

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
Β' ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ
ΑΘΗΝΩΝ – ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΒΙΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ
«ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ» ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ : ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΕΙΡΗΝΗ ΛΑΜΠΡΙΝΟΥΔΑΚΗ

**“Βιοχημικός έλεγχος μυοσκελετικής λειτουργικότητας σε
μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Συσχέτιση με σωματική
δραστηριότητα”**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΑΝΔΡΕΑΣ Π. ΕΥΣΤΑΘΙΟΥ
ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΟΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ**

ΑΘΗΝΑ 2023

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
Β' ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ
ΑΘΗΝΩΝ – ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΒΙΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ

«ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ» ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ : ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΕΙΡΗΝΗ ΛΑΜΠΡΙΝΟΥΔΑΚΗ

**“Βιοχημικός έλεγχος μυοσκελετικής λειτουργικότητας σε
μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Συσχέτιση με σωματική
δραστηριότητα”**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΝΔΡΕΑΣ Π. ΕΥΣΤΑΘΙΟΥ

ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΟΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2023

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

- Ημερομηνία αίτησης διδακτορικής διατριβής: 02/05/2014
- Ημερομηνία ορισμού τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής :24/07/2014

Μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής

- **Ε. Λαμπρινουδάκη** Καθηγήτρια Β' Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής,
Αρεταίειο Νοσοκομείο
- **Γεώργιος Καπαρός** Αναπληρωτής Καθηγητής Μικροβιολογίας, Ιατρική Σχολή
Παν. Αθηνών, Αρεταίειο Νοσοκομείο.(Επιβλέπων).
- **Σταυρούλα Μπάκα:** Καθηγήτριά Μικροβιολογίας, Ιατρική Σχολή Παν. Αθηνών,
Αρεταίειο Νοσοκομείο

Α' Έκθεση προόδου :18/06/2021

Β' Έκθεση προόδου : 04/05/2022

Γ' Έκθεση προόδου : 10/04/2023

Copyright © ΑΝΔΡΕΑΣ Π.ΕΥΣΤΑΘΙΟΥ,2023

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Απαγορεύεται η αντιγραφή, αποθήκευση και διανομή της παρούσας διατριβής, εξ ολοκλήρου ή τμήματος αυτής, για εμπορικό σκοπό. Επιτρέπεται η ανατύπωση, αποθήκευση και διανομή για σκοπό μη κερδοσκοπικό, εκπαιδευτικής ή ερευνητικής φύσης, υπό την προϋπόθεση να αναφέρεται η πηγή προέλευσης και να διατηρείται το παρόν μήνυμα. Ερωτήματα που αφορούν τη χρήση της διατριβής για κερδοσκοπικό σκοπό πρέπει να απευθύνονται προς το συγγραφέα.

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

Βιογραφικό Σημείωμα**Προσωπικές Πληροφορίες**

Επώνυμο	ΕΥΣΤΑΘΙΟΥ
Όνομα	ΑΝΔΡΕΑΣ
Όνομα πατρός	ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ
Ημερομηνία γέννησης	09/06/1989

Σπουδές

2007	Γενικό Απολυτήριο Λυκείου ,Εράσμειος Ελληνογερμανική Σχολή
2013	Πτυχίο Ιατρικής, «Universitatea de Medicina si Farmacie» «Victor Babes» ,Timisoara-Romania.
2016	«Διεθνής Ιατρική – Διαχείριση Κρίσεων Υγείας», Σχολή Επιστημών Υγείας, Ιατρική Σχολή Αθηνών. Εθνικών και Καποδιστριακών Πανεπιστημίων Αθηνών
2019	«Διοίκηση Μονάδων Υγείας», Σχολή Κοινωνικών Επιστημών. Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο, Αθήνα
2022	«Διαχείριση Κρίσεων στον τομέα Υγείας», University of Bolton
2022	« MBA, Διοίκηση υπηρεσιών υγείας», Σχολή Οικονομικών και Πολιτικών επιστημών, τμήμα οικονομικών επιστημών. Εθνικών και Καποδιστριακών Πανεπιστημίων Αθηνών.
2022	Απόκτηση Τίτλου Ιατρικής Ειδικότητας Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας
2023	Απόκτηση Διπλώματος (μετ εξετάσεων) Κολλεγίου Ελλήνων Ορθοπαιδικών Χειρουργών

Εξειδίκευση- Κλινική Εμπειρία

2014-2 015	Έφεδρος Καταδρομέας του 575 Τάγματος Πεζοναυτών της 32 ^{ης} Ταξιαρχίας Πεζοναυτών.
2015-2 016	Ειδικευόμενος Παιδοχειρουργικής στο «Παιδοχειρουργικό τμήμα του Γενικού Νοσοκομείου Παιδων Πεντέλης».
2019-2 020	Ειδικευόμενος Παιδοορθοπαιδικής στο «Παιδοορθοπαιδικό τμήμα της Γ' Ορθοπαιδικής Πανεπιστημιακής Κλινικής του Νοσοκομείου ΓΝΑ ΚΑΤ»
2020-2 021	Ειδικευόμενος στην «Κλινική Χεριού- Άνω Άκρου – Μικροχειρουργικής του Τμήματος Χεριού – Μικροχειρουργικής Άνω Άκρου του Νοσοκομείου ΓΝΑ ΚΑΤ.»
2021	Ειδικευόμενος στο τμήμα Αγγειοχειρουργικής στο «Κωνσταντοπούλειο Γενικό Νοσοκομείο Νέας Ιωνίας – Πατησίων».
2016-2 022	Ειδικευόμενος Ορθοπαιδικής στο “Κωνσταντοπούλειο Γενικό Νοσοκομείο Νέας Ιωνίας – Πατησίων.

Εκπαιδευτικά Σεμινάρια

2015	Master Class Series of Courses on Clinical Trials “Good Clinical Practice and Regulatory Requirements for Clinical Trials”, Cambridge University Hospital, NHS Foundation Trust.
2016	3 ^ο workshop Αρρυθμιών και Βηματοδότησης
2018	AO Trauma Course – Basic Principles of Fracture Management.
2018	AO Trauma Master Course – Shoulder and Elbow with anatomic specimen.
2020	Εκπαιδευόμενος στην Πρακτική Άσκηση Μικροχειρουργικής στο Εργαστήριο Έρευνας «Θ. Γαροφαλίδης» της Γ Ορθοπαιδικής Κλινικής του Νοσοκομείου ΓΝΑ ΚΑΤ.
2020	Εκπαιδευτής στην Πρακτική Άσκηση Μικροχειρουργικής στο Εργαστήριο Έρευνας «Θ. Γαροφαλίδης» της Γ Ορθοπαιδικής Κλινικής του Νοσοκομείου ΓΝΑ ΚΑΤ.
2021	AO Recon Hybrid Course—Principles of Total Hip and Knee Arthroplasty.
2021	AO Trauma Hybrid Course – Advanced Principle of Fracture Management.
2022	AO Recon Course- Complex Total Hip and Knee Arthroplasty.

Ξένες Γλώσσες

Ελληνικά
Αγγλικά
Γερμανικά
Ρουμάνικα

Σεμινάρια Υποστήριξης της ζωής

2014	ALS Provider Course.
2014	BLS/ AED instructor Course.
2014	BLS/ AED Provider Course.

Προεδρία σε επιστημονικές συναντήσεις

Προεδρείο σε ελεύθερες ανακοινώσεις 6^ο Πανελλήνιο Συνέδριο «Διαχείριση Κρίσεων στον Τομέα Υγείας», Αθήνα (21-23 Φεβρουαρίου 2020).

Διαλέξεις σε επιστημονικές συναντήσεις

1. Η πτώση του αεροσκάφους «Helios», Α. Π. Ευσταθίου 3ο Εντατικό Σεμινάριο «Διαχείρισης Θυμάτων Καταστροφών» του Μεταπτυχιακού τμήματος της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών «Διεθνής Ιατρική-Διαχείριση Κρίσεων Υγείας»προφορική ανακοίνωση,(20-25 Οκτωβρίου 2013, Κως)
2. Η Διαδικασία Ελέγχου του τελικού προϊόντος από Αντιμικροβιακό Χαλκό (CU+) ως Μέθοδος Διασφάλισης - Πιστοποίησης της Αντιμικροβιακής του δράσης,Ε.Κουσκούνη 1, Π.Ευσταθίου , Ζ.Μανωλίδου 2, Ε.Λογοθέτης 1, Α. Ευσταθίου 1, Ι. Αγράφα 2.11ο Συνέδριο Χειρουργικής Εταιρείας Βορείου Ελλάδας,προφορική ανακοίνωση(25-27 Οκτωβρίου 2013, Ιωάννινα,) 3 1 Μικροβιολογικό Εργαστήριο Αρεταίειου Νοσοκομείου Πανεπιστημίου Αθηνών Εθνικό Κέντρο Επιχειρήσεων Υγείας-Υπουργείο Υγείας
3. Το Φαινόμενο «Στεφάνης» («Halo» Phenomenon) στην εφαρμογή του Αντιμικροβιακού Χαλκού. Ευσταθίου Π.1, Αναγνωστάκου Μ.2, Κουσκούνη Ε.3 ,Πετροπούλου Χ.2, Ευσταθίου Α.3, Αγράφα Ι.1- 11ο Συνέδριο Χειρουργικής Εταιρείας Βορείου Ελλάδας,προφορική ανακοίνωση.(25-27 Οκτωβρίου 2013, Ιωάννινα,) 1ο Εθνικό Κέντρο Επιχειρήσεων Υγείας-Υπουργείο Υγείας 2Β΄ Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (MENN) Αγία Σοφία, Γ.Ν.Π. Αθηνών 3 Μικροβιολογικό Εργαστήριο Αρεταίειου Νοσοκομείου Πανεπιστημίου Αθηνών
4. Εφαρμογή αντιμικροβιακού χαλκού σε Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών,Μ.Αναγνωστάκου 1 , Ε.Κουσκούνη 3 , Χ.Πετροπούλου 1 , Π.Ευσταθίου , Ζ.Μανωλίδου 2 , Α. Ευσταθίου 311ο Συνέδριο Χειρουργικής Εταιρείας Βορείου

