραγωγής της SHBG και της IGFBP (insulin-like growth factor binding protein). Τα χαμηλότερα επίπεδα SHBG και IGFBP σχετίζονται με αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα στεροειδών ορμονών του φύλου και ινσουλινο-μιμητικού αυξητικού παράγοντα- IGF(insulin-growth factor) (Nestler,1991; Dunaif,1997). Στις γυναίκες με PCOS, η αντίσταση στην ινσουλίνη προκαλείται συχνά λόγω της παχυσαρκίας, πολύ συχνά όμως παρουσιάζεται και σε γυναίκες χωρίς παχυσαρκία, ή αυξημένο βάρος σώματος. Κατά πάσα πιθανότητα η παχυσαρκία και η αντίσταση στην ινσουλίνη δρουν συνεργικά στον οστικό μεταβολισμό και διεγείρουν τον οστικό σχηματισμό.

Ωστόσο οι πιθανοί παράγοντες που καθορίζουν το μέγεθος των ωοθηκών, σε πληθυσμούς κατ' εξοχήν εμμηνοπαυσιακών γυναικών, δεν έχουν μελετηθεί εκτενώς.

Σκοπός της μελέτης αυτής είναι ο προσδιορισμός του ωοθηκικού όγκου σε υγιείς εμμηνοπαυσιακές γυναίκες και η διερεύνηση της πιθανής συσχέτισης αυτού με ανθρωπομετρικές και ορμονικές παραμέτρους καθώς και την οστική πυκνότητα.

2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Η συγχρονική αυτή μελέτη (cross-sectional) συμπεριέλαβε αρχικά 193 γυναίκες στην εμμηνοπαυσιακή περίοδο. Οι γυναίκες που προσκλήθηκαν να συμμετέχουν στη μελέτη επελέγησαν από τις προσερχόμενες στο Ιατρείο Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης της Β' Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών στο Αρεταίειο Νοσοκομείο. Η Κλινική, η οποία δραστηριοποιείται από το 1998, εξυπηρετεί, τόσο συμπτωματικές, όσο και ασυμπτωματικές γυναίκες μέσης ηλικίας, παρέχοντας πληροφορίες σχετικά με την εμμηνόπαυση. Εκτιμά, επίσης, τον κίνδυνο ανάπτυξης σοβαρών ασθενειών, όπως η οστεοπόρωση και οι καρδιαγγειακές παθήσεις και συμβάλλει στην πρόληψη αυτών με τη συχνή παρακολούθηση των γυναικών. Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την επιτροπή δεοντολογίας του Αρεταίειου Νοσοκομείου. Όλες οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που πληρούσαν τα κριτήρια και εμφανίστηκαν για την πρώτη τους επίσκεψη στο Τμήμα Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης από τον Ιανουάριο 2016 έως και τον Δεκέμβριο 2016, κλήθηκαν να συμμετέχουν στη μελέτη. Τα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού από την μελέτη αναλύονται εκτενώς στην επόμενη παράγραφο.

Για κάθε γυναίκα κατασκευάστηκε ένα λεπτομερές ηλεκτρονικό αρχείο, που περιέχει στοιχεία αναφορικά με δημογραφικές και ανθρωπομετρικές παραμέτρους καθώς και ατομικές συνήθειες. Έγινε συλλογή δειγμάτων αίματος νηστείας από όλες τις γυναίκες που έλαβαν μέρος στην μελέτη για τη διενέργεια βιοχημικού και ορμονικού ελέγχου, τα οποία φυγοκεντρήθηκαν και ο ορός συντηρήθηκε σε θερμοκρασία -80 βαθμών Κελσίου, μέχρι την αξιολόγηση τους.

Στην πορεία της μελέτης, το δείγμα των γυναικών μειώθηκε σε 161, όταν εισάγαμε την μέτρηση της SHBG (sex-hormone binding globulin), καθώς δε διαθέταμε μετρήσεις της σφαιρίνης αυτής για το σύνολο του αρχικού δείγματος γυναικών.

2.1 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ ΤΩΝ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ:

1. Γυναίκες που βρίσκονται στην εμμηνόπαυση, με διαπιστωμένη αμηνόρροια κατά τους τελευταίους 12 μήνες, καθώς και επίπεδα FSH > 25mIU/mL και E2 < 50pg/mL
2. Οι γυναίκες δε λαμβάνουν ορμονική θεραπεία υποκατάστασης τους τελευταίους 6 μήνες.

Κριτήρια αποκλεισμού αποτέλεσαν: το ιστορικό υστερεκτομής, χειρουργική επέμβαση των ωοθηκών, γνωστό ιστορικό Συνδρόμου Πολυκυστικών Ωοθηκών, καθώς και ιστορικό γυναικολογικής κακοήθειας. Οι γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών αποκλείστηκαν, διότι το σύνδρομο έχει συσχετισθεί με αυξημένο όγκο ωοθηκών και θα μπορούσε να λειτουργήσει ως συγχυτικός παράγοντας (Kelsey, 2013).

2.2 ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΚΑΙ ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Ατομικά χαρακτηριστικά, που καταγράφονται για κάθε ασθενή περιλαμβάνουν την ηλικία, την εμμηνοπαυσιακή ηλικία, την ένταση της σωματικής άσκησης, την κατανάλωση οισιοπνεύματος και καπνού. Ανθρωπομετρικές παράμετροι όπως το βάρος, το ύψος, μετρήθηκαν κατά την επίσκεψη των γυναικών στο Ιατρείο Εμμηνόπαυσης και κατά τις πρώτες πρωινές ώρες, ενώ οι γυναίκες φορούσαν ελαφρά ενδυμασία. Το βάρος μετρήθηκε με ηλεκτρονική ζυγαριά και το ύψος με τη χρήση σταδιόμετρου σε όρθια θέση. Ο δείκτης μάζας σώματος (**BMI-body mass index**) προσδιορίστηκε από την εξίσωση **BMI = βάρος (kg) / ύψος(m²)**. Επίσης μετρήθηκε η περίμετρος της μέσης και του ισχίου (σε cm) σε κάθε γυναίκα.

2.3 ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ ΟΡΜΟΝΩΝ

Τα επίπεδα των ορμονών FSH, LH, Οιστραδιόλης προσδιορίστηκαν με ανοσοχημική μεθοδολογία χημειοφωταύγειας στον αναλυτή Architect i1000 της εταιρείας Abbott (Abbott Ιρλανδία, Diagnostics Division, Lisnamuck, Longford Co, Lingford, Ιρλανδία). Το όριο ανίχνευσης (detection limit) για την FSH και LH είναι 0,05 mIU/ml, 0,07 mIU/ml και 10pg/ml αντίστοιχα. Ο ολικός συντελεστής διακύμανσης (total CV%) κυμαινόταν από 3,2 έως 4,6% για το

FSH, από 2,9% έως 4,1% για την LH, από 1,9% έως 7,1% για την Οιστραδιόλη.

Τα επίπεδα ολικής τεστοστερόνης προσδιορίστηκαν επίσης με ανοσοχημική μεθοδολογία χημειοφωταύγειας στον αναλυτή Architect i1000 της εταιρείας Abbott. Ο ολικός συντελεστής διακύμανσης (total CV%) κυμαινόταν από 3,1% έως 8,0% και το όριο ανίχνευσης της δοκιμασίας ήταν 0,08ng/ml.

Η Δ4-Ανδροστενδιόνη προσδιορίστηκε με ενζυμο-ανοσοχημική διαδικασία (ELISA) με το εμπορικό kit: IBL “Androstendione ELISA”. IBL, Αμβούργο, Γερμανία. Ο ολικός συντελεστής διακύμανσης (CV %) κυμαινόταν από 4,7% έως 8,1 % και το όριο ανίχνευσης της δοκιμασίας ήταν 2 ng/dl.

Η θειϊκή δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA-S) προσδιορίστηκε με ανοσοχημική μεθοδολογία ηλεκτρο-χημειοφωταύγειας στον αναλυτή Cobas e-411 της Εταιρείας Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Γερμανία). Το όριο ανίχνευσης ήταν 1 ng/ml και ο ολικός συντελεστής διακύμανσης (CV%) κυμαινόταν από 2,6% έως 4,7%.

Τα επίπεδα SHBG προσδιορίστηκαν με ανοσοχημική μεθοδολογία χημειοφωταύγειας στον αναλυτή Cobas e-411 της Εταιρείας Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Γερμανία. Ο ολικός συντελεστής διακύμανσης (total CV%) κυμαίνονταν από 2,6% έως 5,6% και το όριο ανίχνευσης της δοκιμασίας ήταν 0,35 nmol/L.

Τα επίπεδα ινσουλίνης προσδιορίστηκαν στον αναλυτή Architect i1000 της εταιρείας Abbott. Ο ολικός συντελεστής διακύμανσης κυμαίνονταν από 1,9% έως 5,2% και το όριο ανίχνευσης της δοκιμασίας ήταν 1μU/mL.

Η γλυκόζη ορού προσδιορίστηκε από τον αναλυτή Architect- ci8200, Abbott Diagnostics Laboratories, Abbott 65205, Wiesbaden, Γερμανία.

Εμπορικά διαθέσιμες μεθοδολογίες χρησιμοποιήθηκαν για τον προσδιορισμό των επιπέδων ορού του ολικού ασβεστίου, της 25-OH υδρόξυβιταμίνης D και της παραθορμόνης. Ο δείκτης ελεύθερων οιστρογόνων (FEI – free estrogen index) και ο δείκτης ελεύθερων ανδρογόνων (FAI- free androgen index), προσδιορίστηκαν χρησιμοποιώντας τις τιμές ολικής οιστραδιόλης και τεστοστερόνης αντιστοίχως, καθώς και της SHBG χρησιμοποιώντας τους ακόλουθους τύπους:

$FEI = E2 \text{ (picogramms/ liter)} \times 0,367 / SHBG \text{ (nanomoles/ liter)}$

$FAI = \text{testosterone (nanograms/ milliliter)} \times 347 / SHBG \text{ (nanomoles/ liter)}$.

2.4 ΔΙΑΚΟΛΠΙΚΟ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ

Το διακολπικό υπερηχογράφημα παραγματοποιήθηκε από έναν και μόνο παρατηρητή (Λ.Α.), ο οποίος δεν γνώριζε το ατομικό ιστορικό της κάθε ασθενούς. Χρησιμοποιήθηκε η συσκευή υπερήχων Toshiba Nemio 21. Ο ωοθηκικός όγκος υπολογίστηκε με βάση τον τύπο για την ελλειψοειδή φόρμουλα χρησιμοποιώντας τις μέγιστες διαμέτρους των τριών διαστάσεων: επιμήκης (longitudinal) D1, προσθιοπίσθια (anteroposterior) D2 και εγκάρσια (transversal) D3 : $D1 \times D2 \times D3 \times 0,523$ (Su, 2008). Ο μέσος όγκος των ωοθηκών υπολογίστηκε και χρησιμοποιήθηκε σε κάθε γυναίκα, εκτός της περίπτωσης που ο όγκος των ωοθηκών ήταν ο ίδιος και για τις δύο ωοθήκες. Στις περιπτώσεις που μόνο μία ωοθήκη ήταν μετρήσιμη, ο όγκος αυτής θεωρήθηκε ως ο ωοθηκικός όγκος της ασθενούς.

2.5 ΜΕΤΡΗΣΗ ΟΣΤΙΚΗΣ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑΣ

Η μέτρηση της οστικής πυκνότητας BMD (bone mineral density) διενεργήθηκε χρησιμοποιώντας την τεχνική της Απορροφησιομετρίας ακτίνων Χ διπλής ενέργειας (DEXA – dual energy X-ray absorptiometry) στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης καθώς και στον αυχένα του μηριαίου οστού χρησιμοποιώντας το Nordland-Excell Plus-XR-36 Densitometer (Nordland Medical Systems, Inc. Fort Atkinson, WI). Ο συντελεστής διακύμανσης για επανειλημμένες μετρήσεις στο ίδιο άτομο έχει εκτιμηθεί ως 1,1% στη οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και 1,85% στον αυχένα του μηριαίου οστού.

2.6 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Για την στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το SPSS version 20.0 (Statistical Package for the Social Sciences, Inc, Chicago IL, USA). Η περιγραφική ανάλυση για δεδομένα που προσομοιάζουν στην κανονική κατανομή έγινε με παρουσίαση μέσης τιμής \pm SD. Σε περιπτώσεις δεδομένων που φάνηκε να αποκλίνουν σημαντικά από την κανονική κατανομή, η περιγραφική ανάλυση έγινε με παρουσίαση του εύρους μεταξύ των τεταρτημορίων (interquartile range, IQR: 1^ο με 4^ο τεταρτημόριο). Η δοκιμασία

Kolmogorov-Smirnov χρησιμοποιήθηκε για να ελεγχθεί η κανονικότητα στη κατανομή ποσοτικών μετρήσεων. Στην περίπτωση ποσοτικών μεταβλητών με απόκλιση από την κανονική κατανομή, η μονοπαραγοντική ανάλυση έγινε με χρήση μη παραμετρικών δοκιμασιών. Στην περίπτωση ποσοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκαν οι μη παραμετρικές δοκιμές Kruskal-Wallis και Wilcoxon-Mann-Whitney για ανεξάρτητα δείγματα. Ο συντελεστής συσχέτισης του Spearman χρησιμοποιήθηκε για διμερείς συσχετίσεις μεταξύ του όγκου των ωοθηκών και όλων των άλλων ποσοτικών παραμέτρων, ενώ ο δείκτης Kendall's tau χρησιμοποιήθηκε, αντί για κατηγορικές παραμέτρους. Στην συνέχεια μελετήθηκε η πιθανή παρουσία γραμμικής συσχέτισης μεταξύ του όγκου των ωοθηκών και των ανθρωπομετρικών δεικτών, καθώς και η πιθανή σχέση ανάμεσα στον όγκο των ωοθηκών και τα τεταρτημόρια της περιμέτρου μέσης, WHR και BMI. Η πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση εφαρμόστηκε για περαιτέρω διερεύνηση ενδεχομένως σημαντικών συσχετισμών παραμέτρων με λογαριθμικά μετασχηματισμένο μέσο όγκο ωοθηκών που προσαρμόζεται a priori για την ηλικία, χρόνια από την εμμηνόπαυση και το BMI. Η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε εκ των προτέρων ως $p < 0.05$.

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στην μελέτη μας συμπεριλάβαμε καταρχήν 193 γυναίκες μέσης ηλικίας 58,6 ετών, οι οποίες βρίσκονταν στην εμμηνόπαυση κατά μέσο όρο κατά 9,13 έτη. Ο μέσος όρος για τον δείκτη μάζας σώματος-ΔΜΣ (BMI- body mass index) ήταν $26,94 \text{ kg/m}^2$. Ο μέσος όρος για τον μέσο ωοθηκικό όγκο ήταν $1,699 \text{ cm}^3$.

Ο **πίνακας 1** περιγράφει τα ατομικά χαρακτηριστικά των γυναικών που συμπεριλάβαμε στη μελέτη μας, όπως η ηλικία, τα έτη από την εμμηνόπαυση, τον ΔΜΣ, το κάπνισμα και η χρήση αλκοόλ. Επίσης περιλαμβάνει ορμονικές μετρήσεις για LH, FSH, οιστραδιόλη, τεστοστερόνη, DHEAS, D4A. Τέλος περιλαμβάνει τις μετρήσεις οστικής πυκνότητας –BMD και T-score- για την σπονδυλική στήλη και τον αυχένα του μηριαίου οστού. Χωρίσαμε το δείγμα των γυναικών σε τρεις ομάδες ανάλογα με τα έτη από την εμμηνόπαυση (<5 έτη, 5-10 έτη, >10 έτη), ώστε να είναι πιο εμφανείς οι διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων.

