



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
&
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΕΡΕΥΝΑ ΣΤΗ ΓΥΝΑΙΚΕΙΑ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ»

"Μελέτη των επιπέδων των ανδρογόνων (DHEAS, TESTO, D4-Androstendione), του δείκτη ελεύθερων ανδρογόνων (FAI) και της SHBG σε σχέση με την ηλικία της γυναίκας και με άλλες παραμέτρους"

Όνομα μεταπτυχιακής φοιτήτριας : ΕΥΤΥΧΙΑ Α. ΣΚΛΑΒΟΛΙΑ
Ιδιότητα : ΒΙΟΛΟΓΟΣ
Α.Μ. :20110282

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Ρίζος Δημήτριος, Καθηγητής Κλινικής Χημείας Ε.Κ.Π.Α : Επιβλέπων
2. Μαστοράκος Γεώργιος, Καθηγητής Ενδοκρινολογίας Ε.Κ.Π.Α
3. Γρηγορίου Οδυσσέας, Καθηγητής Γυναικολογίας Ε.Κ.Π.Α

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΗΣ ΣΧΟΛΗΣ
ΠΕΤΡΟΣ Π.ΣΦΗΚΑΚΗΣ

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
“ΕΡΕΥΝΑ ΣΤΗ ΓΥΝΑΙΚΕΙΑ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ”
ΓΕΩΡΓΙΟΣ Π. ΜΑΣΤΟΡΑΚΟΣ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η διπλωματική αυτή εργασία αποτελεί την κορύφωση των σπουδών μου στο Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών : “ Έρευνα στη γυναικεία αναπαραγωγή” , που πραγματοποιήθηκε στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών και συγκεκριμένα στο Ορμονολογικό Εργαστήριο του Αρεταιείου Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Αθηνών κατά το έτος 2011-2013.

Με την ολοκλήρωση της διπλωματικής αυτής εργασίας θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου Κ^ο Ρίζο Δημήτριο, Αναπληρωτή Καθηγητή Κλινικής Χημείας του Ε.Κ.Π.Α, τόσο για τον πολύτιμο χρόνο που διέθεσε παρέχοντάς μου σημαντικά στοιχεία και γνώσεις - και τα δύο απαραίτητα για την επιτυχή ολοκλήρωση τη εργασίας, όσο και για το γεγονός ότι μου προσέφερε την πρώτη μου εργαστηριακή εμπειρία.

Επίσης, ευχαριστώ πολύ την Κα Καπετανάκη Αντιγόνη, Βιολόγο και ανήκουσα στο επιστημονικό προσωπικό του Ορμονολογικού εργαστηρίου του Αρεταιείου Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Αθηνών, η οποία μου μετέδωσε αμερόληπτα γνώσεις κι εμπειρία, καθώς και την κα Ζήση Γεωργία, μέλος ΕΤΕΠ του Ορμονολογικού Εργαστηρίου, για την τεχνική της βοήθεια.

Ακόμη, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Κ^ο Μαστοράκο Γεώργιο, Καθηγητή Ενδοκρινολογίας της Ιατρικής Σχολής του Ε.Κ.Π.Α και Πρόεδρο του ΠΜΣ “ Έρευνα στη γυναικεία αναπαραγωγή”, καθώς και τον Κ^ο Γρηγορίου Οδυσσέα, Καθηγητή Γυναικολογίας της Ιατρικής Σχολής του Ε.Κ.Π.Α για τη βοήθειά τους καθ’ όλη τη διάρκεια του μεταπτυχιακού προγράμματος.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες στην Κ^α Λαμπρινουδάκη Ειρήνη, Καθηγήτρια της Β’ Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών η οποία μου εμπιστεύτηκε μεγάλο μέρος του υλικού πάνω στο οποίο εργάστηκα παρέχοντάς μου σημαντικές κλινικές πληροφορίες.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω βαθιά την οικογένειά μου στην οποία οφείλω όλη τη διαδρομή των σπουδών μου, ενώ ιδιαίτερα ευχαριστώ την αδελφή μου για την αμέριστη συμπαράσταση, υποστήριξη και ενθάρρυνση να συνεχίσω...

Αθήνα, Σεπτέμβριος 2020

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	4
I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	5
II. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	8
A. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΑΝΔΡΟΓΟΝΩΝ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ.....	9
B. ΑΝΔΡΟΓΟΝΑ	11
1. Κατηγορίες - Σύνθεση.....	11
2. Η θειική δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEAS)	17
3. Η δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA)	18
4. Η τεστοστερόνη (TESTO).....	22
5. Η Δ4 ανδροστενδιόνη (Δ4)	28
6. Η SHBG: Σφαιρίνη που δεσμεύει τις ορμόνες του φύλου	31
Γ. ΥΠΕΡΑΝΔΡΟΓΟΝΑΙΜΙΑ.....	33
1. Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών	33
2. Κλινικά, ορμονικά και μορφολογικά χαρακτηριστικά - συμπτώματα	37
Δ. ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ.....	39
1. Γενικά	39
2. Εμμηνόπαυση και Ανδρογόνα.....	40
III. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	42
A. ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	43
B. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	45
1. Κατηγοριοποίηση	46
2. Αιμοληψία.....	47
3. Προσδιορισμός ορμονών - Αναλυτές.....	47
A. DHEAS	47
B. SHBG	48
Γ. TESTO.....	50
Δ. Δ4 ΑΝΔΡΟΣΤΕΝΔΙΟΝΗ	50
E. FREE ANDROGEN INDEX (FAI)	51

4. Στατιστική ανάλυση	52
Γ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	56
1. Μελέτη επιπέδων των ανδρογόνων σε σχέση με την ηλικία	56
1α. DHEAS	57
1β. SHBG	62
1γ. Δ4 ανδροστενδιόνη.....	66
1δ. TESTO	71
1ε. FAI.....	75
2. Τιμές αναφοράς ορμονών ανά ηλικιακή ομάδα.....	79
3. Συσχέτιση των επιπέδων ανδρογόνων με το δείκτη μάζας σώματος	86
4. Συσχέτιση των επιπέδων ανδρογόνων με τη φαρμακευτική αγωγή	100
IV. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ	115
V. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	119

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

Θ.Ο.Υ	Θεραπεία Ορμονικής Υποκατάστασης
T.E.P	Τελευταία Έμμηνος Ρύση
Υ.Υ.Ω	Υποθάλαμος-Υπόφυση-Ωοθήκες
Δ4	Δ4 ανδροστενδιόνη
AD	Alzheimer's Disease
B.M.D	Bone Mineral Density
BMI	Body Mass Index
CAH	Συγγενής υπερπλασία επινεφριδίων
DHEA	Δεϋδροεπιανδροστερόνη
DHEAS	Θεϊκή Δεϋδροεπιανδροστερόνη
DHT	5α-Διωδροτεστοστερόνη
FAI	Free Androgen Index
FREE TESTO	Free Testosterone
FSH	Θυλακιοτρόπος Ορμόνη
HDL	Λιποπρωτεΐνη Υψηλής Πυκνότητας
LDL	Λιποπρωτεΐνη Χαμηλής Πυκνότητας
LH	Ωχρινοτρόπος ορμόνη
MCI	Mild Cognitive Impairment
PCOS	Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών
SHBG	Sex Hormone-Binding Globulin
TESTO	Τεστοστερόνη
WHO	World Health Organization

I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παρούσα εργασία φέρει τον τίτλο "Μελέτη των επιπέδων των ανδρογόνων (DHEAS, TESTO, Δ4), του δείκτη ελεύθερων ανδρογόνων (FAI) και της SHBG σε σχέση με την ηλικία της γυναίκας και με άλλες παραμέτρους" και εντάσσεται στο ευρύτερο ερευνητικό πεδίο της γυναικείας αναπαραγωγής. Επιδιώκει, μάλιστα, να υπηρετήσει έναν διττό σκοπό, δεδομένου ότι όχι μόνον προχωρά σε μια εις βάθος μελέτη της σχέσης των ως άνω ανδρογόνων με ποικίλους παράγοντες, όπως είναι η ηλικία, ο Δείκτης Μάζας Σώματος της γυναίκας και η τυχόν φαρμακευτική αγωγή που η τελευταία λαμβάνει, αλλά παράλληλα προσανατολίζεται στο να προσδιορίσει τις τιμές αναφοράς των ίδιων ανδρογόνων ανά ηλικιακή ομάδα.

Στο πλαίσιο αυτό, αντικείμενο της διεξαχθείσας έρευνας αποτέλεσαν ειδικότερα τα ανδρογόνα DHEAS, Δ4, TESTO, ο FAI και η SHBG, και η σχετική μελέτη εστιάζει στην επίδραση των υπό εξέταση ανδρογόνων στις γυναίκες ανάλογα με το ηλικιακό γκρουπ στο οποίο εντάσσονται αλλά και σε αυτές που βρίσκονται ήδη στο στάδιο της εμμηνόπαυσης, διότι ευνόητα αυτή είναι η χρονική περίοδος κατά την οποία σημειώνονται στο σώμα μιας γυναίκας πλείστες όσες ορμονικές αλλαγές, ικανές να οδηγήσουν σε διαφορετικές κλινικές εκδηλώσεις και συνακόλουθα τότε είναι συνηθέστερο μια γυναίκα να λαμβάνει φαρμακευτική αγωγή.

Εν πρώτοις η γράφουσα, βασισμένη στην εγχώρια και διεθνή επιστημονική αρθρογραφία, καθώς και τις προηγηθείσες κλινικές μελέτες, εκκινεί από τον ορισμό του διαδεδομένου όρου της «υπερανδρογοναιμίας». Συγκεκριμένα, επιχειρείται μια γενική

αναφορά στα αίτια και τον τρόπο εμφάνισής της, ενώ γίνεται λόγος και για τις κλινικές εκδηλώσεις της κατάστασης αυτής, τα συμπτώματα, τον τρόπο διάγνωσης και την αντιμετώπισή τους.

Τέλος, το Γενικό Μέρος της παρούσας εργασίας αφιερώνεται στην ενδελεχή παρουσίαση των εδώ εξεταζόμενων ανδρογόνων (DHEAS, SHBG, Δ4, TESTO, FAI) με ειδικότερη αναφορά στα βασικά χαρακτηριστικά τους, τη δομή, το μεταβολισμό και, φυσικά, την κλινική αξιολόγησή τους.

Έπειτα, στο Ειδικό Μέρος της μελέτης φιλοξενείται μια πλήρης και σφαιρική αναζήτηση της σχέσης που υφίσταται μεταξύ των επιπέδων των ως άνω ανδρογόνων με κάθε έναν από τους παράγοντες της ηλικίας, του BMI και της ληφθείσης φαρμακευτικής αγωγής από μια γυναίκα, καταλήγοντας πράγματι στην αποδοχή αλληλεπίδρασης μεταξύ τους. Μάλιστα, υπογραμμίζεται η ξεκάθαρη συσχέτιση των επιπέδων των ανδρογόνων ιδίως με τον παράγοντα της ηλικίας, η οποία συσχέτιση συνέβαλε στην εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων για τις διάφορες ηλικιακές ομάδες.

Αξίζει να σημειωθεί, ότι το υπό έλεγχο δείγμα περιλαμβάνει 1.524 γυναίκες ηλικίας από 17 έως 72 ετών (2.581 δείγματα), καθιστώντας το σαφώς αντιπροσωπευτικό, δίδεται εντούτοις ιδιαίτερη έμφαση σε εκείνες που βρίσκονται στο στάδιο της μετάβασης στην εμμηνόπαυση και της εγκατάστασης αυτής. Τα δε ερευνητικά αποτελέσματα έλκουν επιπλέον την εγκυρότητά τους από την πλούσια βιβλιογραφία που αποτέλεσε αρωγός μας, τους στατιστικούς πίνακες που χρησιμοποιήθηκαν και τις σχετικές εικόνες.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα συμπεράσματα που εξαγονται ως κατακλείδα της όλης ερευνητικής διαδικασίας. Σύμφωνα με αυτά, είμαστε πια σε θέση να επιβεβαιώσουμε προγενέστερες μελέτες που καταλήγουν σε ύπαρξη σχέσης μεταξύ των εξεταζόμενων ανδρογόνων και των παραγόντων που εξετάστηκαν. Κυρίως, όμως, η σημασία αυτής της επιστημονικής εργασίας έγκειται στο ότι εισφέρει στο πεδίο της γυναικείας αναπαραγωγής ένα νέο στοιχείο. Και αυτό δεν είναι άλλο από το ότι για πρώτη φορά τολμάται να διατυπωθούν με αξιώσεις ασφαλούς και έγκυρου αποτελέσματος οι τιμές αναφοράς των παραπάνω ανδρογόνων ανά ηλικιακή ομάδα. Αναμφισβήτητα, σε αυτό βοήθησε ακριβώς το σημαντικά μεγάλο δείγμα του εξεταζόμενου πληθυσμού που είχαμε στη διάθεσή μας.

Συνεπώς, η παρούσα εργασία αποτελεί ένα ολοκληρωμένο επιστημονικό εγχείρημα τόσο από πλευράς θεωρητικής προσέγγισης, όσο και ερευνητικής διαδικασίας. Τα βήματα που ακολουθήθηκαν ήδη από τη διατύπωση του αρχικού προβληματισμού έως και το τελικό στάδιο της συναγωγής των συμπερασμάτων βασίστηκαν στην εγκυρότητα αξιόπιστων κλινικών μελετών, προηγούμενων ερευνών αλλά και βιβλιογραφικών πηγών, άπαντα ικανά να εξασφαλίσουν την πληρότητα των εδώ εκτεθειμένων απόψεων. Κατά τούτο, η εν λόγω μελέτη συνιστά την πρώτη επιστημονική προσπάθεια για τον καθορισμό των τιμών αναφοράς των ανδρογόνων ανά ηλικιακή ομάδα και δικαίως φιλοδοξεί να αποτελέσει τον οδηγό για περαιτέρω ερευνητικό προβληματισμό.

II.ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΑΝΔΡΟΓΟΝΩΝ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ

Η μεγάλη κατηγορία των ορμονών του φύλου περιλαμβάνει αυτές των οιστρογόνων και των ανδρογόνων. Τα τελευταία αποτελούν πρόδρομες ουσίες των οιστρογόνων διαδραματίζοντας έμμεσα σημαντικότερο ρόλο στην αναπαραγωγική ζωή της γυναίκας. Κατά φθίνουσα σειρά συγκεντρωσης στον ορό, η θειική δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEAS), η δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA), η ανδροστενδιόνη (Δ4), η τεστοστερόνη (TESTO) και η διυδροτεστοστερόνη (DHT) είναι τα κύρια ανδρογόνα στις γυναίκες.

Τα ανδρογόνα δρουν κυρίως μέσω του υποδοχέα ανδρογόνων. Έτσι ακριβώς λειτουργούν τα δραστικά ανδρογόνα (TESTO και DHT) ενώ τα προ-ανδρογόνα, DHEA και Δ4, χρειάζεται να μετατραπούν πρώτα σε δραστικά⁽⁴⁷⁾.

Τα ανδρογόνα παράγονται στις γυναίκες ήδη από την έναρξη της ζωής τους ενώ σημεία παραγωγής αποτελούν οι ωοθήκες, τα επινεφρίδια αλλά και ο λιπώδης ιστός. Μέχρι τα 6 (έξι) έτη η παραγωγή ανδρογόνων είναι ελάχιστη καθώς οι ωοθήκες δε λειτουργούν και τα επινεφρίδια παράγουν σχεδόν αποκλειστικά κορτιζόλη. Αργότερα, η έλευση της αδρεναρχής στα 6-7 έτη, η οποία σηματοδοτείται από την αλλαγή στην ικανότητα των επινεφριδίων να παράγουν ανδρογόνα, έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της μέχρι τότε ελάχιστης έκκρισης τους από εκεί.

Από τα επινεφρίδια εκκρίνονται πέντε διαφορετικά ανδρογόνα: η DHEA, η DHEAS, η ανδροστενδιόνη, η ανδροστενδιόλη και η 11β-υδροξυανδροστενδιόνη. Στις γυναίκες τα επινεφριδιακά ανδρογόνα είναι αρκετά σημαντικά καθώς αποτελούν σχεδόν το 40% των κυκλοφορούντων ανδρογόνων. Ωστόσο, η επίδρασή τους στα χαρακτηριστικά του φύλου είναι μικρή⁽⁴⁵⁾ ώστε να μην

σχετίζονται με την εμφάνιση σημαντικών χαρακτηριστικών στις γυναίκες, εκτός από την ανάπτυξη της τρίχωσης του εφηβαίου και της μασχάλης στην έναρξη της εφηβείας. Στην πραγματικότητα έχουν ελάχιστη βιολογική δραστηριότητα αποτελώντας κυρίως πρόδρομες ουσίες οι οποίες μετατρέπονται σε δραστικά ανδρογόνα και οιστρογόνα.

Η DHEA και η DHEAS εκκρίνονται σε μεγαλύτερες ποσότητες από τα άλλα επινεφριδικά ανδρογόνα. Τα επίπεδά τους σημειώνουν κατά την αδρεναρχή απότομη αύξηση, η οποία συνεχίζεται και μέχρι την ηλικία των 25 ετών. Στη συνέχεια τα επίπεδα παραμένουν σταθερά ενώ ελαττώνονται βαθμιαία μέχρι την ηλικία των 70 ετών. Αξίζει να σημειωθεί ότι αν και τα επινεφριδικά ανδρογόνα δεν φαίνεται να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στον ενήλικα άνδρα, φαίνεται ότι παίζουν ρόλο στην ενήλικη γυναίκα όπως και στα δύο φύλα πριν την εφηβεία. Τα κορίτσια, οι γυναίκες και τα αγόρια μπορεί να επηρεαστούν αρνητικά από την υπερέκκριση των επινεφριδικών ανδρογόνων σε αντίθεση με τους ενήλικες άνδρες⁽⁴⁵⁾.

Στην ηλικία των 11-12 ετών αρχίζει και η ορμονική λειτουργία των ωοθηκών παράγοντας τα ανδρογόνα: τεστοστερόνη, διϋδροτεστοστερόνη, ανδροστενδιόνη, Δ4 ανδροστενδιόνη και δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA). Είναι αυτά -με κύρια την τεστοστερόνη - που θα αποτελέσουν το καταλληλότερο υπόστρωμα για την παραγωγή της οιστραδιόλης στις ωοθήκες και άρα θα συμβάλουν σημαντικά στον αναπαραγωγικό κύκλο της γυναίκας.

Η κυκλική παραγωγή της οιστραδιόλης εξαρτάται από τη διαθεσιμότητα των ανδρογόνων. Υπό την επίδραση της LH, τα ανδρογόνα (τεστοστερόνη και ανδροστενδιόνη) παράγονται από τα κύτταρα της έσω θήκης των ωοθυλακίων.

Οι υποδοχείς FSH είναι παρόντες αποκλειστικά στα κοκκώδη κύτταρα. Τα ανδρογόνα (κυρίως ανδροστενδιόνη και τεστοστερόνη) διαχέονται σε όλο το στρώμα των κοκκωδών κυττάρων όπου, υπό τον έλεγχο της FSH, μετατρέπονται σε οιστρογόνα και κυρίως σε οιστραδιόλη με τη δράση του ενζύμου CYP19 (αρωματάση).

Αξιοσημείωτη είναι η δράση των ανδρογόνων έναντι σε εκείνα τα ωοθηλάκια τα οποία δε σταματούν να αυξάνονται κάτω από τη δράση της FSH. Έτσι, τα οδηγούν σε ατρησία εξασφαλίζοντας με αυτό τον τρόπο στον άνθρωπο την απελευθέρωση ενός ωαρίου κατά κανόνα σε κάθε κύκλο⁽⁴⁶⁾.

B. ΑΝΔΡΟΓΟΝΑ

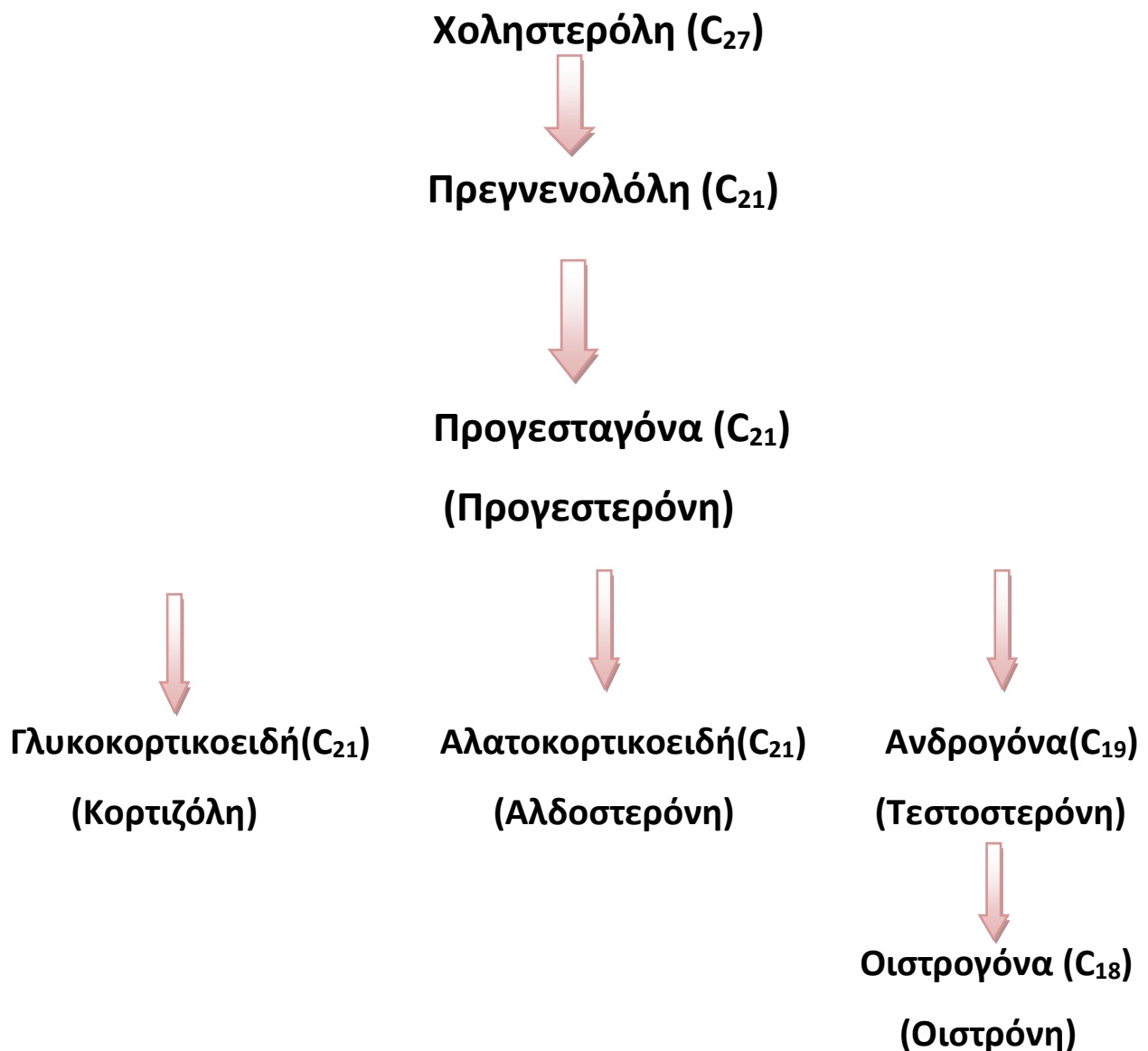
1.Κατηγορίες - Σύνοψη

Τα ανδρογόνα, απαραίτητα για τη φυσιολογική ωοθηκική λειτουργία, τη διατήρηση του οστικού μεταβολισμού και τη διαμόρφωση σεξουαλικής συμπεριφοράς, ανακαλύφθηκαν για πρώτη φορά το 1936.

Τα κύρια ανδρογόνα, κατά σειρά δραστικότητας⁽²⁸⁾είναι:

1. Η 5α-διυδροτεστοστερόνη (DHT)
2. Η τεστοστερόνη (TESTO)
3. Η ανδροστενδιόλη
4. Η ανδροστενδιόνη
5. Η δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA)
6. Η ανδροστερόνη

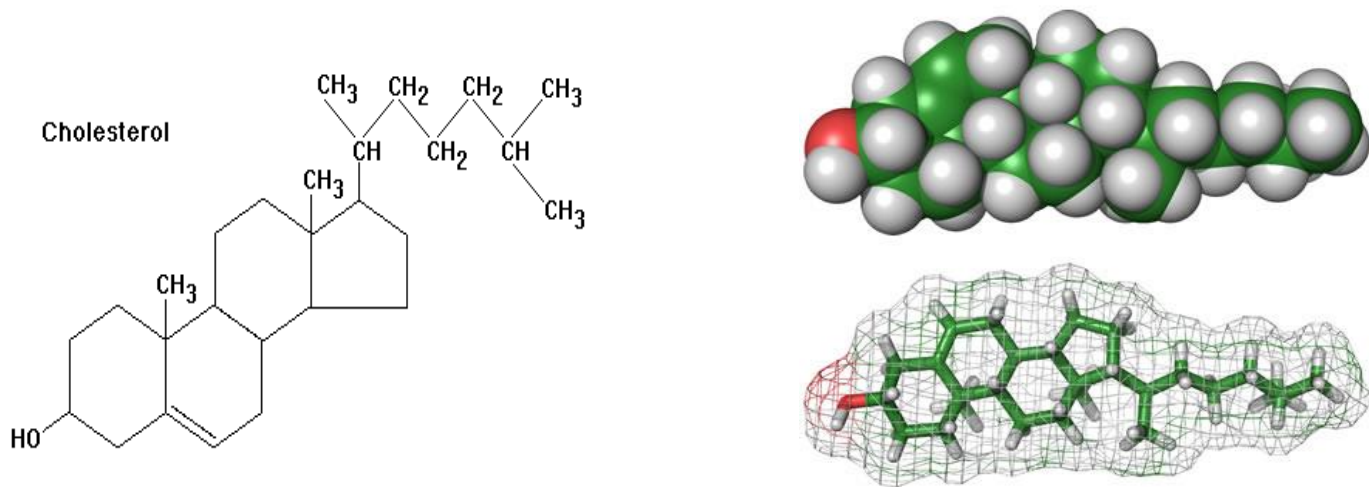
Τα ανδρογόνα ανήκουν στα C19 στεροειδή, καθώς αποτελούνται από 19 άτομα άνθρακα. Η παραγωγή των ανδρογόνων στις γυναίκες γίνεται κυρίως στα επινεφρίδια, τις ωθήκες αλλά και την περιφέρεια, ενώ όλα συντίθενται από το κοινό μόριο χοληστερόλη, το οποίο αποτελεί πρόδρομη ένωση. Τα μονοπάτια που ακολουθούν τη μετατροπή της χοληστερόλης σε διάφορες ορμόνες είναι πολλά και οδηγούν τελικά στην παραγωγή των πέντε τάξεων στεροειδών ορμονών:



Εικόνα 1Α: ΣΧΗΜΑΤΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΜΕΤΑΤΡΟΠΗΣ ΤΗΣ ΧΟΛΙΣΤΕΡΟΛΗΣ ΣΤΙΣ ΠΕΝΤΕ ΤΑΞΕΙΣ ΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ. ΠΗΓΗ: STRYER

Το μονοπάτι που αφορά στην παραγωγή των ανδρογόνων περιλαμβάνει τα παρακάτω βήματα^(29,30), τα οποία όπως αναφέραμε ξεκινούν με τη βοήθεια της χαμηλής πυκνότητας χοληστερόλης (LDL)⁽³⁶⁾.

Η χοληστερόλη (μοριακός τύπος: C₂₇H₄₆O) είναι μια στερόλη που βρίσκεται στη μεμβράνη των κυττάρων όλων των ιστών του οργανισμού και στο πλάσμα του αίματος. Λαμβάνεται είτε μέσω της διατροφής, είτε συντίθεται στο ήπαρ από αιθυλεστέρα με τη βοήθεια του ενζύμου CoA αναγωγάση. Είναι αδιάλυτη σε υδατικά διαλύματα, οπότε η μεταφορά της από το σημείο παραγωγής της απαιτεί το σχηματισμό συμπλόκου με λιποπρωτεΐνες που βοηθούν στη μεταφορά της στα διάφορα σημεία του οργανισμού. Το 80% της χοληστερόλης που απαιτείται για τη σύνθεση των στεροειδών λαμβάνεται από υποδοχείς του φλοιού των επινεφριδίων, ενώ το 20 % συντίθεται στα επινεφριδιακά κύτταρα.



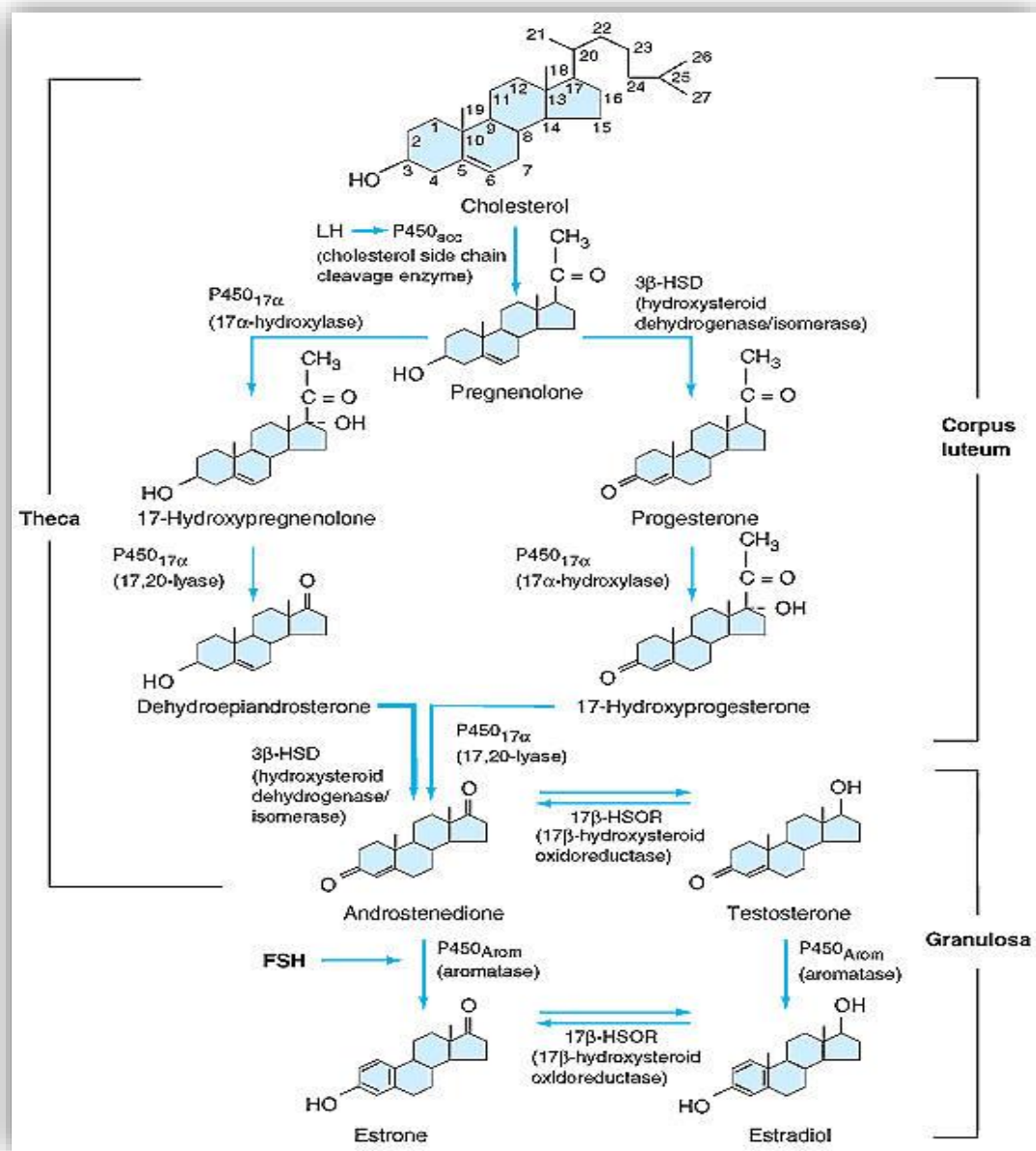
Εικόνα 2A : ΔΥΟ ΑΠΟΨΕΙΣ ΤΟΥ ΜΟΡΙΟΥ ΤΗΣ ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗΣ, ΠΟΥ ΑΠΕΙΚΟΝΙΖΕΙ ΤΗ ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΤΟ ΣΧΗΜΑ ΤΟΥ. ΑΡΙΣΤΕΡΑ ΑΠΕΙΚΟΝΙΖΕΤΑΙ Η ΜΟΡΙΑΚΗ ΔΟΜΗ, ΔΕΞΙΑ Η ΤΡΙΣΔΙΑΣΤΑΤΗ ΜΟΡΦΗ. ΤΑ ΑΤΟΜΑ ΤΟΥ ΑΝΘΡΑΚΑ ΠΑΡΟΥΣΙΑΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΠΡΑΣΙΝΟ, ΤΟΥ ΥΔΡΟΓΟΝΟΥ ΜΕ ΑΣΗΜΙ, ΤΟΥ ΟΞΥΓΟΝΟΥ ΜΕ ΚΟΚΚΙΝΟ ΧΡΩΜΑ. ΠΗΓΗ: BIOCHEMISTRY DICTIONARY

Την είσοδο της χοληστερόλης στο εσωτερικό των επινεφριδίων ακολουθεί η υδρόλυση των εστέρων της χοληστερόλης και η ενεργός μεταφορά της ελεύθερης χοληστερόλης στην εξωτερική μεμβράνη των μιτοχονδρίων από μια πρωτεΐνη μεταφοράς στερολών. Στη συνέχεια και με τη βοήθεια του ενζύμου STAR, μεταφέρεται από την εξωτερική στην εσωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη. Εκεί, το ένζυμο P450_{sc} κόβοντας την πλάγια άλυσσο της χοληστερόλης, τη μετατρέπει σε πρεγνενολόλη, η οποία και βγαίνει από το μιτοχόνδριο. Η πρεγνενολόλη μετατρέπεται σε 17-OH πρεγνενολόλη μέσω του ενζύμου P450_{c17} και αυτή σε DHEA με τη βοήθεια του ίδιου ενζύμου. Εκεί, είτε μια σουλφοκινάση μετατρέπει τη DHEA σε DHEAS, με την τελευταία να "βγαίνει" στην κυκλοφορία του αίματος, είτε το ένζυμο 3β-HSD μετατρέπει τη DHEA σε Δ₄ ανδροστενδιόνη, η οποία με τη βοήθεια του ενζύμου 17β-HSD μπορεί να μετατραπεί σε τεστοστερόνη, ένα ανδρογόνο ισχυρότερο, που μπορεί να εκφράσει την ανδρογονική του δράση.