Ελλάδας ,προφορική ανακοίνωση.(25-27 Οκτωβρίου 2013, Ιωάννινα,) 1B' Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (MENN) Αγία Σοφία, Γ.Ν.Π. Αθηνών 2 Εθνικό Κέντρο Επιχειρήσεων Υγείας-Υπουργείο Υγείας Μικροβιολογικό Εργαστήριο Αρεταίειου Νοσοκομείου Πανεπιστημίου Αθηνών

5. Οικονομικά οφέλη από την εφαρμογή αντιμικροβιακού χαλκού σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας,Π. Ευσταθίου 3 , Ε.Κουσκούνη 1 , Σ.Παπανικολάου 2 , Ε. Λογοθέτης 1 , Ευσταθίου Α.1 ,Καρυώτη Β.311ο Συνέδριο Χειρουργικής Εταιρείας Βορείου Ελλάδας ,προφορική ανακοίνωση.(25-27 Οκτωβρίου 2013, Ιωάννινα,) 1 Μικροβιολογικό Εργαστήριο Αρεταίειου Νοσοκομείου Πανεπιστημίου Αθηνών 2 Πειραιϊκό-Θεραπευτήριο 3 Εθνικό Κέντρο Επιχειρήσεων Υγείας-Υπουργείο Υγείας
6. Μεταβολή Επιδημιολογικών Δεδομένων Σε Μαθητές Σχολείων Πρωτοβάθμιας Εκπαίδευσης από την Εφαρμογή Αντιμικροβιακού Χαλκού (CU+),Ευσταθίου Π.1 , Κουσκούνη Ε.2 , Καραγεώργου Κ.1 ,Μανωλίδου Ζ.1 , Λογοθέτης Ε2 .,Ευσταθίου Α.211ο Συνέδριο Χειρουργικής Εταιρείας Βορείου Ελλάδας ,προφορική ανακοίνωση.(25-27 Οκτωβρίου 2013, Ιωάννινα,) 1ο Εθνικό Κέντρο Επιχειρήσεων Υγείας-Υπουργείο Υγείας 2 Μικροβιολογικό εργαστήριο Αρεταίειου Νοσοκομείου Πανεπιστημίου Αθηνών 3B ' Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (MENN) Αγία Σοφία, Γ.Ν.Π. Αθηνών
7. Αντιμικροβιακό ψηφιακό θερμόμετρο μασχालιάιας κοιλότητας: Μία νέα συσκευή μέτρησης θερμοκρασίας για τον περιορισμό των διασταυρούμενων λοιμώξεων. Ευσταθίου Π.1 , Κουσκούνη Ε. 2 , Μανωλίδου Ζ. 1 , Καραγεώργου Κ. 1 , Τσερώνη Μ. 1 , Ευσταθίου Α.211ο Συνέδριο Χειρουργικής Εταιρείας Βορείου Ελλάδας ,προφορική ανακοίνωση.(25-27 Οκτωβρίου 2013, Ιωάννινα,) 1ο Εθνικό Κέντρο Επιχειρήσεων Υγείας-Υπουργείο Υγείας 2 Μικροβιολογικό Εργαστήριο Αρεταίειου Νοσοκομείου Πανεπιστημίου Αθηνών
8. Μείωση της μικροβιακής χλωρίδας σε Θάλαμο Απομόνωσης μετά την εφαρμογή κραμάτων αντιμικροβιακού χαλκού, G. Symeonov1 , Π. Ευσταθίου3 , Ε. Κουσκούνη2 , Ζ. Μανωλίδου3 ,Κ. Καραγεώργου3 , Ευσταθίου Α.211ο Συνέδριο Χειρουργικής Εταιρείας Βορείου Ελλάδας ,προφορική ανακοίνωση.(25-27 Οκτωβρίου 2013, Ιωάννινα,) 1Νοσοκομείο TOKUDA, Σόφια, Βουλγαρία 2Μικροβιολογικό Εργαστήριο Αρεταίειου Νοσοκομείου Πανεπιστημίου Αθηνών 3Εθνικό Κέντρο Επιχειρήσεων Υγείας, Υπουργείο Υγείας
9. Ενδοκρινείς Διαταράκτες: ένας ύπουλος εχθρός της υγείας. Καραγεώργος Γιώργος, Ευσταθίου Ανδρέας, Γκογκόσης Κωνσταντίνος, 1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Διαχείρισης Κρίσεων στο τομέα Υγείας Αναρτημένη ανακοίνωση (8-10 Νοεμβρίου 2013, Αθήνα,). Εθνικό Κέντρο Επιχειρήσεων Υγείας
10. Η επίδραση των φυσικών - χημικών ρυπαντών και των βαρέων μετάλλων στην υγεία και το αναπαραγωγικό σύστημα Καραγεώργος Γιώργος, Γρέντζελος Φάνης, Γκογκόσης Κωνσταντίνος, Ευσταθίου Ανδρέας 1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Διαχείρισης Κρίσεων στο τομέα Υγείας Αναρτημένη ανακοίνωση (8-10 Νοεμβρίου 2013, Αθήνα,). Εθνικό Κέντρο Επιχειρήσεων Υγείας
11. Η οικονομική κρίση οδηγεί απαραίτητα και σε υγειονομική κρίση; ένα στοίχημα που πρέπει να κερδηθεί,Μάντη Παναγιώτα, Ευσταθίου Ανδρέας, Γκογκόσης Κωνσταντίνος, Λορέντζος Αθανάσιος, Μανωλίδου Ζαχαρούλα, Ευσταθίου Πάνος 1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Διαχείρισης Κρίσεων στον τομέα Υγείας Προφορική ανακοίνωση (8-10 Νοεμβρίου 2013, Αθήνα). Εθνικό Κέντρο Επιχειρήσεων Υγείας