Πίνακας 1. Δημογραφικά/ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, γυναικολογικοί δείκτες, δείκτες οστικής πυκνότητας και ορμονικοί δείκτες για τις 193 γυναίκες της μελέτης

Μεταβλητή	Συνολικό δείγμα γυναικών (N = 193)		YSM ≤5 (N = 67)	YSM 5-10 (N = 56)	YSM ≥10 (N = 70)
	Μέση τιμή(SD)	Διακύμανση	Μέση τιμή (SD)	Μέση τιμή (SD)	Μέση τιμή (SD)
Ηλικία (έτη)	58.61 (7.227)	35 to 78	52.64 (5.701)	58.32 (3.636)	64.55 (5.712)
YSM (έτη)	9.13 (6.480)	1 to 37	2.98 (1.561)	7.80 (1.352)	16.07 (5.051)
ΔΜΣ (Kg/m ²)	26.94 (4.488)	17.46 to 47.47	26.73 (5.187)	26.85 (3.928)	27.20 (4.259)
Μέσος ωοθηκικός όγκος (cm ³)	1.699 (1.7483)	0.345 to 11.423	2.151 (2.3903)	1.368 (1.0024)	1.490 (1.3521)
LH (mIU)	29.95 (14.008)	10.2 to 84.37	34.21 (15.791)	29.41 (9.919)	24.89 (13.671)*
FSH (mIU)	67.66 (24.614)	29.2 to 167.58	72.91 (29.327)	70.34 (23.719)	60.17 (17.978)*
E2 (pg/ml)	13.58 (6.973)	8.01 to 50	14.55 (8.039)	13.65 (7.830)	12.47 (4.717)
Testosterone (ng/ml)	0.391 (0.2076)	0.04 to 1.09	0.345 (0.2257)*	0.410 (0.1715)*	0.421 (0.2118)
D4A (ng/ml)	101.96 (49.836)	30 to 221	135.25 (51.574)*	97.83 (52.680)	83.91 (36.765)*
DHEAS (μg/ml)	92.26 (51.031)	1.88 to 248	114.09 (57.448)**	85.16 (51.906)	70.99 (26.275)**
T-score (ΣΣ)	-1.302 (1.0596)	-3.500 to 2.200	-1.253 (1.0913)	-1.150 (1.1172)	-1.484 (0.9826)
BMD (ΣΣ) (g/cm ²)	0.976 (0.1465)	0.708 to 1.445	0.986 (0.1551)	1.005 (0.1541)	0.940 (0.1244)
T-score (αυχέννας μηριαίου)	-1.585 (0.8357)	-3.380 to 0.600	-1.474 (1.0069)	-1.547 (0.8301)	-1.693 (0.7036)
BMD (αυχέννας μηριαίου) (g/cm ²)	0.788 (0.1109)	0.589 to 1.143	0.805 (0.1373)	0.786 (0.1073)	0.777 (0.0934)
Κάπνισμα [N (%)]	83 (43.01)	-	33 (49.25)	21 (37.50)	28 (40.00)
Πακέτα x έτη	7.33 (14.622)	0 to 120	7.27 (11.635)	7.44 (19.990)	7.30 (12.503)
Αλκοόλ [N (%)]	94 (48.70)	-	37 (55.22)	31 (55.36)	25 (35.71)*

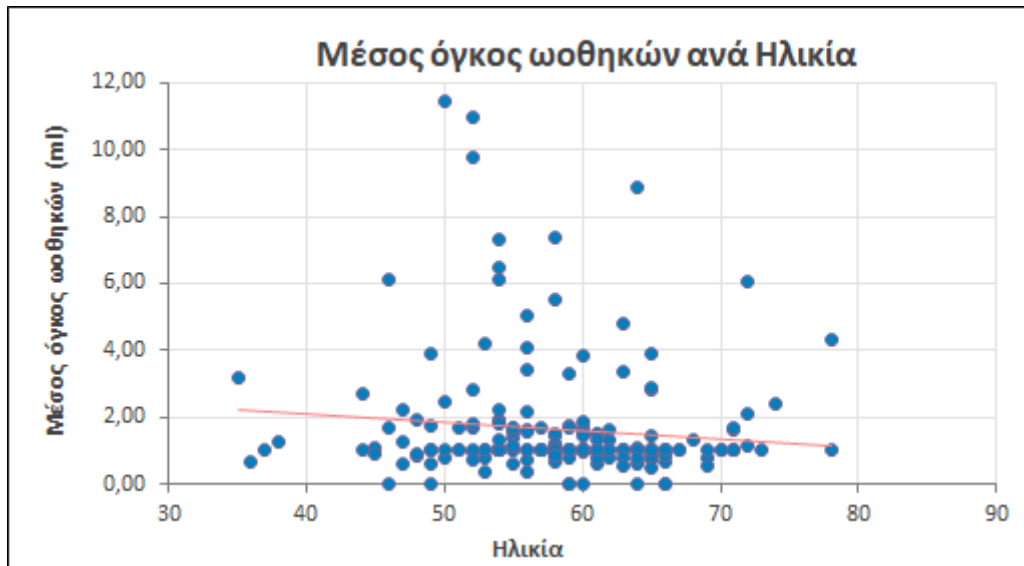
Ο **πίνακας 2** παρουσιάζει τα αποτελέσματα της συσχέτισης μεταξύ μέσου ωοθηκικού όγκου και των υπόλοιπων μεταβλητών με τη χρήση του συντελεστή συσχέτισης του Spearman.

Πίνακας 2 . Συσχέτιση μεταξύ του μέσου ωοθηκικού όγκου (cm³) και των λοιπών μεταβλητών των γυναικών (N=193).

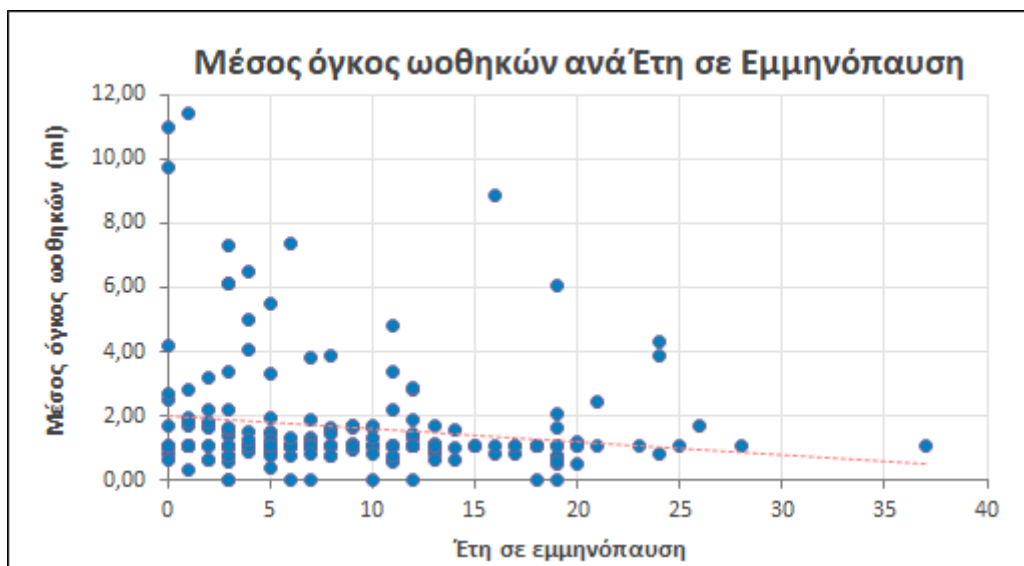
Μεταβλητή	Spearman's rho	p-value
Ηλικία (έτη)	-0.086	0.237
YSM (έτη)	-0.136	0.060
ΔΜΣ (Kg/m ²)	0.155	0.038
LH (mIU)	0.043	0.727
FSH (mIU)	-0.104	0.187
E2 (pg/ml)	0.248	0.002
Testosterone (ng/ml)	0.323	<0.001
D4A (ng/ml)	0.266	0.141
DHEAS (μg/ml)	0.110	0.379
T-score (ΣΣ)	0.160	0.149
BMD (ΣΣ) (g/cm ²)	0.152	0.173
T-score (αυχέννας μηριαίου)	0.228	0.009
BMD (αυχέννας μηριαίου) (g/cm ²)	0.197	0.024
Κάπνισμα	0.055 ^b	0.170
Πακέτα x έτη	0.068	0.364
Αλκοόλ	0.046 ^b	0.248

YSM = years since menopause(έτη από εμμηνόπαυση); ΔΜΣ= δείκτης μάζας σώματος
^b Kendall's tau used instead of Spearman's coefficient

Αρχικά διαπιστώσαμε ότι ο μέσος όγκος των ωθηκών συσχετίζεται αρνητικά με την ηλικία ($p=0,237$), καθώς επίσης και με τα έτη από την εμμηνόπαυση ($p= 0,060$) (Εικόνα 12, Εικόνα 13).

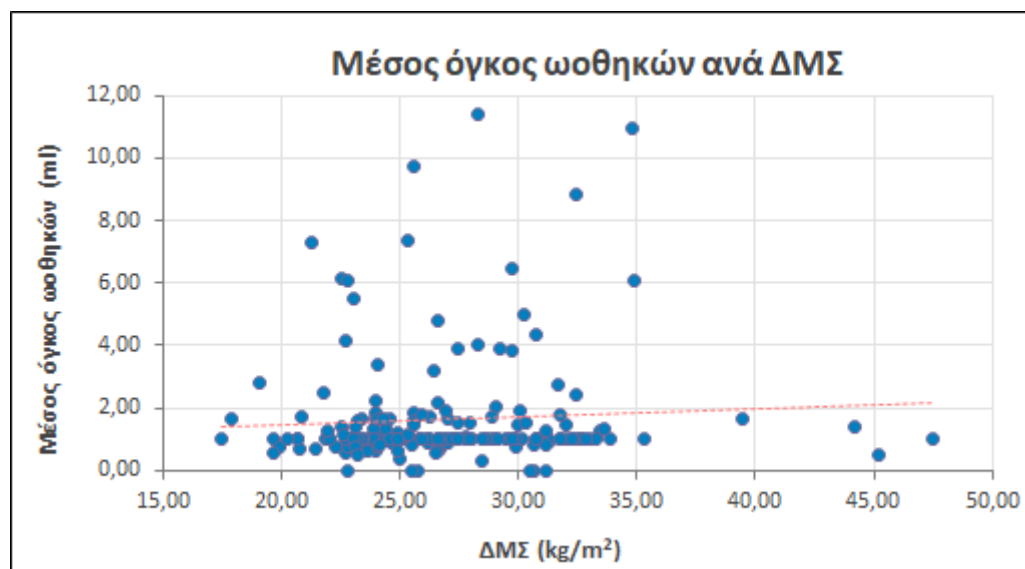


Εικόνα 12. Μέσος όγκος ωθηκών ανά ηλικία για τις 193 γυναίκες



Εικόνα 13. Μέσος όγκος ωθηκών ανά έτη σε εμμηνόπαυση για τις 193 γυναίκες

Στη συνέχεια διαπιστώσαμε ότι ο μέσος όγκος της ωθήκης συσχετίζεται θετικά με τον δείκτη μάζας σώματος – ΔΜΣ ($p=0,038$) (Εικόνα 14)

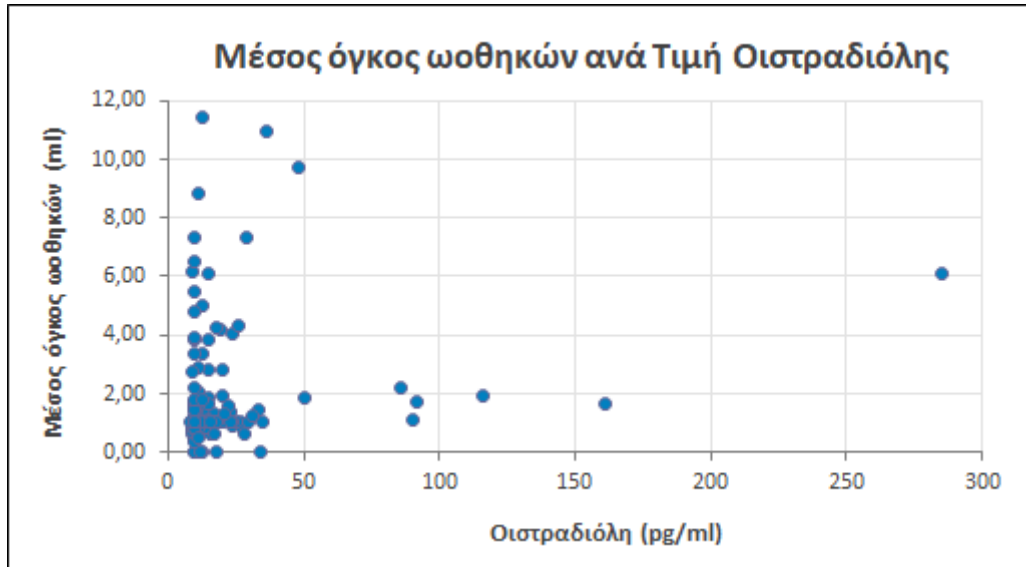


Εικόνα 14. Μέσος όγκος ωθηκών ανά ΔΜΣ για τις 193 γυναίκες

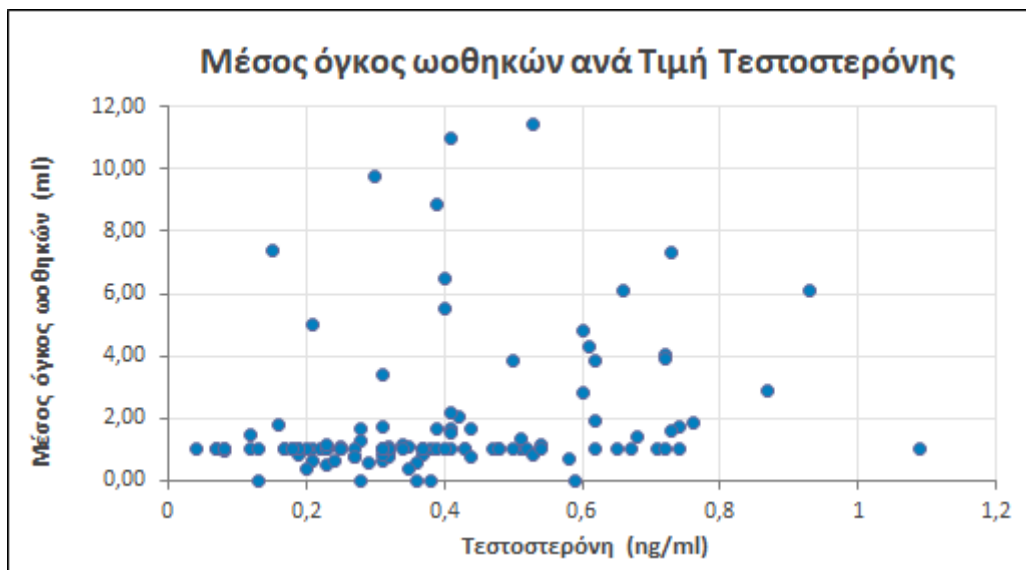
Επίσης μελετήσαμε τη συσχέτιση του όγκου των ωθηκών με ατομικές συνήθειες όπως το κάπνισμα και τη χρήση αλκοόλ. Δεν διαπιστώσαμε θετική συσχέτιση μεταξύ του ωθηκικού όγκου και του καπνίσματος ($p=0,170$), αλλά ούτε και μεταξύ του ωθηκικού όγκου και της χρήσης αλκοόλ ($p=0,248$).

Ακόμη δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του ωθηκικού όγκου και των γοναδοτροπινών LH ($p=0,727$) και FSH ($p=0,187$).