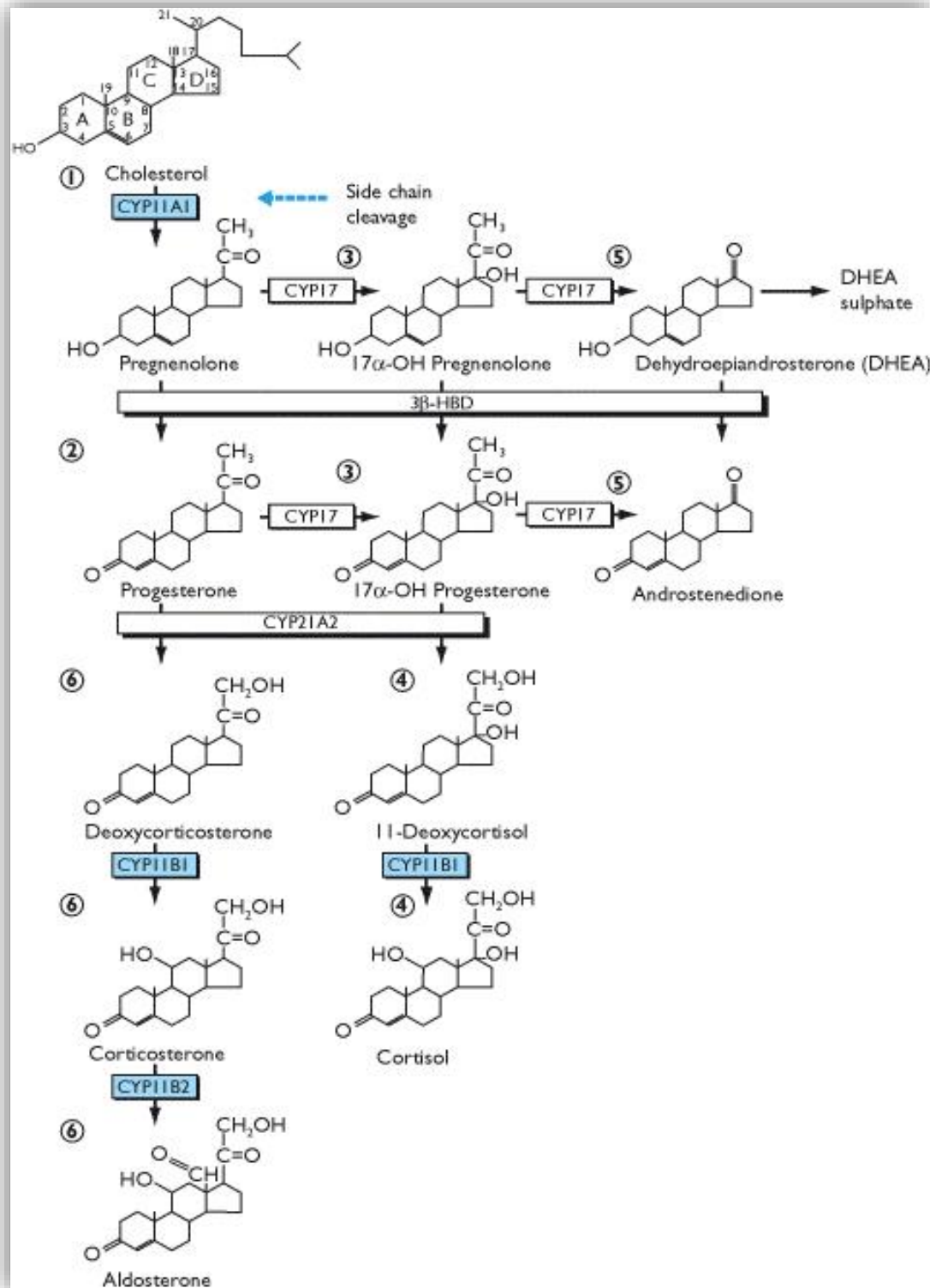
Η DHEAS, η DHEA και η Δ₄ανδροστενδιόνη, αναφέρονται και ως προ-ανδρογόνα, καθώς απαραίτητη είναι η μετατροπή τους σε TESTO ή DHT για να θεωρηθούν βιολογικά ενεργές. Τα κυκλοφορούντα αυτά προ-ανδρογόνα μπορούν εκ νέου να μεταβολιστούν στην περιφέρεια, όπως στο ήπαρ, το λιπώδη ιστό ή την τριχοσμηγματογόνο μονάδα του δέρματος, προς μετατροπή τους σε ανδρογόνα με ισχυρότερη δράση.

Επιπλέον, η Δ₄ ανδροστενδιόνη και η τεστοστερόνη μετατρέπονται με αρωματοποίηση σε οιστρόνη και οιστραδιόλη, αντίστοιχα. Εδώ ως υπογραμμιστεί, ότι τα παραπάνω μπορούν να συμβούν στη στηλιδωτή και δικτυωτή ζώνη των επινεφριδίων, αλλά και στις ωοθήκες, με τη διαφορά ότι στη δεύτερη περίπτωση οι Δ₄ ανδροστενδιόνη και τεστοστερόνη πρέπει να

μεταφερθούν από τα κύτταρα θήκης, όπου και παράγονται, στα κοκκώδη κύτταρα στα οποία υπάρχει η απαραίτητη αρωματάση προς μετατροπή τους σε οιστρογόνα⁽³⁰⁾.



Εικόνα 3Α: ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ ΣΤΙΣ ΩΘΗΚΕΣ.
 ΠΗΓΗ: HARRISON'S PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE - 14TH EDITION

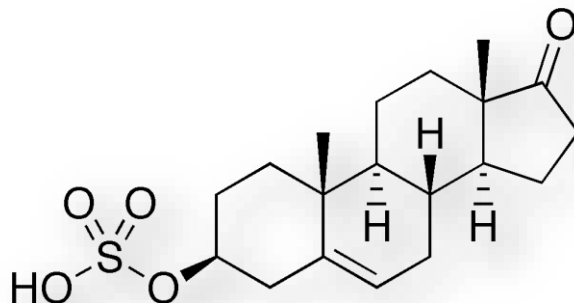


Εικόνα 4A: ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ ΣΤΟ ΦΛΟΙΟ ΤΩΝ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΩΝ.

ΠΗΓΗ: ENDOCRINOLOGY: AN INTEGRATED APPROACH, NUSSEY S., WHITEHEAD S., OXFORD: BIOS SCIENTIFIC PUBLISHERS, 2001.

2.Η θειική δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEAS)

Η θειική δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEAS) ανήκει στην κατηγορία των στεροειδών του φύλου. Απομονώθηκε για πρώτη φορά το 1944 από το Munson. Αποτελεί ασθενές ανδρογόνο, σημαντικής ωστόσο βιολογικής σημασίας, ενώ παρουσιάζει τη μεγαλύτερη συγκέντρωση μεταξύ των ανδρογόνων. Παράγεται αποκλειστικά στη δικτυωτή ζώνη των επινεφριδίων (>95% της κυκλοφορούσης στο αίμα) σε ένωση με μια θειική ρίζα, οπότε και αναφέρεται ως DHEAS. Η ημερήσια παραγωγή της στον άνθρωπο είναι τα 3,5-20 mg, ενώ ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 10-20 ώρες.

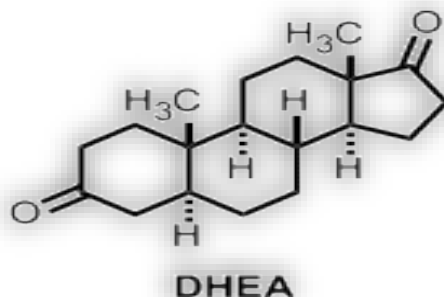


Εικόνα 5A: ΣΤΕΡΕΟΔΟΜΗ DHEAS. ΠΗΓΗ: WIKIPEDIA

3.Η δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA)

Η DHEA ανήκει στην κατηγορία των στεροειδών του φύλου και συγκεκριμένα στα ανδρογόνα, ενώ αποτελεί τη σημαντικότερη ορμόνη που παράγεται από τα επινεφρίδια⁽³¹⁾. Απομονώθηκε για πρώτη φορά το 1934 από τους Butenandt and Darnpenbaum μετά από ανάλυση ούρων. Προκύπτει από τη χοληστερόλη και παράγεται σε ποσοστό 50% στο εξωτερικό στρώμα των επινεφριδίων, γνωστό ως φλοιός των επινεφριδίων. Επιπλέον, παράγεται σε μικρές ποσότητες στους όρχεις και τις ωοθήκες σε ποσοστό 20%, όπως επίσης και στο λιπώδη ιστό. Τέλος, παρατηρείται παραγωγή της ακόμα και στον εγκέφαλο⁽³²⁾, χωρίς ωστόσο να έχει αποσαφηνιστεί ο ρόλος της εκεί.

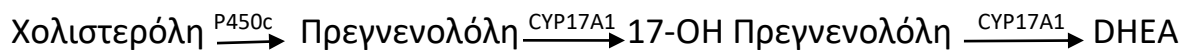
Αποτελεί ασθενές ανδρογόνο, καθώς έχει μικρή βιολογική επίδραση από μόνη της. Ωστόσο, αποτελεί άμεση και έμμεση πρόδρομη ουσία για την παραγωγή των υπόλοιπων στεροειδών του φύλου, όπως η τεστοστερόνη, η προγεστερόνη και τα οιστρογόνα. Για το λόγο αυτό είναι η ορμόνη που συχνά αναφέρεται και ως η <<μητέρα των ορμονών>>. Χαρακτηρίζεται από μικρό χρόνο ημίσειας ζωής (από 15 έως 30 λεπτά)⁽²²⁾. Η ημερήσια παραγωγή της στον άνθρωπο είναι τα 6-8 mg⁽³⁴⁾. Η παραγωγή της παρουσιάζει διακυμάνσεις μέσα στο 24ωρο, ενώ τα επίπεδά της φαίνεται να αυξάνονται κατά τους χειμερινούς μήνες. Η μοριακή της μάζα είναι 288,424 g/mol και ο μοριακός της τύπος: C₁₉H₂₈O₂⁽²¹⁾.



Εικόνα 6Α: ΣΤΕΡΕΟΔΙΑΤΑΞΗ DHEA. ΠΗΓΗ: WIKIPEDIA

Η DHEA παράγεται από τη χοληστερόλη μέσω ενζύμων του κυτοχρώματος P450. Η χοληστερόλη μετατρέπεται σε πρεγνενολόνη με τη βοήθεια του ενζύμου P450c. Τότε ένα άλλο ένζυμο, το CYP17A1, μετατρέπει την πρεγνενολόνη σε 17α-υδροξυπρεγνενολόνη και στη συνέχεια σε DHEA⁽³³⁾.

Η σύνθεσή της, λοιπόν, ακολουθεί το εξής μονοπάτι:



Η DHEAS καταβολίζεται στο ήπαρ σε DHEA. Η τελευταία μεταβολίζεται περιφερικά στον εγκέφαλο, στα κόκκαλα και το λιπώδη ιστό και μπορεί να μετατραπεί τελικά σε οιστρόνη με αρωματοποίηση ή σε τεστοστερόνη μέσω του ενζύμου 17β-HSD, μετά τη μετατροπή της σε Δ₄ ανδροστενδιόνη. Επιπλέον, η DHEAS μπορεί να μετατραπεί και πάλι σε DHEA κυρίως στο δέρμα, ώστε να παραχθούν οιστρογόνα και ανδρογόνα. Αξίζει να σημειωθεί, πως η εξωθηκική παραγωγή των DHEA και DHEAS αποτελεί σημαντική πηγή ανδρογόνων και οιστρογόνων για τις εμμηνόπαυσιακές γυναίκες, στις οποίες παρατηρείται η αναμενόμενη παύση της ωθηκικής λειτουργίας.

Όπως προαναφέρθηκε, η DHEA φαίνεται να είναι η κυρίαρχος ορμόνη, γεγονός που επιβεβαιώνεται και από την υψηλή συγκέντρωσή της στο αίμα. Η σπουδαιότητά της έγκειται τόσο στο ότι αποτελεί τη βάση παραγωγής των υπόλοιπων ανδρογόνων, όσο και στο ότι συνδέει τη δράση της με σημαντικές βιολογικές διεργασίες, εξασφαλίζοντας έτσι την εύρυθμη λειτουργία του οργανισμού. Σημαντικός είναι ο ρόλος της στη φυσιολογική ανάπτυξη των

εγκεφαλικών κυττάρων, τη ρύθμιση τόσο της πίεσης όσο και των επιπέδων γλυκόζης του αίματος, τη ρυθμική παραγωγή της τεστοστερόνης, των οιστρογόνων και της κορτιζόλης, ενώ συχνά χαρακτηρίζεται και ως αντικαρκινική ορμόνη και ορμόνη κατά του γήρατος και της παχυσαρκίας. Μελέτες σε ζώα έχουν καταδείξει τα ευεργετικά αποτελέσματα της DHEA ενάντια στο διαβήτη, την αθηροσκλήρωση, την οστεοπόρωση, τον καρκίνο και τη μειωμένη λειτουργία του ανοσοποιητικού.

Τα επίπεδα της DHEA είναι ιδιαίτερα υψηλά κατά την εμβρυική περίοδο, ενώ μετά τη γέννηση παρατηρείται πτώση. Η παραγωγή αυξάνεται εκ νέου στα 6 με 8 χρόνια, αύξηση η οποία οφείλεται στην ωρίμανση της δικτυωτής ζώνης των επινεφριδίων. Τα υψηλότερα επίπεδα DHEA σημειώνονται μεταξύ 20-30 ετών, οπότε και ακολουθεί δραματική μείωση της συγκέντρωσης. Μελέτες αποδεικνύουν, ότι τα επίπεδα DHEA τείνουν να μειώνονται από την τρίτη κιόλας δεκαετία της ζωής. Ήδη από τα 25 χρόνια και έπειτα παρατηρείται αισθητή μείωση της συγκέντρωσής της, ώστε να έχει μειωθεί περίπου κατά 60% στην εμμηνόπαυση, ενώ στην αρχή της περιεμμηνόπαυσης μπορεί να σημειωθεί παροδική αύξηση. Αναφέρεται, ότι παράγοντας στη μείωση της DHEA ανά τα χρόνια μπορεί να είναι η φυλή, με τις Καυκάσιες να παρουσιάζουν τη μεγαλύτερη μείωση. Πολυάριθμες μελέτες επιβεβαιώνουν την αρνητική αυτή σχέση μεταξύ DHEA και ηλικίας, η οποία λόγω της σπουδαιότητας του ρόλου της DHEA αλλά και των προϊόντων της, έχει μεγάλη κλινική σημασία. Για το λόγο αυτό οι ερευνητές έχουν ορίσει τη DHEA (και τη DHEAS) ως βιοδείκτη γήρατος στους ανθρώπους.

Η βιβλιογραφία αναφέρει χαμηλά επίπεδα DHEA σε γυναίκες προεμμηνοπαυσιακής ηλικίας που χαρακτηρίζονται από αδράνεια, έλλειψη ζωτικότητας, στρες και άγχος, ενώ χαμηλότερα είναι τα επίπεδα και σε προ- και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με μειωμένη λίμπιντο σε σχέση με αυτές που είναι υγιείς. Επιπλέον, ασθενείς της νόσου Alzheimer εμφανίζουν χαμηλότερα επίπεδα της ορμόνης από αυτές που δεν νοσούν, ενώ τα χαμηλά επίπεδα DHEA σχετίζονται και με αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης αρτηριακής δυσκαμψίας, στεφανιαίας νόσου και εγκεφαλικού επεισοδίου στις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Από την άλλη, η μακροζωία σε υγιείς ανθρώπους συνοδεύεται από υψηλά επίπεδα DHEA, ενώ θετικές είναι και οι επιδράσεις της ενάντια σε σωματικές αλλαγές ή ασθένειες που σχετίζονται με την ηλικία, ενάντια στην καρδιαγγειακή νόσο και το σακχαρώδη διαβήτη. Πρόσφατη μελέτη παρατηρεί θετική συσχέτιση μεταξύ επιπέδων DHEA και οστικής πυκνότητας σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ενώ αναφέρεται και μετατροπή της DHEA σε οιστρόνη στους οστεοβλάστες.

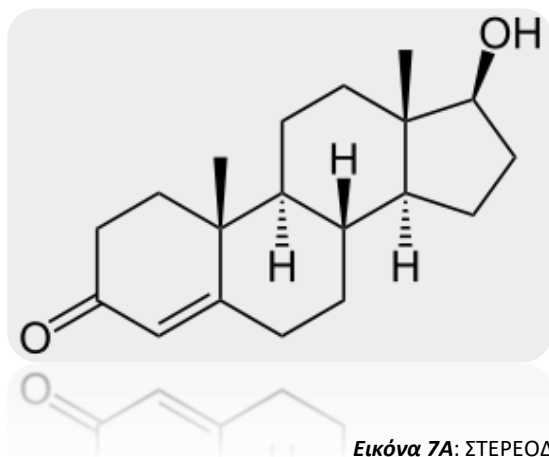
Πολλές είναι οι μελέτες δε που προσπαθούν να διαλευκάνουν τη σχέση DHEA και σωματικού βάρους. Οι περισσότερες από αυτές επιβεβαιώνουν την ύπαρξη σχέσης, με τα υψηλά επίπεδα της ορμόνης να συνοδεύονται από μείωση του σωματικού βάρους, αποτροπή παχυσαρκίας, αποφυγή διαβήτη, μείωση επιπέδων χοληστερόλης⁽³⁵⁾. Αξίζει να αναφερθεί μελέτη σε επίμυες, κατά την οποία παρατηρείται μειωμένη πρόσληψη λίπους από τις τροφές, αλλά όχι υδατανθράκων και πρωτεϊνών, με αλλαγή των επιπέδων νευροδιαβιβαστών σε συγκεκριμένες περιοχές του υποθαλάμου, όταν λαμβάνεται DHEA. Σε τυχαιοποιημένη μελέτη, μάλιστα, που αφορά σε ανθρώπους, αποδεικνύεται

στατιστικά σημαντική μείωση του σπλαχνικού και υποδόριου λίπους σε γυναίκες και άντρες μετά τη θεραπεία με DHEA. Τα παραπάνω ωστόσο εγείρουν το ερώτημα, εάν η ορμόνη αποτελεί σημαντικό παράγοντα αντιγήρανσης, δυνητικό ελιξίριο νεότητας ή τουλάχιστον ένα σύμμαχο στη θεραπεία του μεταβολικού συνδρόμου ή της οστεοπόρωσης κατά την περίοδο της εμμηνόπαυσης.

4.Η τεστοστερόνη (TESTO)

Η τεστοστερόνη ανήκει στην κατηγορία των στεροειδών του φύλου και αποτελεί ανδρογόνο με χαμηλή συγκέντρωση στο αίμα. Απομονώθηκε για πρώτη φορά το 1935 από τον Ernst Laqueur και τους συνεργάτες του από όρχεις ταύρου, οπότε και παρατηρήθηκε ότι αποτελεί ισχυρό ανδρογόνο ισχυρότερο, μάλιστα, από τη Δ₄ ανδροστενδιόνη, από την οποία και μπορεί να προέλθει. Η ισχύς του δεν έγκειται στη συγκέντρωσή του, αλλά στο γεγονός ότι αποτελεί ανδρογόνο απαραίτητο για την εύρυθμη λειτουργία του οργανισμού, καθώς εμπλέκεται αφενός μεν σε πολλές βιολογικές διεργασίες, αφετέρου δε ρυθμίζει το ρυθμό παραγωγής και τα επίπεδα συγκέντρωσης άλλων ορμονών. Παράγεται κατά 25% από τις ωθήκες, κατά 25% από τη δικτυωτή ζώνη του φλοιού των επινεφριδίων και κατά 50% από περιφερική μετατροπή της Δ₄ ανδροστενδιόνης. Τα επίπεδα της TESTO του ορού παρουσιάζουν διακυμάνσεις κατά τη διάρκεια της ημέρας, με τις υψηλότερες τιμές το πρωί και τις χαμηλότερες το βράδυ. Ο εικοσιτετράωρος ρυθμός έκκρισης της TESTO ακολουθεί την κατά ώσεις έκκριση της LH⁽²³⁾. Σημειώνεται, ότι η παραγωγή TESTO είναι 20 φορές μεγαλύτερη στους

άντρες από τις γυναίκες⁽²⁴⁾. Ο χημικός τύπος της τεστοστερόνης είναι $C_{19}H_{28}O_2$ και το μοριακό της βάρος 288.43 .

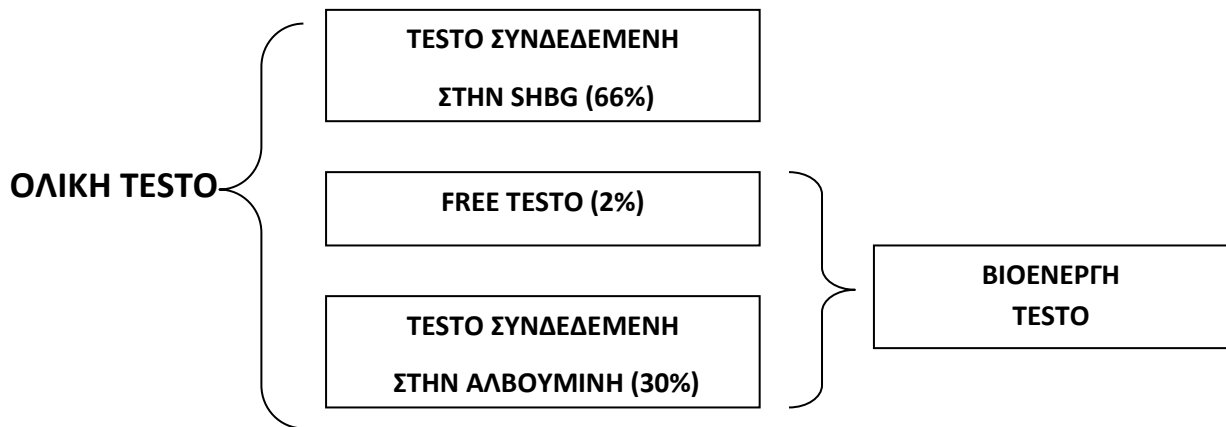


Εικόνα 7A: ΣΤΕΡΕΟΔΟΜΗ ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗΣ. ΠΗΓΗ:WIKIPEDIA

Η σύνθεση της TESTO, όπως και των άλλων στεροειδών ορμονών, αρχίζει από το μόριο της χοληστερόλης⁽²⁹⁾. Με την επίδραση του μιτοχονδριακού ενζύμου CYP11A και του ενζύμου του κυτταροπλασματικού δικτύου CYP17A παράγεται μία ποικιλία από στεροειδή με 19 άτομα άνθρακα (9). Το ένζυμο 3-β-HSD καταλύει τη μετατροπή αυτών των ουσιών σε Δανδροστενδιόνη και τελικά με την επίδραση της 17-β-HSD παράγεται η TESTO. Η τελευταία αντίδραση καθορίζει και το ρυθμό παραγωγής της TESTO.

Η TESTO κυκλοφορεί στο αίμα δεσμευμένη κατά το μεγαλύτερο ποσοστό της (99%) με πρωτεΐνες, με σημαντικότερη μια σφαιρίνη που δεσμεύει τα στεροειδή του φύλου, την SHBG και την αλβουμίνη. Στην πρώτη παραμένει δεσμευμένο το 66% και στη δεύτερη το 30% της ολικής τεστοστερόνης⁽³⁶⁾. Ένα μικρό ωστόσο ποσοστό της τάξης του 2%, παραμένει αδέσμευτο και είναι αυτό που δρα

ελεύθερο στους διάφορους ιστούς (FREE TESTO). Είναι και αυτή που δρα ταχύτερα, καθώς κινείται γρηγορότερα προς το στόχο της. Βέβαια, και η δεσμευμένη στην SHBG τεστοστερόνη, σταδιακά και όποτε αυτό είναι απαραίτητο, απελευθερώνεται και δρα.



Εικόνα 8Α: ΣΧΗΜΑΤΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΒΙΟΕΝΕΡΓΗΣ ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗΣ

Η FREE TESTO μεταφέρεται μέσα στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων στόχων, όπου είτε συνδέεται με τον υποδοχέα ανδρογόνων, είτε υφίσταται αναγωγή σε DHT από το κυτταροπλασματικό ένζυμο 5α αναγωγάση. Η δράση της DHT είναι πέντε φορές ισχυρότερη από της TESTO, αφού συνδέεται ισχυρότερα με τον υποδοχέα ανδρογόνων. Το σύμπλεγμα υποδοχέα-τεστοστερόνης (ή DHT) υφίσταται δομικές αλλαγές και εισέρχεται στον πυρήνα του κυττάρου, όπου προσδένεται σε συγκεκριμένες αλληλουχίες νουκλεοτιδίων του χρωμοσωμικού DNA, τα HREs (hormone response elements), επηρεάζοντας τη μεταγραφική

δραστηριότητα διαφόρων γονιδίων, τα προϊόντα των οποίων ασκούν ανδρογόνο δράση⁽³⁶⁾.

Η TESTO παίζει ρόλο ζωογόνου σημασίας σε πολλές βιολογικές διαδικασίες και όχι μόνο: επιδρά θετικά στη διάθεση, βοηθά στην εύρυθμη λειτουργία των κυττάρων, συμβάλλει στην ανάπτυξη και ωρίμανση του οργανισμού, αποτελεί πρωταρχικό παράγοντα υγείας των μυών, καθώς επίσης ρυθμίζει την παραγωγή των ερυθρών αιμοσφαιρίων του αίματος, αλλά και τα επίπεδα ασβεστίου στα κόκκαλα⁽³⁷⁾. Οι παραπάνω ισχυρισμοί επιβεβαιώνονται μέσω επιστημονικών μελετών, με τα ευρήματά τους να έχουν όλο και μεγαλύτερη κλινική αξία.

Η καταλυτική δράση της τεστοστερόνης γίνεται ξεκάθαρη με την έλλειψή της. Όπως παρατηρείται από πολλές μελέτες, τα επίπεδα τεστοστερόνης σχετίζονται με την ηλικία και μειώνονται σημαντικά καθώς αυτή αυξάνεται. Αναφέρεται χαρακτηριστικά πτώση έως και 50% μεταξύ 3^{ης} και 5^{ης} δεκαετίας στη ζωή μιας γυναίκας. Μελέτες που διεξήχθησαν μεταξύ προ- και μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών αναφέρουν περαιτέρω πτώση της TESTO έως και 15%, ενώ αρκετές δεν καταλήγουν σε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ TESTO και εμμηνοπαυσιακής κατάστασης. Η ανωτέρω πτώση σημειώνεται ως τα 80 χρόνια, οπότε και παρατηρείται αμυδρή αύξηση. Κατά την περίοδο της περιεμμηνόπαυσης, ωστόσο, η πτωτική τάση των επιπέδων της ορμόνης φαίνεται να συνεχίζεται, οπότε και γίνονται εμφανή πια τα σημάδια της έλλειψής της.

Τα συμπτώματα των χαμηλών επιπέδων της TESTO κατά την εμμηνόπαυση ποικίλουν από γυναίκα σε γυναίκα. Ωστόσο, πολλές είναι οι μελέτες που μιλούν για αλλαγές στη διάθεση και τη συμπεριφορά της. Ειδικοί υποστηρίζουν, ότι οι εμμηνοπαυσιακές γυναίκες έρχονται αντιμέτωπες με καταστάσεις, όπως έντονη

κούραση, αϋπνία, ευερεθιστότητα, δυσκολία συγκέντρωσης, μειωμένη σεξουαλική επιθυμία, δυσπαρευνία λόγω της πτώσης των επιπέδων τεστοστερόνης. Η διάθεση δεν είναι, όμως, η μόνη που επηρεάζεται αρνητικά.

Συγκεκριμένα, πρόσφατη μελέτη σε ηλικιωμένες γυναίκες άνω των 65 ετών απέδειξε θετική συσχέτιση επιπέδων FREE TESTO και BMD, τονίζοντας ότι γυναίκες με χαμηλές τιμές FREE TESTO αυξάνουν την πιθανότητα σπασίματος και επιταχύνουν την εμφάνιση οστεοπόρωσης. Η παρουσία υψηλής συγγένειας υποδοχέων τεστοστερόνης στα κύτταρα των οστών εξασφαλίζει την άμεση δράση της τεστοστερόνης και την έκφραση των υποδοχέων. Ο μηχανισμός αυτός εξηγεί και τη σχέση FREE TESTO και BMD ενώ εγείρει το ερώτημα, εάν η TESTO μπορεί να αποτελέσει αποτελεσματική θεραπεία ενάντια στη μείωση της οστικής πυκνότητας και την εμφάνιση οστεοπόρωσης με την είσοδο της γυναίκας στην εμμηνόπαυση. Η ευεργετική της δράση αφορά και στους μύες. Θετική συσχέτιση έχει παρατηρηθεί μεταξύ FREE TESTO και σκελετικής μυϊκής μάζας στις γυναίκες.

Τα τελευταία χρόνια γίνεται λόγος και για τον νευροπροστατευτικό ρόλο της τεστοστερόνης. Η ορμόνη φαίνεται να συμβάλλει στην προστασία και αναγέννηση του νευρικού συστήματος, αποτρέποντας την εμφάνιση ασθενειών, όπως το AD και MCI αλλά και η κατάθλιψη. Ο τρόπος δράσης της αφενός μεν περιλαμβάνει την ενίσχυση έκκρισης της ντοπαμίνης προστατεύοντας από την κατάθλιψη, αφετέρου δε αποτρέπει το σχηματισμό β-αμυλοειδών πλακών, κύριο χαρακτηριστικό της νόσου Alzheimer.

Υπάρχουν, όμως, και περιπτώσεις που ξεπερνά τον προστατευτικό της χαρακτήρα και μπορεί να αποτελέσει δείκτη πιθανών ασθενειών. Χαρακτηριστικό παράδειγμα θα μπορούσε να αποτελέσει μελέτη που

πραγματοποιήθηκε σε 65χρονες λευκές γυναίκες και απέδειξε ότι τα υψηλά επίπεδα τεστοστερόνης σχετίζονται με υψηλότερη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε σχέση με τις γυναίκες που μετρήθηκαν με χαμηλή τεστοστερόνη, με τα αποτελέσματα αυτά να επιβεβαιώνονται από πολυάριθμες μελέτες. Τα υψηλά επίπεδα της FREE TESTO συνδέονται και με την εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων στις μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες. Το τελευταίο εύκολα εξηγείται, εάν σκεφτούμε πως τα επίπεδα της FREE TESTO σχετίζονται θετικά με το βάρος, το BMI, την LDL και αρνητικά με την HDL και την SHBG.