12. Κλιματική αλλαγή και υγεία. Διαχείριση της κρίσης, Μανωλίδου Ζαχαρούλα¹, Μποτσάκη Μαρία¹, Σαλούρου Μαρία², Ευσταθίου Ανδρέας¹, Αγράφα Ιωάννα¹, Λιάκουρα Ελίνα¹, Καρυώτη Βασιλική¹, Κωστοπούλου Αικατερίνη¹, 1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Διαχείρισης Κρίσεων στο τομέα Υγείας προφορική ανακοίνωση (8-10 Νοεμβρίου 2013, Αθήνα). 1. Εθνικό Κέντρο Επιχειρήσεων Υγείας, 2. Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο»
13. Το πόσιμο νερό στις σύγχρονες κοινωνίες και η διαχείριση του για την ποιότητα και την Ασφάλεια, Καρυώτη Βασιλική, Λιάκουρα Ελίνα, Ευσταθίου Ανδρέας, Αγράφα Ιωάννα, Κωστοπούλου Αικατερίνη, Μανωλίδου Ζαχαρούλα, Ευσταθίου Πάνος, 1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Διαχείρισης Κρίσεων στο τομέα Υγείας Προφορική ανακοίνωση (8-10 Νοεμβρίου 2013, Αθήνα). Εθνικό Κέντρο Επιχειρήσεων Υγείας, Υπουργείο Υγείας Ανδρέας Π. Ευσταθίου – CV2016 5
14. Εφαρμογή αντιμικροβιακού χαλκού σε μονάδα εντατικής θεραπείας κατά τη διάρκεια της οικονομικής κρίσης - ένα επιτυχές μετρό εξοικονόμησης πόρων Κουσκούνη Ευαγγελία¹, Παπανικολάου Σπυρίδων², Μανωλίδου Ζαχαρούλα², Καραγεώργου Κατερίνα², Λογοθέτης Εμμανουήλ¹, Ευσταθίου Ανδρέας¹, Αγράφα Ιωάννα¹, Καρυώτη Βασιλική¹ 1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Διαχείρισης Κρίσεων στο τομέα Υγείας προφορική ανακοίνωση (8-10 Νοεμβρίου 2013, Αθήνα). 1. Μικροβιολογικό Εργαστήριο Αθηνών, της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα 2. Γενική Κλινική «Πειραϊκό Θεραπευτήριο», Πειραιάς
15. Τα κράματα χαλκού ως βιοκτόνο υλικό και οι εφαρμογές στον τομέα υγείας, Ευσταθίου Π.1 , Κουσκούνη Ε. 2 , Μανωλίδου Ζ. 1 , Καραγεώργου Κ. 1 , Τσερώνη Μ. 1 , Ευσταθίου Α.8 η Δημερίδα της Ελληνικής Εταιρείας Βιοϋλικών Προφορική ανακοίνωση (15 – 16 Νοεμβρίου 2013, Αθήνα 2013) 1Εθνικό Κέντρο Επιχειρήσεων Υγείας-Υπουργείο Υγείας 2Μικροβιολογικό Εργαστήριο Αρεταίειου Νοσοκομείου Πανεπιστημίου Αθηνών
16. Αντιμικροβιακό ψηφιακό θερμόμετρο μασχालιαίας κοιλότητας: Μία νέα συσκευή μέτρησης θερμοκρασίας για τον περιορισμό των διασταυρούμενων λοιμώξεων. Ευσταθίου Π.1 , Κουσκούνη Ε. 2 , Μανωλίδου Ζ. 1 , Καραγεώργου Κ. 1 , Τσερώνη Μ. 1 , Ευσταθίου Α.28 η Δημερίδα της Ελληνικής Εταιρείας Βιοϋλικών προφορική ανακοίνωση (15 – 16 Νοεμβρίου 2013, Αθήνα 2013) 1Εθνικό Κέντρο Επιχειρήσεων Υγείας-Υπουργείο Υγείας 2Μικροβιολογικό Εργαστήριο Αρεταίειου Νοσοκομείου Πανεπιστημίου Αθηνών
17. Εφαρμογή του Αντιμικροβιακού Χαλκού στις ΜΕΘ ,κλινικές και οικονομικές επιπτώσεις, Κουσκούνη Ευαγγελία¹ , Ευσταθίου Πάνος² , Παπανικολάου Σπυρίδων² , Καραγεώργου Κατερίνα² , Μανωλίδου Ζαχαρούλα² , Τσερώνη Μαρία² , Ευσταθίου Ανδρέας¹ 4ο Πανελλήνιο Συνέδριο του Φόρουμ Δημόσιας Υγείας & Κοινωνικής Ιατρικής προφορική ανακοίνωση(22 - 24 Νοεμβρίου 2013, Αθήνα) 1Μικροβιολογικό Εργαστήριο Αρεταίειου Νοσοκομείου Πανεπιστημίου Αθηνών 2Εθνικό Κέντρο Επιχειρήσεων Υγείας, Υπουργείο Υγείας
18. Αντιμικροβιακό ψηφιακό θερμόμετρο μασχालιαίας κοιλότητας: Μία νέα συσκευή μέτρησης θερμοκρασίας για τον περιορισμό των διασταυρούμενων λοιμώξεων.Ευσταθίου Π.1 , Κουσκούνη Ε. 2 , Μανωλίδου Ζ. 1 , Καραγεώργου Κ. 1 , Τσερώνη Μ. 1 , Ευσταθίου Α.24ο Πανελλήνιο Συνέδριο του Φόρουμ Δημόσιας Υγείας & Κοινωνικής Ιατρικής προφορική ανακοίνωση(22 - 24 Νοεμβρίου 2013, Αθήνα) 1Εθνικό Κέντρο Επιχειρήσεων Υγείας-Υπουργείο Υγείας 2Μικροβιολογικό Εργαστήριο Αρεταίειου Νοσοκομείου Πανεπιστημίου Αθηνών

19. Αντιμικροβιακό ψηφιακό θερμομέτρο μασχालιαίας κοιλότητας: Μία νέα συσκευή μέτρησης θερμοκρασίας για τον περιορισμό των διασταυρούμενων λοιμώξεων. Ευσταθίου Π.1 , Κουσκούνη Ε. 2 , Μανωλίδου Ζ. 1 , Καραγεώργου Κ. 1 , Τσερώνη Μ. 1 , Ευσταθίου Α.229ο Βορειοελλαδικό Ιατρικό Συνέδριο Προφορική ανακοίνωση (Μαρτίου 2014, Θεσσαλονίκη). 1Εθνικό Κέντρο Επιχειρήσεων Υγείας-Υπουργείο Υγείας 2Μικροβιολογικό Εργαστήριο Αρεταίειου Νοσοκομείου Πανεπιστημίου Αθηνών
20. Αντιμικροβιακό ψηφιακό θερμομέτρο μασχालιαίας κοιλότητας: Μία νέα συσκευή μέτρησης θερμοκρασίας για τον περιορισμό των διασταυρούμενων λοιμώξεων,Ευσταθίου Π.1 , Κουσκούνη Ε. 2 , Μανωλίδου Ζ. 1 , Καραγεώργου Κ. 1 , Τσερώνη Μ. 1 , Ευσταθίου Α.223ο Έτος Ημέρες Παθολογίας προφορική ανακοίνωση. (4-5 Απριλίου 2014, Αθήνα, Ελλάδα) 1Εθνικό Κέντρο Επιχειρήσεων Υγείας-Υπουργείο Υγείας 2Μικροβιολογικό Εργαστήριο Αρεταίειου Νοσοκομείου Πανεπιστημίου Αθηνών
21. Εφαρμογή του Αντιμικροβιακού Χαλκού στις ΜΕΘ ,κλινικές και οικονομικές επιπτώσεις,Κουσκούνη Ευαγγελία1 , Ευσταθίου Πάνος2 , Παπανικολάου Σπυρίδων2 , Καραγεώργου Κατερίνα2 , Μανωλίδου Ζαχαρούλα2 , Τσερώνη Μαρία2 , Ευσταθίου Ανδρέας1 23ο Έτος Ημέρες Παθολογίας προφορική ανακοίνωση. (4-5 Απριλίου 2014, Αθήνα, Ελλάδα) 1Μικροβιολογικό Εργαστήριο Αρεταίειου Νοσοκομείου Πανεπιστημίου Αθηνών 2Εθνικό Κέντρο Επιχειρήσεων Υγείας, Υπουργείο Υγείας
22. Digital antimicrobial thermometer for axillary usage: A new device for measuring the temperature of the body for the reduction of cross-infections Efstathiou P.1 , Kouskouni E.2 , Manolidou Z.1 , Karageorgou K.1 , Tseroni M.1 , Efstathiou A.2 , Karyoti V. 1 , Agrafta P.1 ,11th Annual Critical Care Symposium Αναρτημένη Ανακοίνωση(Απριλίου 2014, Manchester UK) 1National Health Operations Centre, Greek Ministry of Health 2Microbiology Laboratory, National and Kapodistrian University of Athens, “Aretaieion” Hospital, Athens Greece
23. Αντιμικροβιακό ψηφιακό θερμομέτρο μασχालιαίας κοιλότητας: Μία νέα συσκευή μέτρησης θερμοκρασίας για τον περιορισμό των διασταυρούμενων λοιμώξεων, Ευσταθίου Π.1 , Κουσκούνη Ε. 2 , Μανωλίδου Ζ. 1 , Καραγεώργου Κ. 1 , Τσερώνη Μ. 1 , Ευσταθίου Α.233ο Ετήσιο Συνέδριο της Ορθοπαιδικής Τραυματολογικής Εταιρείας Μακεδονίας και Θράκης (ΟΤΕΜΑΘ) προφορική ανακοίνωση(24 – 27 Απριλίου, 2014 Θεσσαλονίκη, Ελλάδα) 1Εθνικό Κέντρο Επιχειρήσεων Υγείας-Υπουργείο Υγείας 2Μικροβιολογικό Εργαστήριο Αρεταίειου Νοσοκομείου Πανεπιστημίου Αθηνών
24. Εφαρμογή του Αντιμικροβιακού Χαλκού στις ΜΕΘ ,κλινικές και οικονομικές επιπτώσεις, Κουσκούνη Ευαγγελία1 , Ευσταθίου Πάνος2 , Παπανικολάου Σπυρίδων2 , Ανδρέας133ο Ετήσιο Συνέδριο της Ορθοπαιδικής Τραυματολογικής Εταιρείας Μακεδονίας και Θράκης (ΟΤΕΜΑΘ)προφορική ανακοίνωση(24 – 27 Απριλίου, 2014 Θεσσαλονίκη, Ελλάδα) 1Μικροβιολογικό Εργαστήριο Αρεταίειου Νοσοκομείου Πανεπιστημίου Αθηνών 2Εθνικό Κέντρο Επιχειρήσεων Υγείας, Υπουργείο Υγείας
25. Αντιμικροβιακό ψηφιακό θερμομέτρο μασχालιαίας κοιλότητας: Μία νέα συσκευή μέτρησης θερμοκρασίας για τον περιορισμό των διασταυρούμενων λοιμώξεων,Ευσταθίου Π.1 , Κουσκούνη Ε. 2 , Μανωλίδου Ζ. 1 , Καραγεώργου Κ. 1 , Τσερώνη Μ. 1 , Ευσταθίου Α.2Καρυώτη Β.1 ,Αγράφα Ι .141ο Πανελλήνιο Νοσηλευτικό Συνέδριο ΕΣΝΕ προφορική ανακοίνωση(4-7 Μαΐου 2014, Κρήτη) 1Εθνικό Κέντρο Επιχειρήσεων Υγείας-Υπουργείο Υγείας 2Μικροβιολογικό Εργαστήριο Αρεταίειου Νοσοκομείου Πανεπιστημίου Αθηνών