Ακολούθως μελετήσαμε τη συσχέτιση του όγκου των ωθηκών με τα ενδογενή στεροειδή του φύλου και διαπιστώσαμε θετική συσχέτιση για την οιστραδιόλη ($p=0,002$) και την τεστοστερόνη ($p<0,001$) και μάλιστα σε βαθμό στατιστικά σημαντικό (Εικόνα 15, Εικόνα 16)

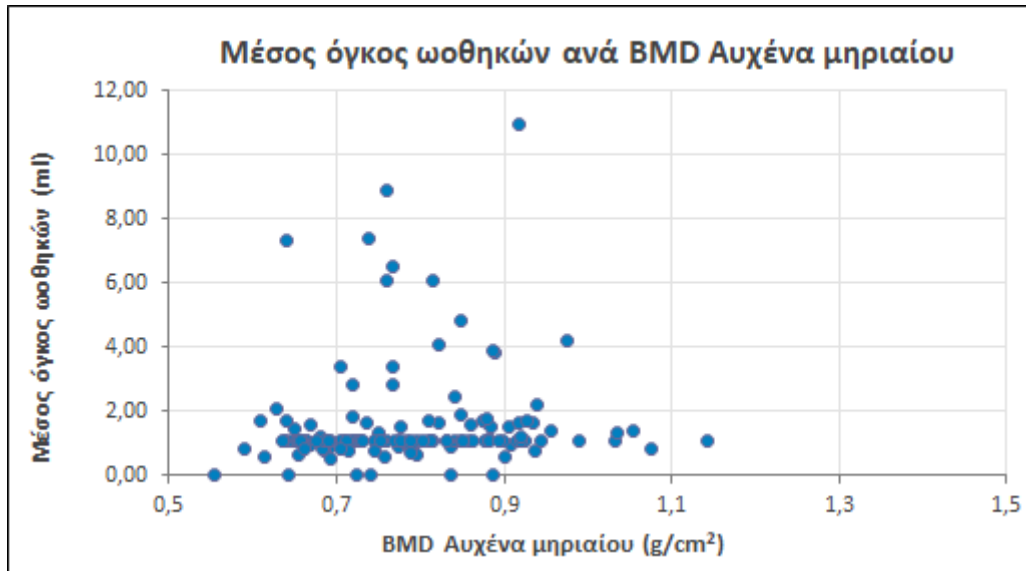


Εικόνα 15. Συσχέτιση μεταξύ του όγκου των ωθηκών και της οιστραδιόλης

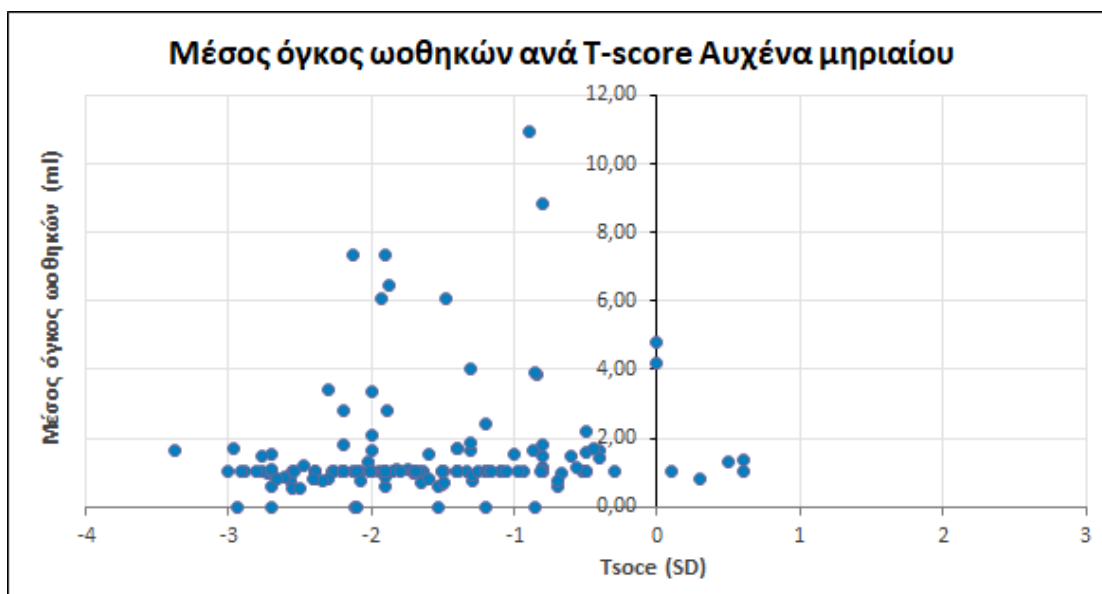


Εικόνα 16. Συσχέτιση μεταξύ του όγκου των ωθηκών και της τεστοστερόνης

Στη συνέχεια μελετήσαμε τη σχέση μεταξύ του όγκου των ωθηκών και διαφόρων οστικών δεικτών και παρατηρήσαμε θετική συσχέτιση μεταξύ του ωθηκικού όγκου και των T-score ($p=0.009$) και BMD ($p=0,024$) στον αυχένα του μηριαίου (Εικόνα 17, Εικόνα 18)



Εικόνα 17. Συσχέτιση μεταξύ του όγκου των ωθηκών και του BMD στον αυχένα του μηριαίου



Εικόνα 18. Συσχέτιση μεταξύ του όγκου των ωθηκών και του T-score στον αυχένα του μηριαίου

Όταν μελετήσαμε τη συσχέτιση μεταξύ του ωοθηκικού όγκου και των οστικών δεικτών στην σπονδυλική στήλη, δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ούτε για το T-score ($p=0,149$) αλλά ούτε και για το BMD ($p=0,173$) στη θέση αυτή.

Στη συνέχεια αποφασίσαμε να εισάγουμε στη μελέτη και τη μέτρηση της SHBG (sex-hormone binding globuline), την οποία διαθέταμε μόνο για τις 161 από το αρχικό δείγμα των 193 γυναικών. Ο Πίνακας 3 παρουσιάζει τα αποτελέσματα της περιγραφικής ανάλυσης των δημογραφικών και ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών, τις ορμονικές παραμέτρους, τις μετρήσεις της οστικής πυκνότητας καθώς και τις μετρήσεις του ωοθηκικού όγκου.

Πίνακας 3. Δημογραφικά/ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, γυναικολογικοί δείκτες, δείκτες οστικής πυκνότητας και ορμονικοί δείκτες για τις 161 γυναίκες της μελέτης

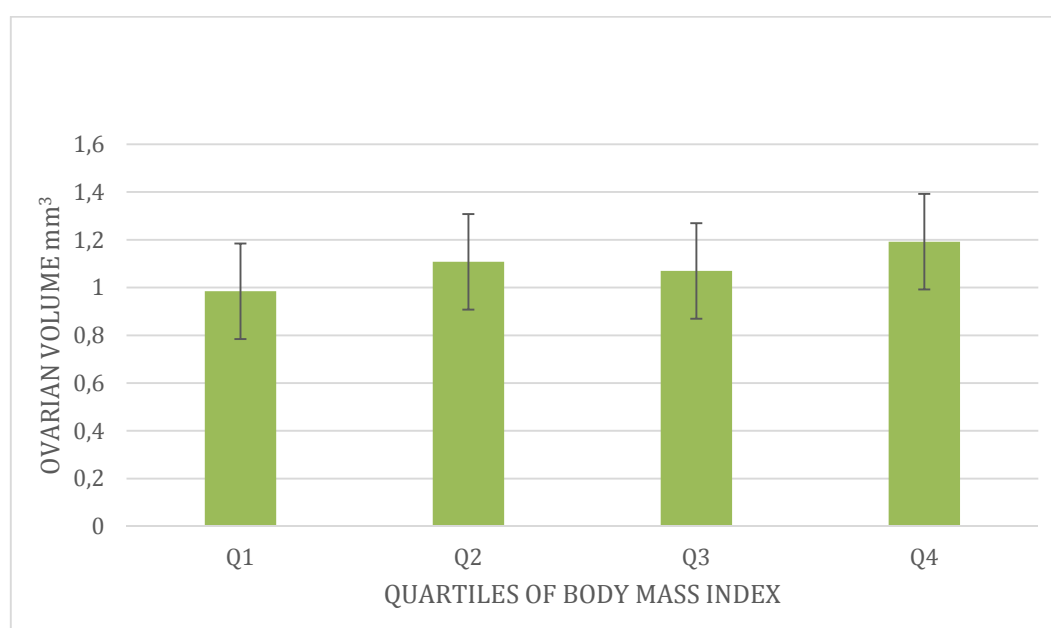
Δημογραφικά/Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά	Mean±SD	Median	IQR	Range
Ηλικία (έτη)	59.7±6.1			45-78
YSM (years)		8.0	5.0 – 13.0	1-37
Βάρος (kg)		67.0	59.4 – 74.2	48-117
BMI (kg/m ²)		26.1	23.9 – 29.0	19.7-47.5
Μέση (cm)		85.0	79.0 – 94.0	66-119
Περιφέρεια (cm)		105.0	100.0 – 109.0	91-150
WHR		0.82	0.77 – 0.86	0.66-1.03
SBP (mmHg)		117.5	103.5 – 130.0	80-185
DBP (mmHg)		70.0	60.0 – 80.0	50-110
Γυναικολογικοί δείκτες				
Mean ovarian volume (cc ³)		1.05	1.05 – 1.12	0.31-1.94
Endometrial thickness (mm)		3.5	2.5 – 4.8	0.60-8.9
Δείκτες οστικής πυκνότητας				
LS BMD (g/cm ³)	0.95±0.15			0.71-1.44
LS T-score	-1.47±1.07			-3.50 - 2.20
LS Z-score	-0.44±1.04			-2.60 - 3.4
FN BMD (g/cm ³)	0.78±0.11			0.59-1.14
FN T-score	-1.63±0.84			-3.01 – 0.60
FN Z-score	-0.29±0.73			-1.60 – 1.74
Βιοχημικοί/Ορμονικοί δείκτες				
FSH (mIU/mL)		63.7	51.4 – 80.3	29.2-147
LH (mIU/mL)		26.1	21.3 – 37.0	10.2-68.6
Estradiol (pg/mL)		10.0	10.0 – 13.5	8.0-35.0
Testosterone (ng/mL)		0.34	0.23 – 0.49	0.07-1.09
SHBG (nmol/L)		66.2	46.9 – 99.1	18.0-146.0
FEI		0.06	0.04 – 0.09	0.02-0.36
FAI		1.65	1.08 – 3.00	0.20-8.64
Calcium (mg/dL)		9.6	9.4 – 9.8	8.8-11.5
25hydroxyvitamin D (ng/mL)		28.1	19.2 – 33.9	4.0-64.6
Parathyroid hormone,PTH(pg/mL)		43.5	29.8 – 55.6	11.8-158.0
YSM=years since menopause; BMI=body mass index; WHR=waist to hip ratio; SBP=systolic blood pressure; DBP=diastolic blood pressure; LS=lumbar spine; FN=femoral neck; BMD=bone mass density; FSH=follicle stimulating hormone; LH=luteinising hormone; SHBG=sex hormone binding globulin; FEI=free estrogen index; FAI=free androgen index; IQR=Interquartile range				

Ο Πίνακας 4 παρουσιάζει τα αποτελέσματα της ανάλυσης συσχέτισης μεταξύ των μέσων τιμών του όγκου της ωοθήκης και των ανθρωπομετρικών στοιχείων, των δεικτών της οστικής πυκνότητας καθώς και των επιπέδων των φυλετικών ορμονών. Όσον αφορά τα δημογραφικά και ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, ο μέσος ωοθηκικός όγκος συσχετίστηκε θετικά με το BMI ($r=0,128$, $p\text{-value}=0,038$). Επιλέον σημαντικές συσχετίσεις παρατηρήθηκαν μεταξύ του ωοθηκικού όγκου και των δεικτών οστικής πυκνότητας στον αυχένα του μηριαίου (FN BMD, FN T-score, FN Z-score: $r=0,233$, $p\text{-value}=0,003$; $r=0.223$, $p\text{-values}=0.004$ and $r=0.171$, $p\text{-value}=0.027$ αντίστοιχα). Αναφορικά με τα στεροειδή του φύλου παρατηρήθηκε μία άμεση θετική συσχέτιση μεταξύ του ωοθηκικού όγκου και της οιστραδιόλης, του FEI ($r=0.156$, $p\text{-value}=0.028$) και του FAI ($r=0.221$, $p\text{-value}=0.007$). Αρνητική συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ του ωοθηκικού όγκου και της SHBG ($r=-0.204$, $p\text{-value}=0.012$). Οι αναφερόμενοι συσχετισμοί ήταν όλοι χαμηλής συσχέτισης, στατιστικά σημαντικοί ωστόσο. Τα επίπεδα της SHBG δεν διέφεραν ανάλογα με την ηλικία των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Σχεδόν σημαντική συσχέτιση προέκυψε μεταξύ του μέσου ωοθηκικού όγκου και των επιπέδων τεστοστερόνης ($r=0.151$, $p\text{-value}=0.062$). Τέλος η 25-OH υδροξυβιταμίνη D και η παραθορμόνη δεν συσχετίστηκαν με τον ωοθηκικό όγκο ή τους δείκτες οστικής πυκνότητας.

Πίνακας 4. Ανάλυση συσχέτισης μεταξύ των χαρακτηριστικών, του ωθητικού όγκου καθώς και του πάχους του ενδομητρίου των 161 γυναικών της μελέτης

Ανθρωπομετρικά/Δημογραφικά χαρακτηριστικά	Ωθητικός όγκος	
	r-coefficient	p-value
Age (years)	-0.037	0.524
YSM (years)	-0.054	0.355
BMI (kg/m ²)	0.128	0.038
Waist (cm)	0.088	0.144
WHR	0.079	0.184
Οστική πυκνότητα		
LS BMD (g/cm ²)	0.086	0.349
LS T-score	0.073	0.420
LS Z-score	0.128	0.163
FN BMD (g/cm ²)	0.233	0.003
FN T-score	0.223	0.004
FN Z-score	0.171	0.027
Επίπεδα ορμονών φύλου		
FSH (mIU/mL)	-0.020	0.755
LH (mIU/mL)	-0.007	0.948
Estradiol (pg/mL)	0.156	0.028
Testosterone (ng/mL)	0.151	0.062
SHBG (nmol/L)	-0.204	0.012
FEI	0.240	0.003
FAI	0.221	0.007
LS=Lumbar spine; FN=femoral neck; BMD=bone mass density; YSM=years since menopause; BMI=body mass index; WHR=waist to hip ratio; FSH=follicle stimulating hormone; LH=luteinising hormone; SHBG=sex hormone binding globulin; FEI=free estrogen index; FAI=free androgen index Bold indicates statistical significance which was set at the level of p-value<0.05		

Στη συνέχεια μελετήθηκε η συσχέτιση μεταξύ ωθηκικού όγκου και ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών όπως ο δείκτης μάζας σώματος (BMI), η περιφέρεια μέσης (waist circumference) και ο λόγος περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχίου (WHR) σε τεταρτημόρια. Οι μέσες τιμές του ωθηκικού όγκου αυξάνονται γραμμικά σε σχέση με τα αυξανόμενα τεταρτημόρια του BMI (Q1, Q2, Q3 vs Q4: $0,985 \pm 0,25$ vs $1,11 \pm 0,29$ vs $1,07 \pm 0,28$ vs $1,19 \pm 0,38$) p-value για γραμμική συσχέτιση 0,013 (Εικόνα 19). Ο ωθηκικός όγκος δεν διέφερε ανάλογα με τα τεταρτημόρια της περιφέρειας μέσης ή τα τεταρτημόρια WHR (τα δεδομένα δεν παρουσιάζονται).



Εικόνα 19. Μέση τιμή ωθηκικού όγκου σε σχέση με τα τεταρτημόρια του BMI, προτυπωμένη ως προς την ηλικία και τα έτη από την εμμηνόπαυση για τις 161 γυναίκες της μελέτης.

Ακολούθως, στα πλαίσια της πολυπαραγοντικής ανάλυσης χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα γραμμικής πολλαπλής παλινδρόμησης για περαιτέρω εκτίμηση του συσχετισμού των δημογραφικών, ανθρωπομετρικών και ορμονικών παραγόντων με τον ωθηκικό όγκο. Το μοντέλο περιλάμβανε τον ωθηκικό όγκο ως εξαρτώμενη μεταβλητή και τις ακόλουθες παραμέτρους ως ανεξάρτητες μεταβλητές: ηλικία, BMI, WHR και ενδογενή στεροειδή του φύλου (FEI, FAI, SHBG). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι σημαντικοί προβλεπτικοί παράγοντες του ωθηκικού όγκου είναι το WHR (b-coefficient= 0,157, p-value= 0,047) και τα επίπεδα της SHBG (b-coefficient= -0,160, p-value=0,042, Πίνακας 5).