Παρόλα αυτά η μέτρηση της FREE TESTO δεν είναι πάντα εύκολη καθώς οι μέθοδοι προσδιορισμού της είναι αρκετά πολύπλοκες, δύσκολες και χρονοβόρες. Για το λόγο αυτό, εναλλακτικά υπολογίζεται ο FAI. Ο δείκτης αυτός, ο οποίος υπολογίζει την αναλογία ολικής τεστοστερόνης προς την SHBG, χρησιμοποιείται ως διαγνωστικό εργαλείο προσδιορισμού της υπερανδρογοναιμίας.

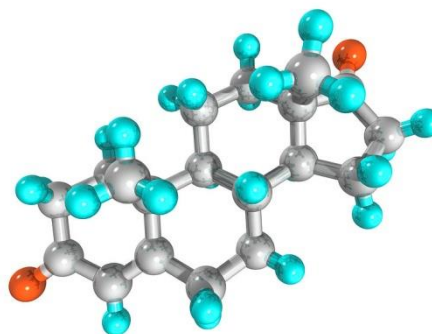
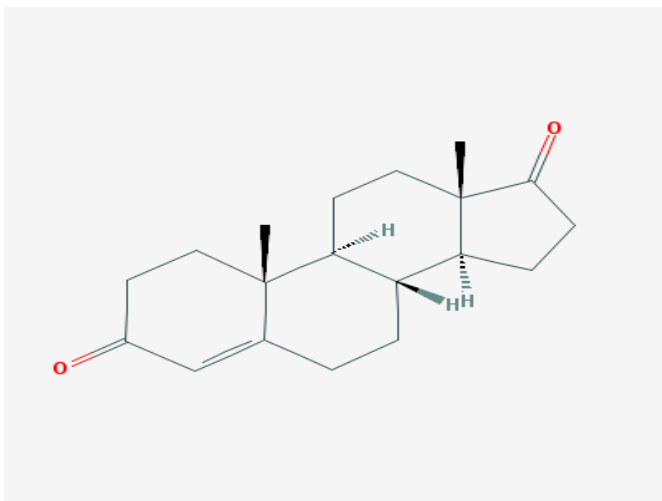
Συγκεκριμένα, ο FAI είναι ένας δείκτης που χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό της ποσότητας τεστοστερόνης που είναι ελεύθερη (μη δεσμευμένη) στην κυκλοφορία του αίματος. Η μεγαλύτερη ποσότητα τεστοστερόνης δεσμεύεται από την αλβουμίνη και την SHBG και δεν είναι διαθέσιμη ώστε να δράσει στα κύτταρα του σώματος. Έτσι, ο FAI υπολογίζει την ποσότητα τεστοστερόνης που είναι διαθέσιμη για να δράσει στους ιστούς του σώματος. Χαμηλός FAI σηματοδοτεί την ύπαρξη χαμηλότερων από τα αναμενόμενα επίπεδα τεστοστερόνης (ανεπάρκεια ανδρογόνων). Αυτό μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα όπως απώλεια λίμπιντο, κόπωση και μπορεί επίσης να έχει επίδραση στην υγεία των μυών και των οστών.

Από την άλλη, υψηλός FAI καταδεικνύει αυξημένα επίπεδα τεστοστερόνης. Στις γυναίκες αυτό παρατηρείται συνήθως στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) αλλά και γενικότερα σε περιστατικά υπερανδρογοναιμίας.

5.Η Δ₄ ανδροστενδιόνη (Δ4)

Η Δ₄ ανδροστενδιόνη είναι ένα ασθενές ανδρογόνο και το τρίτο κατά σειρά φθίνουσας συγκέντρωσης στο αίμα της γυναίκας. Ακόμα και αν η δράση της είναι ασθενής, η Δ₄ ανδροστενδιόνη αποτελεί σημαντική προ-ορμόνη, απαραίτητη για τη σύνθεση ισχυρότερων ανδρογόνων, όπως η τεστοστερόνη. Παράγεται σε ίσες ποσότητες από τις ωοθήκες και τα επινεφρίδια, ενώ η συγκέντρωσή της ποικίλει ανάλογα με τη φάση του κύκλου. Στην παραγωγική φάση τα επινεφρίδια και οι ωοθήκες συμβάλλουν κατά 50% στην παραγωγή της ορμόνης, ενώ κατά τη μέση φάση του κύκλου οι ωοθήκες προσφέρουν το 70% της ολικής παραγωγής.

Οι τιμές αναφοράς της Δ₄ ανδροστενδιόνης στις γυναίκες είναι: 0,5-2,7ng/mL. Ο χημικός τύπος της Δ₄ ανδροστενδιόνης είναι C₁₉H₂₆O₂ και το μοριακό της βάρος 286.4



Εικόνα 9Α: ΣΤΕΡΕΟΔΟΜΗ Δ₄ ΑΝΔΡΟΣΤΕΝΔΙΟΝΗΣ. ΠΗΓΗ:WIKIPEDIA

Η Δ₄ ανδροστενδιόνη είναι ένα C₁₉ στεροειδές και αποτελεί ενδιάμεσο βήμα στην βιοχημική οδό που παράγει τεστοστερόνη και στη συνέχεια οιστρόνη και οιστραδιόλη.

Η Δ₄ ανδροστενδιόνη προέρχεται είτε από τη μετατροπή της δεϋδροεπιανδροστερόνης ή της 17-αλφα-Υδροξυπρογεστερόνης. Αυτοί οι δύο μεταβολίτες έχουν ως κοινό πρόδρομο μόριο την 17-αλφα-υδροξυπρεγνενολόνη. Ο σχηματισμός της δεϋδροεπιανδροστερόνης καταλύεται από το κυτόχρωμα P₄₅₀, (οικογένεια 17, υποοικογένεια A, πολυπεπτίδιο 1 (CYP17)). Στη δεύτερη αντίδραση απαραίτητη είναι η μεσολάβηση της υδροξυ-δέλτα-5-στεροειδούς αφυδρογονάσης, 3βήτα-στεροειδούς ισομεράσης δέλτα-1 (HSD3B1), και υδροξυ-δέλτα-5-στεροειδούς αφυδρογονάσης, 3βήτα-στεροειδούς ισομεράσης δέλτα-2 (HSD3B2), με 17-αλφα-υδροξυπρογεστερόνη ως προϊόν. Η 17-αλφα-υδροξυπρεγνενολόνη είναι ένα προϊόν του οξειδωτικού μεταβολισμού της χοληστερόλης.

Η δεϋδροεπιανδροστερόνη έρχεται σε μετέπειτα οξειδωτική μετατροπή με την 16α-OH-δεϋδροεπιανδροστερόνη. Η οξείδωση αυτή καταλύεται από το Κυτόχρωμα P₄₅₀, (οικογένεια 3, υποοικογένεια A, πολυπεπτίδιο 7 (CYP3A7)) και του κυτοχρώματος P₄₅₀, (οικογένεια 3, υποοικογένεια A, πολυπεπτίδιο 4 (CYP3A4)). Οξειδωτικός μεταβολίτης αυτής της αντίδρασης, καθώς και η δεϋδροεπιανδροστερόνη μπορεί να υποστεί σούλφωση περαιτέρω με το στεροειδούς σουλφατάσης, ισοένζυμο S (STS). Η δεϋδροεπιανδροστερόνη και η θειική δεϋδροεπιανδροστερόνη μπορεί να μετατραπεί σε άλλες ενώσεις με ορμονική δραστηριότητα, όπως: Δ₄ ανδροστενδιόλη και θειική ανδροστενδιόλη, αντίστοιχα. Αυτές οι δύο αντιδράσεις καταλύονται με τη βοήθεια της υδροξυστεροειδούς (17-βητα) αφυδρογονάσης 1 (HSD17B1), της

υδροξυστεροειδούς (17-βητα) αφυδρογονάσης 2 (HSD17B2), και της υδροξυστεροειδούς (17-β) αφυδρογονάσης 7 (HSD17B7). Η ανδροστενδιόλη και η Δ₄ ανδροστενδιόνη μετατρέπονται περαιτέρω σε τεστοστερόνη.

Η παραγωγή της Δ₄ ανδροστενδιόνης ακολουθεί το σχήμα των άλλων ανδρογόνων πρόδρομων ουσιών. Η συγκέντρωση στον ορό του εμβρύου αυξάνεται καθ' όλο το διάστημα ανάπτυξής του και στη γέννηση φτάνει στα υψηλότερα επίπεδα. Στη συνέχεια, τα επίπεδα της ορμόνης πέφτουν γρήγορα κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους της ζωής σε χαμηλές τιμές, οι οποίες συναντώνται αργότερα κατά την προεφηβική ηλικία. Με την έναρξη της αδρεναρχής, η Δ₄ ανδροστενδιόνη ανεβαίνει σταδιακά, φθάνοντας στα επίπεδα των ενηλίκων γύρω από την ηλικία 18. Η αδρεναρχή είναι ένα ελάχιστα κατανοητό φαινόμενο που χαρακτηρίζεται από σταδιακή αύξηση της παραγωγής των ανδρογόνων των επινεφριδίων. Προηγείται της εφηβείας, αλλά δεν είναι αιτιακή η σχέση. Πρώρη αδρεναρχή δεν συνδέεται με πρώιμη εφηβεία, ή με ό,τι αυτή συνεπάγεται (πχ. χαμηλότερο ύψος). Ωστόσο, τα κορίτσια με πρώιμη αδρεναρχή εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών ως ενήλικες.

Η μέτρηση των επιπέδων της ορμόνης μπορεί να μας οδηγήσει σε σημαντικά κλινικά συμπεράσματα. Σε αυτά περιλαμβάνονται η διάγνωση της υπερτρίχωσης, του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών αλλά και της συγγενούς υπερπλασίας επινεφριδίων, όταν τα επίπεδα είναι αυξημένα. Μη φυσιολογική παραγωγή Δ₄ ανδροστενδιόνης μπορεί να συμβάλει σημαντικά στην αρρενοποίηση. Αυτό συμβαίνει κυρίως σε όγκους ωοθηκών – επινεφριδίων, όπου οι τιμές της υπερβαίνουν τα 100ng/mL. Χαμηλότερα επίπεδα των συνήθων εμφανίζονται

στην περίπτωση της συγγενούς υπερπλασίας των επινεφριδίων (CAH) αλλά και της έλλειψης του ενζύμου P_{450c17} (ή CYP17).

6.Η SHBG: Σφαιρίνη που δεσμεύει τις ορμόνες του φύλου.

Όταν τα στεροειδή βγαίνουν στην κυκλοφορία του αίματος μετά την παραγωγή τους, αλληλεπιδρούν με πρωτεΐνες και δεσμεύονται από αυτές. Η πιο σημαντική δεσμευτική πρωτεΐνη είναι η SHBG, η οποία δεσμεύει τα στεροειδή του φύλου, διαθέτοντας μόνο μια θέση δέσμευσης στεροειδούς⁽²⁶⁾. Η SHBG είναι γλυκοπρωτεΐνη του πλάσματος που συντίθεται στο ήπαρ. Η έκφραση, ωστόσο, του γονιδίου της SHBG έχει ανιχνευτεί σε αρκετούς ιστούς συμπεριλαμβανομένων των όρχεων, του πλακούντα, του εγκεφάλου και του ενδομητρίου⁽²⁶⁾. Η SHBG συμβάλλει στη μεταφορά ανδρογόνων και οιστρογόνων στην κυκλοφορία παίζοντας σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση των επιπέδων τους, ενώ ρυθμίζει παράλληλα την κυκλοφορία των ελεύθερων μερών. Αν και η συγκέντρωσή της στο αίμα είναι χαμηλή, παρουσιάζει υψηλή συγγένεια με τις φυλετικές ορμόνες. Η SHBG έχει την υψηλότερη συγγένεια με την DHT και τη χαμηλότερη με την οιστραδιόλη. Στις γυναίκες η τεστοστερόνη είναι δεσμευμένη σε ποσοστό 66-78% στην SHBG και 20-30% στην αλβουμίνη.

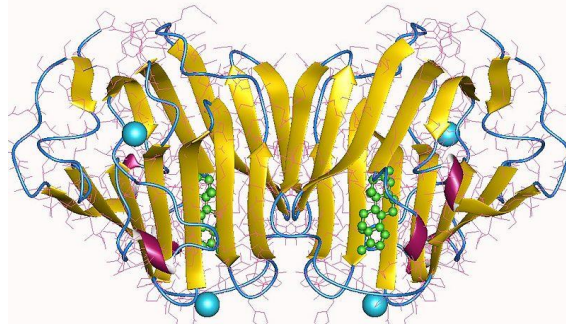
Το ανθρώπινο έμβρυο χαρακτηρίζεται από χαμηλά επίπεδα SHBG επιτρέποντας την αυξημένη δραστηριότητα των ορμονών του φύλου. Μετά τη γέννηση, τα επίπεδα της SHBG αυξάνονται και παραμένουν σε υψηλά επίπεδα σε όλη την παιδική ηλικία. Κατά την εφηβεία παρατηρούνται αλλαγές στα επίπεδα της,

αλλαγές που ενεργοποιούνται από την αυξητική ορμόνη, και η αυξομείωση της διαφέρει σε αγόρια και κορίτσια. Στις γυναίκες οι τιμές αναφοράς είναι από 20 έως 120nmol/L.

Η SHBG είναι μια ομοδιμερής ορμόνη 373 αμινοξέων που παράγεται κυρίως στα ηπατοκύτταρα, ενώ μια άλλη γλυκοζυλιωμένη ισομορφή της (ABP) παράγεται στα κύτταρα Sertoli στους όρχεις των ανδρών. Το γονίδιο που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη εκφράζεται και σε άλλους ιστούς με αδιευκρίνιστη ως τώρα τη φύση των προϊόντων της πρωτεΐνης σε αυτούς.

Τα επίπεδα της SHBG, συνδέονται με πολλές και διαφορετικές κλινικές εικόνες, περισσότερο γιατί μέσω αυτής επηρεάζονται ορμόνες, όπως η τεστοστερόνη αλλά και άλλα ανδρογόνα. Έτσι, χαμηλά επίπεδα της SHBG φαίνεται να αυξάνουν την εμφάνιση διαβήτη τύπο 2. Χαμηλή συγκέντρωσή της παρατηρείται και σε περιπτώσεις υποθυρεοειδισμού, στο σύνδρομο πολυκυστικών ωθηκών, στο σύνδρομο Cushing αλλά και σε καταστάσεις παχυσαρκίας. Αξίζει να σημειωθεί, ότι τα χαμηλά επίπεδα SHBG σε παχύσαρκα κορίτσια οδηγούν σε πρώιμη εμμηναρχή.

Από την άλλη, τα επίπεδα της SHBG αυξάνονται στην εγκυμοσύνη, στον υπερθυρεοειδισμό αλλά και σε περιπτώσεις υποσιτισμού ή ανορεξίας, με τις τελευταίες να οδηγούν συχνά σε αμηνόρροια.



Εικόνα 10Α: ΔΙΜΕΡΕΣ SHBG ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ. ΠΗΓΗ: WIKIPEDIA

Γ. ΥΠΕΡΑΝΔΡΟΓΟΝΑΙΜΙΑ

Μια από τις πιο συχνές ορμονικές διαταραχές που απαντάται στις γυναίκες είναι η παρουσία αυξημένων επιπέδων ανδρογόνων. Η διαταραχή είναι γνωστή ως υπερανδρογοναιμία, προκύπτει λόγω υποκείμενης πάθησης όπως για παράδειγμα το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών ή το σύνδρομο Cushing και συνδέεται με πλήθος συμπτωμάτων.

Η υπερανδρογοναιμία συναντάται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας σε ποσοστό 5%-10%⁽⁴⁸⁾. Οι κλινικές εκδηλώσεις της υπερανδρογοναιμίας περιλαμβάνουν υπερτρίχωση, ακμή, εμβάθυνση φωνής, αλωπεκία ανδρικού τύπου, με την πρώτη να αποτελεί το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο κλινικό διαγνωστικό κριτήριο. Επιπλέον, οι γυναίκες που πάσχουν έχουν συχνά ακανόνιστο έμμηνο κύκλο και μπορεί να μην είναι σε θέση να συλλάβουν.

1.Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών

Η κυριότερη αιτία της υπερανδρογοναιμίας στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας είναι το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS). Είναι αποτέλεσμα της πιο συχνής ενδοκρινολογικής διαταραχής ενώ συνδέεται με χρόνια ανωοθυλακιορρηξία και υπερανδρογοναιμία⁽⁵³⁾. Συναντάται στο 5% - 15%⁽⁴⁹⁾ των γυναικών ενώ συνήθως αρχίζει να προκαλεί συμπτώματα λίγο μετά την εφηβεία.

Στην πραγματικότητα, οι ορμονικές ανισορροπίες οδηγούν σε ανώμαλη παραγωγή ωαρίων. Τα ανώριμα ωάρια παραμένουν στις ωοθήκες και δημιουργούν κύστες αντί να απελευθερωθούν μέσα στις σάλπιγγες. Οι πολυκυστικές ωοθήκες παράγουν και απελευθερώνουν υπερβολικά επίπεδα

ανδρογόνων στο σώμα. Το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών που σχετίζεται με την υπερανδρογοναιμία προκαλεί συχνά ασυνήθιστα αραιές περιόδους εμμήνου ρύσεως και σε κάποιες γυναίκες μπορεί να σταματήσει ο έμμηνος κύκλος εντελώς. Η υπογονιμότητα είναι επίσης ένα συχνό σύμπτωμα και οι γυναίκες, ακόμα κι αν είναι σε θέση να συλλάβουν, είναι πολύ πιθανό να αποβάλλουν.

Το PCOS περιγράφηκε για πρώτη φορά από τους Stein και Leventhal ως ένα σύνδρομο ολιγοαμηνόρροιας που συνοδεύεται από υπερτρίχωση, ακμή και παχυσαρκία^(50,51). Σε αυτό σύντομα προστέθηκε η παρατήρηση πως σε άτομα με PCOS ο λόγος LH/FSH παραμένει υψηλός. Μετά από αυτό οι γοναδοτροπίνες μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως εργαλείο διάγνωσης. Λίγο αργότερα, η ελεύθερη τεστοστερόνη στο πλάσμα αναγνωρίστηκε ως δείκτης υπερανδρογοναιμίας σε γυναικείες με αμηνόρροια. Αξίζει να σημειωθεί πως η χορήγηση τεστοστερόνης σε τρανσεξουαλικά άτομα βρέθηκε να προκαλεί πολυκυστικές ωοθήκες⁽⁵²⁾ οπότε και αναπτύχθηκαν υπερηχογραφικά κριτήρια για την ταυτοποίηση της μορφολογίας των πολυκυστικών ωοθηκών.

Επιπλέον εύρημα αποτελεί η παρατήρηση πως άτομα με PCOS παρουσιάζουν αντίσταση στην ινσουλίνη. Μελέτες έδειξαν ότι η ινσουλίνη διεγείρει την παραγωγή ανδρογόνων στις ωοθήκες, ιδιαίτερα σε συνέργεια με την LH. Είναι, λοιπόν, πιθανό η υπερινσουλιναμία να συμβάλλει στην περίσσεια ανδρογόνων των ωοθηκών⁽⁴⁹⁾.

Τα παραπάνω, μαζί με πολλά ακόμα ευρήματα έκαναν σαφή τα αίτια πρόκλησης του συνδρόμου. Η βασικότερη αιτία πρόκλησης PCOS παραμένει η υπέρμετρη παραγωγή ανδρογόνων. Στις περισσότερες γυναίκες πάσχουσες από PCOS, τα

επίπεδα της TESTO είναι αυξημένα. Το ίδιο συμβαίνει και με την LH η οποία διεγείρει την ωορρηξία, αλλά μπορεί να έχει αρνητική επίδραση στις ωοθήκες αν τα επίπεδα είναι πολύ υψηλά. Αντίθετα με τα παραπάνω, η SHBG, η ορμόνη που συνδέεται με την TESTO και μειώνει τη δράση της, είναι αισθητά μειωμένη. Τέλος, σημειώνονται αυξημένα επίπεδα προλακτίνης. Η έλλειψη ισορροπίας στην παραγωγή ορμονών δεν έχει ακόμα γνωστή αιτία, με τις ωοθήκες να υπερισχύουν ως σημείο έναρξης του προβλήματος. Η αντίσταση στην ινσουλίνη θα μπορούσε να αποτελεί, επίσης, ενδεχόμενη αιτία ορμονικής ανισορροπίας.

Όπως προαναφέρθηκε, η αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελεί βασική αιτία PCOS. Περιγράφει μια κατάσταση κατά την οποία ο οργανισμός δε δέχεται την επίδραση της ινσουλίνης. Για το λόγο αυτό παράγεται ακόμα περισσότερη. Η τελευταία οδηγεί στην παραγωγή τεστοστερόνης από τις ωοθήκες, η οποία πέρα των φυσιολογικών ορίων παρεμποδίζει την ανάπτυξη των ωοθυλακίων. Πέραν αυτών, η αντίσταση στην ινσουλίνη συμβάλλει στην αύξηση του σωματικού βάρους γεγονός που επιβαρύνει το PCOS καθώς το λίπος οδηγεί και αυτό με τη σειρά του στην παραγωγή ινσουλίνης.

Αξίζει να σημειωθεί, τέλος, το κληρονομικό υπόβαθρο που φαίνεται να έχει το σύνδρομο. Βεβαίως, έχουν γίνει προσπάθειες σύνδεσης του PCOS με πρωτεΐνες που συναντώνται σε γυναίκες που πάσχουν⁽⁵³⁾. Αν και δεν έχει απομονωθεί ακόμα γονίδιο που να συνδέεται με το PCOS, παρόλα αυτά είναι γνωστή η εμφάνισή του σε άτομα που συνδέονται με σχέση εξ αίματος πχ: μητέρα-κόρη, αδελφές κτλ.

Μελέτες πάνω στο σύνδρομο και συνεχή ευρήματα κατέστησαν αναγκαία την καταγραφή των κριτηρίων σύμφωνα με τα οποία ένα άτομο διαγιγνώσκεται με PCOS. Τα κριτήρια του Rotterdam είναι να πλέον αποδεκτά καθώς καλύπτουν ένα ευρύ φάσμα φαινοτύπων και κατηγοριοποιούν τα ευρήματα. Σύμφωνα με τα κριτήρια αυτά η διάγνωση προϋποθέτει την παρουσία τουλάχιστον 2 (δύο) από τα εξής 3 (τρία):

- 1.ολιγο- ή/και ανωθυλακιορρηξία
- 2.κλινικά ή/και βιοχημικά ευρήματα υπερανδρογοναιμίας
- 3.πολυκυστική υπερηχογραφική μορφολογία των ωοθηκών

Προϋπόθεση αποτελεί ο αποκλεισμός άλλων διαταραχών με παρόμοια κλινική εικόνα, όπως η μη κλασική μορφή της συγγενούς υπερπλασίας των επινεφριδίων, το σύνδρομο Cushing, η υπερπρολακτιναιμία, οι διαταραχές του θυρεοειδούς και οι ανδρογονοπαραγωγοί όγκοι των ωοθηκών και των επινεφριδίων.

2.Κλινικά, ορμονικά και μορφολογικά χαρακτηριστικά - συμπτώματα

Το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών περιγράφει ένα συνδυασμό μορφολογικών – κλινικών - ορμονολογικών - μεταβολικών χαρακτηριστικών προκαλώντας μια σοβαρή ενδοκρινολογική διαταραχή (κυρίως ανώμαλη παραγωγή ανδρογόνων) αλλά και μια σύνθετη διαταραχή του μεταβολισμού.

Τα κλινικά χαρακτηριστικά του PCOS συνοψίζονται στα εξής:

- Υπερτρίχωση
- Ακμή – λιπαρότητα δέρματος
- Αλωπεκία ανδρικού τύπου
- Ανδρικός φαινότυπος
- Αραιομηνόρροια
- Αμηνόρροια
- Υπογονιμότητα – Δυσκολία σύλληψης
- Στειρότητα
- Παχυσαρκία

Ενδιαφέρον παρουσιάζουν και τα ορμονικά χαρακτηριστικά τα οποία κατά βάση εμφανίζουν την κλασική εικόνα της υπερανδρογοναιμίας, με τα ανδρογόνα να σημειώνονται ιδιαίτερα αυξημένα. Συγκεκριμένα:

- Παρουσιάζονται αυξημένα τα ανδρογόνα και κυρίως: η FREE TESTO, η Δ4, η DHEAS
- Παρατηρείται υπερινσουλιναμία - αντίσταση στην ινσουλίνη.
- Παρουσιάζεται συχνά εικόνα υπο-οιστρογοναιμίας.

Στα παραπάνω έρχεται να προστεθεί και η εικόνα του υπερηχογραφήματος η οποία αξίζει να σημειωθεί πως δεν είναι πάντα θετική ως προς την ύπαρξη κύστεων στις ωοθήκες, ακόμα και αν το περιστατικό πάσχει από PCOS. Συνήθως, ωστόσο, παρατηρείται:

- Αυξημένος όγκων των ωοθηκών σε σχέση με το φυσιολογικό
- Κύστεις στις ωοθήκες

Έχει αποδειχθεί πως γυναίκες με PCOS έχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν στα επόμενα χρόνια της ζωής τους σοβαρά προβλήματα⁽⁵³⁾ όπως:

- Αυξημένη πιθανότητα σακχαρώδους διαβήτη τύπου II
- Αυξημένη πιθανότητα σακχαρώδους διαβήτη εγκυμοσύνης
- Ανωμαλίες στον μεταβολισμό και την συγκέντρωση της χοληστερόλης
- Αυξημένη πιθανότητα υπέρτασως και καρδιοαγγειακής νόσου
- Αυξημένη πιθανότητα κακοήθειας ενδομήτριου
- Κατάθλιψη
- Παχυσαρκία
- Υπνική άπνοια

Τέλος, και πέρα από το PCOS, μια ακόμα διαταραχή, η **συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων**, σχετίζεται με αυξημένη παραγωγή ανδρογόνων στα επινεφρίδια και μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Επιπλέον, καλοήθεις ή καρκινικοί όγκοι των επινεφριδίων, των ωοθηκών ή άλλων σημείων του σώματος μπορεί να παράγουν επίσης υπερβολικά ανδρογόνα.

Δ. ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ

1.Γενικά

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας έχει ορίσει ως εμμηνόπαυση τη χρονική στιγμή της μόνιμης διακοπής της εμμήνου ρύσεως ως αποτέλεσμα της απώλειας της δραστηριότητας των ωοθυλακίων (WHO, 1996)⁽¹⁾. Σηματοδοτεί το τέλος της αναπαραγωγικής ζωής της γυναίκας και συνοδεύεται από πλήθος βιολογικών μεταβολών. Οι μεταβολές αυτές αφορούν τόσο σωματικές όσο και ψυχολογικές αλλαγές, οι οποίες οφείλονται στην παύση λειτουργίας των ωοθηκών λόγω ηλικίας και κατ'επέκταση στη μεταβολή-μείωση έκκρισης καταλυτικών για τον καταμήνιο κύκλο ορμονών, όπως τα οιστρογόνα⁽²⁾ και η προγεστερόνη.

Η μέση ηλικία εμμηνόπαυσης είναι συνήθως τα 50-52 έτη^(3,4). Αν και δεν έχει παρατηρηθεί μετατόπιση του εύρους αυτού ανά τα χρόνια, έρευνες αναφέρουν στατιστικά σημαντική διαφορά στην ηλικία έλευσής της ανάμεσα σε γυναίκες αναπτυσσόμενων (48 έτη) και αναπτυγμένων χωρών (50-52 έτη)⁽⁵⁾. Όπως αναφέρεται και στη βιβλιογραφία, διαφορές παρατηρούνται και στη

συμπτωματολογία, με τις γυναίκες της Δύσης να έχουν εξάψεις, της Ινδίας να έχουν πόνους στους ώμους και της Ιαπωνίας να αντιμετωπίζουν προβλήματα μειωμένης όρασης⁽³⁸⁾.

2.Εμμηνόπαυση και Ανδρογόνα

Τα γεγονότα που οδηγούν στην έλευση της εμμηνόπαυσης είναι αφενός μεν η πτωτική τάση δραστηριότητας των ωοθηκών και η μείωση του αριθμού των ωοθυλακίων, αφετέρου δε οι μεταβολές στον άξονα Υποθαλάμου-Υπόφυσης-Ωοθηκών (Υ-Υ-Ω).

Όσον αφορά στα επίπεδα των ανδρογόνων (TESTO, Δ₄, DHEA), κατά την προεμμηνόπαυση η παραγωγή τους συνεχίζεται τόσο από τις ωοθήκες όσο και από τα επινεφρίδια. Η θειική δεϋδροεπιανδροστερόνη παράγεται μόνο από τα επινεφρίδια. Στα επόμενα χρόνια παρατηρείται μείωση των επιπέδων τους, που οφείλεται κυρίως στην ανεπάρκεια των ωοθηκών, η οποία τώρα γίνεται όλο και πιο αισθητή. Η μείωση των ανδρογόνων καθ' όλη την περιεμμηνοπαυσιακή περίοδο υπολογίζεται στο 50%. Πολλές είναι οι μελέτες που έχουν ασχοληθεί με τα επίπεδα των ανδρογόνων και τις μεταβολές τους σε σχέση με την ηλικία και τα χρόνια στην εμμηνόπαυση. Οι περισσότερες από αυτές συμφωνούν στην πτώση της θειικής δεϋδροεπιανδροστερόνης^(39,40,41), αλλά και της Δ₄ανδροστενδιόνης στα χρόνια από την προεμμηνόπαυση έως και δύο (2) χρόνια μετά την τελευταία περίοδο (ΤΕΡ). Για το παραπάνω χρονικό διάστημα τα ευρήματα για την τεστοστερόνη ποικίλουν, με κάποιες μελέτες να αποδεικνύουν πτώση των επιπέδων της και με άλλες να θεωρούν τα επίπεδα σταθερά και

αμετάβλητα. Τέλος, για την SHBG τα περισσότερα αποτελέσματα συμφωνούν πως τα επίπεδά της μειώνονται αισθητά.

Αξίζει να σημειωθεί ότι, τα επίπεδα των ανδρογόνων φαίνεται να επηρεάζονται και από άλλους παράγοντες, όπως η εθνικότητα ή και το BMI, πέρα από την ηλικία και το εμμηνοπαυσιακό status.

III.ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A) ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Με την υπερανδρογοναιμία (αυξημένη παραγωγή των ανδρογόνων) να αποτελεί την πιο συχνή διαταραχή στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, είναι αναγκαία η μελέτη των επιπέδων των ορμονών αυτών στον γενικό πληθυσμό καθώς και η εξάρτησή τους από διάφορους παράγοντες όπως η ηλικία των γυναικών, όπως έχει αποδειχθεί από πολυάριθμες μελέτες^(39,40). Είναι σημαντικό να διερευνηθεί η σύνδεσή τους με παθολογικές καταστάσεις καθώς η μεταβολή των επιπέδων των ανδρογόνων συχνά σχετίζεται με την εμφάνιση λιγότερο ή περισσότερο σοβαρών ασθενειών

Μέχρι σήμερα δεν έχουν μελετηθεί οι μεταβολές στα επίπεδα των ανδρογόνων και ειδικότερα ο ορισμός των τιμών αναφοράς ανάλογα με την ηλικία· τιμές που θα μπορούσαν να αποτελέσουν βάση για τον σαφή προσδιορισμό της υπερανδρογοναιμίας αλλά και άλλων καταστάσεων που συνδέονται άμεσα με τα ανδρογόνα, όπως η εμμηνόπαυση.

Σκοπός της παρούσας μελέτης, ήταν η διερεύνηση και αξιολόγηση των επιπέδων των ανδρογόνων:

- **Θεϊκή δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEAS)**
- **Δ4ανδροστενδιόνη (Δ4)**
- **Τεστοστερόνη (TESTO)**
- **Του δείκτη ελεύθερων ανδρογόνων (FAI)**

καθώς και της

- **σφαιρίνης της συνδέουσας της ορμόνης του φύλου (SHBG)**

που μετρήθηκαν σε πληθυσμό γυναικών που διαμένει στον Ελληνικό χώρο και παρακολουθούνται στο Αρεταίειο Νοσοκομείο, σε σχέση με:

α) την ηλικία των γυναικών

β) το δείκτη μάζας σώματος (BMI)

γ) και τη φαρμακευτική αγωγή που λαμβάνουν

προκειμένου να καθοριστούν τιμές αναφοράς κατά ηλικία

B) ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Στην μελέτη περιλαμβάνονται 1.524 γυναίκες ηλικίας από 17 έως 72 ετών. Το 33% των γυναικών αυτών παρακολουθείτο από το τμήμα Εμμηνόπαυσης της Β' Μαιευτικής & Γυναικολογικής Κλινικής του ΕΚΠΑ στο Αρεταίειο Νοσοκομείο, ενώ το υπόλοιπο 67% προσήλθε μετά από παραπομπή στο Ορμονολογικό Εργαστήριο του Αρεταιείου Νοσοκομείου, κατά το χρονικό διάστημα **2007 έως 2012**, όπου και υποβλήθηκε σε ορμονολογικές εξετάσεις.