26. Εφαρμογή του Αντιμικροβιακού Χαλκού στις ΜΕΘ ,κλινικές και οικονομικές επιπτώσεις,Κουσκούνη Ευαγγελία¹ , Ευσταθίου Πάνος² , Παπανικολάου Σπυρίδων² , Καραγεώργου Κατερίνα² , Μανωλίδου Ζαχαρούλα² , Τσερώνη Μαρία² , Ευσταθίου Ανδρέας¹ 1 41ο Πανελλήνιο Νοσηλευτικό ΣυνέδριοΕΣΝΕ προφορική ανακοίνωση(4-7 Μαΐου 2014, Κρήτη) 1Μικροβιολογικό Εργαστήριο Αρεταίειου Νοσοκομείου Πανεπιστημίου Αθηνών 2Εθνικό Κέντρο Επιχειρήσεων Υγείας, Υπουργείο Υγείας
27. Digital antimicrobial thermometer for axillary usage: a new device for measuring the temperature of the body for the reduction of cross-infections. P. Efstathiou¹ , E. Kouskouni² , Z. Manolidou¹ , K. Karageorgou¹ , M. Tseroni¹ , A. Efstathiou² , V. Karyoti³ .32nd Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases - ESPID 2014 Poster presentation(May 6-10, 2014, in Dublin, Ireland) 1National Health Operations Centre, Ministry of Health Greece, Maroussi, Greece. 2Microbiology laboratory of Aretaieion Hospital, National and KapodistrianUniversity of Athens, Maroussi, Greece.
28. Αντιμικροβιακό ψηφιακό θερμόμετρο μασχαλιαίας κοιλότητας: Μία νέα συσκευή μέτρησης θερμοκρασίας για τον περιορισμό των διασταυρούμενων λοιμώξεων,Ευσταθίου Π.1 , Κουσκούνη Ε. 2 , Μανωλίδου Ζ. 1 , Καραγεώργου Κ. 1 , Τσερώνη Μ. 1 , Ευσταθίου Α.2Καρυώτη Β.1 ,Αγράφα Ι .140ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο (Ιατρική Εταιρεία Αθηνών) προφορική ανακοίνωση (14-17 Μαΐου 2014,Αθήνα) 1Εθνικό Κέντρο Επιχειρήσεων Υγείας-Υπουργείο Υγείας 2Μικροβιολογικό Εργαστήριο Αρεταίειου Νοσοκομείου Πανεπιστημίου Αθηνών
29. Εφαρμογή του Αντιμικροβιακού Χαλκού στις ΜΕΘ ,κλινικές και οικονομικές επιπτώσεις, Κουσκούνη Ευαγγελία¹ , Ευσταθίου Πάνος² , Παπανικολάου Σπυρίδων² , Ευσταθίου Α.140ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο (Ιατρική Εταιρεία Αθηνών) προφορική ανακοίνωση (14-17 Μαΐου 2014,Αθήνα) 1Μικροβιολογικό Εργαστήριο Αρεταίειου Νοσοκομείου Πανεπιστημίου Αθηνών 2Εθνικό Κέντρο Επιχειρήσεων Υγείας, Υπουργείο Υγείας
30. Ιός Ebola: Η απειλή , η διεθνής διαχείριση της κρίσης και οι επιπτώσεις της στις πληγείσες περιοχές
Μαντή Παναγιώτα, Παπαγεωργίου Νίκος, Καραγεώρηου Κατερίνα, Συρταριώτης Αλέξανδρος, Καρυώτη Βανέσα, Τσεκούρα Άννα, Ευσταθίου Ανδρέας

Εθνικό Κέντρο Επιχειρήσεων Υγείας

2ο Πανελλήνιο Συνέδριο Διαχείρισης Κρίσεων στο τομέα Υγείας (7-9 Νοεμβρίου 2014, Αθήνα,)
31. Οξεία Οικονομική Κρίση Ή Διαχείριση της Μεταρρύθμισης στον Τομέα υγείας κατά την Περίοδο της κρίσης.
Σαλούρα Μαρία, Μανωλίδου Ζαχαρούλα, Κωστοπούλου Εύα, Λιάκουρα Ελίνα, Ευσταθίου Ανδρέας, Καρθώτη Βανέσα, Αγραφά Ιωάννα, Ρεβεζούλη Εύη.

Εθνικό Κέντρο Επιχειρήσεων Υγείας, 2. 401 ΓΣΝΑ, 3. ΓΝΑ Ιπποκράτειο.

2ο Πανελλήνιο Συνέδριο Διαχείρισης Κρίσεων στο τομέα Υγείας (7-9 Νοεμβρίου 2014, Αθήνα,)
32. Επιπλοϊκές και μεσεντερικές κύστεις στα παιδιά. Ανασκόπηση μιας 25ετίας
ΕυσταθίουΑ. 1 ,Τσαμουδάκη Σ. 2 ,Βελαώρας Κ. 1 ,Ερεικάτ Χ.1 , Αλεξανδρή Θ.2 ,

Χριστιανάκης Ε.130ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Παίδων (Ελληνική Εταιρεία Χειρουργών Παίδων)προφορική ανακοίνωση (23-25 Οκτωβρίου 2015, Αθήνα) Παιδοχειρουργικό1και Νοσηλευτικό2 Τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Παίδων Πεντέλης, Αττική

33. 31. ΟΙ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΟΥ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΟΥ ΧΑΛΚΟΥ ΩΣ ΟΠΛΟ ΠΡΟΑΣΠΙΣΗΣ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ, Κουσκούνη Ε.1 , Ευσταθίου Π., Καραγεώργου Αικ., Παπανικολάου Σπ., Μανωλίδου Ζ., Τσερώνη Μ.,Ευσταθίου Α.1 , Λογοθέτης Ε.1 8 ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Ελέγχου Λοιμώξεων αναρτημένη ανακοίνωση(4-5 Νοεμβρίου 2015, Αθήνα) 1.Μικροβιολογικό εργαστήριο Αρεταίειου Νοσοκομείου Πανεπιστημίου Αθηνών
34. 32. Η αξία της επικοινωνιακής πολιτικής στη διαχείριση έκτακτων συμβάντων υγειονομικού χαρακτήρα. Ευσταθίου Α1 ,Καραμαγκιωλη Ε2 ,Πατιτσα Χ5 ,Γριβας Α. W. 4 ,Ροζενμπεργκ Θ.3 3 ο Πανελλήνιο Συνέδριο <>(Ελληνική Εταιρία Διαχείρισης Κρίσεων στον Τομέα Υγείας)Προφορική Ανακοίνωση(13-15 Νοεμβρίου 2015). 1Π.Μ.Σ. Διεθνής Ιατρική- Διαχείριση Κρίσεων Υγείας, Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α. 2Επ.Συνεργατής Π.Μ.Σ. Διεθνής Ιατρική- Διαχείριση Κρίσεων Υγείας, Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α. 3Αν. Καθηγητής Α' Χειρουργική Προπαιδευτική Κλινική, Γ.Ν. <> Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α. Επιστημονικός Υπεύθυνος Π.Μ.Σ. Διεθνής Ιατρική- Διαχείριση Κρίσεων Υγείας, Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α. 4Υπευθυνος Στρατηγικής και Επικοινωνίας σε Θέματα Επιχειρησιακών Κρίσεων ,MBA-ALBA Business Scholl MSc in Marketing-University of Bath. 5Επ. Συνεργάτης Τμήμα Διοίκησης Μονάδων Υπηρεσιών Υγείας , Τ.Ε.Ι. Αθηνών.
35. Αντιμικροβιακό Ψηφιακό θερμόμετρο μασχालιαίας κοιλότητας: μια νέα συσκευή μέτρησης θερμοκρασίας για τον περιορισμό των διασταυρωμένων λοιμώξεων. Ευσταθίου Παναγιώτης, Κουσκουνη Ευαγγελία, Μανωλίδου Ζαχαρούλα, Καραγεώργου Κατερίνα, Τσερώμη Μαρία, Ευσταθίου Ανδρέας, Καρυώτη Βασιλική, Αγραφλα Ιωάννα 3 ο Πανελλήνιο Συνέδριο (Ελληνική Εταιρία Διαχείρισης Κρίσεων στον Τομέα Υγείας)Προφορική Ανακοίνωση(13-15 Νοεμβρίου 2015).Μικροβιολογικό Εργαστήριο Αρεταίειου Νοσοκομείου Πανεπιστήμιο Αθηνών.
36. Η χρήση κραμάτων χαλκού στους ιχθυοκλωβούς στα πλαίσια των ιχθυοκαλλιεργειών. Ευσταθίου Π.,Κουσκούνη Ε. , Τρωιανός Δ. , Καραγεώργου Αικ , Μανωλίδου Ζ. , Ευσταθίου Α. , Καρλοβασίτη Π. 10η ΕΠΕΤΕΙΑΚΗ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΒΙΟΥΛΙΚΩΝ προφορική ανακοίνωση (26-28 Νοεμβρίου 2015, Αθήνα)
37. ΟΣΧΕΟΠΕΙΚΗ ΣΥΝΕΝΩΣΗ (PENOSCROTAL FUSION) Ανδρέας Ευσταθίου, Ευστράτιος Χριστιανάκης, Χαλίλ Είρεκδτ, Κωνσταντίνος Βελαώρας, Παναγιώτης Μπούρας, Χρήστος Πλαταράς, Ιωάννης Αλεξάνδρου, Δημήτριος Μπουρίκας. Παιδοχειρουργικό Τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Παίδων Πεντέλης, Αττική. Εαρινό Συμπόσιο Χειρουργικής Παίδων 2016 (8 Μαΐου 2016)
38. ΠΛΑΣΤΙΚΗ ΕΣΩ Η /ΚΑΙ ΕΞΩ ΠΕΤΑΛΟΥ ΤΗΣ ΑΚΡΟΠΟΣΘΙΑΣ (ΠΕΣΕΞΠΑ) ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΣΥΓΓΕΝΟΥΣ ΦΙΜΩΣΗΣ ΠΑΙΔΙΩΝ ΚΑΙ ΕΦΗΒΩΝ. Ευστράτιος Ιωσ. Χριστιανίκης, Ανδρέας Ευσταθίου, Παναγιώτης Μπούρας, Χρήστος Πλαταράς, Κωνσταντίνος Βελαώρας, Ιωάκωφ Αλεξάνδρου, Δημήτρης Μπουρίκας, Χαλίλ Είρεκατ Παιδοχειρουργικό Τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Παίδων Πεντέλης, Αττική. Εαρινό Συμπόσιο Χειρουργικής Παίδων 2016 (8 Μαΐου 2016)

39. ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΟΞΕΟΣ ΚΟΙΛΙΑΚΟΥ ΔΙΑΜΕΡΙΣΜΑΤΟΣ ΛΟΓΩ ΑΠΩΤΕΡΟΥ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟΥ ΕΙΛΕΟΥ. ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΜΕ ΤΡΙΠΛΗ ΤΕΛΙΚΟΤΕΛΙΚΗ ΑΝΑΣΤΟΜΩΣΗ, Πλαταράς Χρήστος, Ευσταθίου Ανδρέας, Είρεκάτ Χαλίλ, Μπουρίκας Δημήτριος Αλεξάνδρου Ιωάως, Μπούρας Δημήτριος, Βελαώρας Κωνσταντίνος, Χριστιανάκης Ευστράτιος Παιδοχειρουργικό Τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Παίδων Πεντέλης, Αττική. Εαρινό Συμπόσιο Χειρουργικής Παίδων 2016 (8 Μαΐου 2016)
40. Η Διαχείριση του πόνου στον ογκολογικό ασθενή
Γ.Διακουμής, Μ.Βλάχου, Χ.Λάλος, Κ.Βασιίου, Α. Ευσταθίου, Ν.Φυρφίρης, Ι.Παπακόστας Ορθοπαιδική Κλινική .Ο.Ν.Α «Άγιος Σάββας», Αθήνα. 72ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ορθοπαιδικής Χειρουργικής και Τραυματολογίας, υπό την αιγίδα της Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας, Αθήνα (12- 15 Οκτωβρίου 2016).
41. Η επίδραση της τεριπαράτιδης στον οστικό μεταβολισμό οστεοπορωτικών μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών.
Γ.Καπαρός, Ε.Λογοθέτης, Α.Ευσταθίου, Β.Καρλοβασίτη, Ε.Κουσκούνη, Ε.Λαμπρινουδάκη Εργαστήριο Βιοπαθολογίας Ε.Κ.Π.Α «Αρεταίειο» Νοσοκομείο. 72ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ορθοπαιδικής Χειρουργικής και Τραυματολογίας, υπό την αιγίδα της Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας, Αθήνα (12- 15 Οκτωβρίου 2016).
42. Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας- «SWOT ANALYSIS”, Κέντρου Υγείας Αστικού Τύπου
Ευσταθίου Α, Κούτση Α, Γρίβα Β, Μανωλίδου Ζ, Ευσταθίου Π.
ΓΝ Νέας Ιωνίας “Κωνσταντοπούλειο», 2 Διοικητικό Στέλεχος Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας, Ψυχολόγος, Ελληνική Εταιρεία Διαχείρισης Κρίσεων. 4ο Πανελλήνιο Συνέδριο «Διαχείριση Κρίσεων στον Τομέα Υγείας», Αθήνα (3-5 Φεβρουαρίου 2017)
43. Αντιμικροβιακό Ψηφιακό θερμόμετρο μασχालιαίας κοιλότητας: μια νέα συσκευή μέτρησης θερμοκρασίας για τον περιορισμό των διασταυρωμένων λοιμώξεων.
Ευσταθίου Παναγιώτης, Κουσκουνη Ευαγγελία, Μανωλίδου Ζαχαρούλα, Καραγεώργου Κατερίνα, Τσερώμη Μαρία, Ευσταθίου Ανδρέας, 1 Ελληνική Εταιρεία Διαχείρισης Κρίσεων στον Τομέα Υγείας, Μικροβιολογικό Εργαστήριο Αρεταίειου Νοσοκομείου Πανεπιστημίου Αθηνών, ΚΕΕΛΠΝΟ 4ο Πανελλήνιο Συνέδριο (Ελληνική Εταιρεία Διαχείρισης Κρίσεων στον Τομέα Υγείας)Προφορική Ανακοίνωση(3-5 Φεβρουαρίου 2017).
44. Οι δείκτες της υγείας του ελληνικού πληθυσμού στην χρονική περίοδο της οικονομικής κρίσης,
Ευσταθίου Α, Κουτση, Γρίβα Β, Καραγεωργίου Κ
Γ.Ν Νέας Ιωνίας «Κωνσταντοπούλειο». Διοικητικό Στέλεχος Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας, 3 Ψυχολόγος, 4. Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων – ΚΕΕΛΠΝΟ . 4ο Πανελλήνιο Συνέδριο (Ελληνική

Εταιρία Διαχείρισης Κρίσεων στον Τομέα Υγείας) Προφορική Ανακοίνωση (3-5 Φεβρουαρίου 2017).

45. Η Χρήση του Αντιμικροβιακού Χαλκού σε στρατιωτικές επιχειρήσεις
Πάνος Ευσταθίου, Ευαγγελία Κουσκούνη, Ζαχαρούλα Μανωλίδου, Ανδρέας
Ευσταθίου, Εμμανουήλ Λογοθέτης

9ο Πανερωπαϊκό, 10ο Πανελλήνιο Επιστημονικό και Επαγγελματικό Νοσηλευτικό
Συνέδριο. (27 – 30 Απριλίου 2017)
46. Η Μείωση της μικροβιακής χλωρίδας στις μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) και
οι οικονομικές επιπτώσεις μετά την εφαρμογή αντιμικροβιακού χαλκού,
Ευαγγελία Κουσκούνη, Πάνος Ευσταθίου, Σπυρίδων Παπανικολάου, Κατερίνα
Καραγεώργου, Ζαχαρούλα Μανωλίδου, Μαρθα Τσερώνη, Ανδρέας Ευσταθίου. 9ο
Πανερωπαϊκό, 10ο Πανελλήνιο Επιστημονικό και Επαγγελματικό Νοσηλευτικό
Συνέδριο. (27 – 30 Απριλίου 2017)
47. The placebo effect of the guided PRP injections in patients with lateral epicondylitis a
double blinded randomized controlled clinical trial.
M.Malachias, K-M Kassetta, E.Xronopoulos, V.Nikolaou, A.Efsthathiou, G.Mrampis

1. 2nd Orthopaedic Department NKUA Medical School Athens, Greece,
2.International Center for sports traumatology ATOS Klinik, Heidenberg Germany.
GRIBOI 2017 - :27th Interdisciplinary Research Conference on Injectable
Biomaterials and Interventional Procedures”, under the auspices of the Hellenic
Society of Nanotechnology in Health Sciences, Athens (18-21 May 2017)
48. Τα οφέλη του προγράμματος «υγιείς αθλητές», στα άτομα με διανοητική αναπηρία
Π. Ευσταθίου, Α. Βασιλακοπούλου, Ζ. Μανωλίδου, Ε.Ευσταθίου, Στ. Ψαρού, Α.
Ευσταθίου. Ελληνική Εταιρεία Διαχείρισης Κρίσεων στον Τομέα Υγείας, Special
Olympics Hellas.

73ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ορθοπαιδικής Χειρουργικής και Τραυματολογίας, υπό την
αιγίδα της Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας,
Αθήνα (11- 14 Οκτωβρίου 2017)
49. Στρογγυλή Τράπεζα: Διαχείριση Ορθοπεδικού Ασθενή και λοιμώξεις.
Ενδονοσοκομειακές Λοιμώξεις – Νεότερες Απόψεις για την Αντιμετώπισή τους – Α.
Καραγεώργου

Μετατραυματικές Λοιμώξεις μαλακών μορίων και οστών – Α. Ευσταθίου

Νοσηλευτική παρέμβαση και ο ρόλος του νοσηλευτή σε ασθενείς με οστεοπόρωση –
Μ.Σαλούρου

Νοσηλευτική παρέμβαση σε ασθενείς με προβλήματα Αυχενικής Μοίρας
Σπονδυλικής Στήλης – Ζ. Μανωλίδου

73ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ορθοπαιδικής Χειρουργικής και Τραυματολογίας, υπό την
αιγίδα της Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας,
Αθήνα (11- 14 Οκτωβρίου 2017)

50. Η Σχέση Ιατρού- Ασθενούς ως βασικός παράγοντας στην θεραπευτική διαδικασία
Κούτση Αλεξάνδρα, Ευσταθίου Ανδρέας, Μανωλίδου Ζαχαρούλα, Βεργόπουλος
Νικόλαος
- 1 Ελληνική Εταιρεία Διαχείρισης Κρίσεων στον Τομέα Υγείας, 2 Ελληνικό
Ινστιτούτο Ανάπτυξης Χαλκού
- 5ο Πανελλήνιο Συνέδριο «Διαχείριση Κρίσεων στον Τομέα Υγείας», Αθήνα (9-11
Φεβρουαρίου 2018)
51. Η χρήση Ιχθυοκλωβών μ κράματα χαλκού. Επιπτώσεις στις ιχθυοκαλλιέργειες
(υγειονομικές και οικονομικές).
Καρλοβασίτη Παρασκευή, Ευσταθίου Ανδρέας, Καραγεώργου Αικατερίνη,
Μανωλίδου Ζαχαρούλα, Κουσκούνη Ευαγγελία, Ευσταθίου Πάνος
- Ελληνική Εταιρεία Διαχείρισης Κρίσεων
- 5ο Πανελλήνιο Συνέδριο «Διαχείριση Κρίσεων στον Τομέα Υγείας», Αθήνα (9-11
Φεβρουαρίου 2018)
52. Τα οφέλη του προγράμματος, «υγιείς αθλητές» στα άτομα με διανοητική αναπηρία
Ε.Ευσταθίου, Α. Βασιλακοπούλου, Ζ.Μανωλίδου, Α.Π Ευσταθίου, ΣΤ. Ψαρού, Π.
Ευσταθίου. Ελληνική Εταιρεία Διαχείρισης Κρίσεων στον Τομέα Υγείας, 2. Special
Olympics Hellas 5ο Πανελλήνιο Συνέδριο «Διαχείριση Κρίσεων στον Τομέα Υγείας»,
Αθήνα (9-11 Φεβρουαρίου 2018)
53. Οικονομικές Επιπτώσεις που έχουν σχέση με την χρήση αντιμικροβιακού χαλκού
στον τομέα υγείας
Ανδρέας Ευσταθίου, Παπανικολάου Σπύρος, Καραγεώργου Αικατερίνη, Ελίνα
Ευσταθίου, Μανωλίδου Ζαχαρούλα, Κουσκούνη Ευαγγελία, Ευσταθίου Πάνος.
- Ελληνική Εταιρεία Διαχείρισης Κρίσεων στον Τομέα Υγείας, Εργαστήριο
Βιοπαθολογίας «Αραιταίειο» Νοσοκομείο,
- 5ο Πανελλήνιο Συνέδριο «Διαχείριση Κρίσεων στον Τομέα Υγείας», Αθήνα (9-11
Φεβρουαρίου 2018)
54. Στρογγυλή Τράπεζα « Έλεγχος Λοιμώξεων από τη Θεωρία στην Πράξη»
Μετεγχειρητικές λοιμώξεις στην ορθοπεδική – Α. Ευσταθίου.
- Ημερίδα «Επίκαιρα Θέματα στη Διαχείριση Κρίσεων του Τομέα Υγείας, Αθήνα (16
Νοεμβρίου 2019).
55. Η Συμβολή της τηλεϊατρικής σε πληθυσμούς περιοχών σε εμπόλεμη ζώνη.
Παναγιώτου Παναγιώτα, Καρανοίκας Δημήτρης, Αγγελάκα Ευαγγελία, Δροσοπούλου
Λήδα, Ευσταθίου Ανδρέας
- 1.New York College, Κωσταντοπούλειο Γ.Ν Νέας Ιωνίας «Αγία Όλγα»

6ο Πανελλήνιο Συνέδριο «Διαχείριση Κρίσεων στον Τομέα Υγείας», Αθήνα (21-23 Φεβρουαρίου 2020)

56. Οι Ψυχολογικές επιπτώσεις ενός χρονίου νοσήματος: το παράδειγμα της πολλαπλής σκλήρυνσης
Καρανοίκας Δημήτρης, Παναγιώτου Παναγιώτα, Ευσταθίου Ανδρέας

1. New York College, Κωσταντοπούλειο Γ.Ν Νέας Ιωνίας «Αγία Όλγα»

6ο Πανελλήνιο Συνέδριο «Διαχείριση Κρίσεων στον Τομέα Υγείας», Αθήνα (21-23 Φεβρουαρίου 2020)

57. Τσέρνομπιλ 34 Χρόνια Μετά. Η επίδραση της ραδιενέργειας στην ανθρώπινη υγεία
Θεοδορίδης Δημήτριος, Τσιφή Αγγελική, Ευσταθίου Ανδρέας, Σολωμός Ζήσιμος,
Μιλτιάδους Κωσταντίνος, Ζούζια Ευμορφίλη

Κωσταντοπούλειο Γ.Ν Νέας Ιωνίας «Αγία Όλγα», Αθήνα, 2. Ιδιωτικό Ιατρείο 3.
Π.Γ.Ν.Α «Αττικόν», Αθήνα, 4. Γ.Ν.Α «Ο Ευαγγελισμός- Οφθαλμιατρείο Αθηνών-
Πολυκλινική» Αθήνα.

6ο Πανελλήνιο Συνέδριο «Διαχείριση Κρίσεων στον Τομέα Υγείας», Αθήνα (21-23 Φεβρουαρίου 2020)

58. Στρογγυλή Τράπεζα Χαλκού
Η εφαρμογή του αντιμικροβιακού χαλκού στις Νοσοκομειακές και Σχολικές Μονάδες
– Αικ. Καραγεώργου.

Ιχθυοκαλλιέργειες. Χάλκινος Κλωβός – Α.Ευσταθίου

Τουρισμός Υγείας και Ευεξίας η συμβολή του αντιμικροβιακού χαλκού -
Π.Ευσταθίου

6ο Πανελλήνιο Συνέδριο «Διαχείριση Κρίσεων στον Τομέα Υγείας», Αθήνα (21-23 Φεβρουαρίου 2020)

59. 17 Νοέμβρη: Ιστορική Αναδρομή και ο απόηχος της στη σύγχρονη ελληνική
κοινωνία.
Καρανοίκας Δημήτρης, Δροσοπούλου Λήδα Παρασκευή, Κράνοου Κωσταντίνα,
Παναγιώτου Παναγιώτα, Αγγελάκα Ευαγγελία, Ευσταθίου Ανδρέας.

New York College, Αθήνα 2. Κωσταντοπούλειο Γ.Ν Νέα Ιωνίας «Αγία Όλγα»

6ο Πανελλήνιο Συνέδριο «Διαχείριση Κρίσεων στον Τομέα Υγείας», Αθήνα (21-23 Φεβρουαρίου 2020)

60. Necrotizing fasciitis due to pan resistant *Acinetobacter baumannii* after tibial plateau fixation in a female drug addict., THEMISTOKLIS FLOROS , ANDREAS EFSTATHIOY, EVAGGELOS ZAFEIRIS, IOANNIS SKINDILIAS, PANAGIOTIS

MANDREKAS, ELISAVET MANTZILA, ANTONIS SAKAS, NIKOLAOS STAMOULIS, GEORGE BABIS « Orthopaedic Department, General Hospital Konstantopouleio, Nea Ionia, National and Kapodistrian University of Athens, Greece» 1st WAIOT CONGRESS «A global approach to the silent epidemic of the bone & joint infections») (26-28 August 2021).