Πίνακας 5. Σταδιακή πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης με τον ωοθηκικό όγκο ως εξαρτώμενο χαρακτηριστικό και πιθανούς παράγοντες κινδύνου ως ανεξάρτητες μεταβλητές

<i>Ovarian volume*</i>	<i>b</i>-coefficient	95% CI	<i>P</i>-value
MODEL 1			
Age (years)	-0.024	-0.389 to 0.901	0.769
BMI (kg/m ²)	0.100	0.089 to 0.378	0.220
WHR	0.157	0.013 to 1.655	0.047
FAI	-0.002	-0.147 to 0.289	0.978
MODEL 2			
Age (years)	-0.024	-0.145 to 0.367	0.769
BMI (kg/m ²)	0.100	0.056 to 0.561	0.220
WHR	0.157	0.013 to 1.655	0.047
FEI	0.076	0.031 to 0.790	0.347
MODEL 3			
Age (years)	0.016	-0.258 to 0.512	0.841
BMI (kg/m ²)	0.097	-0.149 to 0.316	0.235
WHR	0.128	0.094 to 0.475	0.110
SHBG (nmol/L)	-0.160	-0.315 to 0.214	0.042
BMI=body mass index; WHR=waist to hip ratio; FEI=free estrogen index; FAI=free androgen index; SHBG=Sex Hormone Binding Globulin			
*Logarithmically transformed values			
Bold indicates statistical significance which was set at the level of p-value<0.05			

Η πιθανή συσχέτιση μεταξύ του ωοθηκικού όγκου και του BMD μελετήθηκε χρησιμοποιώντας μοντέλα ανάλυσης γραμμικής παλινδρόμησης, που περιλάμβαναν τους αξιολογούμενους δείκτες οστικής πυκνότητας ως εξαρτημένες μεταβλητές, ενώ ο ωοθηκικός όγκος παρέμενε ως ανεξάρτητη μεταβλητή. Στα μοντέλα αυτά προστέθηκαν πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες όπως η ηλικία, η εμμηνοπαυσιακή ηλικία και το BMI (Πίνακας 6). Έτσι το FN BMD προβλέπονταν από τον ωοθηκικό όγκο (Model R²=13,8%, b-coefficient=0,285, p-value=0,012) ανεξάρτητα από την ηλικία, τα έτη από την εμμηνόπαυση (YSM- years since menopause) και το BMI. Ομοίως το FN T-score προβλέπονταν από τον ωοθηκικό όγκο (Model R²=16,6%, b-coefficient=0,271, p-value=0,014) ανεξάρτητα από την ηλικία, το YSM και το BMI. Επιπλέον και το FN Z-score προβλέπονταν από τον ωοθηκικό όγκο (Model R²= 14,0%, b-coefficient=0,276, p-value=0,014) ανεξάρτητα από την ηλικία, το YSM και το BMI. Ωστόσο κανένας συσχετισμός δεν προέκυψε μεταξύ του ωοθηκικού όγκου και των δεικτών οστικής πυκνότητας στη σπονδυλική στήλη.

Πίνακας 6. Ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης που περιλαμβάνει τους δείκτες οστικής πυκνότητας ως εξαρτώμενα χαρακτηριστικά, ενώ ο ωθητικός όγκος και άλλοι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για τον οστικό μεταβολισμό χρησιμοποιήθηκαν ως ανεξάρτητα χαρακτηριστικά για τις 161 γυναίκες της μελέτης.

FN BMD	Model R2	b-coefficient	95% CI	p-value
Age (years)	13.8%	-0.187	-0.210 to 0.002	0.229
YSM (years)		0.028	-0.005 to 0.062	0.858
BMI (kg/m ²)		0.194	-0.001 to 0.301	0.081
Ovarian volume (cc)		0.285	0.026 to 0.482	0.012
FN T-score				
Age (years)	16.6%	-0.210	-0.076 to 0.340	0.168
YSM (years)		0.007	-0.040 to 0.040	0.999
BMI (kg/m ²)		0.226	0.002 to 0.439	0.039
Ovarian volume (cc)		0.271	0.174 to 0.742	0.014
FN Z-score				
Age (years)	14.0%	0.230	-0.010 to 0.390	0.138
YSM (years)		0.121	-0.021 to 0.380	0.435
BMI (kg/m ²)		0.069	-0.025 to 0.049	0.531
Ovarian volume (cc)		0.276	0.155 to 0.352	0.014
LS BMD				
Age (years)	3.3%	-0.083	-0.289 to 0.178	0.494
YSM (years)		-0.044	-0.210 to 0.123	0.714
BMI (kg/m ²)		0.213	0.189 to 0.305	0.008
Ovarian volume (cc)		0.042	-0.178 to 0.090	0.590
LS T-score				
Age (years)	0.6%	-0.106	-0.389 to -0.099	0.391
YSM (years)		0.012	-0.121 to 0.289	0.925
BMI (kg/m ²)		0.148	0.048 to 0.304	0.067
Ovarian volume (cc)		0.039	-0.078 to 0.182	0.628
LS Z-score				
Age (years)	2.8%	0.214	0.190 to 0.317	0.080
YSM (years)		-0.116	-0.310 to -0.038	0.340
BMI (kg/m ²)		0.146	0.039 to 0.209	0.067
Ovarian volume (cc)		0.051	0.004 to 0.290	0.517
YSM=years since menopause; BMI=body mass index; FN=femoral neck; LS=lumbar spine Bold indicates statistical significance, which was set at the level of p-value<0.05.				

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μελέτη αυτή αξιολόγησε την συσχέτιση του όγκου της εμμηνοπαυσιακής ωοθήκης με δημογραφικές, ανθρωπομετρικές και ορμονικές παραμέτρους καθώς και με την οστική πυκνότητα. Τα κύρια ευρήματα αυτής της έρευνας είναι πως ο ωοθηκικός όγκος στην εμμηνόπαυση σχετίζεται θετικά με τους δείκτες μάζας σωματος WHR και ΔΜΣ, καθώς και με την οστική πυκνότητα στον αυχένα του μηριαίου, και αντιστρόφως ανάλογα με το SHBG, ανεξάρτητα από συγχυτικούς παράγοντες όπως η ηλικία ή οι φυλετικές ορμόνες.

Η συσχέτιση μεταξύ της παχυσαρκίας και του όγκου των ωοθηκών μετά την εμμηνόπαυση έχει διερευνηθεί από περιορισμένο αριθμό μελετών. Οι περισσότερες έρευνες έχουν αξιολογήσει είτε μεικτούς είτε προεμμηνοπαυσιακούς πληθυσμούς, καταδεικνύοντας τόσο θετικές (Bastos, 2006; Su, 2008) όσο και αρνητικές συσχετίσεις (Oppermann, 2003; Gallicchio, 2016), ενώ μελέτες που επικεντρώνονται αυστηρά σε μετεμμηνοπαυσιακό πληθυσμό σπανίζουν. Για παράδειγμα οι Zaidi et al (2009) έδειξαν ότι ο ΔΜΣ συσχετιζόταν αρνητικά με τον ωοθηκικό όγκο σε μια ομάδα 40 γόνιμων γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας 20-39 ετών. Παραδόξως ο συσχετισμός αυτός δεν παρατηρήθηκε σε 40 υπογόνιμες γυναίκες της ίδιας ηλικίας. Παρομοίως οι Halawaty et al (2010), παρατήρησαν ότι μεταξύ των γυναικών της πρώιμης φάσης μετάβασης στην εμμηνόπαυση (σταδιο -2 κατά STRAW), οι 50 παχύσαρκες γυναίκες παρουσίαζαν μικρότερο ωοθηκικό όγκο (μέση τιμή 3,7ml) σε σχέση με τις 50 μη παχύσαρκες γυναίκες (μέση τιμή 6,6ml) ($p=0,03$). Οι Su et al (2008) και οι Oppermann et al (2003), οι οποίοι μελέτησαν γυναίκες μέσης ηλικίας (όχι όμως απαραίτητως εμμηνοπαυσιακές), δεν παρατήρησαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του ΔΜΣ και του ωοθηκικού όγκου ανάμεσα σε 36 γυναίκες 40-52 ετών και 98 γυναίκες 35-55 ετών, αντίστοιχα. Συνεπώς, οι μέχρι στιγμής μελέτες, δεν είχαν αποδείξει σαφή συσχέτιση μεταξύ ΔΜΣ και ωοθηκικού όγκου. Παρά ταύτα, καμία από τις προαναφερθείσες μελέτες δεν είχε μελετήσει αυστηρά αμιγώς εμμηνοπαυσιακό πληθυσμό.

Τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας επιπλέον υποστηρίζουν μία άμεση ανεξάρτητη συσχέτιση μεταξύ κεντρικού τύπου παχυσαρκίας και ωοθηκικού όγκου ακόμη και μετά από έλεγχο για την ηλικία, την εμμηνόπαυση, το ΔΜΣ, και τις ορμόνες του φύλου. Καθίσταται ολοένα

σαφέστερο ότι το WHR αποτελεί καλύτερο προγνωστικό δείκτη της μεταβολικής υγείας συγκριτικά με το ΔΜΣ μετά την εμμηνόπαυση (Lee, 2015). Συγκεκριμένα το WHR και η περίμετρος μέσης (waist circumference-WC) χρησιμοποιούνται ευρέως, καθώς δείκτες κεντρικού τύπου παχυσαρκίας όπως αυτοί, φαίνεται να συσχετίζονται περισσότερο με μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου (Okura, 2004). Ωστόσο το WHR παρέχει περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την κατανομή λίπους, συγκριτικά με την περίμετρο μέσης, καθώς επηρεάζεται από το υποδόριο λίπος της περιοχής των γλουτών που διαθέτει προστατευτικό ρόλο στις μεταβολικές διαταραχές, αυξάνοντας την λιπόλυση και την αποθήκευση λιπαρών οξέων (Lim, 2013). Η κατανομή λίπους μεταβάλλεται κατά την εμμηνόπαυση, με έμφαση στην αύξηση του λίπους στην περιοχή της κοιλιάς αποτέλεσμα της οιστρογονικής έλλειψης. Ο λόγος κοιλιακού προς ολικού λιπώδους ιστού (μετρημένος με απορροφησιμετρία ακτίνων -X διπλής ενέργειας, dual-energy X-ray absorptiometry), παρουσιάζεται σημαντικά αυξημένος σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες και συσχετίζεται ανεξάρτητα με τα έτη από την εμμηνόπαυση (years since menopause-YSM) (Svendsen, 1995). Επιπλέον οι Roehlman et al (1995) κατέληξαν στο ότι οι εμμηνοπαυσιακές γυναίκες παρουσίαζαν αυξημένο WHR συγκρινόμενες με προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ίδιας ηλικίας. Συνεπώς η χρησιμότητα των διαφόρων δεικτών παχυσαρκίας όπως ο ΔΜΣ, η περιφέρεια μέσης και το WHR για την πρόβλεψη μεταβολικού κινδύνου σχετίζεται με το εμμηνοπαυσιακό *status*. Εξάλλου, η Liu et al, αναφέρουν ότι ανάμεσα στους δείκτες κεντρικής παχυσαρκίας, το WHR αποτελεί τον καλύτερο προγνωστικό δείκτη για την ανάπτυξη μεταβολικού συνδρόμου σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες στην Κίνα (Liu, 2014)

Η μετάβαση στην εμμηνόπαυση και η είσοδος της γυναίκας στην μετεμμηνοπαυσιακή φάση χαρακτηρίζεται από έντονες αλλαγές στην σωματική δομή. Χαρακτηριστικά παρουσιάζεται αύξηση στην εναπόθεση λίπους στην περιοχή της κοιλιάς και ιδιαίτερα αύξηση του σπλαχνικού λίπους (Toth, 2000; Turcato, 1997), χωρίς ωστόσο να συνδυάζεται ξεκάθαρα με αύξηση του σωματικού βάρους (Ley, 1992; Douchi, 1998; Tremollieres, 1996). Παραμένει ασαφές εάν οι δύο αυτές καταστάσεις -η κεντρική εναπόθεση λίπους και η πρόσληψη βάρους- είναι διαδικασίες, οι οποίες επισυμβαίνουν

λόγω των ορμονικών αλλαγών της περιεμμηνοπαυσιακής φάσης, ή είναι αποκλειστικά αποτέλεσμα της ένδειας οιστρογόνων στην εμμηνοπαυση. Κατά καιρούς, διάφοροι παράγοντες κινδύνου έχουν συσχετισθεί με κεντρικού τύπου παχυσαρκία, όπως η πολυτοκία, η χρήση από του στόματος αντισυλληπτικών δισκίων, η έλλειψη φυσικής άσκησης, η διακοπή του καπνίσματος και η κατάχρηση αλκοόλ (Sternfeld, 2004; WHO, 1998). Παρά ταύτα, οι Donato et al (2006), μελέτησαν 358 γυναίκες 35-62 ετών και παρατήρησαν ότι οι εμμηνοπαυσιακές γυναίκες είχαν σημαντικά μεγαλύτερη περιφέρεια μέσης και WHR συγκριτικά με τις προεμμηνοπαυσιακές, και μάλιστα ανεξάρτητα από την ηλικία, τον ΔΜΣ, τον αριθμό τοκετών, την ορμονική αντισυλληπτική αγωγή, την ορμονική αγωγή υποκατάστασης, την φυσική άσκηση, την κατανάλωση αλκοόλ και το κάπνισμα. Στην μελέτη αυτή το μέσο σωματικό βάρος δεν μεταβάλλονταν σημαντικά με το εμμηνοπαυσιακό status, παρουσιάστηκε ωστόσο σημαντική αύξηση των ΔΜΣ, περιφέρειας μέσης και WHR από την προεμμηνοπαυσιακή στην μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο. Οι εμμηνοπαυσιακές γυναίκες είχαν περίπου 2,5 φορές υψηλότερο κίνδυνο να παρουσιάσουν κεντρικού τύπου παχυσαρκία σε σύγκριση με τις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ενώ εκείνες που βρίσκονταν στη μετάβαση είχαν διπλάσιο κίνδυνο. Παρότι η περιφέρεια μέσης και ο ΔΜΣ συνδέονται, η κεντρικού τύπου παχυσαρκία γίνεται πιο ισχυρή μετά την προσαρμογή για τον ΔΜΣ. Η μελέτη κατέληξε στο ότι οι εμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχουν έως 5 φορές υψηλότερο κίνδυνο κεντρικού τύπου παχυσαρκίας σε σχέση με προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ανεξαρτήτως ΔΜΣ (Donato, 2006).

Επιπλέον η κεντρικού τύπου παχυσαρκία συμβάλλει στην αντίσταση στην ινσουλίνη. Ήδη από το 1995 οι Fugimoto et al, ανέφεραν πως η παχυσαρκία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για τον μη ινσουλινο-εξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη, τα καρδιαγγειακά νοσήματα και την υπέρταση. Παρατήρησαν επιπλέον ότι δείκτες ολικού σωματικού βάρους όπως ο ΔΜΣ, ίσως δεν προσδιορίζουν αρκετά ικανοποιητικά την συσχέτιση του σωματικού λίπους με τα μεταβολικά νοσήματα που αναφέρθηκαν. Η κεντρική ή σπλαχνική εναπόθεση λίπους φαίνεται να επηρεάζει πολύ περισσότερο το σύμπλεγμα των παθολογικών καταστάσεων που συνιστούν το μεταβολικό σύνδρομο ή

“σύνδρομο X” και περιλαμβάνουν, την κεντρική παχυσαρκία, την υπερινσουλιναίμια, την δυσλιπιδαιμία, τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, τα καρδιαγγειακά νοσήματα και την υπέρταση, με κοινό παρονομαστή την αντίσταση στην ινσουλίνη.

Μια πιθανή εξήγηση για το φαινόμενο της αντίστασης στην ινσουλίνη είχε προταθεί από τον Neel το 1962, ως η “υπόθεση γονοτύπου εξοικονόμησης” ***the “thrifty” genotype hypothesis***. Έτσι η αντίσταση στην ινσουλίνη ερμηνεύτηκε ως μηχανισμός που προσδίδει πλεονέκτημα επιβίωσης σε πληθυσμούς που υφίστανται περιόδους ασιτίας, καθώς επιστρατεύει τον μεταβολισμό προς αποθήκευση ενέργειας με την μέγιστη δυνατή απόδοση. Το πλεονέκτημα αυτό φυσικά, σε περιόδους ευημερίας, οδηγεί σε αύξηση του σωματικού βάρους. Οι Fugimoto et al (1995), υποστήριξαν ότι η αύξηση του σωματικού βάρους γίνεται κυρίως με την αποθήκευση σπλαχνικού λίπους. Επίσης υποστήριξαν ότι ορισμένοι πληθυσμοί έχουν και γενετικό υπόβαθρο για τον μειωμένο αριθμό β-κυττάρων του παγκρέατος, που παράγουν ινσουλίνη.