Γυναίκες με ιστορικό γνωστής παθολογίας εξαιρέθηκαν από τη μελέτη. Το ιστορικό σε τέτοιες περιπτώσεις αφορούσε σε νεφρική ανεπάρκεια, διαταραχές διαφοροποίησης του φύλου, υπερανδρογοναιμία οποιασδήποτε αιτιολογίας κ.α.

Ο αριθμός των δειγμάτων της μελέτης ανέρχεται στα 2581, καθώς οι ίδιες γυναίκες είχαν περισσότερες από μία επισκέψεις στο εργαστήριο. Οι γυναίκες αυτές κατατάσσονται σε διαφορετική ηλικιακή ομάδα με κάθε νέα επίσκεψη τους στο εργαστήριο. Για τις 735 από τις γυναίκες δινόταν η πληροφορία του βάρους και του ύψους, οπότε και υπολογίστηκε ο Δείκτης μάζας σώματος (BMI) από τον τύπο:

$$BMI = \frac{\text{ΒΑΡΟΣ (kg)}}{\text{ΥΨΟΣ}^2 (\text{m}^2)}$$
, ο οποίος αποτελεί δείκτη του βαθμού παχυσαρκίας ενός ατόμου.

Για τις 775 γυναίκες δινόταν η πληροφορία του εάν ακολουθούν ή όχι θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (Θ.Ο.Υ) και αν ναι, ποιο είναι το είδος φαρμάκου που λαμβάνουν.

Τα στοιχεία και οι πληροφορίες συγκεντρώθηκαν από:

1.Τα αρχεία του Ορμονολογικού Εργαστηρίου του Αρεταιείου Νοσοκομείου.

2.Τα αρχεία του τμήματος Κλιμακτηρίου-Εμμηνόπαυσης του Αρεταιείου Νοσοκομείου.

1.ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗ

Οι γυναίκες της μελέτης κατηγοριοποιήθηκαν σε ομάδες.

1.1. Ανάλογα με την ηλικία τους, ανά πενταετία ως εξής:

- 1^η ηλικιακή ομάδα : 17 έτη – 21,9 έτη
- 2^η ηλικιακή ομάδα : 22 έτη – 26,9 έτη
- 3^η ηλικιακή ομάδα : 27 έτη – 31,9 έτη
- 4^η ηλικιακή ομάδα : 32 έτη – 36,9 έτη
- 5^η ηλικιακή ομάδα : 37 έτη – 41,9 έτη
- 6^η ηλικιακή ομάδα : 42 έτη – 46,9 έτη
- 7^η ηλικιακή ομάδα : 47 έτη – 51,9 έτη
- 8^η ηλικιακή ομάδα : 52 έτη – 56,9 έτη
- 9^η ηλικιακή ομάδα : 57 έτη – 61,9 έτη
- 10^η ηλικιακή ομάδα : 62 έτη – 66,9 έτη
- 11^η ηλικιακή ομάδα : 67 έτη – 71,9 έτη

1.2 Για τις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ανάλογα με την φαρμακευτική αγωγή που λαμβάνουν, ως εξής:

Ο.Θ: Γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης.

Μ.Ο.Θ: Γυναίκες που δεν λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, αλλά λαμβάνουν άλλου είδους φάρμακο.

C: Γυναίκες που δεν λαμβάνουν κανενός είδους φάρμακο.

2.ΑΙΜΟΛΗΨΙΑ

Οι αιμοληψίες πραγματοποιήθηκαν στο Ορμονολογικό εργαστήριο του Αρεταιείου Νοσοκομείου από τις 8 π.μ έως τις 10:30 π.μ. Για την πραγματοποίησή τους, οι γυναίκες προσέρχονταν στο εργαστήριο νηστικές και χωρίς τη λήψη φαρμάκου, σε περίπτωση που ακολουθούσαν φαρμακευτική αγωγή. Μετά την αιμοληψία, 5ml αίματος τοποθετούνταν σε ειδικό φιαλίδιο, στα οποία πρώτα είχε αναγραφεί με προσοχή το ονοματεπώνυμο της ασθενούς. Το κάθε δείγμα παρέμενε για 10 λεπτά σε ηρεμία και στη συνέχεια ακολουθούσε ελαφριά αποκόλληση από τα τοιχώματα και φυγοκέντρηση για 5 λεπτά στις 3500 στροφές/λεπτό. Το υπερκείμενο, ο ορός, φυλασσόταν στην κατάψυξη (-20°C). Πριν τη χρήση του το κάθε δείγμα ήταν απαραίτητο να ξεπαγώσει, να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου και να ομογενοποιηθεί σε vortex.

3.ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΟΡΜΟΝΩΝ - ΑΝΑΛΥΤΕΣ

A) DHEAS

Ο ποσοτικός προσδιορισμός της DHEAS έγινε με την ανοσολογική μέθοδο ηλεκτροφωταύγειας "ECLIA" στον αναλυτή Cobas e 411 της Roche. Η μέθοδος στηρίζεται σε μια ανταγωνιστικού τύπου ανοσοανάλυση. Συγκεκριμένα, η διαδικασία που ακολουθείται είναι η εξής: το δείγμα επωάζεται με ένα ειδικό βιοτινυλιωμένο αντίσωμα έναντι της DHEAS. Το σύμπλοκο που δημιουργείται μετράται ως προς την ποσότητά του, η οποία αντιστοιχεί στη συγκέντρωση της

ουσίας στο δείγμα. Οι υπόλοιπες ελεύθερες θέσεις του συμπλόκου δεσμεύονται από μικροσφαιρίδια επικαλυμμένα με στρεπταβιδίνη και ένα παράγωγο της DHEAS σημασμένο με σύμπλοκο ρουθηνίου. Ολόκληρη η ποσότητα του συμπλόκου δεσμεύεται στη στερεή φάση. Το μίγμα αντίδρασης εισάγεται με αναρρόφηση στο θάλαμο μέτρησης, όπου τα μικροσφαιρίδια δεσμεύονται μαγνητικά στην επιφάνεια του ηλεκτροδίου. Οι μη δεσμευμένες ουσίες απομακρύνονται κατόπιν με ProCell. Η εφαρμογή τάσης στο ηλεκτρόδιο προκαλεί κατόπιν την εκπομπή χημειοφωταύγειας, η οποία μετράται με φωτοπολλαπλασιαστή. Τα αποτελέσματα προσδιορίζονται από μια καμπύλη βαθμονόμησης, η οποία παράγεται ειδικά για κάθε αναλυτή, μέσω μιας διαδικασίας βαθμονόμησης 2 σημείων και μιας πρότυπης καμπύλης που λαμβάνεται μέσω του γραμμικού κώδικα των αντιδραστηρίων.

Αξίζει να σημειωθούν τα εξής μεγέθη της μεθόδου:

Loq = 579 µg/dL

Lod = 0,10 µg/dL

Total assay CV = 4,7%

B) SHBG

Ο ποσοτικός προσδιορισμός της SHBG στον ορό και στο πλάσμα στηρίζεται σε ανοσολογική μέθοδο. Συγκεκριμένα, η μέθοδος που ακολουθήθηκε είναι η ανοσολογική μέθοδος ηλεκτροχημειοφωταύγειας "ECLIA" η οποία προορίζεται για χρήση στους ανοσολογικούς αναλυτές **cobas e**.

Η μεθοδος προσδιορισμού της SHBG είναι η αρχή της διπλής ανοσοσήμανσης (“σάντουιτς”). Κατά τη μεθοδολογία αυτή, ένα βιοτινυλιωμένο μονοκλωνικό ειδικό αντίσωμα έναντι της SHBG και ένα μονοκλωνικό ειδικό αντίσωμα έναντι της SHBG σημασμένο με σύμπλοκο ρουθηνίου, σχηματίζουν σύμπλοκο “σάντουιτς”. Μετά την προσθήκη μικροσφαιριδίων επικαλυμμένων με στρεπταβιδίνη, το σύμπλοκο δεσμεύεται στη στερεά φάση μέσω της αλληλεπίδρασης της βιοτίνης με τη στρεπταβιδίνη. Το μίγμα αντίδρασης εισάγεται με αναρρόφηση στο θάλαμο μέτρησης, όπου τα μικροσφαιρίδια δεσμεύονται μαγνητικά στην επιφάνεια του ηλεκτροδίου. Οι μη δεσμευμένες ουσίες απομακρύνονται κατόπιν με ProCell. Η εφαρμογή τάσης στο ηλεκτρόδιο προκαλεί κατόπιν την εκπομπή χημειοφωταύγειας, η οποία μετράται με φωτοπολλαπλασιαστή. Τα αποτελέσματα προσδιορίζονται από μια καμπύλη βαθμονόμησης, η οποία παράγεται ειδικά για κάθε αναλυτή, μέσω μιας διαδικασίας βαθμονόμησης δύο (2) σημείων και μιας πρότυπης καμπύλης που λαμβάνεται μέσω του γραμμικού κώδικα των αντιδραστηρίων.

Αξίζει να σημειωθούν τα εξής μεγέθη της μεθόδου:

Loq = 318 nmoL/L

Lod = 0,350 nmoL/L

Total assay CV = 5,6%

Γ) TESTO

Ο ποσοτικός προσδιορισμός της TESTO έγινε με τη μέθοδο CMIA, στον αναλυτή Architect της Abbott. Σε αυτή, τα αντιγόνα και τα επεξεργασμένα με τον ανιχνευτή χημειοφωταύγειας αντισώματα, αφήνονται να αντιδράσουν μεταξύ τους και να σχηματίσουν το σύμπλεγμα αντιγόνου-αντισώματος. Το επόμενο βήμα περιλαμβάνει το διαχωρισμό των συνδεδεμένων από τα ελεύθερα μέρη της αντίδρασης. Έπειτα, στα συνδεδεμένα με την ουσία χημειοφωταύγειας αντιγόνα προστίθεται υπόστρωμα και ξεκινά η αντίδραση χημειοφωταύγειας. Η ακτινοβολία που εκπέμπεται λόγω αποδιέγερσης των μορίων μετράται από έναν σωλήνα φωτοπολλαπλασιασμού και ένα φωτόμετρο και τελικά προσδιορίζεται η συγκέντρωση της προς μέτρηση ουσίας.

Αξίζει να σημειωθούν τα εξής μεγέθη της μεθόδου:

Loq = 0,14 ng/mL

Lod = 0,08 ng/mL

Total assay CV = 8,0%

Δ) Δ4 ΑΝΔΡΟΣΤΕΝΔΙΟΝΗ

Τέλος, ο ποσοτικός προσδιορισμός της Δ₄ανδροστενδιόνης έγινε με μέθοδο ενζυμο-ανοσοπροσδιορισμού (ELISA), με ELISA kit της DiaMetra (2009,Roche Diagnostics GmbH, Mannheim). Κατά την ανταγωνιστικού τύπου ELISA, το προς μέτρηση αντιγόνο ανταγωνίζεται με το σημασμένο με ένζυμο αντιγόνο για την προσδεσή τους στο ακινητοποιημένο αντίσωμα. Μετά το σχηματισμό συμπλόκου

αντιγόνου-αντισώματος γίνεται έκπλυση και απομακρύνονται τα μη συνδεδεμένα αντιγόνα. Στη συνέχεια προστίθεται το υπόστρωμα του ενζύμου (TMB – χρωμογόνο) και ακολουθεί επώαση για 30 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου και σκοτάδι. Τέλος, η εκπεμπόμενη ακτινοβολία μετράται με το φωτόμετρο στα 450 ± 10 nm εντός 10 λεπτών και είναι αντιστρόφως ανάλογη με την προς μέτρηση ουσία. Το τελευταίο εξηγείται από το γεγονός ότι αν η ποσότητα του προς μέτρηση αντιγόνου είναι μικρή, η ποσότητα του σημασμένου αντιγόνου που συνδέεται στο αντίσωμα είναι μεγαλύτερη και άρα υπάρχει μεγαλύτερη απορρόφηση και μεγαλύτερη ποσότητα έγχρωμου προϊόντος και αντίστροφα.

Τα χαρακτηριστικά μεγέθη της μεθόδου είναι:

Loq = 10 ng/dL

Lod = 0,019 ng/dL

Total assay CV = 12,1%

E) FREE ANDROGEN INDEX (FAI)

Ο Free Androgen Index (FAI) είναι ένας δείκτης προσδιορισμού του ανδρογονικού στάτους. Έχει βρεθεί ότι συσχετίζεται εξαιρετικά με την συγκέντρωση της Free Testo και γι'αυτό χρησιμοποιείται αντί της μέτρησης της Free Testo η οποία είναι χρονοβόρα και μειωμένης αξιοπιστίας

Δίνεται από τον τύπο:

$FAI = \text{Testo (ng/mL)} * 347 / \text{SHBG (nmol/L)}$

4.ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων έγινε με τη χρήση του στατιστικού προγράμματος SPSS v20, ενώ τα διαγράμματα (boxplots και linegraphs) έγιναν και με τη χρήση του προγράμματος MS Excel 2007.

Της στατιστικής ανάλυσης των δεδομένων προηγήθηκε ο προσδιορισμός των και η αφαίρεση των ακραίων τιμών (outliers) από τις μετρήσεις των ορμονών DHEAS, TESTO, SHBG, Δ4 αλλά και του FAI και του BMI ανά ηλικιακή ομάδα. Τα outliers είναι μετρήσεις που εμφανίζονται μακριά από την κατανομή των υπολοίπων μετρήσεων και που πιθανόν οφείλονται είτε σε λάθος μέτρηση ή καταγραφή είτε, όντως, αποτελούν μετρήσεις απομακρυσμένες από τις περισσότερες τιμές του δείγματος. Η ανίχνευση και η απομάκρυνση των ακραίων αυτών τιμών είναι καθοριστική για την εξασφάλιση της ομοιογένειας του δείγματος και της αξιοπιστίας των συμπερασμάτων της επεξεργασία του. Ο υπολογισμός των outliers έγινε με τη χρήση των παρακάτω τύπων:

$$\text{Interquartile range (IQR)} = Q_3 - Q_1$$

$$\text{Lower limit} = Q_1 - 1.5 \text{ IR}$$

$$\text{Upper limit} = Q_3 + 1.5 \text{ IR}$$

Στους παραπάνω τύπους ως πρώτο τεταρτημόριο Q_1 ορίζουμε την τιμή, αριστερά της οποίας βρίσκεται το 25% του συνολικού αριθμού των δεδομένων. Το δεύτερο τεταρτημόριο Q_2 ορίζεται αναλόγως και συμπίπτει με τη διάμεσο των δεδομένων. Τέλος, το τρίτο τεταρτημόριο Q_3 ορίζεται ως η τιμή, αριστερά της οποίας βρίσκεται το 75% του συνολικού αριθμού των δεδομένων.

Τιμές μικρότερες του κατωτάτου ορίου (lower limit) και μεγαλύτερες του ανώτατου ορίου (upper limit) θεωρήθηκαν ως outliers κάθε ορμόνης και αφαιρέθηκαν από το δείγμα κατά τη στατιστική του επεξεργασία.

Τα στατιστικά μεγέθη που χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή της κατανομής των τιμών των ορμονών ήταν τα εξής: το πλήθος των τιμών (N), η μέση τιμή (Mean), η διάμεσος (Median), η διακύμανση (Std.Deviation), ο συντελεστής ασυμμετρίας (skewness), ο συντελεστής κύρτωσης (kurtosis), η μικρότερη τιμή (Minimum), η μεγαλύτερη τιμή (Maximum) και τα εκατοστημόρια 5%, 10%, 25%, 75%, 90%, 95%. Τα παραπάνω δεδομένα δόθηκαν σε πίνακες για κάθε ορμόνη, αφού πρώτα αφαιρέθηκαν σε κάθε περίπτωση τα outliers.

Η κανονικότητα της κατανομής των τιμών των ορμονών αλλά και του FAI, σε κάθε ηλικιακή ομάδα, ελέγχθηκε με το test κανονικότητας One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test. Η κατανομή των τιμών δεν ήταν κανονική σε καμία από τις ορμόνες και τον FAI που μελετήσαμε. Λόγω της μη κανονικότητας, η σύγκριση των διάμεσων τιμών των ορμονών μεταξύ των έντεκα ηλικιακών ομάδων ή μεταξύ ομάδων ασθενών, ανάλογα με τη φαρμακευτική τους αγωγή, έγινε με τη χρήση του μη παραμετρικού συντελεστή συσχέτισης, Mann-Whitney U test.

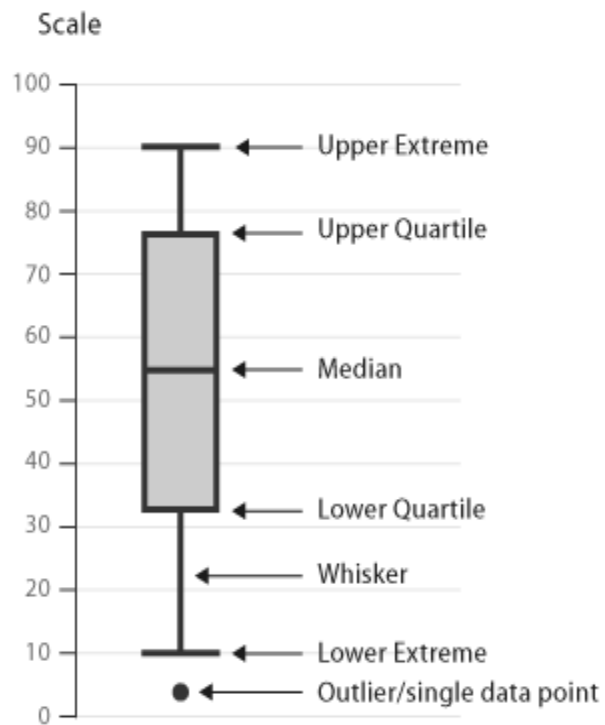
Η σχέση των επιπέδων των ορμονών με την ηλικία, το BMI και τα χρόνια στην εμμηνόπαυση έγινε με απλή γραμμική παλινδρόμηση, ενώ αξιολογήθηκε και ο μη παραμετρικός συντελεστής συσχέτισης Spearman (ρ). Πιθανότητα $p < 0,05$ θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική.

Στην απεικόνιση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκαν τα boxplots και τα στικτογράμματα (Scatterplots). Τα boxplots είναι χαρακτηριστικά διαγράμματα που βοηθούν να παρουσιάσουμε τα κυριότερα στατιστικά μέτρα θέσης (median, quartiles) με τέτοιο τρόπο που να διευκολύνεται η εξαγωγή συμπερασμάτων.

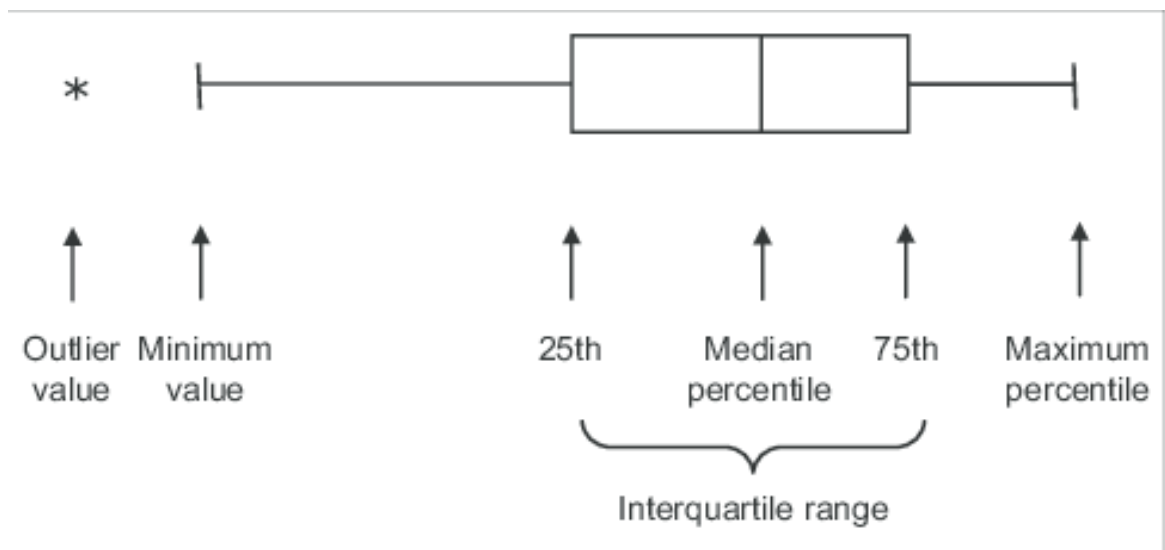
Αποτελούνται από ένα ορθογώνιο με δύο κεραίες (whiskers), το οποίο κατασκευάζεται ως εξής: η κάτω βάση του ορθογωνίου βρίσκεται στο Q_1 και η πάνω στο Q_3 . Η διάμεσος, $\delta = Q_2$, αναπαριστάνεται με ένα οριζόντιο ευθύγραμμο τμήμα μέσα στο ορθογώνιο. Το μήκος των βάσεων του ορθογωνίου λαμβάνεται αυθαίρετα. Η πάνω και η κάτω κεραία έχουν τη μορφή T και ανεστραμμένου T αντίστοιχα και εκτείνονται μέχρι τις οριακές τιμές που μπορεί να είναι:

α) η μέγιστη και η ελάχιστη τιμή του δείγματος

β) η μεγαλύτερη τιμή του δείγματος που είναι μικρότερη ή ίση από το ανώτερο εσωτερικό φράγμα $Q_3 + 1.5(Q_3 - Q_1)$ και η μικρότερη τιμή του δείγματος που είναι μεγαλύτερη ή ίση από το κατώτερο εσωτερικό φράγμα $Q_1 - 1.5(Q_3 - Q_1)$.



Εικόνα 11Α: ΣΧΗΜΑΤΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΚΑΘΕΤΟΥ ΒΟΧΠΛΟΤ. ΠΗΓΗ: www.helicaltech.com/understanding-box-and-whisker-plots



Εικόνα 12Α: ΣΧΗΜΑΤΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΟΡΙΖΟΝΤΙΟΥ ΒΟΧΠΛΟΤ. ΠΗΓΗ <https://www.researchgate.net.com>

Γ) ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

1. ΜΕΛΕΤΗ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΩΝ ΑΝΔΡΟΓΟΝΩΝ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ

Οι παρακάτω πίνακες παρουσιάζουν τα συγκεντρωτικά στατιστικά στοιχεία κάθε ορμόνης, όπως προέκυψαν από το σύνολο των γυναικών που εξετάστηκαν αλλά και από κάθε ηλικιακή ομάδα ξεχωριστά. Στους πίνακες περιλαμβάνονται τα:

N: συνολικός αριθμός δειγμάτων (αφού έχουν αφαιρεθεί τα outliers), Mean: μέση τιμή, Median: διάμεσος, SD: τυπική απόκλιση, Minimum: μέγιστο, Maximum: ελάχιστο, IQR, Percentiles: εκατοστημόρια 5%, 10%, 25%, 75%, 90%, 95%, Skewness: ασυμμετρία και Kurtosis: κύρτωση

1α. DHEAS

Στον Πίνακα 1 και στις εικόνες 1,2 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της DHEAS σε μg/dL σε σχέση με την ηλικία των γυναικών. Παρατηρείται συνεχόμενη μείωση των επιπέδων της ορμόνης με την ηλικία.

Στον Πίνακα 2 παρουσιάζεται το ποσοστό μεταβολής της διάμεσης τιμής της DHEAS μεταξύ των διαδοχικών ηλικιακών ομάδων. Με εξαίρεση την αύξηση που παρατηρείται μεταξύ 1^{ης} και 2^{ης} ηλικιακής ομάδας η οποία δεν είναι στατιστικά σημαντική, τα επίπεδα της ορμόνης μειώνονται συνεχώς με τη μεγαλύτερη πτώση να παρατηρείται κατά τη μετάβαση από την 5^η στην 6^η ηλικιακή ομάδα (από τα 37 έως και τα 46,9 έτη) και από την 7^η στην 8^η (από τα 47 έως και τα 56,9 έτη) δηλαδή στα χρόνια που εμφανίζεται αλλά και εγκαθίσταται η εμμηνόπαυση. Μεταξύ 9^{ης} και 10^{ης} ομάδας (από τα 57 έως τα 66,9 έτη) η διάμεσος παρουσιάζει μείωση η οποία δεν είναι στατιστικά σημαντική.

Μελετώντας το βαθμό συσχέτισης της ορμόνης με την ηλικία συμπεραίνουμε πως τα δύο ποσά είναι αντιστρόφως ανάλογα και σχετίζονται ισχυρά ($r=-0,731$). Η ηλικία φαίνεται να εξηγεί το 53% της μεταβλητότητας της DHEAS, άρα η ηλικία της γυναίκας είναι ο κυριότερος παράγων που επηρεάζει τα επίπεδα της DHEAS.

Προκειμένου να εξετάσουμε, την εξάρτηση των επιπέδων της DHEAS με την ηλικία, χρησιμοποιήσαμε την μέθοδο της γραμμικής παλινδρόμησης ($Y=\alpha+\beta*X$).

Η σχέση περιγράφεται από την εξίσωση:

$$Y = 417,292 - 5,548*X, \quad p < 0.001, \quad r^2 = 0,534, \quad r = -0,731 \quad \text{όπου } Y = \text{DHEAS και}$$

$X = \text{ηλικία (εικόνα 1)}$

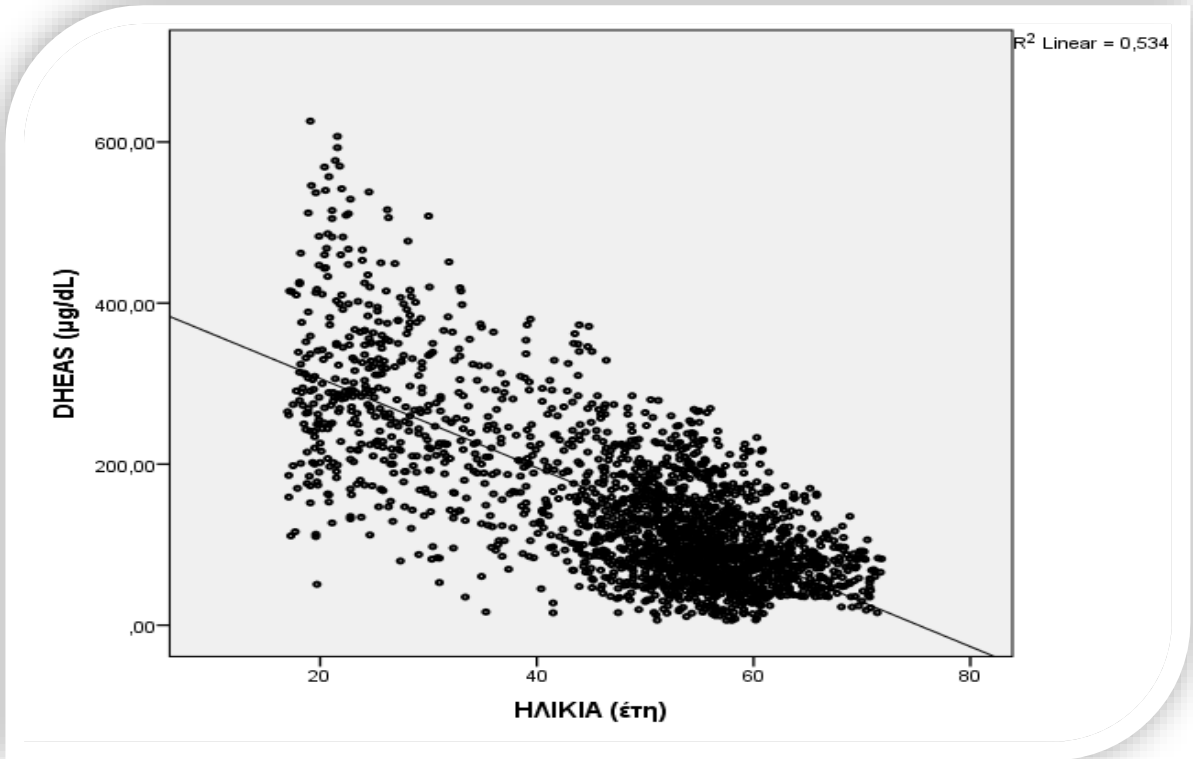
$\beta = -5,548$; $p < 0,001$; 95%CI: (-5,764 - -5,332), δηλαδή $\beta \neq 0$

$\alpha = 417,292$; $p < 0,001$; 95%CI: (406,348 - 428,235), δηλαδή $\alpha \neq 0$

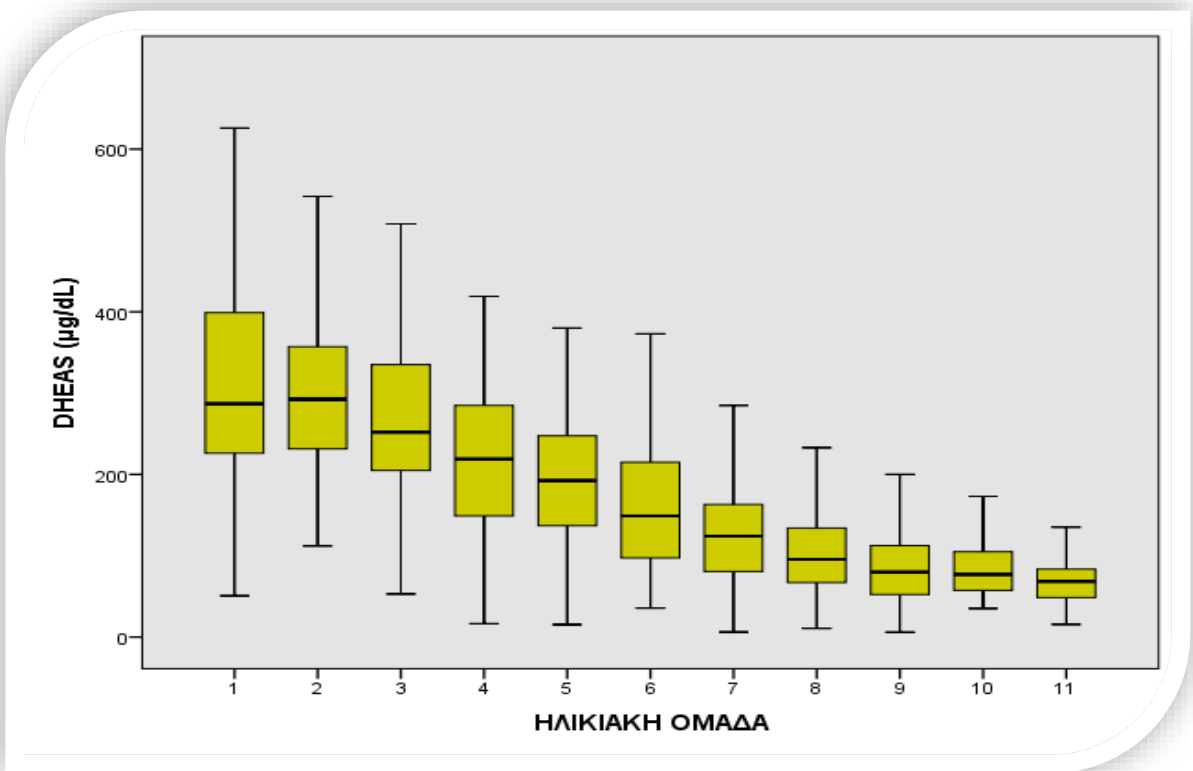
Από τη σχέση αυτή φαίνεται ότι για κάθε αύξηση της ηλικίας κατά ένα έτος, τα επίπεδα της DHEAS μειώνονται περίπου κατά 5,5 μονάδες ($\mu\text{g/dL}$).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1: Συγκεντρωτικά στατιστικά της DHEAS (μg/dL) στο σύνολο και ανά ηλικιακή ομάδα (ηλικία σε έτη)

	ΣΥΝΟΛΟ	1Η ΟΜΑΔΑ (17-21,9)	2Η ΟΜΑΔΑ (22-26,9)	3Η ΟΜΑΔΑ (27-31,9)	4Η ΟΜΑΔΑ (32-36,9)	5Η ΟΜΑΔΑ (37-41,9)	6Η ΟΜΑΔΑ (42-46,9)	7Η ΟΜΑΔΑ (47-51,9)	8Η ΟΜΑΔΑ (52-56,9)	9Η ΟΜΑΔΑ (57-61,9)	10Η ΟΜΑΔΑ (62-66,9)	11Η ΟΜΑΔΑ (67-71,9)
N	2214	133	140	99	82	80	166	326	526	403	185	74
MEAN	146	311	303	262	221	194	161	125	104	85	83	67,8
MEDIAN	116	287	293	252	219	192	149	124	95,5	80	77	68,5
STD.DEVIATION	102	122	95,5	96,3	90,1	81,5	80,1	58,1	51,9	43,4	34,5	26
MINIMUM	5,9	50,7	112	52,9	16,5	15,3	35,7	6,3	10,6	5,9	35,1	15,5
MAXIMUM	626	626	542	508	419	380	373	285	233	200	173	135
IQR	121,2	178	128	133	138	111	119	82,5	67	60,9	47,9	35,3
PERCENTILES 5%	35,9	145	147	83,7	86,6	70,2	56,7	38,3	30,3	24,1	37,1	22,3
10%	47,3	173	174	141	101	89,7	69,8	51,5	43,6	34,5	41,9	32,4
25%	73,8	223	230	202	148	137	97	80,5	67	52,1	57,1	48,4
75%	195	401	358	335	286	248	216	163	134	113	105	83,7
90%	289	497	447	392	351	304	274	202	188	146	139	97,2
95%	353	561	505	416	373	337	336	227	203	169	158	111
SKEWNESS	1,4	0,6	0,4	0,1	0,1	0,2	0,7	0,4	0,6	0,5	0,7	0,03
KURTOSIS	2,0	-0,2	-0,1	-0,3	-0,5	-0,5	-0,1	-0,3	-0,3	-0,3	-0,1	-0,3



Εικόνα 1: Στικτόγραμμα επιπέδων DHEAS – ΗΛΙΚΙΑΣ ($r = -0,731$, $p < 0,001$)



Εικόνα 2: Βοχplot της DHEAS ανά ηλικιακή ομάδα

ΠΙΝΑΚΑΣ 2: Ποσοστό μεταβολής της DHEAS μεταξύ διαδοχικών ηλικιακών ομάδων.