61. Στρογγυλή Τράπεζα: Νεότερες εξελίξεις στην Ορθοπαιδική – Τραυματολογία Artificial intelligence in orthopedics – Α. Ευσταθίου 7ο Πανελλήνιο Συνέδριο «Διαχείριση Κρίσεων στον Τομέα Υγείας», Αθήνα (11-12 Σεπτεμβρίου 2021)
62. Εμφάνιση νεκρωτικής περιτονίτιδας κάτω άκρου λόγω πανανθεκτικό *Acinetobacter baumannii* μετά από ανοικτή ανάταξη και εσωτερική οστεοσύνθεση κατάγματα κνημιαίων κονδύλων σε γυναίκα χρήστη ουσίων Θεμιστοκλής Φλώρος, Ανδρέας Ευσταθίου, Αντώνης Σακκάς, Ευάγγελος Ζαφείρης, Παναγιώτης Μανδρέκας, Ιωάννης Σκηνδύλιας, Ελισάβετ Μαντζίλα, Νικόλαος Σταμούλης, Γεώργιος Μπάμπης Β' Πανεπιστημιακή Ορθοπαιδική Κλινική, ΕΚΠΑ, Κωνσταντοπούλειο Νοσοκομείο Ν. Ιωνίας, Αθήνα 77ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ορθοπαιδικής Χειρουργικής και Τραυματολογίας, υπό την αιγίδα της Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας, Αθήνα (6-9 Οκτωβρίου 2021)
63. Η ΕΝΤΑΣΗ ΤΩΝ ΕΞΑΨΕΩΝ ΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ ΜΕ ΤΙΣ ΤΙΜΕΣ ΣΚΛΗΡΟΣΤΙΝΗΣ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ
Ε. Αρμένη¹, Α. Αυγουλέα¹, Γ. Καπαρόζ², Α.Ευσταθίου. , Σ. Στεργιώτης¹, Ν. Τσόλτος¹, Η. Καραγκούνη¹, Μ. Χαρμαντά¹, Ν. Μήλη¹, Π. Χατζηβασιλείου¹, Δ. Ρίζος³, Ε. Λαμπρινουδάκη¹.
¹ Ιατρείο Εμμηνόπαυσης, Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Αθήνα
² Βιοχημικό Εργαστήριο, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Αθήνα
³ Ορμονολογικό Εργαστήριο, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Αθήνα
49^ο Πανελλήνιου Συνεδρίου Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Σακχαρώδη Διαβήτη (28- 30 Απριλίου 2022)
64. Διαχείριση Επειγόντων Περιστατικών: Μαθήματα από την Πανδημία Covid 19. Ζώρα Φρείντα, Ευσταθίου Ανδρέας¹. Ιατρική Σχολή Ευρωπαϊκού Πανεπιστημίου Κύπρου,². Κωνσταντοπούλειο Γ.Ν Νέα Ιωνίας «Αγία Όλγα» 28ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής, Αθήνα (13-15 Μαΐου 2022).
65. The Psychological Impacts of Covid- 19 as a Social Influence parameter During the Pandemic. Yfantopoulos John N¹, Efstathiou Andreas 1,2, Stefanakos George 2, Kehris Ioannis 2, Efstathiou Panagiotis 2, Zora Freideriki². 1. University of Athens MBA National and Kapodistrian University, Greece, 2. Operations Centre of Attiki Region and Athens Medical Association. (ISPOR EUROPE 2022, 6-9 November)
66. UNDERGROUND ECONOMY- A PARAMETER OF SOCIAL INFLUENCE DURING THE COVID-19 PANDEMIC, .Yfantopoulos John N¹,

- Efstathiou Andreas 1,2, Stefanakos George 2, Kehris Ioannis 2, Efstathiou Panagiotis 2, Zora Freideriki2. 1. University of Athens MBA National and Kapodistrian University, Greece, 2. Operations Centre of Attiki Region and Athens Medical Association. (ISPOR EUROPE 2022, 6-9 November)
67. Triage στο πλαίσιο βιοτρομοκρατικών απειλών, Α. Ευσταθίου, 8^ο Συνέδριο Διαχείρισης Κρίσεων στον Τομέα Υγείας, Αθήνα (10-11 Φεβρουαρίου 2023).
68. UNDERGROUND ECONOMY- A PARAMETER OF SOCIAL INFLUENCE DURING THE COVID-19 PANDEMIC Efstathiou P. Andreas^{1,2}, Stefanakos George¹, Kehris Ioannis¹, Zora Freideriki¹, Efstathiou A. Panos¹, Yfantopoulos N. John² 1. Operations Centre of Attiki Region and Athens Medical Association, 2. National and Kapodistrian University of Athens, MBA. 8^ο Συνέδριο Διαχείρισης Κρίσεων στον Τομέα Υγείας, Αθήνα (10-11 Φεβρουαρίου 2023).
69. USE OF COPPER ALLOY MESH IN MEDITERRANEAN MARINE AQUACULTURE Efstathiou A. P., Kouskouni E., Karlovasiti P., Manolidou Z., Efstathiou P. A. Biopathology Laboratory, Aretaieion Hospital of the Medical School of the National and Kapodistrian University of Athens . 8^ο Συνέδριο Διαχείρισης Κρίσεων στον Τομέα Υγείας, Αθήνα (10-11 Φεβρουαρίου 2023).
70. ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΟΥ ΧΑΛΚΟΥ ΣΤΙΣ ΜΟΝΑΔΕΣ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ (ΜΕΘ), ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΚΑΙ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ Ευσταθίου Πάνος¹, Μανωλίδου Ζαχαρούλα², Τσερώνη Μαρία³, Ευσταθίου Π. Ανδρέας⁴, Καραγεώργου Αικατερίνη⁵, Χαράνά Αικατερίνη⁶ 1. Πρόεδρος ΕΕΔΚΤΥ - Σύμβουλος Ελληνικού Ινστιτούτου Ανάπτυξης Χαλκού, 2. Γενική Γραμματέας ΕΕΔΚΤΥ, 3. Νοσηλεύτρια του Εθνικού Οργανισμού Δημόσιας Υγείας, 4. Ειδικευόμενος Ιατρός Γ.Ν.Α. ΚΑΤ, 5. Βιοπαθολόγος Ε.Κ.ΕΠ.Υ, 6. Διευθύνουσα Αχιλλοπούλειου Γενικού Νοσοκομείου Βόλου . 8^ο Συνέδριο Διαχείρισης Κρίσεων στον Τομέα Υγείας, Αθήνα (10-11 Φεβρουαρίου 2023).

Συμμετοχή σε επιστημονικά συνέδρια

1. 3ο Συνέδριο Ρευματικών και Αυτοάνοσων Παθήσεων Κεντρικής Ελλάδος, Ινστιτούτο Ρευματικών Παθήσεων ,(20-22 Σεπτεμβρίου 2013,Λαρισα
2. 1 η Πανελλήνια Συνάντηση "AIDS και Ηπατίτιδες", Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας & Ιατρικής Στατιστικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, (27 – 29 Σεπτεμβρίου 2013, Αθήνα).

3. 69ο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας, ΕΕΧΟΤ (2 - 5 Οκτωβρίου 2013, Αθήνα).
4. 15ο Πανελλήνιο Συνέδριο Management Υπηρεσιών Υγείας "Αριστεία και Διαφάνεια στα δημόσια Νοσοκομεία", Ελληνική Εταιρεία Management Υπηρεσιών Υγείας, (11-12 Οκτωβρίου, Αθήνα, 2013).
5. 3ο Εντατικό Σεμινάριο «Διαχείριση Θυμάτων Καταστροφών», στα πλαίσια του προγράμματος Μεταπτυχιακών σπουδών: «Διεθνής Ιατρική και Διαχείριση Κρίσεων Υγείας», Αθήνα (20-25 Οκτωβρίου 2013)
6. 7ο Πανελλήνιο Συνέδριο Σπονδυλικής Στήλης της Ελληνικής Εταιρείας Σπονδυλικής Στήλης (31 Οκτωβρίου - Νοεμβρίου 2013, Θεσσαλονίκη).
7. Ογκολογικό Συνέδριο "Η συμβολή των νέων φαρμάκων και τεχνικών στην αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση του καρκίνου του πνεύμονα, μαστού, ουροποιογεννητικού, πεπτικού και μελανώματος. Από τη θεωρία του καρκίνου στη θεραπεία του καρκίνου" (1-2 Νοεμβρίου 2013, Θεσσαλονίκη).
8. 1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Διαχείρισης Κρίσεων στο τομέα Υγείας (8-10 Νοεμβρίου 2013, Αθήνα,)
9. 4ο Πανελλήνιο Συνέδριο Δημόσιας Υγείας & Κοινωνικής Ιατρικής, της Επιστημονική Εταιρεία Επιδημιολογίας και Προληπτικής Ιατρικής (22 - 24 Νοεμβρίου 2013, Αθήνα)
10. 23ο Πανελλήνιο Επιστημονικό Συνέδριο Φυσικοθεραπείας "Εφαρμοσμένη Μυοσκελετική Φυσικοθεραπεία" (22, 23-24 Νοεμβρίου 2013, Αθήνα)
11. 4ο Συνέδριο του Ινστιτούτου Πρόληψης, Εκπαίδευσης και Έρευνας Νευρολογικών Παθήσεων "Ημέρες Νευρολογίας 2013" (6-8 Δεκεμβρίου 2013)
12. "Νοσηλευτική Ημερίδα" Ογκολογικού Κέντρου Ιατροβιολογικής Εκπαίδευσης και Έρευνας: "Ο Νοσηλευτής Σήμερα - Από την κρίση στην διάκριση" (11 Ιανουαρίου 2014, Αθήνα)
13. Clinical Research Conference (15-16 Ιανουαρίου 2014, Αθήνα).
14. 9ο Σεμινάριο Φαρμακευτικού Marketing (11-13 Φεβρουαρίου 2014, Αθήνα).
15. Intensive Care Forum 2014 "Η Εντατική Φροντίδα του Βαριά Πάσχοντα Διεπιστημονική και Διαλεκτική Προσέγγιση" (28 Φεβρουαρίου - 1 Μαρτίου 2014, Λευκωσία-Κύπρος).