Από την άλλη πλευρά, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η υπερινσουλιναίμια επηρεάζουν άμεσα τη δομή και τη λειτουργία της ωοθήκης (Gulterpe, 2016). Αυτό γίνεται ακόμη πιο ξεκάθαρο στο Σύνδρομο των Πολυκυστικών Ωοθηκών (PCOS). Παρά το γεγονός ότι υπάρχουν αρκετές προσεγγίσεις σχετικά με την παθοφυσιολογία του συνδρόμου, είναι γενικά αποδεκτό ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελεί τον βασικό ρυθμιστή του μεταβολικού φαινοτύπου, ο οποίος ενισχύεται από την παχυσαρκία (Burghan, 1980; Diamanti-Kandarakis, 2012). Η συστηματική υπερινσουλιναίμια, αποτέλεσμα της περιφερικής αντίστασης στην ινσουλίνη, διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων της θήκης, με αποτέλεσμα την αύξηση της αναλογίας αυτών στην ωοθήκη και την υπερπαραγωγή ανδρογόνων (Duleba, 1998; Will, 2012; Tosi, 2012). Εξάλλου, η ινσουλίνη έχει αποδειχτεί ότι επηρεάζει αρνητικά τα επίπεδα της SHBG, με συνέπεια την αύξηση των ελεύθερων ανδρογόνων και κλινικά σημεία υπερανδρογοναιμίας (Diamanti-Kandarakis, 2012). Η αύξηση των κυττάρων της θήκης οδηγεί σε μεγέθυνση του στρωματικού όγκου. Για το λόγο αυτό, οι Reid et al το 2017, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο ωοθηκικός όγκος μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως βιοδείκτης της συστηματικής υπερινσουλιναίμιας σε

γυναίκες με PCOS και η μέτρηση αυτού αποτελεί ισχυρό εργαλείο για την αξιολόγηση των παραγόντων κινδύνου και την θεραπεία των ασθενών αυτών.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει και η μελέτη των Adams et al (2004), που αφορούσε γυναίκες με ωθηκές πολυκυστικής μορφολογίας (PCOM-polycystic ovarian morphology) με φυσιολογικούς ωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους. Η PCOM εικόνα των ωθηκών απαντάται σε ποσοστό 16-25% των φαινομενικά φυσιολογικών γυναικών με τακτική έμμηνο ρύση (Clayton, 1992; Farquhar, 1994). Στην μελέτη αυτή οι γυναίκες με PCOM δεν εμφάνιζαν κλινικά σημεία υπερανδρογοναιμίας. Τα αποτελέσματα κατέδειξαν ότι ακόμη και σε γυναίκες με τακτική έμμηνο ρύση και χωρίς κλινικά σημεία υπερανδρογοναιμίας, η PCOM σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα ανδρογόνων και ινσουλίνης, καθώς επίσης και χαμηλότερα επίπεδα SHBG, χωρίς διαταραχές στα δυναμικά των γοναδοτροπινών LH και FSH, αποτελώντας κατά κάποιο τρόπο την πλέον ήπια μορφή ωθηκικής υπερανδρογοναιμίας.

Στην παρούσα μελέτη, η συσχέτιση μεταξύ WHR και ωθηκικού όγκου αποδείχθηκε μη σημαντική όταν στο μοντέλο εισήχθη το SHBG, ένας δείκτης αντίστασης στην ινσουλίνη. Οι Ding et al (2009), σε προοπτική μελέτη σε άνδρες και εμμηνοπαυσιακές γυναίκες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι όσο υψηλότερα είναι τα επίπεδα της SHBG στο πλάσμα, τόσο μειώνεται ο κίνδυνος για εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2. Και άλλες μελέτες ωστόσο έχουν συσχετίσει τα χαμηλά επίπεδα της SHBG με διαταραχή στον έλεγχο της γλυκόζης, ενοχοποιώντας την σφαιρίνη αυτή στη διατήρηση της γλυκαιμικής ομοιόστασης (Golden, 2007; Sutton-Tyrrell, 2005)

Η αντίσταση στην ινσουλίνη και η σχετιζόμενη υπερινσουλιναιμία έχει επανειλημμένως συσχετισθεί με τον ωθηκικό όγκο σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με Συνδρομο Πολυκυστικών Ωθηκών, ανεξάρτητα από το βαθμό παχυσαρκίας (Huang, 2015; Torchon, 2017; Rosenfield, 2016). Τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας υποδεικνύουν ότι η ανεξάρτητη συσχέτιση της αντίστασης στην ινσουλίνη με τον ωθηκικό όγκο μπορεί επίσης να αναφέρεται στις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Η μελέτη μας έδειξε ακόμη, μια αντίστροφη σχέση μεταξύ του SHBG και του όγκου των ωθηκών. Ως η κύρια δεσμεύουσα πρωτεΐνη των ανδρογόνων,

η SHBG κυμαίνεται σε διαφορετικά επίπεδα καθ' όλη τη διάρκεια ζωής των ενηλίκων. Στην ενήλικη ζωή έχει περιγραφεί μια πορεία σχήματος U των επιπέδων ορού SHBG με την πρόοδο της ηλικίας, τα οποία αποδείχθηκαν ότι φτάνουν το ναδίρ τους περί την 6η δεκαετία ζωής και στη συνέχεια αρχίζουν πάλι να αυξάνονται (Maggio, 2008; Fabbri, 2016). Στην πραγματικότητα, τα επίπεδα του SHBG καθορίζονται κυρίως από τους μεταβολικούς παράγοντες. Η ινσουλίνη έχει αποδειχτεί ότι περιορίζει την παραγωγή SHBG από το ήπαρ *in vivo* και *in vitro*, καθώς επίσης και ότι εμποδίζει τη διεγερτική επίδραση της οιστραδιόλης E2 και της θυροξίνης T4 στην SHBG (Singh, 1990; Plymate, 1988). Η SHBG έχει συσχετιστεί αρνητικά με τα επίπεδα της ινσουλίνης σε προ- και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (Preziosi, 1993). Μετά την κλιμακτήριο, οι δείκτες σωματικού βάρους, όπως το BMI και το WHR συσχετίζονται αντιστρόφως ανάλογα με τα επίπεδα ορού SHBG (Thaler, 2015; Liedtke, 2102). Οι Liedtke et al (2012), μελέτησαν 1.180 γυναίκες στην εμμηνόπαυση και κατέληξαν στο συμπέρασμα πως η κατανομή λίπους στην περιοχή της κοιλιάς –και όχι της λεκάνης- σχετίζεται θετικά με τα επίπεδα των στεροειδών ορμονών του φύλου (ελεύθερη οιστραδιόλη και τεστοστερόνη) και αρνητικά με την SHBG, ανεξαρτήτως του BMI. Στο ίδιο συμπέρασμα, κατέληξαν και οι Azrad et al (2012), για τις πρόεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει και η μελέτη των Escobar-Morreale et al (2017), σε παχύσαρκες γυναίκες με PCOS και παχύσαρκους άνδρες με MOSH (male obesity-associated secondary hypogonadism) οι οποίοι υποβλήθηκαν σε βαριατρική χειρουργική επέμβαση. Τα δύο σύνδρομα γοναδικής δυσλειτουργίας βελτιώθηκαν σε εξαιρετικό ποσοστό μετά την χειρουργική επέμβαση (96% για το PCOS και 87% για το MOSH). Από τη μελέτη προέκυψε επίσης, ότι η κυκλοφορία της SHBG αυξάνεται μετά από βαριατρική χειρουργική επέμβαση, υποσημαίνοντας πως η παχυσαρκία συσχετίζεται τρόπον τινά με τα μειωμένα επίπεδα της σφαιρίνης αυτής. Τέλος, η SHBG έχει προταθεί ως δείκτης της αντίστασης στην ινσουλίνη στις γυναίκες κατά τη διάρκεια της μετάβασης στην εμμηνόπαυση (Kavanagh, 2013). Επομένως, η παρατηρούμενη αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της SHBG και του όγκου των ωοθηκών που παρουσιάστηκε στη μελέτη μας θα μπορούσε να οφείλεται στην αντίσταση αυτή.

Η μελέτη μας κατέδειξε μια ανεξάρτητη θετική συσχέτιση του όγκου των ωσθηκών με την οστική πυκνότητα στον αυχένα του μηριαίου οστού, η οποία δυνητικά διαμεσολαβείται από τα κυκλοφορούντα επίπεδα του SHBG. Τα επίπεδα SHBG έχουν αντιστρόφως συσχετιστεί με την οστική πυκνότητα (El Maataoui, 2015; Horpe, 2012). Ως γνωστόν κατά την εμμηνόπαυση, υπεύθυνη για τα επίπεδα της οιστραδιόλης στο πλάσμα, είναι η περιφερική μετατροπή των ανδρογόνων σε οιστρογόνα από το ένζυμο αρωματάση (Ribot, 2006). Καθώς η SHBG είναι υπεύθυνη για το ποσοστό των βιοδιαθέσιμων στεροειδών ορμονών του φύλου, αρκετοί μελετητές εντοπίζουν εκεί τον συνδετικό κρίκο μεταξύ στεροειδών ορμονών και οστικού μεταβολισμού στην εμμηνόπαυση. Πολυάριθμες έρευνες, έχουν αποδείξει ότι η οιστρογονική ένδεια συσχετίζεται με ελάττωση του BMD (Ettinger, 1998), αύξηση των δεικτών οστικής αναδιαμόρφωσης (Charurlat, 2001) και αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων (Cummings, 1998). Επιπλέον σύμφωνα με διάφορες μελέτες, τα επίπεδα SHBG του ορού συνδέονται αρνητικά με το BMD σε διάφορα σημεία του σκελετού (Ooms, 1995; Rapuri, 2004), ενώ ο δείκτης ελεύθερης οιστραδιόλης (FEI-free estradiol index) συσχετίζεται θετικά με τις τιμές BMD στο μηριαίο οστό και την σπονδυλική στήλη (Gennari, 2003). Λιγότερα δεδομένα είναι διαθέσιμα όσον αφορά τη συσχέτιση της SHBG με την οστική απώλεια. Υψηλά επίπεδα SHBG του ορού έχουν συσχετισθεί ισχυρά με την οστική απώλεια στην πτέρνα και το ισχίο, ανεξαρτήτως ηλικίας, σωματικού βάρους και επιπέδων στεροειδών ορμονών. Ακόμη ο ετήσιος ρυθμός οστικής απώλειας, είναι διπλάσιος στις γυναίκες που βρίσκονται στο ανώτερο τεταρτημόριο επιπέδων SHBG σε σχέση με αυτές που βρίσκονται στο χαμηλότερο (Stone, 1998). Οι Horpe et al (2010), σημειώνουν ότι η σύνδεση της SHBG στον ειδικό γι' αυτήν μεμβρανικό υποδοχέα (SHBG-R) ρυθμίζει την ενδοκυττάρια μεταγωγή σημάτων των στεροειδών ορμονών, ανεξαρτήτως των επιπέδων των ορμονών αυτών. Τόσο σε γυναίκες, όσο και σε άντρες με οστεοπόρωση, υψηλότερη SHBG συσχετίζεται με μεγαλύτερη οστική απώλεια, αυξημένο ρυθμό οστικής αναδιαμόρφωσης (*bone remodeling*) και αυξημένη επίπτωση σπονδυλικών και περιφερικών καταγμάτων. Καταλήγουν δε, ότι η αξιολόγηση της SHBG στην καθ'ημέραν πράξη, μπορεί να συμβάλλει στην πρόβλεψη της βαρύτητας της οστεοπόρωσης για κάθε ασθενή.

Επιπλέον σημειώνουν ότι υψηλά επίπεδα SHBG προβλέπουν την εμφάνιση καταγμάτων, κυρίως στο μηριαίο οστό.

Πρόσφατες έρευνες δείχνουν ότι για τις διαφορές στα επίπεδα της SHBG μπορεί να ευθύνονται πολυμορφισμοί του γονιδίου που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη αυτή, και οδηγούν είτε σε αυξημένη παραγωγή ή μειωμένη κάθαρση αυτής (Dunning, 2004; Cousin, 2004). Το ενδιαφέρον για την μελέτη των πολυμορφισμών του γονιδίου της SHBG ξεκίνησε κατ' αρχήν από μελέτες για τον καρκίνο του μαστού. Καθώς όμως, τα επίπεδα της SHBG επηρεάζουν τα επίπεδα των κυκλοφορούντων οιστρογόνων, οι πολυμορφισμοί του γονιδίου επηρεάζουν και την οστική πυκνότητα και τον κίνδυνο για οστεοπόρωση. Πράγματι οι Napolí et al (2009), περιγράφουν σημαντικές διαφορές στις τιμές της BMD στο ισχίο και όχι στην σπονδυλική στήλη σε συσχέτιση με τους πολυμορφισμούς του γονιδίου SHBG σε μελέτες μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών.

Σύμφωνα με τα ευρήματά μας, οι γυναίκες με μεγαλύτερες ωοθήκες έχουν υψηλότερη WHR και στοιχεία ενδεικτικά αντοχής στην ινσουλίνη σε σύγκριση με μη παχύσαρκες γυναίκες. Στην μελέτη των Goh et al (2018), με δείγμα 1.326 γυναικών, ηλικίας 29-71 ετών, προέκυψε ότι οι αρνητικές επιδράσεις της παχυσαρκίας, όπως αυτή ορίζεται ως $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$, εξαρτώνται απόλυτα από την κατανομή του σωματικού λίπους. Μόνο η κεντρικού τύπου παχυσαρκία και όχι η γενικευμένου, συσχετίστηκε με διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, όπως προκύπτει και από τα υψηλότερα ποσοστά γλυκόζης και ινσουλίνης που διαθέτουν οι γυναίκες αυτές. Οι μετρήσεις αυτές σε συνδυασμό και με τις υψηλότερες τιμές HOMA, υποδεικνύουν ότι η κεντρικού τύπου παχυσαρκία συνδέεται με υψηλότερα επίπεδα αντίστασης στην ινσουλίνη σε σχέση με τις μη παχύσαρκες γυναίκες. Επιπρόσθετα, ενώ στην γενικευμένη παχυσαρκία δεν παρατήρησαν αλλαγές στα ορμονικά επίπεδα, συσχέτισαν την κεντρικού τύπου παχυσαρκία με χαμηλότερα επίπεδα SHBG και υψηλότερα επίπεδα βιοδιαθέσιμης τεστοστερόνης, IGF-1, IGFBP-3 (insulin growth factor binding protein-3) και DHEAS.

Η συσχέτιση αυτή φαίνεται λογική, δεδομένου ότι η παχυσαρκία και η αντίσταση στην ινσουλίνη καταλήγουν σε χαμηλότερα επίπεδα SHBG (Thaler 2015, Lim 2012). Η SHBG και η ινσουλίνη συσχετίζονται αντίστροφα, καθώς η

ινσουλίνη αναστέλλει την ηπατική παραγωγή SHBG (Plymate, 1988). Η μειωμένη SHBG συνεισφέρει στην υπερανδρογοναιμία καθώς αυξάνει τα βιοδιαθέσιμα επίπεδα ανδρογόνων προς τους ιστούς στόχους και αποτελεί μια ακόμη από τις αρνητικές συνέπειες της παχυσαρκίας.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη και τα υψηλότερα επίπεδα κυκλοφορούσης ινσουλίνης (Thaler, 2015; Lim, 2013) μπορεί να εμφανίζουν τροφική επίδραση στις ωθήκες, αυξάνοντας περαιτέρω τον όγκο τους. Είναι επομένως δυνατόν η παρατηρούμενη συσχέτιση μεταξύ του όγκου των ωθηκών και της οστικής πυκνότητας του μηριαίου οστού να προκαλείται από την αντίσταση στην ινσουλίνη και τα επίπεδα του SHBG.

Περιορισμοί στην παρούσα μελέτη αποτελούν ο συγχρονικός σχεδιασμός της μελέτης, που δεν επιτρέπει την ανίχνευση της αιτιότητας. Επιπλέον δεν διερευνήθηκαν πιθανοί συσχετισμοί του ωθηκικού όγκου με άλλα στεροειδή του φύλου όπως η οιστρόνη και η ανδροστενδιόνη. Ωστόσο, αυτή η έρευνα περιέλαβε ένα προσεχτικά επιλεγμένο δείγμα αμιγώς εμμηνοπαυσιακών γυναικών, αποκλείοντας έτσι την επίδραση της εμμηνοπαυσιακής μετάβασης στον ωθηκικό όγκο.

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης υποδηλώνουν τη σημασία της SHBG ως καθοριστικού παράγοντα του όγκου των ωθηκών και ενδεχομένως του μεταβολισμού των οστών σε γυναίκες μετά την εμμηνοπαυση. Καθώς ο όγκος των ωθηκών και η BMD συσχετίστηκαν αρνητικά με την SHBG, αυτή η πρωτεΐνη μπορεί συνεπώς να χρησιμοποιηθεί ως βιοδείκτης για την υγεία των οστών και του μεγέθους στρώματος των ωθηκών στον μετεμμηνοπαυσιακό πληθυσμό.