(Συγκρίσεις με Mann-Whitney U test)

ΗΛΙΚΙΑΚΕΣ ΟΜΑΔΕΣ	ΠΟΣΟΣΤΟ	Z	P
Από την 1 ^η στη 2 ^η	2%	-0,140	P=0,888
Από τη 2 ^η στην 3 ^η	-14%	-2,997	P=0,003
Από την 3 ^η στην 4 ^η	-13%	-2,846	P=0,004
Από την 4 ^η στην 5 ^η	-12%	-1,915	P=0,056
Από την 5 ^η στην 6 ^η	-23%	-3,176	P=0,001
Από την 6 ^η στην 7 ^η	-17%	-3,600	P<0,001
Από την 7 ^η στην 8 ^η	-23%	-4,517	P<0,001
Από την 8 ^η στην 9 ^η	-16%	-4,364	P<0,001
Από την 9 ^η στη 10 ^η	-41%	-0,516	P=0,606
Από τη 10 ^η στην 11 ^η	-11%	-2,751	P=0,006

1β. SHBG

Στον Πίνακα 3 και στις εικόνες 3,4 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της SHBG σε nmol/L, σε σχέση με την ηλικία των γυναικών. Γενικά, παρατηρείται αύξηση των επιπέδων της ορμόνης με την ηλικία.

Στον Πίνακα 4 παρουσιάζεται το ποσοστό μεταβολής της διάμεσης τιμής της SHBG μεταξύ των διαδοχικών ηλικιακών ομάδων. Με εξαίρεση τη μικρή μείωση που παρατηρείται μεταξύ 6^{ης} και 7^{ης} και 10^{ης} και 11^{ης} ηλικιακής ομάδας η οποία δεν είναι στατιστικά σημαντική, τα επίπεδα της ορμόνης παρουσιάζουν αυξητική τάση. Σε κάθε περίπτωση, οι μεταβολές της SHBG μεταξύ των ηλικιακών ομάδων είναι μη στατιστικά σημαντικές εκτός μεταξύ των ηλικιακών ομάδων 1-2 και 9-10.

Η SHBG συσχετίζεται ασθενέστατα με την ηλικία ($r = 0,180$) καθώς εξηγεί μόλις το 3,2% της μεταβλητότητας της SHBG. Έτσι, τα επίπεδα της SHBG δε φαίνεται να επηρεάζονται πρωτίστως από την ηλικία.

Για να ελέγξουμε τον τρόπο εξάρτησης των επιπέδων της SHBG με την ηλικία, χρησιμοποιήσαμε την μέθοδο της γραμμικής παλινδρόμησης ($Y = \alpha + \beta * X$).

Η σχέση περιγράφεται από την εξίσωση:

$$Y = 44,662 + 0,415 * X \quad p < 0.001, r^2 = 0,032, r = 0,180 \text{ όπου } Y = \text{SHBG} \text{ και}$$

$X = \text{ηλικία (εικόνα 3)}$

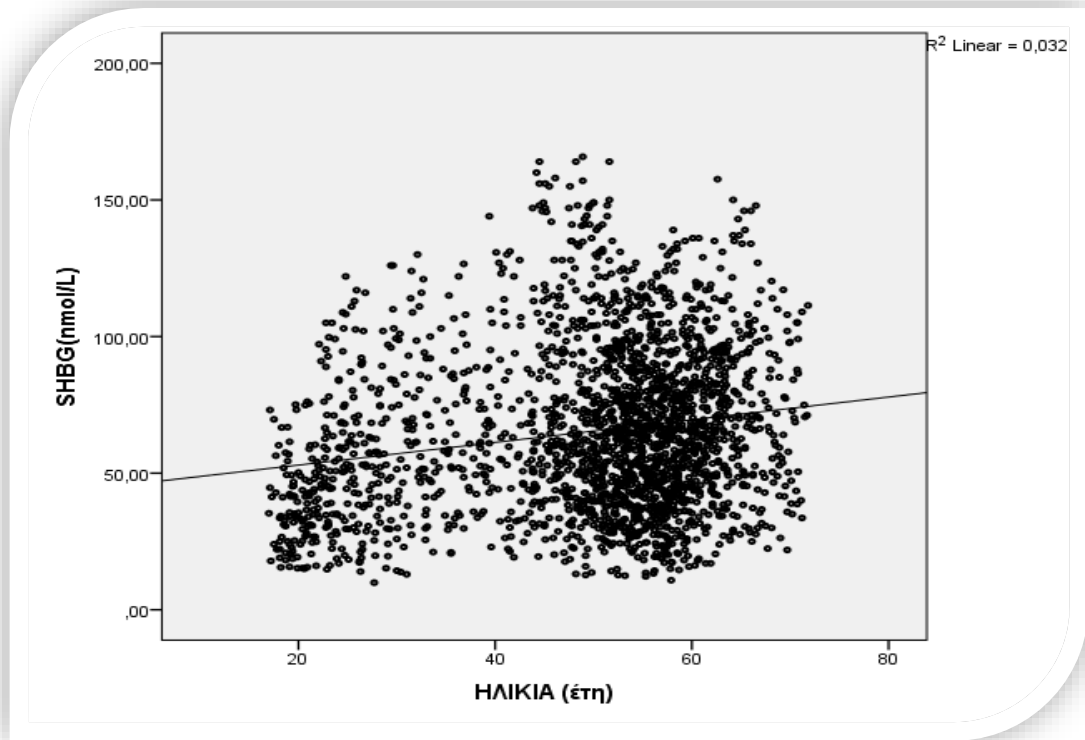
$$\beta = 0,415; p < 0,001; 95\%CI: (0,322 - 0,508), \text{ δηλαδή } \beta \neq 0$$

$$\alpha = 44,662; p < 0,001; 95\%CI: (39,902 - 49,422), \text{ δηλαδή } \alpha \neq 0$$

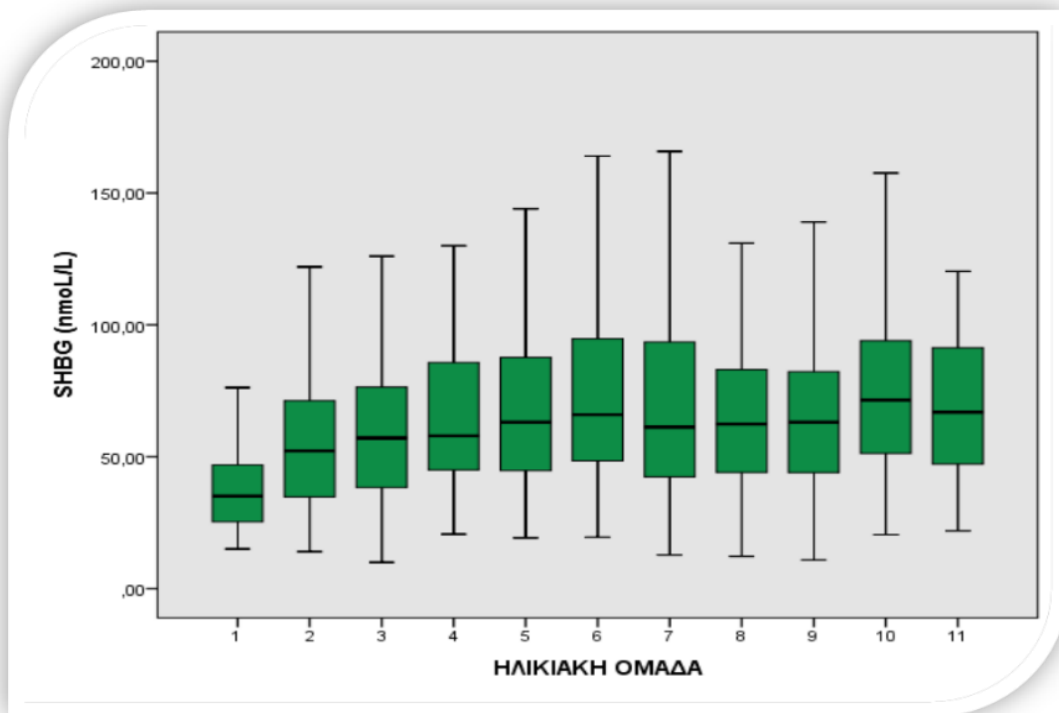
Από τη σχέση αυτή φαίνεται ότι για κάθε αύξηση της ηλικίας κατά ένα έτος, τα επίπεδα της SHBG αυξάνονται περίπου κατά 0,4 μονάδες (nmol/L).

ΠΙΝΑΚΑΣ 3: Στατιστικά στοιχεία της SHBG (nmol/L) στο σύνολο και ανά ηλικιακή ομάδα (ηλικία σε έτη)

	ΣΥΝΟΛΟ	1Η ΟΜΑΔΑ (17-21,9)	2Η ΟΜΑΔΑ (22-26,9)	3Η ΟΜΑΔΑ (27-31,9)	4Η ΟΜΑΔΑ (32-36,9)	5Η ΟΜΑΔΑ (37-41,9)	6Η ΟΜΑΔΑ (42-46,9)	7Η ΟΜΑΔΑ (47-51,9)	8Η ΟΜΑΔΑ (52-56,9)	9Η ΟΜΑΔΑ (57-61,9)	10Η ΟΜΑΔΑ (62-66,9)	11Η ΟΜΑΔΑ (67-71,9)
N	2293	114	139	95	79	80	162	336	556	442	213	77
MEAN	65,3	38,2	56,4	58,8	64,8	68,5	73,9	70,5	64,1	65,1	74,6	68,8
MEDIAN	61,2	35,0	52,2	57,1	57,9	63,1	66	61,3	62,4	63,1	71,5	66,9
STD.DEVIATION	30	15,6	26,8	28,0	28,2	30,6	34,8	35,9	26,4	27,7	29,4	26,9
MINIMUM	9,9	15	14	9,9	20,6	19,2	19,5	12,7	12,2	10,8	20,4	21,9
MAXIMUM	166	76,2	122	126	130	144	164	166	131	139	158	120
PERCENTILES 5%	23,8	15,7	18,4	15,0	25,6	23,2	30,3	24,8	26,4	22,7	29,1	29,6
IQR	41,8	21,8	36,6	39,7	42,5	43	46,6	51,3	39,2	38,2	43	45,4
10%	30	19,2	22,4	24,9	30,5	32,5	33,5	30,9	31,1	30,1	36,9	34,7
25%	42,6	25,3	34,7	38,0	43,4	44,7	48,3	42,3	44,0	44,0	51,0	46,9
75%	84,4	47,1	71,3	77,7	85,9	87,7	94,9	93,6	83,2	82,2	94,0	92,3
90%	108	60,3	99,1	100	107	121	125	130	101	104	113	108
95%	121	73,1	108	111	121	130	148	141	113	117	135	143
SKEWNESS	0,6	0,7	0,5	0,5	0,5	0,6	0,8	0,7	0,3	0,4	0,5	0,2
KURTOSIS	-0,01	-0,1	-0,5	-0,4	-0,6	-0,4	-0,1	-0,3	-0,7	-0,3	-0,1	-1,1



Εικόνα 3: Στικτόγραμμα επιπέδων SHBG – ΗΛΙΚΙΑΣ ($r=0,180$ $\rho<0,001$)



Εικόνα 4: Βoxplot της SHBG ανά ηλικιακή ομάδα.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4: Ποσοστό μεταβολής της SHBG μεταξύ διαδοχικών ηλικιακών ομάδων.

(Συγκρίσεις με Mann-Whitney U test)

ΗΛΙΚΙΑΚΕΣ ΟΜΑΔΕΣ	ΠΟΣΟΣΤΟ	Z	P
Από την 1 ^η στη 2 ^η	49%	-5,567	P<0,001
Από τη 2 ^η στην 3 ^η	9%	-0,689	P=0,491
Από την 3 ^η στην 4 ^η	1%	-1,307	P=0,191
Από την 4 ^η στην 5 ^η	9%	-0,803	P=0,422
Από την 5 ^η στην 6 ^η	4%	-0,838	P=0,402
Από την 6 ^η στην 7 ^η	-7%	-1,246	P=0,213
Από την 7 ^η στην 8 ^η	2%	-1,420	P=0,156
Από την 8 ^η στην 9 ^η	1%	-0,419	P=0,675
Από την 9 ^η στην 10 ^η	13%	-3,852	P<0,001
Από την 10 ^η στην 11 ^η	-6%	-1,234	P=0,217

1γ. Δ4 ΑΝΔΡΟΣΤΕΝΔΙΟΝΗ

Στον Πίνακα 5 και στις εικόνες 5,6 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της Δ4 ανδροστενδιόνης σε ng/dL, σε σχέση με την ηλικία των γυναικών. Παρατηρείται συνεχόμενη μείωση των επιπέδων της ορμόνης με την ηλικία.

Στον Πίνακα 6 παρουσιάζεται το ποσοστό μεταβολής της διάμεσης τιμής της Δ4 ανδροστενδιόνης, μεταξύ των διαδοχικών ηλικιακών ομάδων. Τα επίπεδα της ορμόνης μειώνονται συνεχώς με τη μεγαλύτερη πτώση να παρατηρείται κατά τη μετάβαση από την 5^η στην 6^η ηλικιακή ομάδα (από τα 37 έως και τα 46,9 έτη) η οποία μείωση είναι και στατιστικά σημαντική. Με εξαίρεση την αύξηση που παρατηρείται μεταξύ 1^{ης} και 2^{ης} ηλικιακής ομάδας η οποία δεν είναι στατιστικά σημαντική, γενικά παρατηρείται μείωση των επιπέδων της ορμόνης, η οποία είναι

στατιστικά σημαντική. Μη στατιστικά σημαντική μείωση έχουμε μεταξύ της 3^{ης} και 4^{ης} ηλικιακής ομάδας και μεταξύ 4^{ης} και 5^{ης}.

Η Δ4 ανδροστενδιόνη συσχετίζεται ισχυρά αρνητικά με την ηλικία ($r = - 0,693$) η οποία φαίνεται να εξηγεί το 48% της μεταβλητότητας της Δ4 ανδροστενδιόνης. Δηλαδή η ηλικία της γυναίκας είναι ο κυριότερος παράγων που επηρεάζει τα επίπεδα της Δ4 ανδροστενδιόνης.

Η εξάρτηση των επιπέδων της Δ4 ανδροστενδιόνης με την ηλικία, μέσω της μεθόδου της γραμμικής παλινδρόμησης ($Y = \alpha + \beta * X$) περιγράφεται από την εξίσωση:

$$Y = 426,224 - 5,467 * X \quad p < 0.001, \quad r^2 = 0,481, \quad r = - 0,693,$$

όπου $Y = \Delta 4$ ανδροστενδιόνη και $X =$ ηλικία (εικόνα 5)

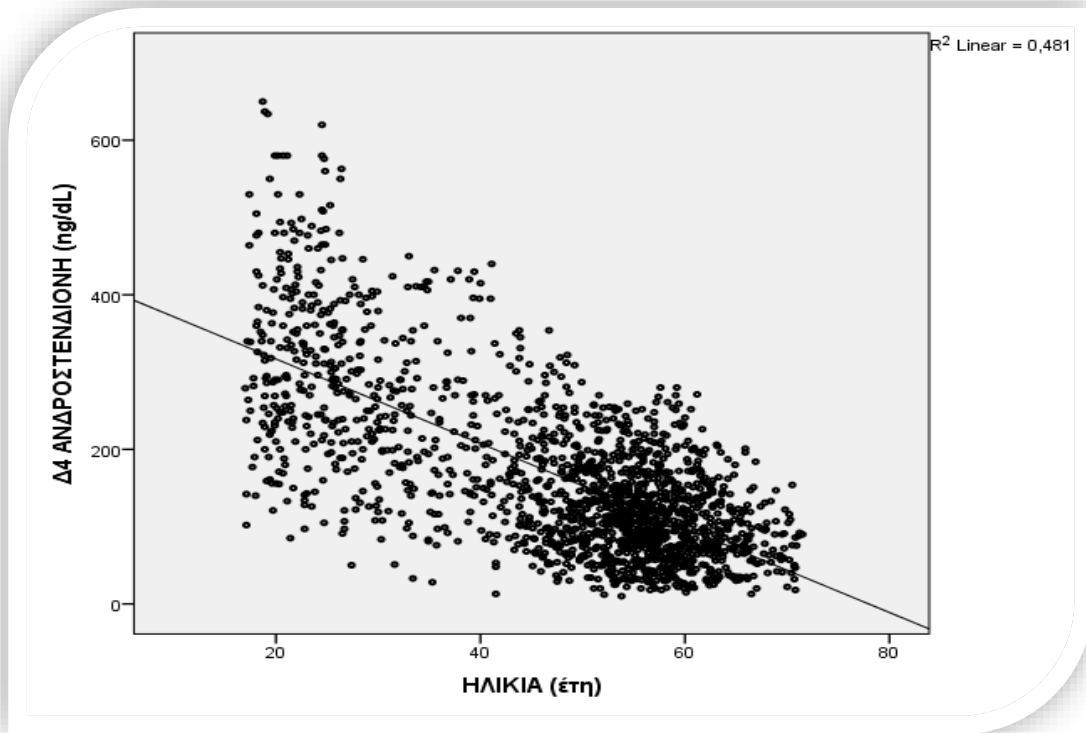
$\beta = -5,467$; $p < 0,001$; 95%CI: (-5,733 - -5,201), δηλαδή $\beta \neq 0$

$\alpha = 426,224$; $p < 0,001$; 95%CI: (412,987 - 439,462), δηλαδή $\alpha \neq 0$

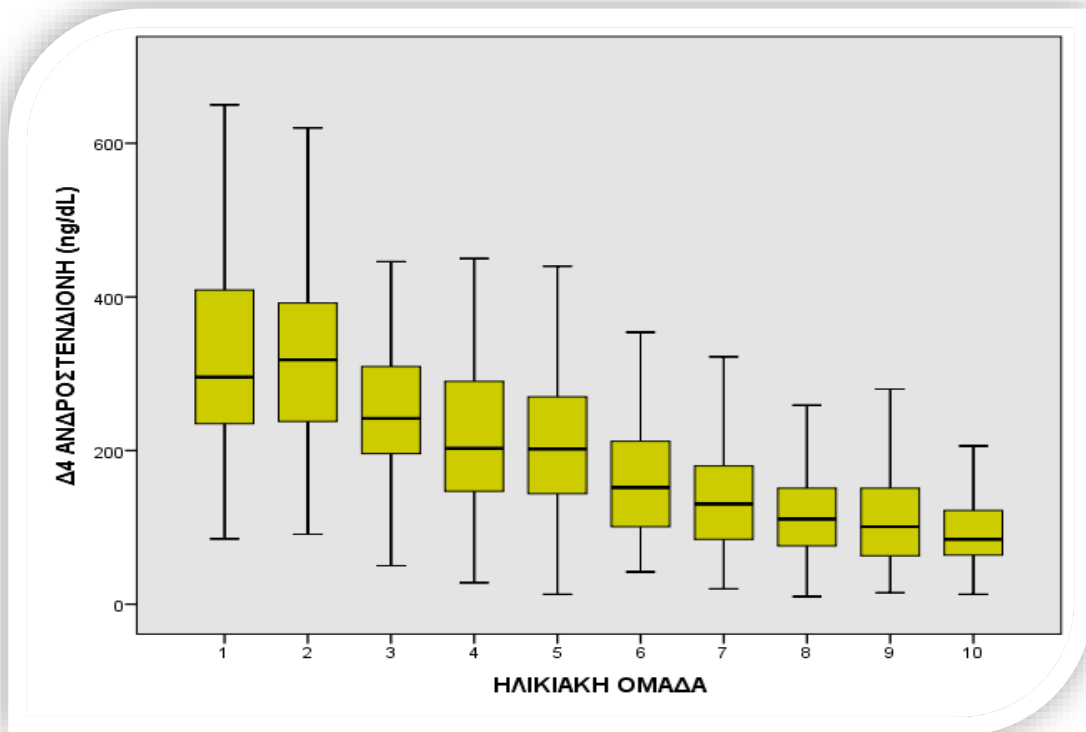
Από τη σχέση αυτή φαίνεται ότι για κάθε αύξηση της ηλικίας κατά ένα έτος, τα επίπεδα της Δ4 ανδροστενδιόνης μειώνονται περίπου κατά 5,5 μονάδες (ng/dL).

ΠΙΝΑΚΑΣ 5: Στατιστικά στοιχεία της Δ4ανδροστενδιόνης (ng/dL) στο σύνολο και ανά ηλικιακή ομάδα (ηλικία σε έτη)

	ΣΥΝΟΛΟ	1Η ΟΜΑΔΑ (17-21,9)	2Η ΟΜΑΔΑ (22-26,9)	3Η ΟΜΑΔΑ (27-31,9)	4Η ΟΜΑΔΑ (32-36,9)	5Η ΟΜΑΔΑ (37-41,9)	6Η ΟΜΑΔΑ (42-46,9)	7Η ΟΜΑΔΑ (47-51,9)	8Η ΟΜΑΔΑ (52-56,9)	9Η ΟΜΑΔΑ (57-61,9)	10Η ΟΜΑΔΑ (62-66,9)	11Η ΟΜΑΔΑ (67-71,9)
N	1759	126	134	87	77	69	133	232	378	319	154	50
MEAN	165	324	323	250	226	219	163	139	117	112	92,5	77.7
MEDIAN	136	296	318	242	203	202	152	131	111	101	84,5	75.7
STD.DEVIATION	11	126	178	93,5	105,4	108	76,9	67,5	56,6	61,4	44,9	32.8
MINIMUM	10	85	91	50	28	13	42	20	10	15	13	18
MAXIMUM	650	650	620	446	450	440	354	322	259	280	206	154
PERCENTILES 5%	37	145	124,8	108	80,5	66,5	60,7	46,6	32	30	30	21,1
IQR	135	175	154	121	145	128	113	95,7	75,2	88	58	44,3
10%	53	167	167	125	96	89	70,8	60,3	44	41	35	40
25%	84	235	238	195	146	143	101	84,3	75,8	63	64	53,5
75%	219	410	392	316	291	271	214	180	151	151	122	97,8
90%	325	493	484	398	410	396	280	239	199	202	155	126
95%	400	580	535	408	417	425	312	257	226	232	185	139
SKEWNESS	1,3	0,5	0,2	0,1	0,3	0,5	0,6	0,5	0,5	0,7	0,6	0.3
KURTOSIS	1,7	-0,3	-0,4	-0,6	-0,7	-0,5	-0,3	-0,3	-0,3	-0.2	-0,2	-0.4



Εικόνα 5: Στικτόγραμμα επιπέδων Δ₄ανδροστενδιόνης – ΗΛΙΚΙΑΣ ($r=-0,693$ $p<0,001$)



Εικόνα 6: Boxplot της Δ₄ανδροστενδιόνης ανά ηλικιακή ομάδα.

ΠΙΝΑΚΑΣ 6: Ποσοστό μεταβολής της Δ₄ μεταξύ διαδοχικών ηλικιακών ομάδων.

(Συγκρίσεις με Mann-Whitney U test)

ΗΛΙΚΙΑΚΕΣ ΟΜΑΔΕΣ	ΠΟΣΟΣΤΟ	Z	P
Από την 1 ^η στη 2 ^η	8%	-0,690	P=0,490
Από τη 2 ^η στην 3 ^η	-24%	-3,202	P=0,001
Από την 3 ^η στην 4 ^η	-16%	-1,624	P=0,104
Από την 4 ^η στην 5 ^η	-0,5%	-0,566	P=0,571
Από την 5 ^η στην 6 ^η	-25%	-3,336	P=0,001
Από την 6 ^η στην 7 ^η	-14%	-2,754	P=0,006
Από την 7 ^η στην 8 ^η	-15%	-3,126	P=0,002
Από την 8 ^η στην 9 ^η	-9%	-2,075	P=0,038
Από την 9 ^η στην 10 ^η	-16%	-2,616	P=0,009
Από την 10 ^η στην 11 ^η	-10%	-1,970	P=0,049

1δ. TESTO

Στον Πίνακα 7. Και στις εικόνες 7,8 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της TESTO σε σχέση με την ηλικία των γυναικών. Παρατηρείται μείωση των επιπέδων της ορμόνης με την ηλικία.

Στον Πίνακα 8 παρουσιάζεται το ποσοστό μεταβολής της διάμεσης τιμής της TESTO μεταξύ των διαδοχικών ηλικιακών ομάδων. Γενικά, παρατηρείται μείωση των επιπέδων σε σχέση με την ηλικία, η οποία όμως δεν είναι πάντα στατιστικά σημαντική. Σημειώνεται η αύξηση της διαμέσου μεταξύ 8^{ης} και 9^{ης} ομάδας, η οποία δεν είναι στατιστικά σημαντική.

Η TESTO συσχετίζεται ισχυρά αντιστρόφως ανάλογα με την ηλικία ($r = - 0,484$) η οποία φαίνεται να εξηγεί το 24% της μεταβλητότητας της TESTO.

Η σχέση εξάρτησης των επιπέδων της TESTO με την ηλικία, μέσω της μεθόδου της γραμμικής παλινδρόμησης ($Y=\alpha+\beta*X$) είναι η εξής:

$Y = 0,933 - 0,009*X$ $p < 0.001$, $r^2= 0,235$, $r = - 0,484$, όπου $Y = TESTO$ και $X =$ ηλικία (εικόνα 7)

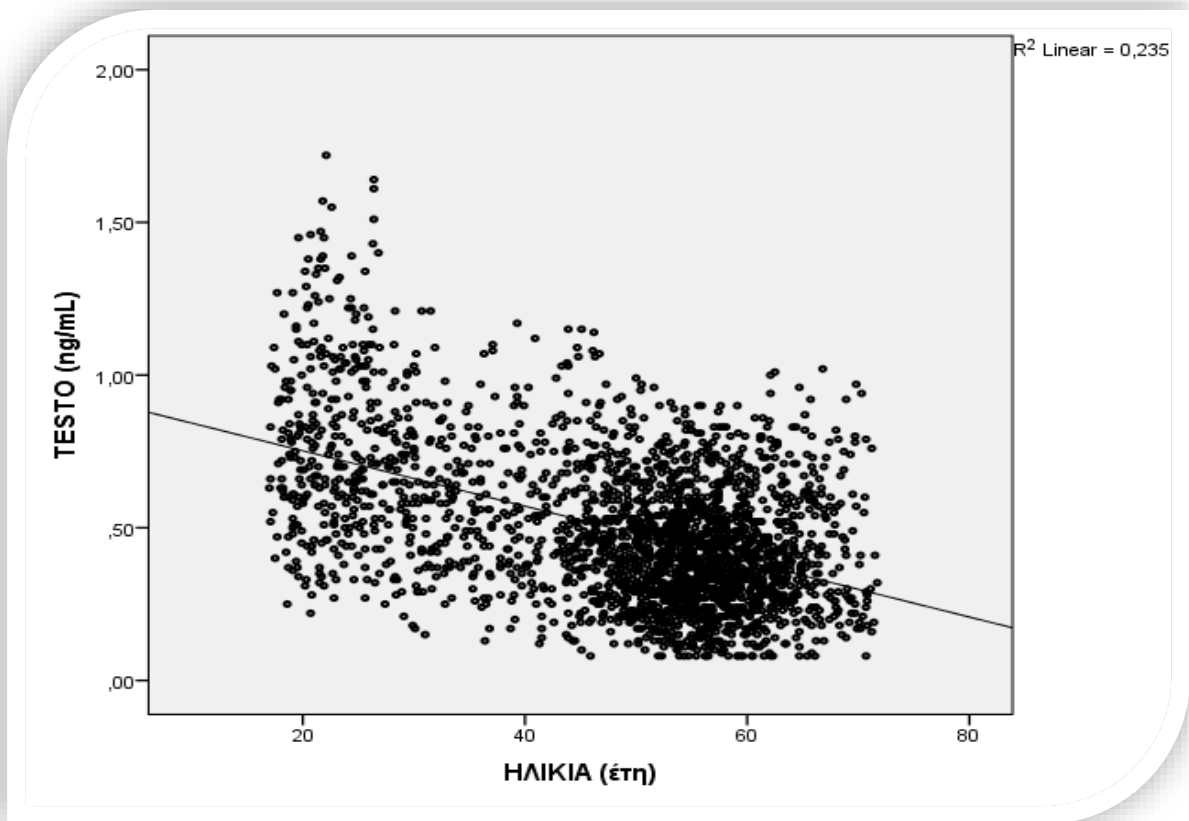
$\beta = -0,009$; $p < 0,001$; 95%CI: (-0,010 - -0,008), δηλαδή $\beta \neq 0$

$\alpha = 0,933$; $p < 0,001$; 95%CI: (0,901 - 0,966), δηλαδή $\alpha \neq 0$

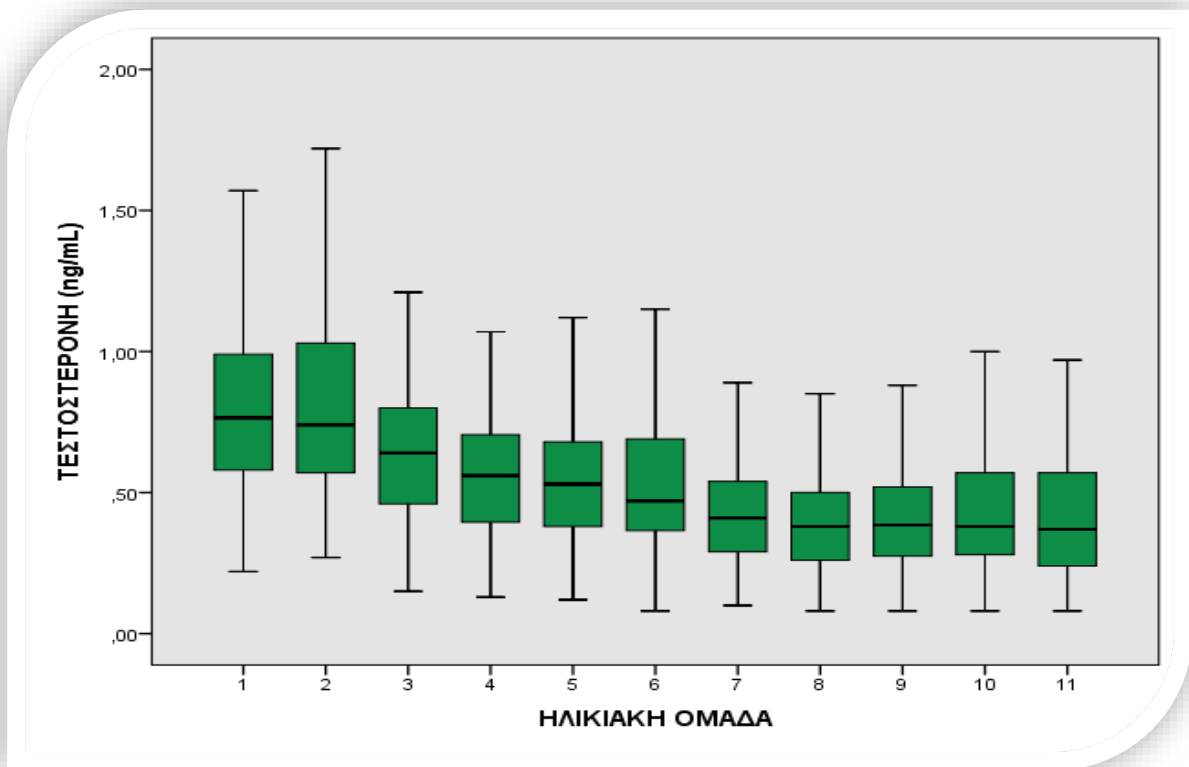
Από τη σχέση αυτή φαίνεται ότι για κάθε αύξηση της ηλικίας κατά ένα έτος, τα επίπεδα της TESTO μειώνονται περίπου κατά 0,009 μονάδες (ng/mL).