Συμπερασματικά, ο όγκος των ωθηκών συνδέεται θετικά με δείκτες σωματικού βάρους και οστική πυκνότητα στον αυχένα του μηριαίου. Επιπλέον, χαμηλότερα επίπεδα SHBG συσχετίστηκαν με μεγαλύτερες ωθήκες. Η αντίσταση στην ινσουλίνη και η υπερίνσουλιναιμία μπορούν να διαμεσολαβήσουν σε αυτή τη σχέση. Απαιτούνται μεγαλύτερες προοπτικές μελέτες σε αμιγώς εμμηνοπαυσιακούς πληθυσμούς προκειμένου να διασαφηνιστεί η σημασία αυτών των ευρημάτων.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Adams JM, Taylor AE, Crowley WF, Jr, Hall JE. Polycystic ovarian morphology with regular ovulatory cycles: insights into the pathophysiology of polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol*. 2004;89:4343–4350. doi: 10.1210/jc.2003-031600
- Adusumilli S, Hussain HK, Caoili EM, et al: MR imaging of sonographically indeterminate adnexal masses. *AJR* 187:732, 2006
- Alcazar JL, Gaklan MJ, Garcia-Manero M, et al: Three-dimensional sonographic morphologic assessment in complex adnexal masses: preliminary experience. *J Ultrasound Med* 22:249, 2003
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Osteoporosis. Practice bulletin No.129, September 2012.
- Andolf E, Jorgensen C, Svalenius E, Sundén B. Ultrasound measurements of the ovarian volume. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987; 66:387-389.
- Appelman Y, van Rijn BB, Ten Haaf ME, Boersma E, Peters SA: Sex differences in cardiovascular risk factors and disease prevention. *Atherosclerosis*. 2015 Jul;241(1):211-8
- Armeni E, Lambrinoudaki I, Ceausu I, et al. Maintaining postreproductive health: A care pathway from the European Menopause and Andropause Society (EMAS). *Maturitas*. 2016;89:63-72.
- Asimakopoulos B, Koster F, Felberbaum R, et al: Cytokine and hormonal profile in blood serum and follicular fluids during ovarian stimulation with the multidose antagonist or the long agonist protocol. *Hum Reprod* 21:3091, 2006
- Azrad M, Gower BA, Hunter GR, Nagy TR. Intra-abdominal adipose tissue is independently associated with sex-hormone binding globulin in premenopausal women. *Obesity*. 2012;20(5):1012-1015
- Bachmann G, Bancroft J, Braunstein G, et al. Female androgen insufficiency: the Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment. *Fertil Steril*. 2002;77(4):660–665.
- Bachmann G. Menopausal urogenital changes: welcome expansion of management options over the past 25 years. *Menopause*. 2018 May;25(5):471-475
- Baird DT: A model for follicular selection and ovulation: lessons from superovulation. *J Steroid Biochem* 27:15, 1987
- Baker TG: A quantitative and cytological study of germ cells in human ovaries. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 158:417, 1963
- Bar-Shavit Z: The osteoclast: a multinucleated, hematopoietic-origin, bone-resorbing osteoimmune cell. *J Cell Biochem* 102(5):1130, 2007
- Barrett-Connor E.: Menopause, atherosclerosis, and coronary artery disease. *Curr Opin Pharmacol*. 2013 Apr;13(2):186-91

- Barnabei, V., Phillips, TM., Hsia, J. Plasma homocysteine in women taking hormone replacement therapy: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *J Womens Health Gen Based Med* 8, 1167-1172, 1999
- Bastos CA, Oppermann K, Fuchs SC, Donato GB, Spritzer PM. Determinants of ovarian volume in pre-, menopausal transition, and post-menopausal women: a population-based study. *Maturitas*. 2006;53(4):405-412
- Baumgartner RN, Heymsfield SB, Roche AF : Human body composition and the epidemiology of chronic disease. *Obes Res* 3:73, 1995
- Beers WH: Follicular plasminogen and plasminogen activator and the effect of plasmin on ovarian follicle wall. *Cell* 6:379, 1975
- Bertone-Johnson ER, Manson JE, Purdue-Smithe AC, Steiner AZ, Eliassen AH, Hankinson SE, Rosner BA, Whitcomb BW. Anti-Müllerian hormone levels and incidence of early natural menopause in a prospective study. *Hum. Reprod.* 2018 Jun 01;33(6):1175-1182
- Bilejikjian LM, Justice NJ, Blackler AN, et al: Cell-type specific modulation of pituitary cells by activin, inhibin and follistatin. *Mol Cell Endocrinol* 359(102):43, 2012
- Bonilla-Musoles F, Raga F, Osborne NG: Three-dimensional ultrasound evaluation of ovarian masses, *Gynecol Oncol* 59:129, 1995
- Bonjour JP, Chevalley T, Ammann P, et al: Gain in bone mineral mass in prepubertal girls 3,5 years after discontinuation of calcium supplementation: a follow-up study. *Lancet* 358:1208, 2001
- Boon WC, Chow JD, Simpson ER: The multiple roles of estrogens and the enzyme aromatase. *Prog Brain Res* 181:209, 2010
- Brănișteanu DD, Mathieu C (March 2003). "Progesterone in gestational diabetes mellitus: guilty or not guilty?". *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 14 (2): 54–6
- Bridges NA, Cooke A, Healy MJ, Hindmarsh PC, Brook CG (1993) Standards for ovarian volume in childhood and puberty. *Fertility and Sterility* 60: 456–60.
- BrincaTM, Calleja-Agiuw J, Erel CT, et al: EMAS position statement: Bone densitometry screening for osteoporosis. *Maturitas* 69(1):98-101, 2011
- Briot K, Roux C, Thomas T, Blain H, Buchon D, Chapurlat R, Debiais F, Feron JM, Gauvain JB, Guggenbuhl P, Legrand E, Lehr-Drylewicz AM, Lespessailles E, Tremollieres F, Weryha G, Cortet B. 2018 update of French recommendations on the management of postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine*. 2018 Apr 11
- Buckler HM, Healy DL, Burger HG: Purified FSH stimulates production of inhibin by the human ovary. *J Endocrinol* 122:279, 1989
- Burger HG, Dydley EC, Cui J, et al: A prospective longitudinal study of serum testosterone, dehydroepiandrosteronesulfate, and sex hormone-binding globulin levels through the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab* 85:2832, 2000
- Burger HG, Hale GE, Dennerstein L, et al: Cycle and hormone changes during perimenopause: the key role of ovarian function. *Menopause* 15(4 Pt 1):603, 2008

- Burghan GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980; 50:113–6.
- Canalis E, Giustina A, Bilezikian JP: Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis. *N Engl J Med* 357: (9) 905, 2007
- Cant, M. A. & Johnstone, R. A. 2008. Reproductive conflict and the separation of reproductive generations in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 105, 5332–5336
- Cappola AR, Xue QL, Fried LP. Multiple hormonal deficiencies in anabolic hormones are found in frail older women: the Women's Health and Aging studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009;64(2):243–248.
- Carmina E, Lobo RA. Polycystic ovary syndrome (PCOS): arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:1897–1899
- Carmina E, Wong L, Chang L, Paulson RJ, Sauer MV, Stanczyk FZ, et al. Endocrine abnormalities in ovulatory women with polycystic ovaries on ultrasound. *Hum Reprod.* 1997;12:905–909
- Chae SJ, Kim JJ, Choi YM, Hwang KR, Jee BC, Ku SY, et al. Clinical and biochemical characteristics of polycystic ovary syndrome in Korean women. *Hum Reprod.* 2008;23:1924–1931
- Chaffkin LM, Luciano AA, Peluso JJ: Progesterone as an autocrine/paracrine regulator of human granulosa cell proliferation. *J Clin Endocrinol Metab* 75:1404, 1992
- Chakravarti S, Collins WP, Forecast JD, Newton JR, Oram DH, Studd JW. Hormonal profiles after the menopause. *Br Med J.* 1976;2(6039):784–787.
- Chang PL, Lindheim SR, Lowre C, Ferin M, Gonzalez F, Berglund L. Normal ovulatory women with polycystic ovaries have hyperandrogenic pituitary-ovarian responses to gonadotropin-releasing hormone-agonist testing. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:995–1000
- Chapurlat RD, Bauer DC, Cummings SR. Association between endogenous hormones and sex hormone-binding globulin and bone turnover in older women; study of osteoporotic fractures. *Bone* 2001;29:381–7
- Clayton RN, Ogden V, Hodgkinson J, Worswick L, Rodin DA, Dyer S, Meade TW 1992 How common are polycystic ovaries in normal women and what is their significance for the fertility of the population? *Clin Endocrinol (Oxf)* 37:127–134
- Coad J, Dunstall M (2011). *Anatomy and Physiology for Midwives*, with Pageburst online access, 3: *Anatomy and Physiology for Midwives*. Elsevier Health Sciences. p. 413.
- Codner E, Mook-Kanamori D, Bazaes RA, Unanue N, Sovino H, Ugarte F, Avila A, Iniguez G, Cassorla F. Ovarian function during puberty in girls with type 1 diabetes mellitus: response to leuprolide. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2005;90(7):3939–3945

- Codner E, Soto N, Lopez P, Trejo L, Avila A, Eyzaguirre FC, Iniguez G, Cassorla F. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome and ovarian morphology in women with type 1 diabetes mellitus. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006;91(6):2250–2256
- Cohen HL, Tice HM, Mandel FS. Ovarian volume measured by US: bigger than we think. *Radiology* 1990;177:189-192
- Collins P, Webb CM, de Villiers TJ, Stevenson JC, Panay N, Baber RJ. Cardiovascular risk assessment in women - an update. *Climacteric*. 2016 Aug;19(4):329-36
- Compston J, Cooper A, Cooper C, et al: Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the age of 50 years in the UK, *Maturitas* 62(2):105-108, 2009
- Conway GS, Jacobs HS, Holly JM, Wass JA (1990) Effect of luteinizing hormone, insulin, insulin like growth factor, and insulin like growth factor small protein in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 33:593–603
- Corner GW Jr: The histological dating of the human corpus luteum of menstruation. *Am J Anat* 98:377:1956
- Cousin P, Calemard-Michel L, Lejeune H, et al. Influence of SHBG gene pentanucleotide TAAAA repeat and D327N polymorphism on serum sex hormone-binding globulin concentration in hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(2):917
- Couzinet B, Medin G, Lecce MG, et al. The postmenopausal ovary is not a major androgen-producing gland. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5060
- Cummings SR, Browner WS, Bauer D, et al. Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1998;339:733–8
- Dahlman-Wright K, Cavailles V, Fuqua SA, et al. International Union of Pharmacology. LXIV. Estrogen receptors. *Pharmacol Rev*. 2006;58(4):773–781
- Dallman MF, la Fleur SE, Pecorato NC, et al: Minireview: glucocorticoids- food intake, abdominal obesity, and wealthy nations in 2004. *Endocrinology* 145:2633, 2004
- Daniel SAJ, Armstrong ST. Androgens in the ovarian micro environment. *Semin Reprod Endocrinol*. 1986;4:89–100.
- Darendeliev F , Hindmarsh PC , Preece MA, Cox L, Brook CGD, Growth hormone increases rate of pubertal maturation. *Acta Endocrinol (Copenh)*1990: 11, 15-38
- Davis SR, McCloud P, Strauss BJ, Burger H. Testosterone enhances estradiol's effects on postmenopausal bone density and sexuality. *Maturitas*. 2008;61(1–2):17–26.
- Davison SL, Bell R, Donath S, et al. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metabol* 2005;90:3847
- De Kretser DM, Hedger MP, Loveland KL, et al: Inhibins, activins and follistatin in reproduction. *Hum Reprod Update* 8:529, 2002
- De Leo, V., la Marca, A., Morgante, G., Lanzetta, D., Setacci, C., Petraglia, F. Randomized control study of the effects of raloxifene on serum lipids and homocysteine in older women. *Am J Obstet Gynecol* 184, 350-353 , 2001

- Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev.* 2012;33:981–1030. doi: 10.1210/er.2011-1034.
- Ding EL, Song Y, Manson JE, et al. Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in women and men. *N Engl J Med* 2009;361(12):1152-1163.
- Donato GB, Fuchs SC, Oppermann K, Bastos C, Spritzer PM. Association between menopause status and central adiposity measured at different cutoffs of waist circumference and waist-to-hip ratio. *Menopause.* 2006;13(2):280-285.
- Dooms GC, Hricak H, Tscholakoff D: Adnexal structures: MR imaging. *Radiology* 158:639, 1986
- Douchi T, Yamamoto S, Nakamura S, et al. The effect of menopause on regional and total body lean mass. *Maturitas* 1998;29:247-252
- Dreisler E1, Poulsen LG, Antonsen SL, Ceausu I, Depypere H, Erel CT, Lambrinoudaki I, Pérez-López FR, Simoncini T, Tremollieres F, Rees M, Ulrich LG; European Menopause and Andropause Society. EMAS clinical guide: assessment of the endometrium in peri and postmenopausal women. *Maturitas.* 2013 Jun;75(2):181-90. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.03.011. Epub 2013 Apr 22.
- Duleba AJ, Spaczynski RZ, Olive DL. Insulin and insulin-like growth factor I stimulate the proliferation of human ovarian theca-interstitial cells. *Fertil Steril.* 1998;69:335–340. doi: 10.1016/S0015-0282(97)00473-1
- Dunaif A (1997) Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanisms and implications for pathogenesis. *Endocrinol Rev* 18:774–800
- Dunning AM, Dowsett M, Healey CS, et al. Polymorphisms associated with circulating sex hormone levels in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst*2004;96(12):936
- Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2005;352:1223–1236
- El Maataoui A, El Maghraoui A, Biaz A, et al. Relationships between vertebral fractures, sex hormones and vitamin D in Moroccan postmenopausal women: a cross sectional study. *BMC Womens Health.* 2015;15(41):015-0199.
- Elias-Smale SE1, Günal A1, Maas AH2. Gynecardiology: Distinct patterns of ischemic heart disease in middle-aged women. *Maturitas.* 2015 Jul;81(3):348-52.
- Eppig JJ: A comparison between oocyte growth in coculture with granulose cells and oocytes with granulose cell-oocyte junctional contact maintained in vitro. *J Exp Zool* 209:345, 1979
- Eriksen EF, Halse J, Moen MH: New developments in the treatment of osteoporosis, *Acta Obstet Gynecol Scand* 92(6):620-636, 2013
- Escobar-Morreale HF, Santacruz E, Luque-Ramirez M, Botella Carretero JI Prevalence of 'obesity-associated gonadal dysfunction' in severely obese men and women and its resolution after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2017;23(4):390-408.
- Espeland MA, Stefanick ML, Krit-Silverstein D, et al: Effect of postmenopausal hormone therapy on body weight and waist and hip girths. Postmenopausal Estrogen-Progestin Interventions Study Investigators. *J Clin Endocrinol Metab* 82:1549, 1997

- Espey LL: Ovarian proteolytic enzymes and ovulation. *Biol Reprod* 10:216, 1974
- Ettinger B, Pressman A, Sklarin P, et al. Associations between low levels of serum estradiol, bone density, and fractures among elderly women: the study of osteoporotic fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2239–43
- Fabbri E, An Y, Gonzalez-Freire M, et al. Bioavailable Testosterone Linearly Declines Over A Wide Age Spectrum in Men and Women From The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016;71(9):1202-1209.
- Farquhar CM, Birdsall M, Manning P, Mitchell JM, France JT 1994 The prevalence of polycystic ovaries on ultrasound scanning in a population of randomly selected women. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 34:67–72
- Faulkner KG, von Stetten E, Miller P: Discordance in patient classification using T-scores. *J Clin Densitom* 2:343, 1999
- Fowler PA, Templeton A, Ovarian response to gonadotrophins: effects of GH, *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991, 35, 117-8
- Fritz MA, Speroff L. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 8th ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2011. pp. 501–518.
- Fujimoto WY, Bergstrom RW, Boyko EJ, Leonetti DL, Newell-Morris LL, Wahl PW. Susceptibility to Development of Central Adiposity Among Populations. *Obesity Research* 1995;3(S2):179s-186s
- Gallagher JC, Rapuri PB, Haynatzki G, et al: Effect of discontinuation of estrogen calcitriol and the combination of both on bone density and bone markers. *J Clin Endocrinol Metab* 87:4914, 2002
- Gallicchio L, Miller SR, Kiefer J, Greene T, Zacur HA, Flaws JA. The Associations Between Body Mass Index, Smoking, and Alcohol Intake with Ovarian Volume in Midlife Women. *J Womens Health*. 2016;25(4):409-415.
- Gennari L, Merlotti D, Martini G, et al. Longitudinal association between sex hormone levels, bone loss, and bone turnover in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5327–33
- Gervasio CG, Bernuci MP, Silva-de-Sa MF, et al: The role of androgen hormones in early follicular development. *ISRN Obstet Gynecol* 2014: 818010, 2014
- Giordano, M V, Galvão Ferreira, P A, Giordano, LA, Garcia de Almeida, S M, Cestari do Amaral, V, Simoncini, T, Soares Júnior, JM. (2017). How long is the ovary relevant for synthesis of steroids after menopause? *Gynecological Endocrinology*, 34(6), 536–539
- Glintborg D, Anderson M, Hagen C, Heickendorff G, Hermann AP (2008) Association of pioglitazone treatment with decreased bone mineral density in obese premenopausal patients with polycystic ovary syndrome: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 93:1696–1701
- Goh VHH, Hart WG. Excess fat in the abdomen but not general obesity is associated with poorer metabolic and cardiovascular health in premenopausal and postmenopausal Asian women. *Maturitas*. 2018;107:33-38.
- Golden SH, Dobs AS, Vaidya D, et al. Endogenous sex hormones and glucose tolerance status in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92: 1289-95