ΠΙΝΑΚΑΣ 7: Στατιστικά στοιχεία της TESTO (ng/mL) στο σύνολο και ανά ηλικιακή ομάδα (ηλικία ανά έτη)

	ΣΥΝΟΛΟ	1Η ΟΜΑΔΑ (17-21,9)	2Η ΟΜΑΔΑ (22-26,9)	3Η ΟΜΑΔΑ (27-31,9)	4Η ΟΜΑΔΑ (32-36,9)	5Η ΟΜΑΔΑ (37-41,9)	6Η ΟΜΑΔΑ (42-46,9)	7Η ΟΜΑΔΑ (47-51,9)	8Η ΟΜΑΔΑ (52-56,9)	9Η ΟΜΑΔΑ (57-61,9)	10Η ΟΜΑΔΑ (62-66,9)	11Η ΟΜΑΔΑ (67-71,9)
N	2438	148	157	118	99	94	179	344	561	438	223	77
MEAN	0,5	0,8	0,8	0,6	0,6	0,6	0,5	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
MEDIAN	0,5	0,8	0,7	0,6	0,6	0,5	0,8	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
STD.DEVIATION	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
SKEWNESS	1,0	0,4	0,6	0,2	0,2	0,5	0,7	0,6	0,5	0,5	0,7	0,7
KURTOSIS	1,4	-0,5	-0,1	-0,4	-0,6	-0,2	-0,1	-0,1	-0,2	-0,2	0,1	-0,7
MINIMUM	0,1	0,2	0,3	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
MAXIMUM	1,2	1,6	1,7	1,2	1,1	1,2	1,2	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
IQR	0,3	0,4	0,5	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2	0,3	0,3
PERCENTILES 5%	0,2	0,3	0,4	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,2
10%	0,2	0,4	0,4	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
25%	0,3	0,6	0,6	0,5	0,4	0,4	0,4	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
75%	0,6	1,0	1,0	0,8	0,7	0,7	0,7	0,6	0,5	0,5	0,6	0,6
90%	0,8	1,3	1,2	1,0	0,8	0,9	0,9	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8
95%	1,0	1,4	1,4	1,1	0,9	1,0	1,0	0,8	0,8	0,7	0,8	0,8



Εικόνα 7: Στικτόγραμμα επιπέδων τεστοστερόνης – ΗΛΙΚΙΑΣ ($r=-0,484$ $\rho<0,001$)



Εικόνα 8: Βοχplot της τεστοστερόνης ανά ηλικιακή ομάδα.

ΠΙΝΑΚΑΣ 8: Ποσοστό μεταβολής της TESTO μεταξύ διαδοχικών ηλικιακών ομάδων.

(Συγκρίσεις με Mann-Whitney U test)

ΗΛΙΚΙΑΚΕΣ ΟΜΑΔΕΣ	ΠΟΣΟΣΤΟ	Z	P
Από την 1 ^η στη 2 ^η	-4%	-0,233	P=0,816
Από τη 2 ^η στην 3 ^η	-14%	-4,064	P<0,001
Από την 3 ^η στην 4 ^η	-13%	-5,034	P<0,001
Από την 4 ^η στην 5 ^η	-5%	-0,668	P=0,504
Από την 5 ^η στην 6 ^η	-11%	-1,004	P=0,316
Από την 6 ^η στην 7 ^η	-11%	-3,844	P<0,001
Από την 7 ^η στην 8 ^η	-10%	-2,834	P=0,005
Από την 8 ^η στην 9 ^η	3%	-0,691	P=0,490
Από την 9 ^η στην 10 ^η	-3%	-1,066	P=0,287
Από την 10 ^η στην 11 ^η	-3%	-0,760	P=0,447

1ε. FAI

Στον Πίνακα 9. Και στις εικόνες 9,10 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα του FAI σε σχέση με την ηλικία των γυναικών. Παρατηρείται μείωση των επιπέδων του FAI με την ηλικία.

Στον Πίνακα 10 παρουσιάζεται το ποσοστό μεταβολής της διάμεσης τιμής του FAI μεταξύ των διαδοχικών ηλικιακών ομάδων. Τα επίπεδα του FAI κυρίως μειώνονται με τα αποτελέσματα να είναι συνήθως στατιστικά σημαντικά. Μεταξύ 10^{ης} και 11^{ης} ομάδας δεν έχουμε αποτέλεσμα.

Ο FAI συσχετίζεται αρνητικά με την ηλικία ($r = - 0,517$) η οποία φαίνεται να εξηγεί το 26% της μεταβλητότητας του FAI. Δηλαδή η ηλικία της γυναίκας είναι ένας παράγοντας που επηρεάζει τα επίπεδα του FAI.

Προκειμένου να εξετάσουμε, την εξάρτηση των επιπέδων του FAI με την ηλικία, χρησιμοποιήσαμε την μέθοδο της γραμμικής παλινδρόμησης ($Y=\alpha+\beta*X$). Η σχέση περιγράφεται από την εξίσωση:

$Y = 6,750 - 0,080*X$ $p < 0.001$, $r^2 = 0,267$, $r = - 0,517$, όπου $Y = \text{FAI}$ και

$X = \text{ηλικία (εικόνα 9)}$

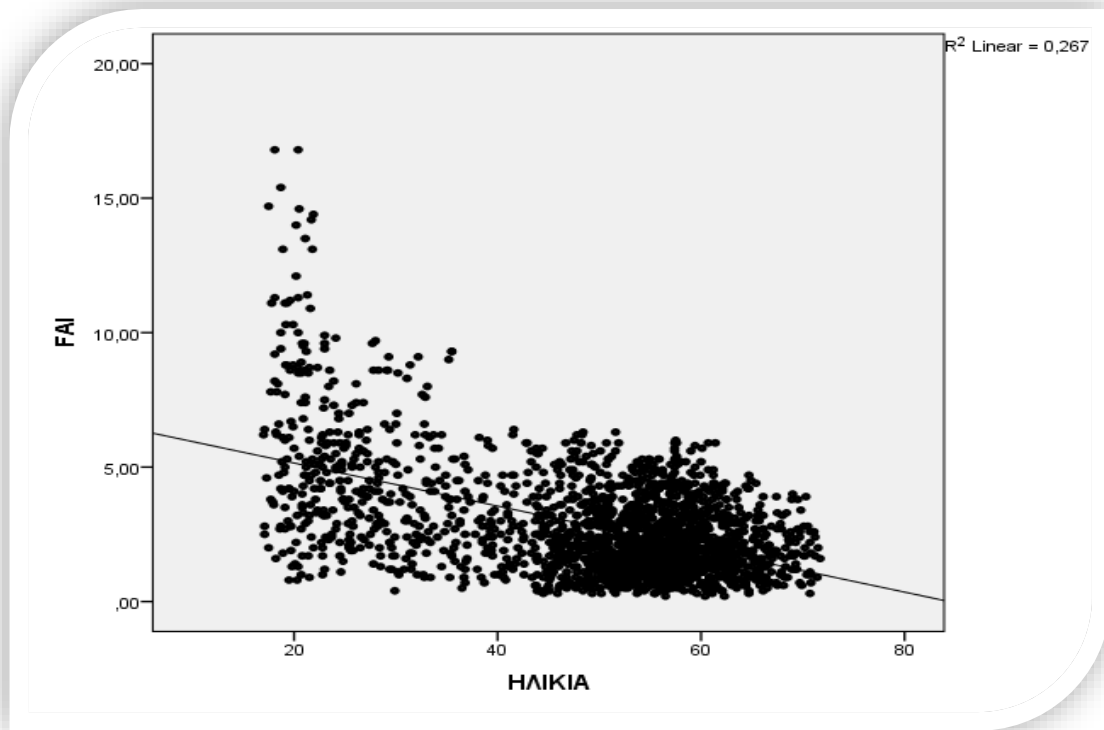
$\beta = -0,080$; $p < 0,001$; 95%CI: (-0,086 - -0,074), δηλαδή $\beta \neq 0$

$\alpha = 6,750$; $p < 0,001$; 95%CI: (6,640 - 7,040), δηλαδή $\alpha \neq 0$

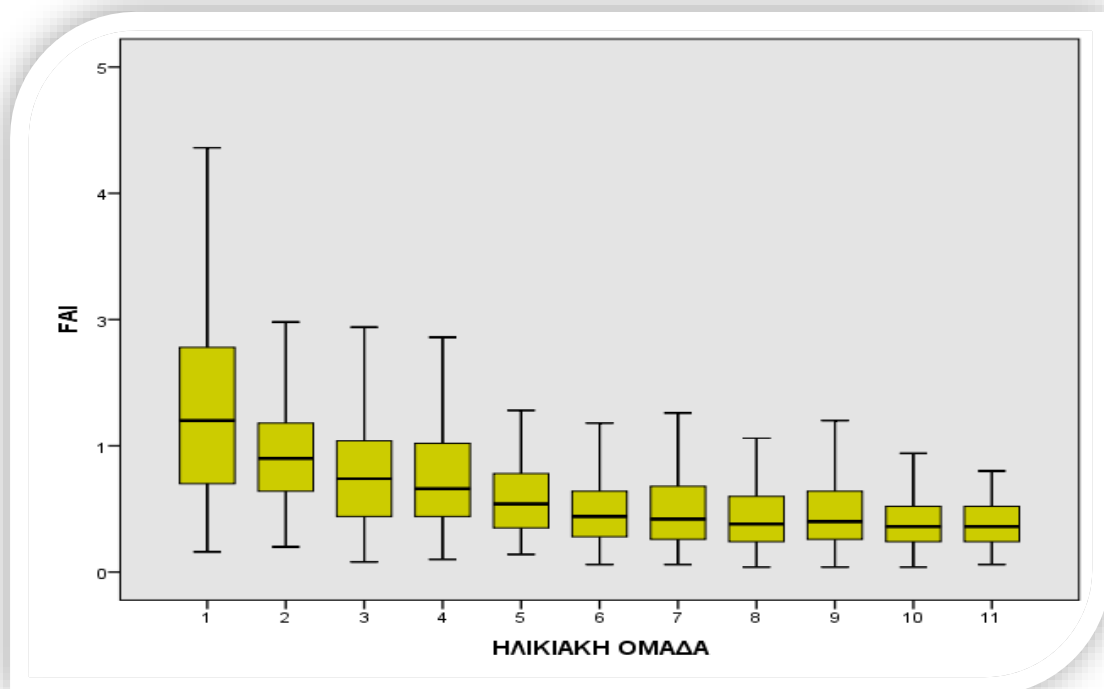
Από τη σχέση αυτή φαίνεται ότι για κάθε αύξηση της ηλικίας κατά ένα έτος, τα επίπεδα του FAI μειώνονται κατά 0,08 μονάδες.

ΠΙΝΑΚΑΣ 9: Στατιστικά στοιχεία του FAI στο σύνολο και ανά ηλικιακή ομάδα (ηλικία ανά έτη)

	ΣΥΝΟΛΟ	1Η ΟΜΑΔΑ (17-21,9)	2Η ΟΜΑΔΑ (22-26,9)	3Η ΟΜΑΔΑ (27-31,9)	4Η ΟΜΑΔΑ (32-36,9)	5Η ΟΜΑΔΑ (37-41,9)	6Η ΟΜΑΔΑ (42-46,9)	7Η ΟΜΑΔΑ (47-51,9)	8Η ΟΜΑΔΑ (52-56,9)	9Η ΟΜΑΔΑ (57-61,9)	10Η ΟΜΑΔΑ (62-66,9)	11Η ΟΜΑΔΑ (67-71,9)
N	2171	122	177	85	78	71	144	305	503	418	202	66
MEAN	2,8	6,5	4,6	4,1	3,7	2,9	2,5	2,4	2,2	2,3	2,0	2,0
MEDIAN	2,3	6,0	4,5	3,7	3,3	2,7	2,2	2,1	1,9	2,0	1,8	1,8
STD.DEVIATION	1,8	3,9	2,0	2,3	2,2	1,5	1,5	1,5	1,2	1,3	1,0	0,9
MINIMUM	0,2	0,8	1,0	0,4	0,5	0,7	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2	0,3
MAXIMUM	8,4	16,8	9,9	9,7	9,3	6,4	5,9	6,3	5,3	6,0	4,7	4,0
IQR	2,4	5,5	2,8	3,0	3,0	2,2	1,8	2,1	1,8	1,9	1,4	1,4
PERCENTILES 5%	0,6	1,3	1,7	1,2	0,9	0,9	0,5	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
10%	0,9	1,9	2,0	1,4	1,0	1,1	0,7	0,8	0,8	0,9	0,7	0,7
25%	1,4	3,5	3,1	2,2	2,2	1,7	1,4	1,3	1,2	1,3	1,2	1,2
75%	3,8	9,0	5,9	5,2	5,2	3,9	3,2	3,4	3,0	3,2	2,6	2,6
90%	5,5	11,9	7,4	8,5	6,7	4,9	4,9	4,7	4,1	4,3	3,4	3,3
95%	6,5	14,4	8,6	8,7	9,0	6,0	5,5	5,4	4,7	4,9	4,1	3,9
SKEWNESS	1,0	0,7	0,5	0,8	0,8	0,6	0,9	0,7	0,7	0,8	0,7	0,4
KURTOSIS	0,3	-0,3	-0,2	-0,1	0,1	-0,4	-0,3	-0,3	-0,3	-0,1	-0,1	-0,6



Εικόνα 9: Στικτόγραμμα επιπέδων FAI – ΗΛΙΚΙΑΣ ($r = -0,261$ $p < 0,001$)



Εικόνα 10: Βοχplot του FAI ανά ηλικιακή ομάδα.

ΠΙΝΑΚΑΣ 10: Ποσοστό μεταβολής του FAI μεταξύ διαδοχικών ηλικιακών ομάδων.
(Συγκρίσεις με Mann-Whitney U test)

ΗΛΙΚΙΑΚΕΣ ΟΜΑΔΕΣ	ΠΟΣΟΣΤΟ	Z	P
Από την 1 ^η στη 2 ^η	-25%	-3,541	P<0,001
Από τη 2 ^η στην 3 ^η	-22%	-2,179	P=0,029
Από την 3 ^η στην 4 ^η	-11%	-0,877	P=0,380
Από την 4 ^η στην 5 ^η	-18%	-2,131	P=0,033
Από την 5 ^η στην 6 ^η	-19%	-2,127	P=0,033
Από την 6 ^η στην 7 ^η	-5%	-0,204	P=0,838
Από την 7 ^η στην 8 ^η	-10%	-1,742	P=0,081
Από την 8 ^η στην 9 ^η	5%	-1,279	P=0,201
Από την 9 ^η στην 10 ^η	-10%	-2,988	P=0,003
Από την 10 ^η στην 11 ^η	-	-0,666	P=0,506

2.ΤΙΜΕΣ ΑΝΑΦΟΡΑΣ ΟΡΜΟΝΩΝ ΑΝΑ ΗΛΙΚΙΑΚΗ ΟΜΑΔΑ

Ο προσδιορισμός των τιμών αναφοράς (reference intervals) για κάθε ορμόνη στηρίζεται σε δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας. Σύμφωνα με αυτά, ο πληθυσμός αναφοράς, ο οποίος και χρησιμοποιείται στις μετρήσεις, αντιπροσωπεύει το 90% του συνολικού δείγματος υγείων ανθρώπων. Θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί το 95% ή ακόμα και το 99%. Ωστόσο, το 90% αποτελεί το διεθνώς αποδεκτό ποσοστό καθώς στο ποσοστό αυτό συμπεριλαμβάνεται το μεγαλύτερο μέρος του πληθυσμού και δίνεται η γενική εικόνα του. Τα 5% και 95%, δηλαδή το κατώτερο και ανώτερο εκατοστημόριο αντίστοιχα, καθορίζουν τα όρια του διαστήματος αναφοράς τόσο σε κανονική όσο και σε μη κανονική κατανομή. Δεδομένου μάλιστα του ότι τα περισσότερα βιοχημικά δεδομένα δεν είναι κανονικά κατανεμημένα, αυτή αποτελεί τη βέλτιστη τεχνική για τον προσδιορισμό των διαστημάτων αναφοράς.

A) DHEAS

Στον πίνακα 11 παρουσιάζονται οι τιμές αναφοράς για τη DHEAS. Θεωρήθηκε σημαντικό να αναφέρονται οι τιμές αναφοράς της ορμόνης ανά ηλικιακή ομάδα (ανά πενταετία) καθώς σε κάθε αλλαγή αυτής σημειώνεται σημαντική αλλαγή στη διάμεση τιμή.

B) SHBG

Στον πίνακα 12 παρουσιάζονται οι τιμές αναφοράς για τη SHBG. Δεδομένου ότι δεν παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ διαδοχικών ομάδων από τη 2η έως και την 9η ηλικιακή ομάδα με βάση τον πίνακα 4, οι τιμές αναφοράς δε δίνονται ανά ηλικιακή ομάδα. Οι τιμές αναφοράς δίνονται για την 1η ηλικιακή ομάδα, για τη 2η έως και την 9η ηλικιακή ομάδα μαζί και για τη 10η και 11η μαζί.

Γ) Δ4

Στον πίνακα 13 παρουσιάζονται οι τιμές αναφοράς για τη Δ4. Ακολουθώντας τη λογική των τιμών αναφοράς της SHBG, για τη Δ4 οι τιμές αναφοράς δίνονται για την 1η και τη 2η ηλικιακή ομάδα, για την 3^η, 4^η και 5^η, για την 6^η και 7^η, για την 8^η και 9^η και τέλος για τη 10^η και 11^η.

Δ) TESTO

Στον πίνακα 14 παρουσιάζονται οι τιμές αναφοράς για την TESTO. Εδώ, οι τιμές αναφοράς δίνονται για την 1η και τη 2η ηλικιακή ομάδα, για την 3^η και 4^η, για την 5^η και 6^η, για την 7^η και 8^η και τέλος για την 9^η, 10^η και 11^η.

Ε) FAI

Στον πίνακα 15 παρουσιάζονται οι τιμές αναφοράς για τον FAI. Οι τιμές αναφοράς δίνονται για την 1η ηλικιακή ομάδα, για τη 2^η, 3^η, 4^η και 5^η και για την 6^η έως και 11^η.

Οι πίνακες 11-15 που ακολουθούν, παρουσιάζουν τις τιμές αναφοράς όπως αυτές υπολογίστηκαν για κάθε ορμόνη.

ΠΙΝΑΚΑΣ 11: Τιμές αναφοράς της DHEAS ανά ηλικιακή ομάδα.

	17-21,9 έτη	22-26,9 έτη	27-31,9 έτη	32-36,9 έτη	37-41,9 έτη	42-46,9 έτη	47-51,9 έτη	52-56,9 έτη	57-61,9 έτη	62-66,9 έτη	67-71,9 έτη
N	133	140	99	82	80	166	326	526	403	185	74
MEDIAN	287	293	252	219	192	149	124	95,5	80	77	68,5
(5%-95%)	(145 – 561)	(147 – 505)	(83,7 – 416)	(86,6 – 373)	(70,2 - 337)	(56,7 – 336)	(38,3 – 227)	(30,3 – 203)	(24,1 – 169)	(37,1 – 158)	(22,3 – 111)

ΠΙΝΑΚΑΣ 12: Τιμές αναφοράς της SHBG ανά ηλικιακή ομάδα.

	17-21,9 έτη	22-61,9 έτη	62 -71,9 έτη
N	114	1.889	290
MEDIAN	35,0	60,4	69,2
(5% - 95%)	(15,7 - 73,1)	(23,3 - 123,6)	(29,4 - 139)

ΠΙΝΑΚΑΣ 13: Τιμές αναφοράς της Δ₄ανδροστενδιόνης ανά ηλικιακή ομάδα.

	17 - 26,9 έτη	27 - 41,9 έτη	42 - 51,9 έτη	52 - 61,9 έτη	62-71,9 έτη
N	259	233	365	697	204
MEDIAN	307	216	142	106	80
(5% - 95%)	(135 – 558)	(85 – 417)	(53,7 – 285)	(31 – 229)	(26 – 162)

ΠΙΝΑΚΑΣ 14: Τιμές αναφοράς της TESTO ανά ηλικιακή ομάδα

	17-26,9 έτη	27-36,9 έτη	37-46,9 έτη	47-56,9 έτη	57-71,9 έτη
N	305	217	273	905	738
MEDIAN	0,76	0,6	0,5	0,40	0,38
(5% - 95%)	(0,35 - 1,39)	(0,27 - 0,99)	(0,19 - 1,02)	(0,16 - 0,78)	(0,14 - 0,80)

ΠΙΝΑΚΑΣ 15: Τιμές αναφοράς του FAI ανά ηλικιακή ομάδα

	17-21,9 έτη	22-41,9 έτη	42-71,9 έτη
N	122	411	1638
MEDIAN	6,0	3,6	2,0
(5% - 95%)	(1,3 - 14,4)	(1,2 - 8,1)	(0,6 - 4,8)

3.ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΑΝΔΡΟΓΟΝΩΝ ΜΕ ΤΟ ΔΕΙΚΤΗ ΜΑΖΑΣ ΣΩΜΑΤΟΣ

ΠΙΝΑΚΑΣ 16:Συγκεντρωτικά στατιστικά της DHEAS (μg/dL) στο σύνολο και ανά ηλικιακή ομάδα (ηλικία σε έτη),όταν δίνεται ο BMI

	ΣΥΝΟΛΟ	1Η ΟΜΑΔΑ (17-21,9)	2Η ΟΜΑΔΑ (22-26,9)	3Η ΟΜΑΔΑ (27-31,9)	4Η ΟΜΑΔΑ (32-36,9)	5Η ΟΜΑΔΑ (37-41,9)	6Η ΟΜΑΔΑ (42-46,9)	7Η ΟΜΑΔΑ (47-51,9)	8Η ΟΜΑΔΑ (52-56,9)	9Η ΟΜΑΔΑ (57-61,9)	10Η ΟΜΑΔΑ (62-66,9)	11Η ΟΜΑΔΑ (67-71,9)
N	707	-	1	-	3	8	40	120	238	173	95	29
MEAN	103,5	-	259	-	182,9	207,1	118,5	127,7	104,4	92,4	82,3	68,8
MEDIAN	91,8	-	259	-	209	198,5	104,5	131	93,3	84,3	76	73
STD.DEVIATION	54,9	-	-	-	76,6	41,4	55,2	55	55,8	49	39,8	27,2
SKEWNESS	0,7	-	-	-	-1,4	0,2	0,4	0,1	0,8	1	0,8	-0,4
KURTOSIS	-0,02	-	-	-	-	-1,4	-0,9	-0,5	-0,1	0,9	0,4	-0,5
MINIMUM	5,9	-	259	-	96,7	151	35,7	13	11,6	5,9	18,6	15,5
MAXIMUM	262	-	259	-	243	262	230	262	254	257	207	117
IQR	74,3	-	0	-	-	82,3	91,1	77,4	67,9	63,7	49,7	38,4
PERCENTILES 5%	28,3	-	259	-	96,7	151	40	45,6	25,3	25,1	29	18,6
10%	42,3	-	259	-	96,7	151	49,5	51,5	43,9	39,3	36,4	22,8
25%	62,7	-	259	-	96,7	171,3	71,1	85,3	66,7	56,8	55,3	48,7
75%	137	-	259	-	-	253,5	162,3	162,8	134,5	120,5	105	87,1
90%	186	-	259	-	-	-	205	199,9	191,1	159,6	148,2	105
95%	213,8	-	259	-	-	-	224,5	225,9	220,1	198,6	163	113

Μελετώντας τους παράγοντες που επηρεάζουν τα επίπεδα των ορμονών, προχωράμε στην εξέταση των επιπέδων της DHEAS σε σχέση με το BMI. Ελέγχουμε, έτσι, κατά πόσο ο τελευταίος αποτελεί παράγοντα αλλαγής των επιπέδων της ορμόνης.

Η DHEAS συσχετίζεται ασθενώς με το BMI ($r=0,05$) καθώς ο παράγοντας αυτός εξηγεί μόλις το 0,3% της μεταβλητότητας της DHEAS.

Η μελέτη συσχέτισης των δύο μεγεθών εξετάζεται και για κάθε ηλικιακή ομάδα ξεχωριστά. Εξαιρούνται οι ηλικιακές ομάδες 1,2,3,4,5 λόγω μικρού μεγέθους δείγματος ($n<20$). Τα αποτελέσματα είναι τα εξής:

Στην έκτη ηλικιακή ομάδα (42-46,9 χρόνια), τα επίπεδα της DHEAS παρουσιάζουν χαλαρή συσχέτιση με το BMI ($r=0,343$) καθώς ο παράγοντας αυτός εξηγεί το 11,8% της μεταβλητότητας της DHEAS. Ίδια εικόνα και στην έβδομη ηλικιακή ομάδα (47-51,9 χρόνια), όπου τα επίπεδα της ορμόνης εξηγούνται μόνο στο 0,2% από το BMI, με $r=0,048$. Στην όγδοη ηλικιακή ομάδα (52-56,9 χρόνια), η ορμόνη φαίνεται να μην επηρεάζεται ισχυρά από το BMI ($r=0,173$), ο οποίος εξηγεί μόλις το 3% της μεταβλητότητας της ορμόνης. Η ένατη ηλικιακή ομάδα (57-61,9 χρόνια) δεν παρουσιάζει διαφορές. Η ορμόνη δεν επηρεάζεται παρά ελάχιστα από το BMI ($r=0,120$), ενώ η μεταβλητότητά της εξηγείται κατά 1,4% από το BMI. Στη δέκατη ηλικιακή ομάδα (62-66,9 χρόνια) η συσχέτιση των δύο μεγεθών παραμένει ανίσχυρη ($r=0,044$) ενώ το BMI εξηγεί τη μεταβλητότητα της ορμόνης μόλις κατά 0,2%. Τέλος, στην εντέκατη ηλικιακή ομάδα (67-71,9 χρόνια) συναντάται η ίδια εικόνα με τη DHEAS και το BMI να συνδέονται ελάχιστα ($r=0,130$), με το BMI να εξηγεί το 1,7% της ορμόνης.

Παρατηρούμε, λοιπόν, ότι ο BMI δεν επηρεάζει ισχυρά τα επίπεδα της DHEAS ακόμα και όταν εξετάζουμε την κάθε ηλικιακή ομάδα ξεχωριστά.

Για το λόγο αυτό, προσθέτουμε έναν ακόμα παράγοντα, την ηλικία, ώστε να εξετάσουμε εάν και κατά πόσο η ηλικία θα μπορούσε να αποτελέσει παράγοντα που επηρεάζει τη σχέση των επιπέδων DHEAS και BMI.

Το μοντέλο φαίνεται να βελτιώνεται ελάχιστα καθώς η DHEAS συνδέεται ελαφρώς με το BMI ($r=0,370$) ο οποίος εξηγεί τη μεταβλητότητα της ορμόνης κατά 13,7%. Η συσχέτιση των μεγεθών εξετάζεται με τη γραμμική παλινδρόμηση, από την οποία προκύπτει η σχέση:

$Y=260,248 +0,869X_1 -3,218X_2$, $r^2=0,137$, $r=0,370$, όπου Ψ :DHEAS (εξαρτημένη μεταβλητή, $\mu\text{g/dl}$), X_1 : BMI (ανεξάρτητη μεταβλητή, kg/m^2), X_2 : ΗΛΙΚΙΑ (ανεξάρτητη μεταβλητή, χρόνια).

$\alpha=260,248$; $p<0,001$; 95%CI: (220,087 – 300,409)

$\beta_1=0,869$; $p=0,049$; 95%CI: (0,004 – 1,733)

$\beta_2=-3,218$; $p<0,001$; 95%CI: (-3,822 - -2,615)

Η σχέση δηλώνει την αύξηση των επιπέδων της DHEAS κατά 0,869 μονάδες όταν ο BMI μεταβάλλεται κατά μία μονάδα, εάν διατηρήσουμε σταθερή την ηλικία.

ΠΙΝΑΚΑΣ 17: Στατιστικά στοιχεία της SHBG (nmol/L) στο σύνολο και ανά ηλικιακή ομάδα (ηλικία σε έτη), όταν δίνεται ο BMI

	ΣΥΝΟΛΟ	1Η ΟΜΑΔΑ (17-21,9)	2Η ΟΜΑΔΑ (22-26,9)	3Η ΟΜΑΔΑ (27-31,9)	4Η ΟΜΑΔΑ (32-36,9)	5Η ΟΜΑΔΑ (37-41,9)	6Η ΟΜΑΔΑ (42-46,9)	7Η ΟΜΑΔΑ (47-51,9)	8Η ΟΜΑΔΑ (52-56,9)	9Η ΟΜΑΔΑ (57-61,9)	10Η ΟΜΑΔΑ (62-66,9)	11Η ΟΜΑΔΑ (67-71,9)
N	711	-	1	-	4	10	42	117	239	177	92	29
MEAN	71,1	-	18,4	-	55	63,9	90,1	70,1	66,2	70,6	78,5	74,9
MEDIAN	67,3	-	18,4	-	52	69	94	61,4	64,7	67,9	78,6	73,9
STD.DEVIATION	31	-	-	-	25,9	31,7	38,1	33,6	27,4	30,8	30,5	26,6
SKEWNESS	0,5	-	-	-	0,3	-0,4	0,2	0,8	0,3	0,6	0,4	-0,1
KURTOSIS	-0,2	-	-	-	-0,4	-1,2	-0,8	-0,2	-0,6	0,1	-0,1	-1,1
MINIMUM	10,8	-	18,4	-	31,2	19,2	19,5	19,8	13,5	10,8	23,9	21,9
MAXIMUM	164	-	18,4	-	84,6	109	164	164	146	153	157,6	120,3
IQR	46,1	-	0	-	48,3	62,4	58	51,2	39,9	36,5	38	48,1
PERCENTILES 5%	25,7	-	18,4	-	31,2	19,2	26,4	26	26,5	22,6	29,9	30,4
10%	33,5	-	18,4	-	31,2	19,4	44,2	33,9	31,6	31,3	36,6	41,5
25%	46,6	-	18,4	-	32,3	25,5	59,8	44	45	48,3	58,5	50,6
75%	92,7	-	18,4	-	80,6	87,8	117,8	95,2	84,9	84,8	96,6	98,7
90%	113,9	-	18,4	-	-	107	146,6	119,5	107	114,2	114,7	110
95%	125,2	-	18,4	-	-	-	157,7	141,6	114,4	136	140,4	115,9

Στη συνέχεια εξετάζονται τα επίπεδα της SHBG σε σχέση με το BMI και κατά πόσο αυτά επηρεάζονται από τον παράγοντα αυτό.

Η SHBG δείχνει να συσχετίζεται με το BMI ($r=0,176$), ενώ ο παράγοντας αυτός εξηγεί το 42% της μεταβλητότητας της ορμόνης.

Εντοπίζοντας σχέση μεταξύ των δύο μεγεθών, χρησιμοποιούμε τη γραμμική παλινδρόμηση για να διατυπώσουμε τη σχέση που τα συνδέει. Από τη μέθοδο αυτή προκύπτει, πως τα επίπεδα της ορμόνης SHBG σχετίζονται αρνητικά με το BMI ευρήματα αναμενόμενα από τη βιβλιογραφία⁽⁴²⁾.

Η σχέση που προκύπτει είναι η εξής:

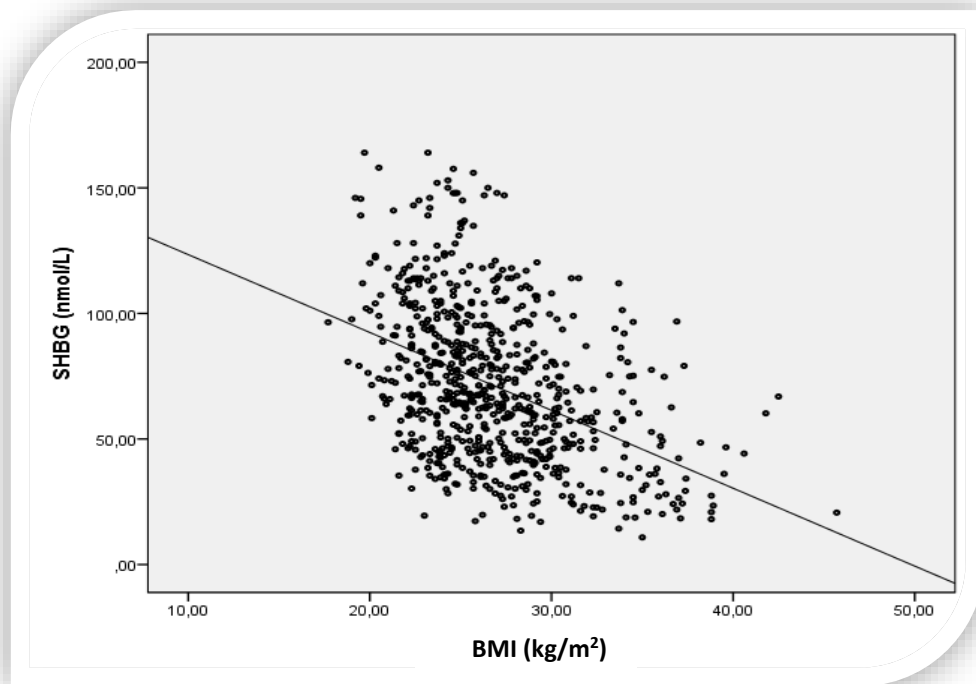
$Y = 154,429 - 3,101X$, $r^2=0,420$, $r=0,176$, όπου Ψ :SHBG (εξαρτημένη μεταβλητή, nmol/L, X : BMI (ανεξάρτητη μεταβλητή, kg/m²).

$\alpha=154,429$; $p<0,001$; 95%CI: (140,998 – 167,860)

$\beta=-3,101$; $p<0,001$; 95%CI: (-3,595 – -2,607)

Έτσι, για κάθε μεταβολή του BMI κατά μία μονάδα η SHBG μειώνεται κατά 3,101 μονάδες.

Η σχέση απεικονίζεται στο στικτόγραμμα που ακολουθεί:



Εικόνα 11: Στικτόγραμμα επιπέδων SHBG – BMI ($r = 0,176$, $\rho < 0,001$)

Η μελέτη συσχέτισης των δύο μεγεθών εξετάζεται και για κάθε ηλικιακή ομάδα ξεχωριστά. Εξαιρούνται οι ηλικιακές ομάδες 1,2,3,4,5 λόγω μικρού μεγέθους δείγματος ($n < 20$). Τα αποτελέσματα είναι τα εξής:

Στην έκτη ηλικιακή ομάδα (42-46,9 χρόνια), τα επίπεδα της SHBG παρουσιάζουν σημαντικό βαθμό συσχέτισης με το BMI ($r=0,450$) καθώς ο παράγοντας αυτός εξηγεί το 20,3% της μεταβλητότητας της SHBG. Στην έβδομη ηλικιακή ομάδα (47-51,9 χρόνια) παρατηρείται πιο χαλαρή συσχέτιση των μεγεθών ($r=0,306$) ενώ τα επίπεδα της ορμόνης εξηγούνται στο 9,4% από το BMI. Στην όγδοη ηλικιακή ομάδα (52-56,9 χρόνια), η ορμόνη φαίνεται να επηρεάζεται ισχυρά από το BMI ($r=0,445$), ο οποίος εξηγεί το 19,8% της μεταβλητότητας της ορμόνης. Ισχυρή συσχέτιση παρουσιάζεται και στην ένατη ηλικιακή ομάδα (57-61,9 χρόνια) ($r=0,434$), όπου ο BMI εξηγεί το 18,9% της SHBG. Στη δέκατη ηλικιακή ομάδα (62-66,9 χρόνια) η συσχέτιση των δύο μεγεθών

παραμένει ισχυρή ($r=0,439$), ενώ ο BMI εξηγεί τη μεταβλητότητα της ορμόνης κατά 19,3%. Τέλος, στην εντέκατη ηλικιακή ομάδα (67-71,9 χρόνια) συναντάται η ίδια εικόνα με την SHBG και το BMI να συνδέονται ισχυρά ($r=0,458$), με το BMI να εξηγεί το 21% της ορμόνης.

Παρατηρούμε, λοιπόν, ότι ο BMI επηρεάζει τα επίπεδα της SHBG και στην περίπτωση που μελετάται κάθε ηλικιακή ομάδα ξεχωριστά.

Μελετούμε, στη συνέχεια, κατά πόσο η ηλικία θα μπορούσε να αποτελέσει παράγοντα που επηρεάζει τη σχέση των επιπέδων SHBG και BMI.

Το μοντέλο βελτιώνεται καθώς η SHBG συνδέεται και εδώ με το BMI ($r=0,426$) ο οποίος εξηγεί τη μεταβλητότητα της ορμόνης κατά 18,2%. Η συσχέτιση των μεγεθών εξετάζεται με τη γραμμική παλινδρόμηση από την οποία προκύπτει η σχέση:

$Y=135,506 - 3,141X_1 - 0,358X_2$, $r^2=0,182$, $r=0,426$, όπου Ψ : SHBG (εξαρτημένη μεταβλητή nmol/L, X_1 : BMI (ανεξάρτητη μεταβλητή, kg/m²), X_2 : ΗΛΙΚΙΑ (ανεξάρτητη μεταβλητή, χρόνια).

$\alpha=135,506$; $p<0,001$; 95%CI: (113,637 – 157,375)

$\beta_1=-3,141$; $p<0,001$; 95%CI: (-3,635 – -2,647)

$\beta_2=-0,358$; $p=0,073$; 95%CI: (0,031 – 0,685)

Η σχέση δηλώνει τη μείωση των επιπέδων της SHBG κατά 3,141 μονάδες όταν ο BMI μεταβάλλεται κατά μία μονάδα, εάν διατηρήσουμε σταθερή την ηλικία.

ΠΙΝΑΚΑΣ 18: Στατιστικά στοιχεία της Δ4ανδροστενδιόνης (ng/dL) στο σύνολο και ανά ηλικιακή ομάδα, όταν δίνεται ο BMI

	ΣΥΝΟΛΟ	1Η ΟΜΑΔΑ (17-21,9)	2Η ΟΜΑΔΑ (22-26,9)	3Η ΟΜΑΔΑ (27-31,9)	4Η ΟΜΑΔΑ (32-36,9)	5Η ΟΜΑΔΑ (37-41,9)	6Η ΟΜΑΔΑ (42-46,9)	7Η ΟΜΑΔΑ (47-51,9)	8Η ΟΜΑΔΑ (52-56,9)	9Η ΟΜΑΔΑ (57-61,9)	10Η ΟΜΑΔΑ (62-66,9)	11Η ΟΜΑΔΑ (67-71,9)
N	471	-	-	-	1	5	27	69	158	125	66	20
MEAN	133,2	-	-	-	280	205,4	144	150,8	133,2	134,5	110,2	96,5
MEDIAN	120	-	-	-	280	167	148	134	120,5	121	92,5	91
STD.DEVIATION	71,1	-	-	-		97,9	64,8	71,5	69,5	76,2	58,5	48,7
SKEWNESS	0,8	-	-	-		0,4	0,2	0,6	0,8	0,7	1,1	0,5
KURTOSIS	-0,003	-	-	-		-1,2	-1,1	-0,2	0,1	-0,1	0,7	1,0
MINIMUM	18	-	-	-	280	90	51	29	18	20	30	18
MAXIMUM	340	-	-	-	280	337	262	319	321	340	270	217
IQR	96	-	-	-	0	178	113	94,5	89,5	107,5	71	62,3
PERCENTILES 5%	38,2	-	-	-	280	90	51,4	50,5	35,8	33,6	35	19,1
10%	55	-	-	-	280	90	59,2	63	52,7	48,2	47,3	41,4
25%	78	-	-	-	280	126	86	93,5	81,8	72,5	71,8	61,3
75%	174	-	-	-	280	304	199	188	171,3	180	142,8	123,5
90%	242,6	-	-	-	280	-	241,4	255	243,7	251,4	206,9	185,7
95%	271,8	-	-	-	280	-	259,2	304,5	273,5	286,7	251,7	215,7

Κατά τη μελέτη της συσχέτισης της Δ4 με το BMI, παρατηρείται ασθενής σχέση των δύο μεγεθών.

Η Δ4 δείχνει να συσχετίζεται ελαφρώς με το BMI ($r=0,052$), ενώ ο παράγοντας αυτός εξηγεί μόλις το 0,3% της μεταβλητότητας της ορμόνης.

Η μελέτη συσχέτισης των δύο μεγεθών εξετάζεται και για κάθε ηλικιακή ομάδα ξεχωριστά. Εξαιρούνται οι ηλικιακές ομάδες 1,2,3,4,5 λόγω μικρού μεγέθους δείγματος ($n<20$). Τα αποτελέσματα είναι τα εξής:

Ξεκινώντας από την έκτη ηλικιακή ομάδα (42-46,9 χρόνια), τα επίπεδα της Δ4 δεν παρουσιάζουν σημαντικό βαθμό συσχέτισης με το BMI ($r=0,066$) καθώς ο παράγοντας αυτός εξηγεί το 0,4% της μεταβλητότητας της ορμόνης. Στην έβδομη ηλικιακή ομάδα (47-51,9 χρόνια) παρατηρείται και πάλι χαλαρή συσχέτιση των μεγεθών ($r=0,211$). Ο BMI δεν εξηγεί παρά το 4,4% της ορμόνης. Ασθενέστατη η συσχέτιση των μεγεθών και στην όγδοη ηλικιακή ομάδα (52-56,9 χρόνια), ($r=0,148$), ενώ εδώ ο BMI εξηγεί μόνο το 2,2% της μεταβλητότητας της ορμόνης. Δεν αλλάζει η εικόνα ούτε στην ένατη ηλικιακή ομάδα (57-61,9 χρόνια) ($r=0,023$), όπου ο BMI εξηγεί το 0,1% της Δ4. Στη δέκατη ηλικιακή ομάδα (62-66,9 χρόνια) δε φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση των δύο μεγεθών ($r=0,002$, $r^2=0,000$). Τα προηγούμενα ευρήματα επιβεβαιώνονται και στην ενδέκατη ηλικιακή ομάδα (67-71,9 χρόνια) ($r=0,168$), με το BMI να εξηγεί το 2,8% της ορμόνης.

Τόσο γενικά όσο και σε κάθε ηλικιακή ομάδα ο BMI δεν επηρεάζει τα επίπεδα της Δ4.

ΠΙΝΑΚΑΣ 19: Στατιστικά στοιχεία της TESTO (ng/mL) στο σύνολο και ανά ηλικιακή ομάδα (ηλικία ανά έτη) όταν δίνεται ο BMI

	ΣΥΝΟΛΟ	1Η ΟΜΑΔΑ (17-21,9)	2Η ΟΜΑΔΑ (22-26,9)	3Η ΟΜΑΔΑ (27-31,9)	4Η ΟΜΑΔΑ (32-36,9)	5Η ΟΜΑΔΑ (37-41,9)	6Η ΟΜΑΔΑ (42-46,9)	7Η ΟΜΑΔΑ (47-51,9)	8Η ΟΜΑΔΑ (52-56,9)	9Η ΟΜΑΔΑ (57-61,9)	10Η ΟΜΑΔΑ (62-66,9)	11Η ΟΜΑΔΑ (67-71,9)
N	701	-	1	-	4	7	41	120	239	169	92	28
MEAN	0,4	-	0,7	-	0,4	0,5	0,4	0,4	0,3	0,4	0,4	0,4
MEDIAN	0,3	-	0,7	-	0,4	0,5	0,4	0,4	0,3	0,4	0,4	0,4
STD.DEVIATION	0,2	-	-	-	0,6	0,2	0,2	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2
SKEWNESS	0,6	-	-	-	1,7	-0,4	0,8	0,4	0,7	0,5	0,7	0,4
KURTOSIS	-0,2	-	-	-	2,9	-0,8	0,2	-0,5	0,1	-0,3	0,003	-1,3
MINIMUM	0,1	-	0,7	-	0,3	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
MAXIMUM	0,8	-	0,7	-	0,5	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
IQR	0,2	-	0	-	0,1	0,4	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,4
PERCENTILES 5%	0,1	-	0,7	-	0,3	0,2	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,2
10%	0,2	-	0,7	-	0,3	0,2	0,2	0,2	0,1	0,2	0,2	0,2
25%	0,2	-	0,7	-	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,3	0,2	0,2
75%	0,5	-	0,7	-	0,4	0,7	0,5	0,5	0,4	0,5	0,4	0,7
90%	0,6	-	0,7	-	-	-	0,7	0,6	0,6	0,6	0,6	0,8
95%	0,7	-	0,7	-	-	-	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8

Εν συνεχεία, μελετώνται τα επίπεδα της TESTO και κατά πόσο αυτά επηρεάζονται από τις τιμές του BMI. Κατά τη μελέτη αυτή παρατηρείται σχέση των δύο μεγεθών η οποία είναι ασθενής.

Η TESTO συσχετίζεται με το BMI ($r=0,087$), ο οποίος εξηγεί μόλις το 0,8% της μεταβλητότητας της ορμόνης. Συνεπώς η σχέση είναι ασθενής.

Η συσχέτιση των δύο μεγεθών εξετάζεται και για κάθε ηλικιακή ομάδα ξεχωριστά. Εξαιρούνται οι ηλικιακές ομάδες 1,2,3,4,5 λόγω μικρού μεγέθους δείγματος ($n<20$). Τα αποτελέσματα είναι τα εξής:

Στην έκτη ηλικιακή ομάδα (42-46,9 χρόνια), τα επίπεδα της TESTO παρουσιάζουν χαλαρό βαθμό συσχέτισης με το BMI ($r=0,310$) καθώς ο παράγοντας αυτός εξηγεί το 9,6% της μεταβλητότητας της ορμόνης. Στην έβδομη ηλικιακή ομάδα (47-51,9 χρόνια) παρατηρείται και πάλι χαλαρή συσχέτιση των μεγεθών ($r=0,051$). Ο BMI δεν εξηγεί παρά το 0,3% της ορμόνης. Η συσχέτιση των μεγεθών δεν είναι ισχυρή ούτε στην όγδοη ηλικιακή ομάδα (52-56,9 χρόνια), ($r=0,093$), ενώ εδώ ο BMI εξηγεί μόνο το 0,9% της μεταβλητότητας της ορμόνης. Ίδια η εικόνα και στην ένατη ηλικιακή ομάδα (57-61,9 χρόνια) ($r=0,066$), όπου ο BMI εξηγεί το 0,4% της TESTO. Στη δέκατη ηλικιακή ομάδα (62-66,9 χρόνια) παρατηρείται ασθενέστατη συσχέτιση ($r=0,075$, $r^2=0,006$). Τα ίδια ευρήματα, τέλος, και στην εντέκατη ηλικιακή ομάδα (67-71,9 χρόνια) ($r=0,047$), με το BMI να εξηγεί μόνο το 0,2% της ορμόνης.

Συνεπώς, τα επίπεδα της TESTO δε φαίνεται να επηρεάζονται από το BMI.

ΠΙΝΑΚΑΣ 20: Στατιστικά στοιχεία FAI στο σύνολο και ανά ηλικιακή ομάδα (ηλικία ανά έτη), όταν δίνεται το BMI

	ΣΥΝΟΛΟ	1Η ΟΜΑΔΑ (17-21,9)	2Η ΟΜΑΔΑ (22-26,9)	3Η ΟΜΑΔΑ (27-31,9)	4Η ΟΜΑΔΑ (32-36,9)	5Η ΟΜΑΔΑ (37-41,9)	6Η ΟΜΑΔΑ (42-46,9)	7Η ΟΜΑΔΑ (47-51,9)	8Η ΟΜΑΔΑ (52-56,9)	9Η ΟΜΑΔΑ (57-61,9)	10Η ΟΜΑΔΑ (62-66,9)	11Η ΟΜΑΔΑ (67-71,9)
N	681	-	-	-	4	8	38	112	232	167	92	28
MEAN	2,1	-	-	-	2,9	3,1	1,7	2,2	2,0	2,1	1,8	2,1
MEDIAN	1,7	-	-	-	2,8	3,0	1,4	2,0	1,7	1,8	1,5	2,0
STD.DEVIATION	1,2	-	-	-	1,5	0,6	1,2	1,3	1,3	1,1	1,2	1,3
SKEWNESS	0,9	-	-	-	0,2	0,3	1,6	0,8	1,0	0,8	1,2	1,4
KURTOSIS	0,3	-	-	-	-4,7	-1,2	2,5	0,01	0,4	-0,02	0,9	2,2
MINIMUM	0,2	-	-	-	1,5	2,3	0,3	0,4	0,2	0,4	0,3	0,6
MAXIMUM	5,8	-	-	-	4,5	4,0	5,7	5,8	5,8	5,7	5,4	5,6
IQR	1,7	-	-	-	2,8	1,0	1,3	2,0	1,7	1,7	1,6	1,6
PERCENTILES 5%	0,6	-	-	-	1,5	2,3	0,4	0,6	0,5	0,6	0,6	0,6
10%	0,7	-	-	-	1,5	2,3	0,5	0,7	0,7	0,8	0,6	0,7
25%	1,1	-	-	-	1,6	2,7	0,9	1,2	1,1	1,3	0,9	1,1
75%	2,8	-	-	-	4,3	3,7	2,2	3,2	2,8	3,0	2,5	2,6
90%	3,9	-	-	-	-	-	3,9	3,9	4,0	3,7	3,7	4,0
95%	4,6	-	-	-	-	-	4,5	5,1	4,9	4,3	4,2	5,6

Ο BMI μελετάται για το αν αποτελεί παράγοντα που μπορεί να επηρεάσει τα επίπεδα του FAI. Σχέση μεταξύ των δύο μεγεθών υπάρχει αλλά δε φαίνεται να είναι ισχυρή.

Ο FAI συσχετίζεται ασθενέστατα με το BMI ($r=0,041$), ενώ ο παράγοντας αυτός εξηγεί το μόνο το 0,2% της μεταβλητότητας του FAI.

Η μελέτη συσχέτισης των δύο μεγεθών εξετάζεται και για κάθε ηλικιακή ομάδα ξεχωριστά. Εξαιρούνται οι ηλικιακές ομάδες 1,2,3,4,5 λόγω μικρού μεγέθους δείγματος ($n<20$). Τα αποτελέσματα είναι τα εξής:

Στην έκτη ηλικιακή ομάδα (42-46,9 χρόνια), τα επίπεδα του FAI παρουσιάζουν αξιοσημείωτο βαθμό συσχέτισης με το BMI ($r=0,387$) καθώς ο παράγοντας αυτός εξηγεί το 15% της μεταβλητότητας του FAI. Στην έβδομη ηλικιακή ομάδα (47-51,9 χρόνια) παρατηρείται πολύ πιο χαλαρή συσχέτιση των μεγεθών ($r=0,053$) ενώ τα επίπεδα του FAI εξηγούνται στο 0,3% από το BMI. Στην όγδοη ηλικιακή ομάδα (52-56,9 χρόνια), δεν παρατηρείται συσχέτιση των δύο μεγεθών ($r=0,020$ $r^2=0,000$). Ασθενέστατη συσχέτιση παρουσιάζεται και στην ένατη ηλικιακή ομάδα (57-61,9 χρόνια) ($r=0,052$), όπου ο BMI εξηγεί το 0,3% του FAI. Στη δέκατη ηλικιακή ομάδα (62-66,9 χρόνια) η συσχέτιση των δύο μεγεθών παραμένει ασθενής ($r=0,081$), ενώ ο BMI εξηγεί τη μεταβλητότητα του FAI μόνο κατά 0,7%. Τέλος, στην ενδέκατη ηλικιακή ομάδα (67-71,9 χρόνια) συναντάται η ίδια εικόνα με το FAI και το BMI να συνδέονται ασθενώς ($r=0,183$), με τον τελευταίο να εξηγεί το 3,3% της μεταβλητότητας του FAI.

Παρατηρούμε, λοιπόν, ότι ο BMI δεν επηρεάζει σημαντικά τα επίπεδα του FAI.

Συμπερασματικά θα λέγαμε ότι ο BMI δεν αποτελεί παράγοντα που επηρεάζει τα επίπεδα των περισσότερων ορμονών που μελετήθηκαν. Εξαίρεση αποτελεί η σχέση BMI και SHBG η οποία είναι ισχυρή και γίνεται ισχυρότερη όταν στη σχέση αυτή προστίθεται η ηλικία ως παράγοντας επηρεασμού.

4.ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΑΝΔΡΟΓΟΝΩΝ ΜΕ ΤΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Για να εξεταστεί η ύπαρξη εξάρτησης μεταξύ των επιπέδων των ανδρογόνων και της λήψης φαρμακευτικής αγωγής, οι γυναίκες που μελετώνται χωρίζονται σε 3 κατηγορίες ανάλογα με το εάν λαμβάνουν ορμονική θεραπεία υποκατάστασης (**1^η** ομάδα: Ο.Θ), εάν λαμβάνουν άλλου είδους φάρμακο (**2^η** ομάδα: Μ.Ο.Θ) ή αν δεν λαμβάνουν κανενός είδους φαρμακευτική αγωγή (**0** ομάδα: C) .

ΠΙΝΑΚΑΣ 21: Στατιστικά στοιχεία DHEAS σε σχέση με τη φαρμακευτική αγωγή

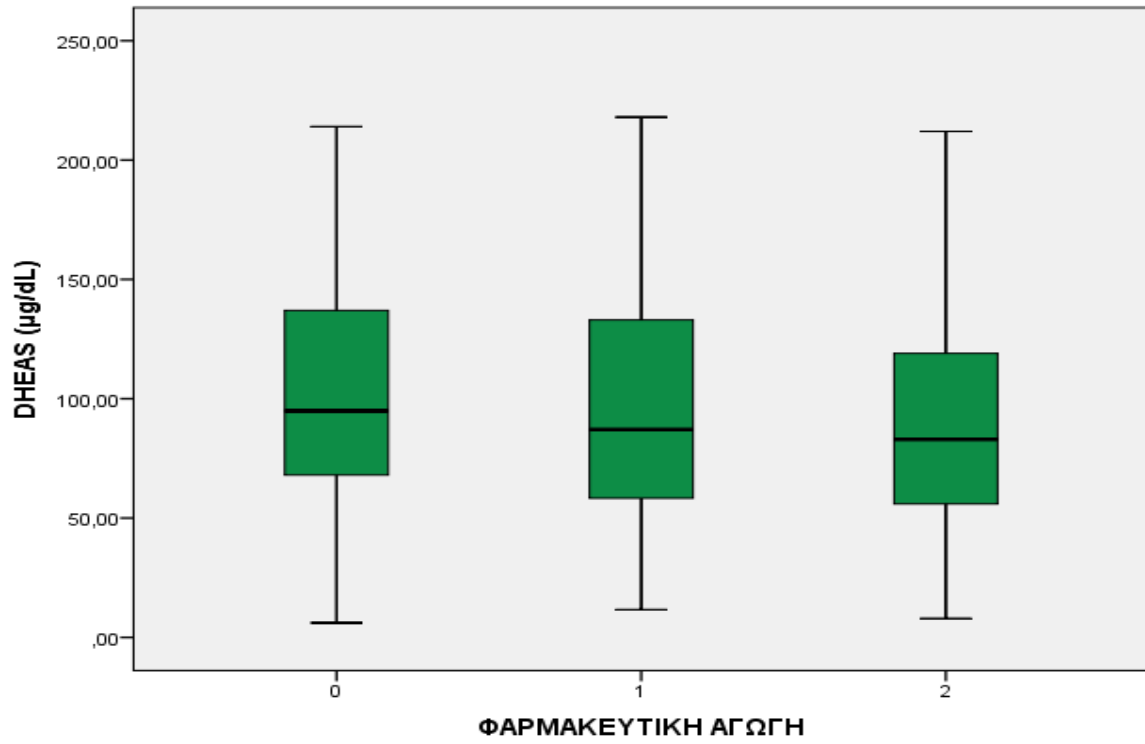
DHEAS	0:C	1:O.Θ	2:M.O.Θ
N	273	232	212
Mean	101,8	97,3	89,1
Median	94,9	87,1	83
Std. Deviation	46,1	51	44,3
Minimum	6,1	11,6	7,9
Maximum	214	218	212
IQR	70,1	74,8	63,3
Percentiles 5%	34,9	23,7	25
10%	45,3	37,6	36,5
25%	67,9	58,2	55,7
75%	138	133	119
90%	166,2	174	147,7
95%	185	194,4	183,7
Skewness	0,3	0,5	0,5
Kurtosis	-0,6	-0,6	-0,6

Με τη χρήση του τεστ Wilcoxon σε ανεξάρτητα δείγματα, δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά στη διάμεση τιμή των επιπέδων της DHEAS μεταξύ των γυναικών που λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (O.Θ) και εκείνων που λαμβάνουν άλλου

είδους φαρμακευτική αγωγή (Μ.Ο.Θ). Το ίδιο και μεταξύ των γυναικών που λαμβάνουν ορμονική θεραπεία υποκατάστασης (Ο.Θ) και αυτών που δεν λαμβάνουν κανένα φάρμακο (C). Στατιστικά σημαντική είναι η διαφορά μόνο μεταξύ αυτών που λαμβάνουν θεραπεία που δεν είναι ορμονική (Μ.Ο.Θ) και αυτών που δεν λαμβάνουν κανένα φάρμακο (C). Συμπεραίνουμε, λοιπόν, πως τα επίπεδα της DHEAS δεν επηρεάζονται από τη λήψη ή όχι φαρμακευτικής αγωγής. Τα επίπεδα, γενικά, παρουσιάζονται πιο μειωμένα όταν ακολουθείται κάποιου είδους φαρμακευτική αγωγή. Τα επίπεδα, ωστόσο, παρουσιάζουν μέγιστη αύξηση, όταν δε λαμβάνεται κανενός είδους φάρμακο.

ΠΙΝΑΚΑΣ 22: Αποτελέσματα τεστ Wilcoxon μεταξύ επιπέδων DHEAS και φαρμακευτικής αγωγής.

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ: ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ	Z	P
Ο.Θ - Μ.Ο.Θ	-1,404	P=0,160
Μ.Ο.Θ - C	-3,135	P=0,002
Ο.Θ - C	-1,440	P=0,150



Εικόνα 12: Βoxplot διαμέσης τιμής της DHEAS ανά φαρμακευτική ομάδα.

ΠΙΝΑΚΑΣ 23: Στατιστικά στοιχεία της SHBG σε σχέση με τη φαρμακευτική αγωγή.

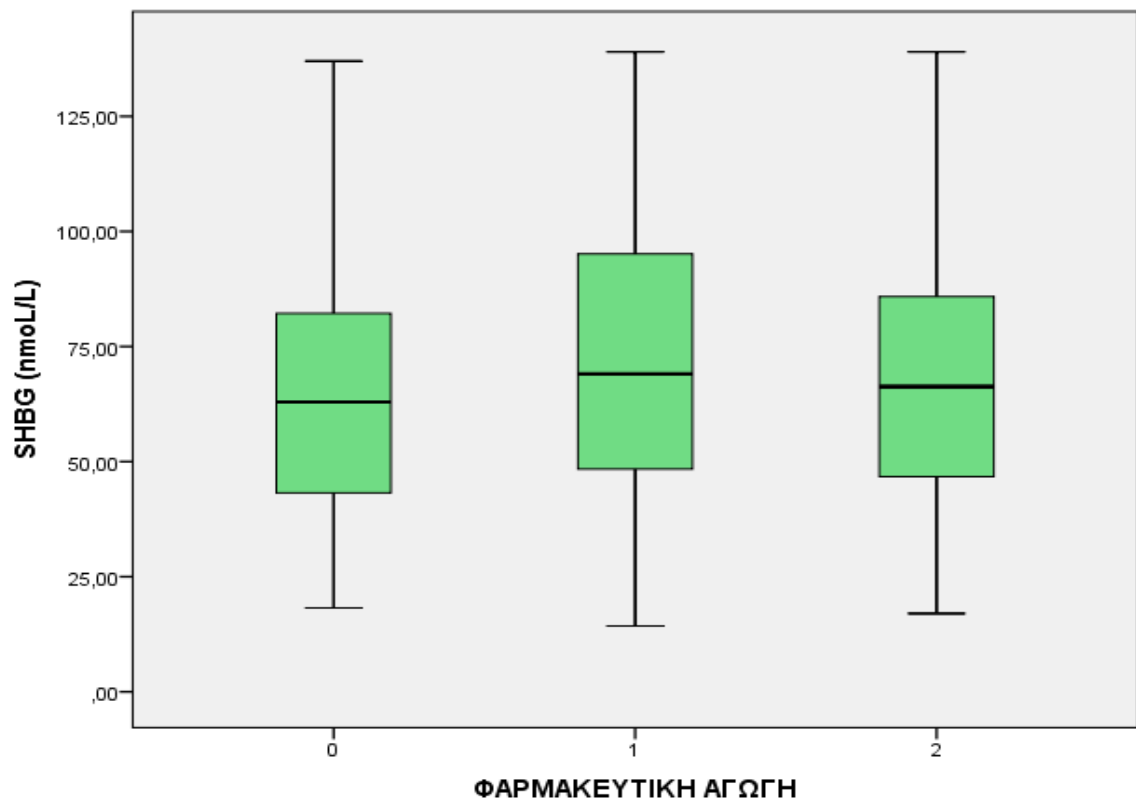
SHBG	0:C	1:0.Θ	2:Μ.Ο.Θ
N	282	226	215
Mean	65	71,5	67,5
Median	63	69	66,3
Std. Deviation	26,8	28,4	26,9
Minimum	18,2	14,3	17
Maximum	137	139	139
IQR	39,2	46,7	40,1
Percentiles 5%	28,2	24,5	24,3
10%	32,7	35,8	29,9
25%	43,2	48,4	46,3
75%	82,4	95,1	86,4
90%	104	112	105,4
95%	114,9	118,7	113
Skewness	0,5	0,1	0,2
Kurtosis	-0,4	-0,9	-0,5

Το test Wilcoxon σε ανεξάρτητα δείγματα μεταξύ επιπέδων SHBG και ομάδων που λαμβάνουν ή όχι κάποιο είδους φάρμακο δείχνει

στατιστικά σημαντική διαφορά στις διάμεσες τιμές των επιπέδων της ορμόνης μόνο μεταξύ των εξεταζόμενων ομάδων Ο.Θ και C. Μεταξύ των υπόλοιπων ομάδων δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική σχέση. Φαίνεται πως η λήψη φαρμακευτικής αγωγής που σχετίζεται με θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης παρουσιάζει αυξημένα επίπεδα της ορμόνης. Αμέσως μετά ακολουθεί η ομάδα που λαμβάνει άλλου είδους φάρμακο ενώ τα χαμηλότερα επίπεδα της SHBG σημειώνονται σε άτομα που δε λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή.

ΠΙΝΑΚΑΣ 24: Αποτελέσματα τεστ Wilcoxon μεταξύ επιπέδων SHBG και φαρμακευτικής αγωγής.

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ: ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ	Z	P
Ο.Θ - Μ.Ο.Θ	-1,459	p=0,145
Μ.Ο.Θ - C	-1,201	p=0,230
Ο.Θ - C	-2,719	p=0,007



Εικόνα 13: Βoxplot διαμέσης τιμής της SHBG ανά φαρμακευτική ομάδα.

ΠΙΝΑΚΑΣ 25: Στατιστικά στοιχεία Δ₄ανδροστενδιόνης σε σχέση με τη φαρμακευτική αγωγή.