- Goodman-Gruen D, Barrett-Connor E. Sex differences in the association of endogenous sex hormone levels and glucose tolerance status in older men and women. *Diabetes Care*. 2000;23(7):912–918.
- Gulati M, Merz CN:New cholesterol guidelines and primary prevention in women *Trends Cardiovasc Med*. 2015 Feb;25(2):84-94.
- Gultepe I, Basaranoglu M, Suleymanoglu Y, Basaranoglu G, Beyazit F. Ovaries are more vulnerable than hepatocytes for insulin resistance and hyperinsulinemia. *Turk J Gastroenterol* 2016;27(1):62-67.
- Gupta SK: Role of zona pellucida glycoprotein's during fertilization in humans. *J Reprod Immunol* 108:90, 2015
- Hagner W, Hagner-Derengowska M, Wiacek M, et al: Changes in level of VO₂max, blood lipids and waist circumference in the response to moderate endurance training as a function of ovarian aging. *Menopause* 16(5):1009, 2009
- Halawaty S, El Kattan E, Azab H, ElGhamry N, Al-Inany H. Effect of obesity on parameters of ovarian reserve in premenopausal women. *J Obstet Gynaecol Can* 2010;32: 687–690
- Hallam SZ, Osuch JR (1 January 2006). *Hormones and Breast Cancer in Post-Menopausal Women*. IOS Press. p. 69
- Hammond GL, Wu TS, Simard M: Evolving utility of sex hormone-binding globuline measurements in clinical medicine. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 19(3):183, 2012
- Hansen KR, Knowlton NS, Thyer AC, Charleston JS, Soules MR, et al. (2008) A new model of reproductive aging: the decline in ovarian non-growing follicle number from birth to menopause. *Human Reproduction* 23: 699–708.
- Hanukoglu I, Karavolas HJ, Goy RW (April 1977). Progesterone metabolism in the pineal brain stem, thalamus and corpus callosum of the female rat. *Brain Research*. 125 (2): 313–24
- Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, Sherman S, Sluss PM, de Villiers TJ; STRAW + 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging, *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Apr;97(4):1159-68
- Hawkes, K. 2004. Human longevity: The grandmother effect. *Nature* 428, 128–1
- Heidari B, Hosseini R, Javadian Y, Bijani A., Sateri MH, Nouroddini HG. Factors affecting bone mineral density in healthy postmenopausal women. *Arch Osteoporos*. 2015
- Hennet ML, Combelles CM: The antral follicle: a microenvironment for oocyte differentiation. *Int J Dev Biol* 56(10-12)Q819, 2012
- Hippisley-Cox J, Coupland C: Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFRacture Scores, *BMJ* 19(339), 2009
- Hodgen GD: The dominant ovarian follicle. *Fertil Steril* 38:281, 1982
- Hoff JD, Quigley ME, Yen SS: Hormonal dynamics at midcycle: a reevaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 57:792, 1983

- Holroyd C, Cooper C, Dennison E: Epidemiology of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrin Metab* 22(5):671, 2008
- Holzer G, Riegler E, Hönigsmann H, Farokhnia S, Schmidt JB, Schmidt B (September 2005). "Effects and side-effects of 2% progesterone cream on the skin of peri- and postmenopausal women: results from a double-blind, vehicle-controlled, randomized study". *The British Journal of Dermatology*. 153 (3): 626–34
- Hoppe E, Bouvard B, Royer M, Audran M, Legrand E. Sex hormone-binding globulin in osteoporosis. *Joint Bone Spine*. 2010;77(4):306-312
- Hould FS, Fried GM, Fazekas AG, Tremblay S, Mersereau WA (December 1988). "Progesterone receptors regulate gallbladder motility". *The Journal of Surgical Research*. 45 (6): 505–12
- Hricak H, Gatsonis C, Chi D, et al: Role of imaging in pretreatment evaluation of early invasive cervical cancer: results of the intergroup study. American College of Radiology Imaging Network 6651-Gynecologic Oncology Group183. *J Clin Oncol* 23(36):9329, 2005
- Huang R, Yue J, Sun Y, et al. Increased serum chemerin concentrations in patients with polycystic ovary syndrome: Relationship between insulin resistance and ovarian volume. *Clin Chim Acta* 2015;450:366-369
- Jain A, Santoro N: Endocrine mechanisms and management for abnormal bleeding due to perimenopausal changes. *Clin Obstet Gynecol* 48:295, 2005
- Jeong Y, Outwater EK, Kang HK: Imaging evaluation of ovarian masses. *Radiographics* 20:144, 2000
- Johnell O, Kanis JA: An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 17(12):1726, 2006
- Johnstone, R. A. & Cant, M. A. 2010. The evolution of menopause in cetaceans and humans: the role of demography. *Proceedings of the Royal Society B* 277, 3765-3771
- Josimovich J (11 November 2013). *Gynecologic Endocrinology*. Springer Science & Business Media. pp. 9, 25–29.
- Judd HL, Judd GE, Lucas WE, Yen SSC. Endocrine function of the postmenopausal ovary: concentration of androgens and estrogens in ovarian and peripheral vein blood. *J Clin Endocrinol Metab*1974;39:1020
- Jull J, Stacey D, Beach S, et al: Lifestyle interventions targeting body weight changes during the menopause transition: a systematic review. *J Obes* 2014: 824310, 2014
- Kanis JA, Hans D, Cooper C, et al :Interpretation and use of FRAX in clinical practice, *Osteoporos Int* 22(9): 2395-2411 2011
- Kanis JA, Oden A, McCloskey EV, Johansson H, Wahl DA, Cooper C, : A systematic review of hip fracture incidence and propability of fracture worldwide. *Osteoporos Int* 23(9):2239-2256
- Kaplan SL, Grumbach MM, Aubert ML, et al: The ontogenesis of pituitary hormones and hypothalamic factors in the human fetus: maturation of central nervous system regulation of anterior pituitary function. *Recent Prog Horm Res* 32:161, 1976

- Katulski K, Slawek S, Czyzyk A, et al. Bone mineral density in women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2014;37(12):1219-1224.
- Kavanagh K, Espeland MA, Sutton-Tyrrell K, Barinas-Mitchell E, El Khoudary SR, Wildman RP. Liver fat and SHBG affect insulin resistance in midlife women: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Obesity*. 2013;21(5):1031-1038.
- Kelsey TW, Dodwell SK, Wilkinson AG, et al. Ovarian volume throughout life: a validated normative model. *PLoS One*. 2013;8(9).
- Kendall B, Eston R. Exercise-induced muscle damage and the potential protective role of estrogen. *Sports Med*. 2002;32(2):103–123
- Khosla S, Bilezikian JP, Dempster DW, et al: Benefits and risks of bisphosphonate therapy for osteoporosis, *J Clin Endocrinol Metab* 97(7): 2272-2282, 2012
- Kiebzak GM, Miller PD: Determinants of bone strength. *J Bone Miner Res* 18:383, 2003
- Kim JH, Cho HT, Kim YJ: The role of estrogen in adipose tissue metabolism: insights into glucose homeostasis regulation. *Endocr J* 61(11):1055, 2014
- Kim JJ, Chae SJ, Choi YM, Hwang SS, Hwang KR, Kim SM, et al. Assessment of hirsutism among Korean women: results of a randomly selected sample of women seeking pre-employment physical check-up. *Hum Reprod*. 2011;26:214–220
- King SR (9 November 2012). *Neurosteroids and the Nervous System*. Springer Science & Business Media. pp. 44–46.
- King TL, Brucker MC (25 Oct 2010). *Pharmacology for Women's Health*. Jones & Bartlett Publishers. pp. 372–373.
- Klein NA, Illingworth PJ, Groome NP, et al: Decreased inhibin-B secretion is associated with the monotropic FSH rise in older, ovulatory women: a study of serum and follicular fluid levels of dimeric inhibin A and B in spontaneous menstrual cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 81:2742, 1996
- Knobil E: *The physiology of reproduction*. New York Raven Press, 1994
- Kostenuik PJ: Osteoprotegerin and RANKL regulate bone resorption, density, geometry and strength. *Curr Opin Pharmacol* 5 (6):618, 2005
- Krintus M1, Kozinski M, Kubica J, Sypniewska G.:Critical appraisal of inflammatory markers in cardiovascular risk stratification.*Crit Rev Clin Lab Sci*. 2014 Oct;51(5):263-79
- Kuzbari O, Doralis J, Peterson CM. Endocrine disorders. In: Berek JS, Novak E, editors. *Berek & Novak's gynecology*. 15th ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2012. pp. 1075–1080.
- Labrie F, Belanger A, Cusan L, et al:Marked decline in serum concentrations of adrenal C19 steroid precursors and conjugated androgen metabolites during aging. *J Clin Endocrinol Metab* 82:2396, 1997
- Lee HJ, Hwang SY, Hong HC, et al. Waist-to-hip ratio is better at predicting subclinical atherosclerosis than body mass index and waist circumference in postmenopausal women. *Maturitas*. 2015/03/01/ 2015;80(3):323-328
- Lee JR, Kim SH. Anti-Mullerian hormone and female reproduction. *Korean J Obstet Gynecol*. 2009;52:285–300.

- Lemarchand-Beraud T, Zufferey MM, Reymond M, et al: Maturation of the hypothalamo-pituitary-ovarian axis in adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab* 54:241, 1982
- Ley CJ, Lees B, Stevenson JC. Sex- and menopause-associated changes in body-fat distribution. *Am J Clin Nutr* 1992;55:950-954.
- Liedtke S, Schmidt ME, Vrieling A, et al. Postmenopausal sex hormones in relation to body fat distribution. *Obesity* 2012;20(5):1088-1095.
- Lim S, Meigs JB. Ectopic fat and cardiometabolic and vascular risk. *Int J Cardiol* 2013;169:166–76.
- Liu JH. Hysterectomy with ovarian conservation: is there a downside? *Menopause*. 2018 May;25(5):480.
- Liu P, Ma F, Lou H, Zhu Y. Utility of obesity indices in screening Chinese postmenopausal women for metabolic syndrome. *Menopause* 2014;21:509–14.
- Longcope C. Androgen metabolism and the menopause. *Semin Reprod Endocrinol* 1998;16(2): 111–115.
- Lumsden MA, Kelly RW, Templeton AA, et al: Changes in the concentration of prostaglandins in preovulatory human follicles after administration of hCG. *J Reprod Fertil* 77:119, 1986
- Lynch WJ, Sofuoglu M (December 2010). "Role of progesterone in nicotine addiction: evidence from initiation to relapse". *Experimental and Clinical Psychopharmacology*. 18 (6): 451–61
- MacNeil LG, Baker SK, Stevic I, Tarnopolsky MA. 17beta-estradiol attenuates exercise-induced neutrophil infiltration in men. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2011;300(6): R1443–R1451
- Maggio M, Lauretani F, Basaria S, et al. Sex hormone binding globulin levels across the adult lifespan in women--the role of body mass index and fasting insulin. *J Endocrinol Invest* 2008;31(7):597-601.
- Marlowe, F. 2000. The patriarch hypothesis. *Hum Nat* 11: 27
- Marshall D, Johnell O, Wedel H: Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 312:1254, 1996
- Mason JI: Genetics of steroid biosynthesis and function. New York, Taylor and Francis, 2002
- Matthews KA, Abrams B, Crawford S, et al: Body mass index in mid-life women: relative influence of menopause, hormone use and ethnicity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 25:863, 2001
- McCloskey E, Kanis JA: FRAX updates 2012, *Curr Opin Rheumatol* 24(5):554-560, 2012
- McCloskey EV, Harvey NC, Johansson, Kanis JA: FRAX updates 2016, *Curr Opin Rheumatol* 28(4):433-441, 2016
- McLachlan RI, Cohen NL, Vale WW, et al: The importance of luteinizing hormone in the control of inhibin and progesterone secretion by the human corpus luteum. *J Clin Endocrinol Metab* 68:1078, 1989

- McNatty KP, Makris A, DeGrazia C, et al: The production of progesterone, androgens and estrogens by granulosa cells, thecal tissue, and stromal tissue in from human ovaries in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 49:687, 1979
- Meyer C, Schmid R, Schmieding K, Falkenstein E, Wehling M (February 1998). "Characterization of high affinity progesterone-binding membrane proteins by anti-peptide antiserum". *Steroids*. 63 (2): 111–6.
- Michelmore KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clin Endocrinol*. 1999; 51:779–786.
- Milewicz A, Bidzinska B, Sidorowicz A: Premenopausal obesity, *Gynecol Endocrinol* 10:285, 1996
- Miller PD, Njeh CF, Jankowski LG et al: What are the standards by which bone mass measurement at peripheral skeletal sites should be used in the diagnosis of Osteoporosis? *J Clin Densitom* 5(Suppl): S39, 2002
- Miyoshi A, Nagai S, Takeda M, Kondo T, Nomoto H, Kameda H, Hirai A, Cho K, Kimachi K, Shimizu C, Atsumi T, Miyoshi H. Ovarian morphology and prevalence of polycystic ovary syndrome in Japanese women with type 1 diabetes mellitus. *Journal of diabetes investigation*. 2013;4(3):326–329
- Molina P: Parathyroid gland and Ca^{2+} and PO_4^{4-} regulation. In *Endocrine Physiology*. 5th ed. New York. McGraw-Hill, 2013
- Morton, R. A., Stone, J. R., Singh, R. S. 2013. Mate choice and the origin of menopause. *PLoS Comput Biol* 9(6): e1003092
- Muttukrishna S, Tannetta D, Groome N, et al: Activin and follistatin in female reproduction. *Mol Cell Endocrinol* 225:45, 2004
- Napoli N, Varadharajan A, Rini GB, et al. Effects of polymorphisms of the sex hormone-binding globulin (SHBG) gene on free estradiol and bone mineral density. *Bone*. 2009;45(6):1169-117
- Neel JV. Diabetes mellitus: a thrifty genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet*. 1962; 14:353- 36
- Nestler J, Powers I, Matt D (1991) A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 72:83–89
- Nguyen ND, Frost SA, Center JR, et al: Development of prognostic normograms for individualising 5-year and 10-year fracture risks, *Osteoporos Int* 19(10):1431-1444, 2008
- Nik Mohd Hatta NNK, Lokman M, Said N M, Daud A, Ibrahim M, Sharifudin MA, Deraman S. Fracture risk prediction in post-menopausal women with osteopenia and osteoporosis: preliminary findings. *Enferm Clin*. 2018 Feb;28 Suppl 1:232-235
- Notarianni E: Reinterpretation of evidence advanced for neo-oogenesis in mammals, in terms of a finite oocyte reserve. *J Ovarian Res* 4:1, 2011
- Noyan V, Yucel A, Sagsoz N (2004) The association of bone mineral density with insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 115(2): 200–205

- Okura T, Nakata Y, Yamabuki K, Tanaka K. Regional body composition changes exhibit opposing effects on coronary heart disease risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:923–9.
- Ooms ME, Lips P, Roos JC, et al. Vitamin D status and sex hormone binding globulin: determinants of bone turnover and bone mineral density in elderly women. *J Bone Miner Res* 1995;10:1177–84.
- Oppermann K, Kohek MBF, Fuchs SC, Spritzer PM. Association between hyperinsulinemia, endogenous androgens, and endometrial thickness in pre- and perimenopausal women: a population-based study. *Gynecol Endocrinol* 2004;18(S1): 269.
- Pache TD, Wladimiroff JW, de Jong FH, et al: Growth patterns of non-dominant ovarian follicles during the normal menstrual cycle. *Fertil Steril* 54:638, 1990
- Park CH, Chun S, Association between serum gonadotropin level and insulin resistance-related parameters in Korean women with polycystic ovary syndrome, *Obstet Gynecol Sci.* 2016 Nov; 59(6): 498–505
- Patel B, Elguero S, Thakore S, Dahoud W, Bedaiwy M, Mesiano S (2014). "Role of nuclear progesterone receptor isoforms in uterine pathophysiology". *Human Reproduction Update.* 21 (2): 155–73
- Peccei, J. S. 2001. Menopause: Adaptation or epiphenomenon? *Evolutionary Anthropology:* 10, 43–57
- Pérez-López, F., Brincat, M., Erel, CT., Tremollieres, F., Gambacciani, M., Lambrinoudaki, I., Moen, MH., Schenck-Gustafsson, K., Vujovic, S., Rozenberg, S., Rees, M. EMAS position statement: Vitamin D and postmenopausal health. *Maturitas* 71, 83-88 (2012)
- Peters H, Joint a (eds): *The Ovary: A Correlation of Structure and Function in Mammals.* Berkeley, University of California Press, 1980
- Picard F, Wanatabe M, Schoonjans K, Lydon J, O'Malley BW, Auwerx J (November 2002). "Progesterone receptor knockout mice have an improved glucose homeostasis secondary to beta -cell proliferation". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 99 (24): 15644–8
- Pinkerton JV, Kaunitz AM, Manson JE. Concern about US Preventive Services Task Force recommendation on hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions in postmenopausal women. *Menopause.* 2018 May;25(5):476
- Piquette GN, Crabtree ME, el Danasouri I, et al: Regulation of plasminogen activator inhibitor-1 and -2 messenger ribonucleic acid levels in human cumulus and granulosa-luteal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 76:518, 1993
- Pisani MD, Renna P, Conversano F, et al: Major osteoporotic fragility fractures: Risk of factor updates and societal impact, *World J Orthop* 7(3): 171-181, 2016.
- Plymate SR, Matej LA, Jones RE, Friedl KE. Inhibition of sex hormone-binding globulin in the human hepatoma (Hep G2) cell line by insulin and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988, 67: 460-4.
- Poehlman ET, Toth MJ, Gardner AW. Changes in energy balance and body composition at menopause: a controlled longitudinal study. *Ann Intern Med* 1995;123:673–5.