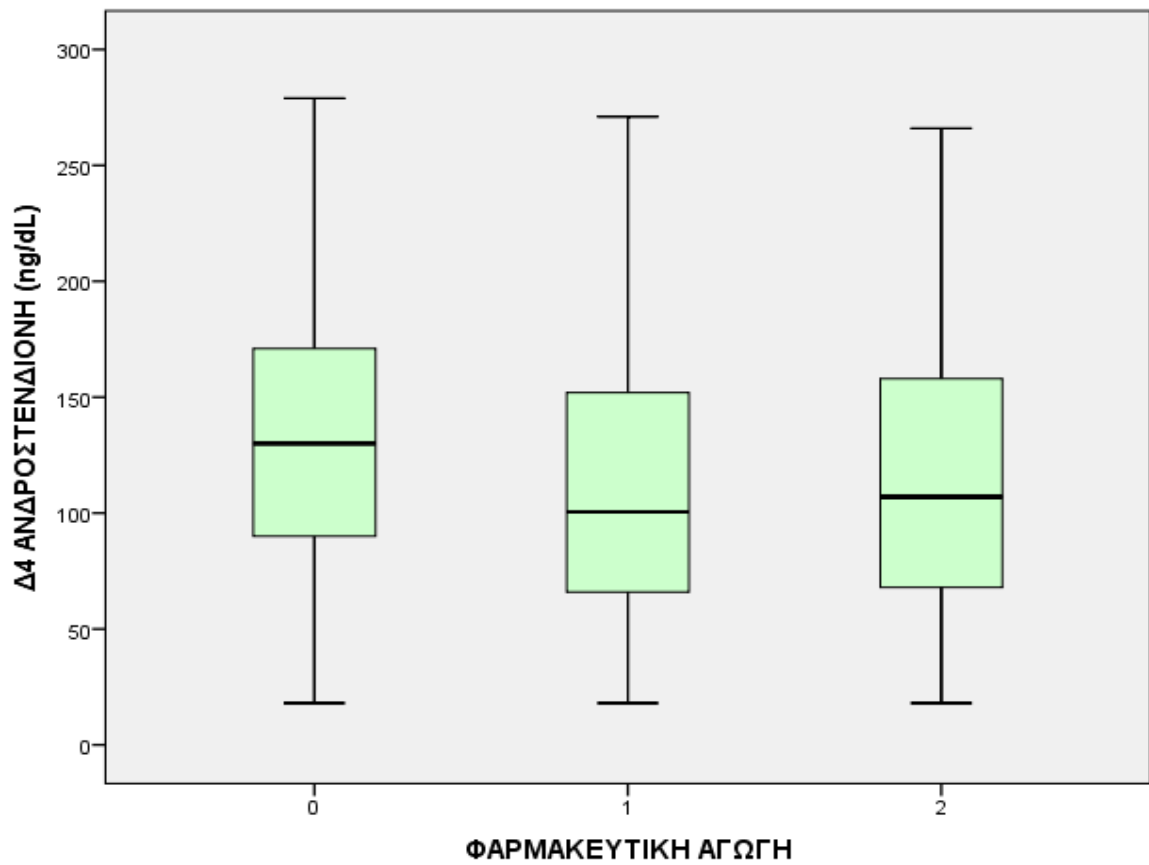
Δ4	0:C	1:O.Θ	2:M.O.Θ
N	187	150	140
Mean	132,1	115,8	116,1
Median	130	100,5	107
Std. Deviation	57,9	63,1	60,7
Minimum	18	18	18
Maximum	279	271	266
IQR	81	86	91
Percentiles 5%	35,4	33,6	32,2
10%	56	47,3	42
25%	90	66	68
75%	171	152	159
90%	207,6	219,9	208,7
95%	245,2	252,9	229,9
Skewness	0,3	0,8	0,6
Kurtosis	-0,3	-0,1	-0,6

Το test Wilcoxon σε ανεξάρτητα δείγματα μεταξύ επιπέδων Δ₄ανδροστενδιόνης και ομάδων που λαμβάνουν ή όχι κάποιου είδους

φάρμακο δείχνει στατιστικά σημαντική διαφορά στις διάμεσες τιμές των επιπέδων της ορμόνης μεταξύ των γυναικών που λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης και αυτών που δε λαμβάνουν κάποιο άλλο είδους φάρμακο. Στατιστικά σημαντική είναι και η διαφορά στις διάμεσες τιμές των επιπέδων της ορμόνης μεταξύ των γυναικών που λαμβάνουν κάποιο άλλο είδος φαρμάκου και αυτών που δεν λαμβάνουν φάρμακο. Τα πιο υψηλά επίπεδα της ορμόνης σημειώνονται στις γυναίκες που δε λαμβάνουν φάρμακο. Ακολουθούν εκείνες που λαμβάνουν κάποιο άλλο φάρμακο και έπειτα εκείνες που ακολουθούν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης. Σημειώνεται ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στις διάμεσες τιμές των επιπέδων της ορμόνης στις δύο τελευταίες ομάδες (Ο.Θ και Μ.Ο.Θ).

ΠΙΝΑΚΑΣ 26: Αποτελέσματα τεστ Wilcoxon μεταξύ επιπέδων Δ4 ανδροστενδιόνης και φαρμακευτικής αγωγής.

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ: ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ	Z	P
Ο.Θ - Μ.Ο.Θ	-0,146	P=0,884
Μ.Ο.Θ - C	-2,687	P=0,007
Ο.Θ - C	-2,939	p=0,003



Εικόνα 14: Βoxplot διαμέσης τιμής της Δ4 ανδροστενδιόνης ανά φαρμακευτική ομάδα.

ΠΙΝΑΚΑΣ 27: Στατιστικά στοιχεία TESTO σε σχέση με τη φαρμακευτική αγωγή

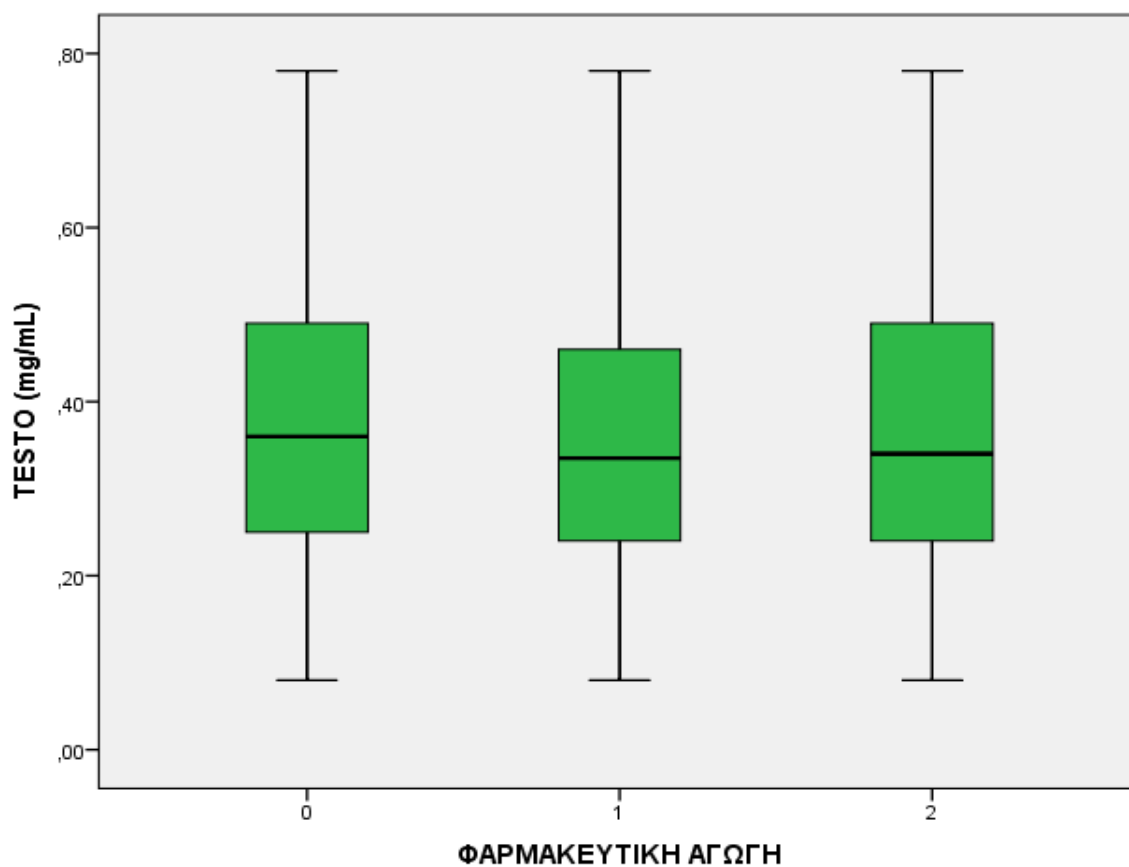
TESTO	0:C	1:Ο.Θ	2:Μ.Ο.Θ
N	281	236	202
Mean	0,4	0,36	0,37
Median	0,36	0,34	0,34
Std. Deviation	0,17	0,15	0,17
Minimum	0,08	0,08	0,08
Maximum	0,78	0,78	0,78
IQR	0,24	0,22	0,25
Percentiles 5%	0,13	0,12	0,12
10%	0,17	0,17	0,17
25%	0,25	0,24	0,24
75%	0,49	0,46	0,49
90%	0,65	0,59	0,65
95%	0,70	0,65	0,72
Skewness	0,4	0,50	0,51
Kurtosis	-0,7	-0,31	-0,46

Το test Wilcoxon σε ανεξάρτητα δείγματα μεταξύ επιπέδων TESTO και φαρμακευτικής αγωγής δείχνει μη στατιστικά σημαντική διαφορά στις

διάμεσες τιμές των επιπέδων της ορμόνης μεταξύ των ομάδων που εξετάζονται. Σημειώνεται, παρόλα αυτά ότι στην ομάδα που δε λαμβάνει αγωγή παρουσιάζονται τα πιο αυξημένα επίπεδα TESTO.

ΠΙΝΑΚΑΣ 28: Αποτελέσματα τεστ Wilcoxon μεταξύ επιπέδων TESTO και φαρμακευτικής αγωγής.

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ:	Z	P
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ		
Ο.Θ - Μ.Ο.Θ	-0,608	P=0,543
Μ.Ο.Θ - C	-0,462	P=0,644
Ο.Θ - C	-1,209	p=0,227



Εικόνα 15: Boxplot διαμέσης τιμής της TESTO ανά φαρμακευτική ομάδα.

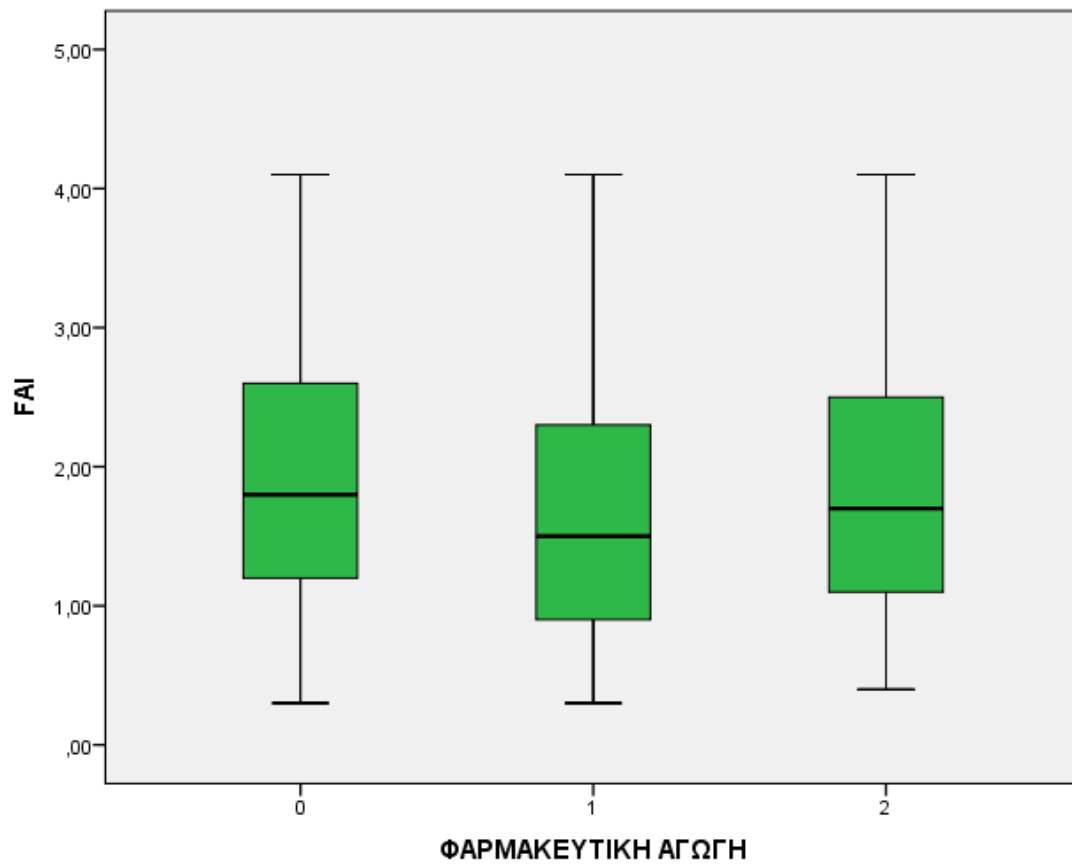
ΠΙΝΑΚΑΣ 29: Στατιστικά στοιχεία FAI σε σχέση με τη φαρμακευτική αγωγή

FAI	0:Σ	1:Ο.Θ	2:Μ.Ο.Θ
N	249	216	186
Mean	1,93	1,67	1,89
Median	1,80	1,50	1,70
Std. Deviation	0,93	0,92	0,98
Minimum	0,30	0,30	0,40
Maximum	4,10	4,10	4,10
IQR	1,40	1,40	1,43
Percentiles 5%	0,65	0,40	0,60
10%	0,80	0,60	0,70
25%	1,20	0,90	1,10
75%	2,60	2,30	2,53
90%	3,40	3,10	3,50
95%	3,65	0,50	3,80
Skewness	0,45	0,61	0,56
Kurtosis	-0,69	-0,43	-0,69

Η ύπαρξη σχέσης μεταξύ επιπέδων FAI και λήψης ή όχι φαρμάκου εξετάζεται με το test Wilcoxon. Στατιστικά σημαντική είναι η διαφορά στις διάμεσες τιμές των επιπέδων FAI μεταξύ των γυναικών που λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης και αυτών που λαμβάνουν κάποιο άλλο είδος φαρμάκου. Στατιστικά σημαντική είναι και η διαφορά στις διάμεσες τιμές των επιπέδων FAI μεταξύ των γυναικών που λαμβάνουν φάρμακο που ανήκει στη Θ.Ο.Υ και αυτών που δεν λαμβάνουν φάρμακο. Ωστόσο, δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στις διάμεσες τιμές των επιπέδων FAI μεταξύ των γυναικών που λαμβάνουν φάρμακο που δεν ανήκει στη Θ.Ο.Υ και αυτών που δεν λαμβάνουν κανενός είδους φάρμακο. Τα επίπεδα FAI των γυναικών που δε λαμβάνουν φάρμακο είναι υψηλότερα των υπολοίπων.

ΠΙΝΑΚΑΣ 30: Αποτελέσματα τεστ Wilcoxon μεταξύ επιπέδων FAI και φαρμακευτικής αγωγής.

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ: ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ	Z	P
Ο.Θ - Μ.Ο.Θ	-2,220	P=0,026
Μ.Ο.Θ - C	-0,624	P=0,533
Ο.Θ - C	-3,035	p=0,002



Εικόνα 16: Βoxplot διαμέσης τιμής του FAI ανά φαρμακευτική ομάδα.

IV. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην έρευνα αυτή μελετήσαμε τα επίπεδα των ανδρογόνων σε πληθυσμό γυναικών ευρέως ηλικιακού φάσματος και ποικίλων χαρακτηριστικών. Παράλληλα προσπαθήσαμε να συσχετίσουμε τα επίπεδα αυτά με παράγοντες όπως: η ηλικία, το BMI και η φαρμακευτική αγωγή. Σημαντικός στόχος, ωστόσο, παρέμεινε ο προσδιορισμός των τιμών αναφοράς των προς μελέτη ανδρογόνων στον πληθυσμό μας.

Πράγματι, η έρευνα μας οδήγησε σε συμπεράσματα που επιβεβαιώνονται από την υπάρχουσα βιβλιογραφία, αλλά και νέα που μας δίνουν τροφή για περαιτέρω μελέτη.

Ως πρωταρχικό ερώτημα τέθηκε η ύπαρξη ή όχι σχέσης μεταξύ των επιπέδων των ανδρογόνων και της ηλικίας της γυναίκας. Σημαντικό ερώτημα προς απάντηση καθώς η αυξομείωση των επιπέδων των ανδρογόνων συχνά συνδέεται με την εμφάνιση κλινικών συμπτωμάτων. Το παραπάνω μας βοηθά τόσο να προλάβουμε όσο και να αντιμετωπίσουμε άμεσα τα συμπτώματα αυτά.

Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν άμεση συσχέτιση των επιπέδων των περισσότερων ανδρογόνων με τον παράγοντα ηλικία. Συγκεκριμένα, τα ευρήματα απέδειξαν σχέση των επιπέδων της DHEAS με την ηλικία, με την πρώτη να παρουσιάζει πτωτική τάση καθώς αυξάνεται η ηλικία της γυναίκας, γεγονός που επιβεβαιώνεται και από τη βιβλιογραφία.^(40,42,43) Μάλιστα, η μεγαλύτερη πτώση παρατηρείται κατά τα χρόνια της περιεμμηνόπαυσης.

Όσον αφορά στα επίπεδα της SHBG σε σχέση με την ηλικία παρατηρείται μια ελαφρά συσχέτιση των δύο μεγεθών, η οποία όμως δεν είναι ισχυρή, συμφωνώντας με τα όσα γνωρίζουμε ως τώρα.^(42,43) Τα επίπεδα της SHBG παραμένουν σχετικά σταθερά κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής περιόδου ενώ παρουσιάζουν μικρή αύξηση μετά την εμμηνόπαυση.

Η μελέτη της Δ4 ανδροστενδιόνης επιβεβαίωσε τα βιβλιογραφικά δεδομένα⁽⁴³⁾, με τα επίπεδα της ορμόνης να μειώνονται με την ηλικία. Η μεγαλύτερη μείωση σημειώνεται κατά τη μετάβαση στην εμμηνόπαυση ενώ στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες η πτώση συνεχίζεται.

Τα αποτελέσματα σχετικά με τα επίπεδα της TESTO σε σχέση με την ηλικία ακολουθούν την ίδια πτωτική πορεία. Σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά δεδομένα μάλιστα, όντως υπάρχει μείωση των επιπέδων της ορμόνης⁽⁴³⁾ με την αύξηση της ηλικίας.

Τέλος, ο FAI παρουσιάζει συσχέτιση με την ηλικία καθώς φαίνεται να μειώνεται όσο μειώνεται η τελευταία⁽⁴⁴⁾. Η συσχέτιση είναι ελαφρά αλλά η πτώση σταθερή.

Η τάση των επιπέδων των ορμονών σε αύξηση ή μείωση σε σχέση με την ηλικία επιβεβαιώνεται από τη μελέτη μας και διασταυρώνεται με τα βιβλιογραφικά δεδομένα.

Στο πλαίσιο αυτό καταφέρνουμε να ορίσουμε και τις τιμές αναφοράς κάθε ορμόνης, με καινοτομία στο ότι δίνουμε τις τιμές αυτές ανά ηλικιακή ομάδα. Η σημασία του καθορισμού τιμών αναφοράς ανά ηλικιακή ομάδα έγκειται στο ότι σε κάθε τέτοια ομάδα συμπεριλαμβάνονται γυναίκες επηρεασμένες από τους ίδιους

παράγοντες, με πρώτο και κύριο την ηλικία, και υφιστάμενες τις ίδιες φυσιολογικές μεταβολές.

Συνεχίζοντας, αναζητούμε το εάν και κατά πόσο τα επίπεδα των ανδρογόνων που μελετάμε σχετίζονται με το BMI. Όσον αφορά στη DHEAS, η ορμόνη δεν επηρεάζεται από τα επίπεδα του BMI, γεγονός που επιβεβαιώνεται και από την υπάρχουσα βιβλιογραφία⁽⁴⁰⁾. Μία ελαφρά συσχέτιση εμφανίζεται όταν προσθέσουμε ως επιπλέον παράγοντα την ηλικία με τα επίπεδα της DHEAS να αυξάνονται με την αύξηση του BMI. Από την άλλη, τα επίπεδα της SHBG αποδεικνύεται ότι σχετίζονται με το BMI και συγκεκριμένα φαίνεται να μειώνονται καθώς το BMI αυξάνεται, συμφωνώντας και με τα όσα γνωρίζουμε ως τώρα⁽⁴²⁾. Ακόμα και όταν η σχέση επιπέδων SHBG και BMI μελετάται ανά ηλικιακή ομάδα, σημειώνεται η ίδια αρνητική συσχέτιση. Από την άλλη, και όσον αφορά στη Δ4 ανδροστενδιόνη, θα παρατηρούσαμε πως τα επίπεδα της ορμόνης δεν σχετίζονται με το BMI παρά μόνο ελάχιστα. Μελέτη των επιπέδων της TESTO σε σχέση με το BMI δείχνουν μείωση της ορμόνης καθώς μεταβάλλεται το BMI, εύρημα που επιβεβαιώνεται και από παλαιότερες μελέτες⁽⁴²⁾. Παρόλα αυτά η σχέση δε χαρακτηρίζεται ως ισχυρή. Σε αντίθεση με την TESTO, τα επίπεδα του FAI αυξάνονται με την αύξηση του BMI, συμφωνώντας με τη βιβλιογραφία⁽⁴²⁾. Η συσχέτιση, ωστόσο είναι ασθενής.

Ακολούθως, μελετήσαμε κατά πόσο τα επίπεδα των ανδρογόνων επηρεάζονται από τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής, πόσο μάλλον όταν πρόκειται για Θ.Ο.Υ. Συγκεκριμένα και όσον αφορά στη DHEA-S, τα επίπεδά της αποδεικνύεται πως δεν επηρεάζονται ιδιαίτερα από τη λήψη ή όχι φαρμακευτικής αγωγής. Παρουσιάζονται, ωστόσο πιο

αυξημένα όταν ακολουθείται φαρμακευτική αγωγή που δεν ανήκει στη θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης. Τα επίπεδα της SHBG δεν επηρεάζονται από τη λήψη φαρμάκου παρά μόνο στην περίπτωση ορμονικής θεραπείας όπου και μειώνονται. Τα επίπεδα της Δ4 ανδροστενδιόνης επηρεάζονται από τη λήψη Θ.Ο.Υ και αυξάνονται. Η TESTO δεν επηρεάζεται από τη λήψη φαρμάκου ενώ ο FAI φαίνεται να μειώνεται με τη λήψη Θ.Ο.Υ.

Όλα τα παραπάνω θα μπορούσαν να αποτελέσουν σημαντικό έναυσμα μελέτης των συμπτωμάτων που εμφανίζονται λόγω έλλειψης ανδρογόνων μέσα στα χρόνια πριν αλλά και κατά τη διάρκεια της εμμηνόπαυσης. Αποτέλεσμα αυτού είναι τόσο η πρόληψη όσο και η άμεση αντιμετώπιση των συμπτωμάτων αυτών, εξασφαλίζοντας ποιότητα ζωής και αρμονική διαβίωση στις γυναίκες που οδεύουν ή βρίσκονται ήδη στην εμμηνόπαυση.

V.ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. World Health Organization. Research on the Menopause in the 1990s. Technical report Scr 866, 1996, Geneva, Switzerland.
2. J Br. The menopause transition: endocrine changes and clinical symptoms. *Menopause Soc.* 2005 Jun;11(2):61-5.
3. *Menopause: Biology and Pathobiology* edited by Rogerio A. Lobo, Jennifer Kelsey, Robert Marcus)
4. *Menopause* edited by Rebekah Wang-Cheng, Joan M. Neuner, Vanessa M. Barnabei
5. Ellen B. Gold The Timing of the Age at Which Natural Menopause Occurs *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2011 Sep; 38(3): 425-440.doi: 10.1016/j.ogc.2011.05.002
6. McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. The normal menopause transition. *American journal of human biology*, 1992, 4:37-46
7. Torgerson DJ, Thomas RE, Reid DM. Mothers and daughters menopausal ages: is there a link? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1997;74:63–6
8. World Health Organization (1981) .“Research on the Menopause.” Tech. Rep. Ser.670.W.H.O., Geneva
9. Treolar, A.E., Boynton, R.E., Behn, B.G., and Brown, B.w (1967). Variation of the human menstrual cycle through reproductive life.*Int J. Fertil.* 12(1-2), 77-126
10. E. Τογκαρίδου, Φ. Τζεβελέκης, Α. Σόρτσης. Διάγνωση της εμμηνόπαυσης 19(2):123-126, 2007
11. Soules MR, Sherman S, Parrott E et al. Executive summary: stages reproductive aging workshop (STRAW). *Fertility and Sterility* 2001; 76:874- 878
12. U.S. Congress, Office of Technology Assessment (1992). “The Menopause, Hormone Therapy and Women’s Health.”
13. McKinlay SM. The normal menopause transition: an overview. *Maturitas*, 1996, 23:137-145
14. Taylor SM, Kinney AM, Kline JK. Menopausal transition: predicting time to menopause for women 44years or older from simple questions or menstrual variability. *Menopause* 2004;11:40-8
15. Freedman RR1. Physiology of hot flashes.*Am J Hum Biol.* 2001 Jul-Aug;13(4):453-64
16. Nanette Santoro, E Stewart Taylor, John F Randolph. *Reproductive Hormones and the Menopause Transition*

17. Iverlie I, Moen MH, Holte A, Finset A. Androgens and estrogens in relation to hot flushes during the menopausal transition. *Maturitas*. 2002 Jan 30;41(1):69-77.
18. Burger HG1, Dudley EC, Robertson DM, Dennerstein L. Hormonal changes in the menopause transition. *Recent Prog Horm Res*. 2002;57:257-75.
19. Hall G1, Phillips TJ. Estrogen and skin: the effects of estrogen, menopause, and hormone replacement therapy on the skin. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Oct;53(4):555-68; quiz 569-72.
20. Burger HG1, Cahir N, Robertson DM, Groome NP, Dudley E, Green A, Dennerstein L. Serum inhibins A and B fall differentially as FSH rises in perimenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998 Jun;48(6):809-13.
21. Stevenson, J.C., Crook, D., Godsland, I.F. et al. *Drugs* (1994) 47(Suppl 2): 35. doi:10.2165/00003495-199400472-00007
22. J Sarrel P1, Dobay B, Wiita B. Estrogen and estrogen-androgen replacement in postmenopausal women dissatisfied with estrogen-only therapy. Sexual behavior and neuroendocrine response *Reprod Med*. 1998 Oct;43(10):847-56
23. Erickson, G.F (1995) The ovary: Basic principles and concepts In "Endocrinology and Metabolism" (P.Felig., J.D. Baxter, A.E. Broadus and A. Frohman, eds) 3rd ed, pp 97.-1015. McGraw-Hall, New York
24. Bruce M. Psaty, MD, PhD; Susan R. Heckbert, MD, PhD; David Atkins, MD, MPH; et al; Rozenn Lemaitre, PhD; Thomas D. Koepsell, MD, MPH; Patricia W. Wahl, PhD; David S. Siscovick, MD, MPH; Edward H. Wagner, MD, MPH. The Risk of Myocardial Infarction Associated With the Combined Use of Estrogens and Progestins in Postmenopausal Women. *Arch Intern Med*. 1994;154(12):1333-1339. doi:10.1001/archinte.1994.00420120047005
25. Davey DA. Prevention of Alzheimer's disease, cerebrovascular disease and dementia in women: the case for menopause hormone therapy. *Neurodegener Dis Manag*. 2017 Jan 11. doi: 10.2217/nmt-2016-0044.
26. Ronald K. Ross, Annlia Paganini-Hill, Peggy C. Wan, Malcolm C. Pike. Effect of Hormone Replacement Therapy on Breast Cancer Risk: Estrogen Versus Estrogen Plus Progestin *JNCI J Natl Cancer Inst* (2000) 92 (4): 328-332.
27. I. Persson, H. O. Adami, L. Bergkvist, A. Lindgren, B. Pettersson, R. Hoover, C. Schairer. Risk of endometrial cancer after treatment with oestrogens alone or in conjunction with progestogens: results of a prospective study. *BMJ* 1989;298:147 (Published 21 January 1989)

28. M H Briggs; J Brotherton Steroid biochemistry and pharmacology London: Academic Press, 1970
29. Häggström M, Richfield D (2014). "Diagram of the pathways of human steroidogenesis". WikiJournal of Medicine. 1 (1). doi:10.15347/wjm/2014.005. ISSN 2002-4436.
30. Hanukoglu I (Dec 1992). "Steroidogenic enzymes: structure, function, and role in regulation of steroid hormone biosynthesis". The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. 43 (8): 779–804.
31. The Merck Index, 13th Edition, 7798
32. Schulman, Robert A.; Dean, Carolyn (2007). Solve It With Supplements. New York City: Rodale, Inc. p.100. ISBN 978-1-57954-942-8. DHEA (Dehydroepiandrosterone) is a common hormone produced in the adrenal glands, the gonads, and the brain.
33. Harper's illustrated Biochemistry, 27th edition, Ch.41 "The Diversity of the Endocrine system"
34. Μ.Α.Μπατρίνος (1991). «Φλοιός των επινεφριδίων». Σύγχρονη Ενδοκρινολογία. Π.Χ.Πασχαλίδης, σελ. 220-221.
35. Al-Harithy RN1. Dehydroepiandrosterone sulfate levels in women. Relationships with body mass index, insulin and glucose levels. Saudi Med J. 2003 Aug;24(8):837-41.
36. Eberhard Nieschlag, Hermann M. Behre, Susan Nieschlag Testosterone: Action, Deficiency, Substitution kef 2.5-sel 23
37. Susan R. Davis, a,Philip McCloudb, Boyd J.G. Straussc, Henry Burgera. Testosterone enhances estradiol's effects on postmenopausal bone density and sexuality
38. Jeane Ann Grisso, MD, MSc, Ellen W. Freeman, PhD, Elana Maurin, BA, Beatriz Garcia-Espana, MA, Jesse A. Berlin, ScD. Racial Differences in Menopause Information and the Experience of Hot Flashes
39. Labrie F, Belanger A, Luu-The V, Labrie C, Simard J, et al. (1998) DHEA and the intracrine formation of androgens and estrogens in peripheral target tissues: its role during aging. Steroids 63: 322–328.
40. Sybil Crawford, Nanette Santoro, Gail A. Laughlin, Mary Fran Sowers, Daniel McConnell, Kim Sutton-Tyrrell, Gerson Weiss, Marike Vuga, John Randolph, and Bill Lasley Circulating Dehydroepiandrosterone Sulfate Concentrations during the Menopausal Transition / J Clin Endocrinol Metab. 2009 Aug; 94(8): 2945–2951. Published online 2009 May 26. doi: 10.1210/jc.2009-0386

41. Hankinson SE¹, Manson JE, Spiegelman D, Willett WC, Longcope C, Speizer FE. Reproducibility of plasma hormone levels in postmenopausal women over a 2-3-year period
42. Burger HG¹, Dudley EC, Cui J, Dennerstein L, Hopper JL. A prospective longitudinal study of serum testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and sex hormone-binding globulin levels through the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Aug;85(8):2832-8.
43. Jessica B. Spencer Mitchel Klein Ashim Kumar Ricardo Azziz. The Age-Associated Decline of Androgens in Reproductive Age and Menopausal Black and White Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 92, Issue 12, 1 December 2007, Pages 4730–4733, <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2365>
44. M.F.R. Sowers, H. Zheng,¹ D. McConnell, B. Nan,² C.A. Karvonen-Gutierrez, and J.F. Randolph, Jr. Testosterone, sex hormone-binding globulin and free androgen index among adult women: chronological and ovarian aging. *Hum Reprod.* 2009 Sep; 24(9): 2276–2285. Published online 2009 Jun 11. doi: 10.1093/humrep/dep209
45. Athanasios Antoniou-Tsigkos, MD, Evangelia Zapanti, MD, PhD, Lucia Ghizzoni, MD, and George Mastorakos, MD, D(med)Sc. *Adrenal Androgens* January 5, 2019.
46. Stephen Franks and Kate Hardy *Androgen Action in the Ovary*, published: 10 August 2018 doi: 10.3389/fendo.2018.00452
47. K A Walters, V Rodriguez Paris, A Aflatounian and D J Handelsman *Androgens and ovarian function: translation from basic discovery research to clinical impact*
48. Yildiz B *Diagnosis of hyperandrogenism: clinical criteria.* *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jun;20(2):167-76.
49. Robert L. Rosenfield¹ and David A. Ehrmann *The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited* *Endocr Rev.* 2016 Oct; 37(5): 467–520. Published online 2016 Jul 26. doi: 10.1210/er.2015-1104
50. 2. Lauritsen MP, Bentzen JG, Pinborg A, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a normal population according to the Rotterdam criteria versus revised criteria including anti-Mullerian hormone. *Hum Reprod.* 2014;29:791–801.

51. 3. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 1935;29:181–191.
52. 9. Futterweit W, Deligdisch L. Histopathological effects of exogenously administered testosterone in 19 female to male transsexuals. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;62:16–21.
53. Pritam Kumar Panda,a, Riya Rane,a Rahul Ravichandran,a Shrinkhla Singh,a and Hetalkumar Panchalb Genetics of PCOS: A systematic bioinformatics approach to unveil the proteins responsible for PCOS *Genom Data.* 2016 Jun; 8: 52–60.