- Portela Carvalho A, Meireles I, Oliveira C, Nunes C. Infertility: an out-of-the-box cause of postmenopausal endometrial thickening. *BMJ Case Rep.* 2018 Apr 13;2018
- Preziosi P, Barrett-Connor E, Papoz L, et al. Interrelation between plasma sex hormone-binding globulin and plasma insulin in healthy adult women: the telecom study. *J Clin Endocrinol Metab* 1993, 76: 283-7.
- Raine-Fenning NJ, Brincaat MP, Muscat-Baron Y (2003). "Skin aging and menopause : implications for treatment". *American Journal of Clinical Dermatology.* 4 (6): 371–8.
- Rapuri PB, Gallagher JC, Haynatzki G. Endogenous levels of serum estradiol and sex hormone binding globulin determine bone mineral density, bone remodeling, the rate of bone loss, and response to treatment with estrogen in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4954–62
- Rashidi A, Shanley D. Evolution of the menopause : life histories and mechanisms. *Menopause Int*, 2009, 15, 1, 26 – 30.
- Ravindranath N, Little-Ihrig L, Phillips HS, et al: Vascular endothelial growth factor messenger ribonucleic acid expression in the primate ovary. *Endocrinology* 131:254, 1992
- Recker RR, Davies KM, Hinders SM, et al: Bone again in young adult women. *JAMA* 268:2403, 1992
- Reeve, H. K., Emlen, S. T. & Keller, L. 1998. Reproductive sharing in animal societies: reproductive incentives or incomplete control by dominant breeders? *Behavioral Ecology* 9, 267–278
- Reid SP, Kao CN, Pasch L, Shinkai K, Cedars M, Huddleston H, Ovarian morphology is associated with insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome: a cross sectional study, *Fertil Res Pract.* 2017; 3: 8.
- Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility* 81: 19–25.
- Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human Reproduction* 19: 41–47
- Reyes FI, Winter JS, Faiman C: Pituitary-ovarian relationships preceding the menopause. I. A cross-sectional study of serum follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, prolactin, estradiol and progesterone levels. *Am J Obstet Gynecol* 129:557, 1977
- Ribot C, Trémollières F, Pouillès JM. Aromatase and regulation of bone remodeling. *Joint Bone Spine* 2006;73:37–42
- Riis BJ, Hansen MA, Jensen AM, et al: Low bone mass and fast rate of bone loss at menopause: equal risk factors for future fracture: a 15-year follow-up study. *Bone* 19:9, 1996
- Rinaudo P, Strauss JF. Endocrine function of the postmenopausal ovary. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33:661
- Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocr Rev* 2016;37(5):467-520.

- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;81:19–25
- Russel DW, Wilson JD: Steroid 5 alpha-reductase: two genes/two enzymes. *Annu Rev Biochem* 63:25, 1989
- Sabatier JP, Guaydier-Souquieres G, Laroche D, et al: Bone mineral acquisition during adolescence and early adulthood: a study in 574 healthy femalew 10-24 years of age. *Osteoporos Int* 6:141, 1996
- Sambrook P, Cooper C: Osteoporosis. *Lancet* 367(9527):2010, 2006
- Santoro N, Brown JR, Adel T, et al: Characterization of reproductive hormonal dynamics in the perimenopause. *J Clin Endocrinol Metab* 81:1495, 1996
- Sasano H, Okamoto M, Manson JI et al: Immunolocalisation of aromatase, 17 alpha-hydroxylase and side-chain-cleavage cytochromes P-450 in the human ovary. *J Reprod Fertil* 85:163, 1989
- Saxena BB, Beling CG, Gandy HM, et al: Gonadotropins. New York, Wiley-Interscience, 1972
- Schipper I, Hop WC, Fauser BC: The follicle-stimulating hormone (FSH) threshold/window concept examined by different interventions with exogenous FSH during the follicular phase of the normal menstrual cycle: duration, rather than magnitude, of FSH increase affects follicle development. *J Clin Endocrinol Metab* 83:1292, 1998
- Schmidt H, Schwarz HP: Serum concentrations of LH and FSH in the healthy newborn. *Eur J Endocrinol* 143(2):213, 2000
- Schenck-Gustafsson K, Rees M. Cardiology for gynecologists--a minireview. *Maturitas*. 2013 Aug;75(4):386-91
- Schumacher M, Guennoun R, Robert F, Carelli C, Gago N, Ghomari A, Gonzalez Deniselle MC, Gonzalez SL, Ibanez C, Labombarda F, Coirini H, Baulieu EE, De Nicola AF (June 2004). "Local synthesis and dual actions of progesterone in the nervous system: neuroprotection and myelination". *Growth Hormone & IGF Research*. 14 Suppl A: S18–33
- Schwartz L, Panageas E, Lange R, et al:Female pelvis: impact of MR imaging on treatment decisions and net cost analysis. *Radiology*192:55, 1994
- Sikka P, Gainder S, Dhaliwal LK, Bagga R, Sialy R, Sahdev S. Ultrasonography of the ovaries and its correlation with clinical and endocrine parameters in infertile women with PCOS. *Int J Fertil Womens Med*. 2007;52:41–47
- Silva JR, Figueiredo JR, van den Hurk R: Involvement of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor (IGF) system in ovarian folliculogenesis. *Theriogenology* 71:1193, 2009
- Silva PD, Gentschein EE, Lobo RA: Androstenedione may be a more important precursor of tissue dihydrotestosterone than testosterone in women. *Ferti Steril* 48:419, 1987
- Simkin-Silverman LR, Wing RR, Boraz MA, et al: Lifestyle intervention can prevent weight gain during menopause: results from a 5-year randomized clinical trial. *Ann Behav Med* 26(3):212, 2003

- Singh A, Hamilton-Fairley D, Koistinen R, et al. Effect of insulin-like growth factor-type I (IGF-I) and insulin on the secretion of sex hormone binding globulin and IGF-I binding protein (IBP-I) by human hepatoma cells. *J Endocrinol* 1990, 124: R1-3.
- Siris ES, Baim S, Nattiv A : Primary care use of FRAX: absolute fracture risk assessment in postmenopausal women and older men. *Postgrad Med* 122(1): 82-90, 2010
- Son WY, Das M, Shalom-Paz E, et al: Mechanisms of follicle selection and development. *Minerva Ginecol* 63(2):89, 2011
- Soules MR, Sherman S, Parrott E, et al:Executive summary: stages of reproductive aging workshop (STRAW). *Fertil Steril* 76:874, 2001
- Stear SJ, Prentice A, Jones SC, et al: Effect of a calcium and exercise intervention on the bone mineral status of 16- to 18-year-old adolescent girls. *Am J Clin Nutr* 77:985, 2003
- Stein E, Shane E: Secondary osteoporosis . *Endocrinol Metab Clin North Am* 32:115, 2003
- Sternfeld B, Wang H, Quesenberry CP Jr, et al. Physical activity and changes in weight and waist circumference in midlife women: findings from the Study of Women's Health Across the Nation. *Am J Epidemiol* 2004;160:912-922.
- Stone K, Bauer DC, Black DM, et al. Hormonal predictors of bone loss in elderly women: a prospective study. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1998;13:1167-74.
- Stout SM, Strumpf JL: Finasteride treatment of hair loss in women. *Ann Pharmacother* 44:1090, 2010
- Su HI, Sammel MD, Freeman EW, Lin H, DeBlasis T, Gracia CR. Body size affects measures of ovarian reserve in late reproductive age women. *Menopause (New York, N.Y.)*. Sep-Oct 2008;15(5):857-861.
- Sutton-Tyrrell K, Wildman RP, Matthews KA, et al. Sex-hormone-binding globulin and the free androgen index are related to cardiovascular risk factors in multiethnic premenopausal and perimenopausal women enrolled in the Study of Women Across the Nation (SWAN). *Circulation* 2005;111:1242-9.
- Svendsen OL, Hassager C, Christiansen C. Age- and menopause-associated variations in body composition and fat distribution in healthy women as measured by dual-energy X-ray absorptiometry. *Metabolism* 1995;44:369-73.
- Temeli E, Opreescu M, Coculescu M, et al: LH and FSH levels in serum and cerebrospinal fluid (CSF) of human fetus. *Endocrinologie*23(1):55, 1985
- Thaler MA, Seifert-Klauss V, Luppia PB. The biomarker sex hormone-binding globulin - from established applications to emerging trends in clinical medicine. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015;29(5):749-760
- Thaler MA, Seifert-Klauss V, Luppia PB. The biomarker sex hormone-binding globulin - from established applications to emerging trends in clinical medicine. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015;29(5):749-760.
- TheintzG, Buchs B, Rizzoli R, et al: Longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescents: evidence for a marked reduction after 16 years of age at the level of lumbar spine and femoral neck in female subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 75:1060, 1992

- Tiidus PM. Can estrogens diminish exercise induced muscle damage? *Can J Appl Physiol.* 1995;20(1):26–38
- Torchen LC. Cardiometabolic Risk in PCOS: More than a Reproductive Disorder. *Curr Diab Rep* 2017;17(12):017- 0956
- Tosi F, Negri C, Perrone F, Dorizzi R, Castello R, Bonora E, et al. Hyperinsulinemia amplifies GnRH agonist stimulated ovarian steroid secretion in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1712–1719. doi: 10.1210/jc.2011-2939
- Toth MJ, Tchernof A, Sites CK, et al. Effect of menopausal status on body composition and abdominal fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:226-231
- Tremollieres FA, Pouilles JM, Ribot CA. Relative influence of age and menopause on total and regional body composition changes in post-menopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1594-1600
- Tse W, Hindmarsh P, Brook C (1989) The infancy-childhood-puberty model of
- Turcato E, Zamboni M, De Pergola G, et al. Interrelationships between weight loss, body fat distribution and sex hormones in pre- and post-menopausal obese women. *J Intern Med* 1997;241:363-372
- Tully, T. & Lambert, A. 2011. The evolution of postreproductive life span as an insurance against indeterminacy. *Evolution* 65, 3013–3020
- Úbeda, F., Ohtsuki, H. & Gardner, A. Ecology drives intragenomic conflict over menopause. *Ecology Letters* 17, 165–174 (2014)
- Uihlein AV, Leder BZ : Anabolic therapies for osteoporosis, *Endocrinol Metab Clin North Am* 41(3): 507-525, 2012
- van der Made F, Bloemers J, Yassem WE, et al. The influence of testosterone combined with a PDE5-inhibitor on cognitive, affective, and physiological sexual functioning in women suffering from sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2009;6(3):777–790.
- van Geel TA, Geusens PP, Winkens B, Sels JP, Dinant GJ. Measures of bioavailable serum testosterone and estradiol and their relationships with muscle mass, muscle strength and bone mineral density in postmenopausal women: a cross-sectional study. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(4):681–687.
- van Nagell JR, DePriest PD, Ueland FR, DeSimone CP, Cooper AL, et al. (2007) Ovarian cancer screening with annual transvaginal sonography: findings of 25,000 women screened. *Cancer* 109: 1887–1896.
- Vina J, Sastre J, Pallardo FV, Gambini J, Borras C. Role of mitochondrial oxidative stress to explain the different longevity between genders: protective effect of estrogens. *Free Radic Res.* 2006;40(12):1359–1365
- Virant-Klun I: Postnatal oogenesis in humans: a review of recent findings. *Stem Cells Cloning* 8:49, 2015
- Voland, E., Beise, J. 2002. Opposite effects of maternal and paternal grandmothers on infant survival in historical Krummhörn. *Behavioral Ecology and Sociobiology* 52, 6: 435-43

- Vujovic S1, Brincat M, Erel T, Gambacciani M, Lambrinoudaki I, Moen MH, Schenck-Gustafsson K, Tremollieres F, Rozenberg S, Rees M; European Menopause and Andropause Society. EMAS position statement: Managing women with premature ovarian failure. *Maturitas*. 2010 Sep;67(1):91-3.
- Watts NB: The Fracture Risk Assessment Tool (FRAX(R)): applications in clinical practice: *J Womens Health (Larchmt)* 20(4):525-531, 2011
- Will MA, Palaniappan M, Peefel H, Kayampilly P, Menon KM. Metformin: direct inhibition of rat ovarian theca-interstitial cell proliferation. *Fertil Steril*. 2012;98:201–214. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.04.010
- Wing RR, Matthews KA, Kuller LH, et al: Weight gain at the time of menopause. *Arch Intern Med* 151:97, 1991
- Winter JS, Hughes IA, Reyes FI, et al: Pituitary-gonadal relations in infancy: 2: Patterns of serum gonadal steroid concentrations in man from birth to two years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 42: 679, 1976
- World Health Organization. Obesity: Prevention and Management of the Global Epidemic. Report of the WHO Consultation. Geneva: WHO; 1998.
- Xia Y, Schneyer AL: The biology of activin: recent advances in structure, regulation and function. *J Endocrinol* 202(1):1, 2009
- Yamashita Y, Torashima M, Hatanaka Y, et al: Adnexal masses: accuracy of characterization with transvaginal US and precontrast and postcontrast MR imaging. *Radiology* 194:557, 1995
- Yitta S, Hecht E, Mausner E, et al: Normal or abnormal? Demystifying uterine and cervical contrast enhancement at multidetector CT. *Radiographics* 31:647, 2011
- Yoshimura Y, Wallach EE: Studies of the mechanism(s) of mammalian ovulation. *Fertil Steril* 47:22, 1987
- Young JR, Jaffe RB: Strength-duration characteristics of estrogen effects on gonadotropin response to gonadotropin-releasing hormone in women. II. Effects of varying concentrations of estradiol. *J Clin Endocrinol Metab* 42:432, 1976
- Yuksel O, Dokmetas HS, Topcu S, Erselcan T, Sencan M (2001) Relationship between bone mineral density and insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J. Bone Miner Metab* 19:257–262
- Zacarias-Flores M, Sánchez-Rodríguez MA, García-Anaya OD, Correa-Muñoz E, Mendoza-Núñez VM. Relationship between oxidative stress and muscle mass loss in early postmenopause: an exploratory study. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018 Jun - Jul;65(6):328-334
- Zaidi S, Usmani A, Shokh IS, Alam SE. Ovarian reserve and BMI between fertile and subfertile women. *J Coll Physicians Surg Pak* 2009;19:21–24
- Zumoff B, Strain GW, Miller LK, Rosner W. Twenty-four-hour mean plasma testosterone concentration declines with age in normal premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(4):1429–1430.