16. The Exelixis, Youth Leadership Institute, Athens (March 24, 2014)
17. 15. 4ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ταξιδιωτικής Ιατρικής (Γεωγραφικής και Τροπικής) Ιατρικής της Ελληνικής Εταιρείας Ταξιδιωτικής (Γεωγραφικής και Τροπικής) Ιατρικής(11-13 Απριλίου 2014,Αθήνα).
18. 16. Health Emergency Management in the EU-The role of national health operations centers. Hellenic National Health Operation Center-Ministry Of Health(May 9-10,2014Kifissia-Greece)
19. 17. The premier European Forum on eHEALTH under the auspices of the Hellenic Ministry of Health, The Hellenic Center for Disease Control and Prevention, the Greek Presidency of the E.U. Council, Athens, (May 12-14,2014)
20. 40ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα (14- 17 Μαΐου 2014)
21. Economic crisis and healthcare- ensuring access to public health services. The case of hepatitis B and C, under the auspices of the Greek EU Presidency and the Greek Ministries of Health and Foreign Affairs in Athens (June 3-4, 2014).
22. 18.Joint Meeting ESH – ISH Hypertension Athens 2014 (Athens June 13 – 16, 2014)
23. 19. 2ο Πανελλήνιο Συνέδριο Διαχείρισης Κρίσεων στο τομέα Υγείας (7-9 Νοεμβρίου 2014, Αθήνα,)
24. 71ο Συνέδριο Ορθοπαιδικής Χειρουργικής και Τραυματολογίας (7 – 10 Οκτωβρίου 2015)
25. 20. 3ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Παιδών (Ελληνική Εταιρεία Χειρουργών Παιδών) (23-25 Οκτωβρίου 2015, Αθήνα)
26. 21. 3 ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνική Εταιρία Διαχείρισης Κρίσεων στον Τομέα Υγείας Προφορική Ανακοίνωση(13-15 Νοεμβρίου 2015).
27. 22. 10η ΕΠΕΤΕΙΑΚΗ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΒΙΟΥΛΙΚΩΝ (26-28 Νοεμβρίου 2015, Αθήνα)
28. Μετεκπαιδευτικό Συνέδριο Ταξιδιωτικής, Γεωγραφικής και Τροπικής Ιατρικής, Αθήνα (15-17 Μάϊου 2015)

29. Σωματική και Ψυχική Υγεία Αστυνομικών: Προβλήματα, Συνέργειες και Αντιμετώπιση υπό την αιγίδα του Αρχηγείου της Ελληνικής Αστυνομίας, Διεύθυνση Υγειονομικού Κεντρικό Ιατρείο Αθηνών, Αθήνα (10 Φεβρουαρίου 2016).
30. Educational Program “ Apollon 2016” under the auspices of the Hellenic Association of Orthopedic Surgery and Traumatology and the Cambridge University Hospital NHS (March- September 2016)
31. Διεθνές Συνέδριο Καρδιαγγειακής Ιατρικής «Cardio Athena 2016”, Αθήνα (18-19 Μαρτίου 2016)
32. Γυναίκα και Σπονδυλική Στήλη, Αθήνα (28 Μαρτίου 2016)
33. Υγειονομική Διαχείριση Μετακινούμενων Πληθυσμών- Προσφύγων, υπό την αιγίδα του Ιατρικού Συλλόγου Αθηνών, Αθήνα (13 Απριλίου 2016)
34. 35ο Ετήσιο Συνέδριο της Ορθοπαιδικής και Τραυματολογικής Εταιρείας Μακεδονίας- Θράκης, Θεσσαλονίκη (5-7 Μαΐου 2016)
35. 3η επιστημονική Ημερίδα του Προγράμματος «Απόλλων 2016» υπό την αιγίδα την ελληνικής εταιρείας χειρουργικής ορθοπαιδικής και τραυματολογίας και του Cambridge University Hospital NHS, Πάτρα (28 Μαΐου 2016)
36. Εντατικό Εκπαιδευτικό Διήμερο Κρίσιμα και Επίκαιρα θέματα Ορθοπαιδικής, υπό την αιγίδα την ελληνικής εταιρείας χειρουργικής ορθοπαιδικής και τραυματολογίας και του Cambridge University Hospital NHS, Καλαμάτα (15 – 16 Ιουλίου 2016)
37. Forte Summer School (August 22nd- 26th 2016)
38. American Academy of Orthopedic Surgeons 2016 Annual Meeting – Orlando FL
39. Mediterranean Trauma Conference at Larnaca, under the auspices of the Cyprus Association of Orthopedic Surgery and Traumatology (23-25 September 2016)
40. 5ο Συνέδριο Ταξιδιωτικής, Γεωγραφικής και Τροπικής Ιατρικής, Αθήνα (7-9 Οκτωβρίου 2016)
41. 72ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ορθοπαιδικής Χειρουργικής και Τραυματολογίας, υπό την αιγίδα της Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας, Αθήνα (12- 15 Οκτωβρίου 2016).

42. 6ο Πανελλήνιο Συνέδριο του Φόρουμ Δημόσιας Υγείας και Κοινωνικής Ιατρικής με θέμα Κοινωνικές ανισότητες και δημόσια υγεία, Αθήνα (31 Οκτωβρίου – 1 Νοεμβρίου 2016)
43. 1st Joint Spine Symposium, Athens (2-4 December 2016)
44. 4ο Πανελλήνιο Συνέδριο «Διαχείριση Κρίσεων στον Τομέα Υγείας», Αθήνα (3-5 Φεβρουαρίου 2017)
45. 1η Επιστημονική Ημερίδα από το New York College και Ελληνική Εταιρεία Διαχείρισης Κρίσεων στον τομέα Υγείας με τίτλο « Ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις, παρελθόν- παρόν και μέλλον», Αθήνα (14 Μαρτίου 2017)
46. Διαδραστική Ορθοπαιδική Ημερίδα υπό την αιγίδα της Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής και Τραυματολογίας, Λευκωσία (8 Απριλίου 2017)
47. Πανελλήνιοι Αγώνες Special Olympics, Λουτράκι (18-22 Απριλίου 2017)
48. 36ο Ετήσιο Συνέδριο Ορθοπαιδικής και Τραυματολογικής Εταιρείας Μακεδονίας – Θράκης, Καβάλα (20-22 Απριλίου 2017)
49. GRIBOI 2017 - :27th Interdisciplinary Research Conference on Injectable Biomaterials and Interventional Procedures”, under the auspices of the Hellenic Society of Nanotechnology in Health Sciences, Athens (18-21 May 2017)
50. Σεμινάριο με τίτλο Αντιμετώπιση Ενδονοσοκομειακών Λοιμώξεων από το New York College και Ελληνική Εταιρεία Διαχείρισης Κρίσεων στον τομέα Υγείας , Αθήνα (22 Μαΐου 2017)
51. 2η Επιστημονική Ημερίδα από το New York College και Ελληνική Εταιρεία Διαχείρισης Κρίσεων στον τομέα Υγείας με τίτλο « Μέτρα πρόληψης και ελέγχου λοιμώξεων», Αθήνα (22 Μαΐου 2017)
52. Προηγμένες Χειρουργικές Γόνατος υπό την αιγίδα της Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας, Αθήνα. (22- 25 Ιουνίου 2017)
53. Forte Summer School (August 28th- September 1st 2017)
54. 73ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ορθοπαιδικής Χειρουργικής και Τραυματολογίας, υπό την αιγίδα της Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας, Αθήνα (11- 14 Οκτωβρίου 2017)
55. 5ο Πανελλήνιο Συνέδριο «Διαχείριση Κρίσεων στον Τομέα Υγείας», Αθήνα (9-11 Φεβρουαρίου 2018)

56. Πανελλήνιοι Αγώνες Special Olympics, Λουτράκι (14-18 Μαΐου 2018)
57. 74ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ορθοπαιδικής Χειρουργικής και Τραυματολογίας, υπό την αιγίδα της Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας, Αθήνα (10- 13 Οκτωβρίου 2018)
58. «Ενιαία υγεία και λοιμώξεις στη Λεκάνη της Μεσογείου/ Οστικό Έλλειμμα και Λοίμωξη», υπό την αιγίδα της Ορθοπαιδικής Κλινικής ΓΝΑ «ΛΑΙΚΟ», Αθήνα (10-11 Μαΐου 2019)
59. 75ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ορθοπαιδικής Χειρουργικής και Τραυματολογίας, υπό την αιγίδα της Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας, Αθήνα (2- 5 Οκτωβρίου 2019)
60. Ημερίδα «Επίκαιρα Θέματα στη Διαχείριση Κρίσεων του Τομέα Υγείας, Αθήνα (16 Νοεμβρίου 2019).
61. 6ο Πανελλήνιο Συνέδριο «Διαχείριση Κρίσεων στον Τομέα Υγείας», Αθήνα (21-23 Φεβρουαρίου 2020)
62. 7ο Πανελλήνιο Συνέδριο «Διαχείριση Κρίσεων στον Τομέα Υγείας», Αθήνα (11-12 Σεπτεμβρίου 2021)
63. 77ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ορθοπαιδικής Χειρουργικής και Τραυματολογίας, υπό την αιγίδα της Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας, Αθήνα (6-9 Οκτωβρίου 2021)
64. 49^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Σακχαρώδη Διαβήτη , Αθήνα (28- 30 Απριλίου 2022)
65. 28ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας , Αθήνα (13-15 Μάϊου 2022)
66. ISPOR EUROPE 2022, 6-9 November)
67. 8^ο Συνέδριο Διαχείρισης Κρίσεων στον Τομέα Υγείας, Αθήνα (10-11 Φεβρουαρίου 2023).

Δημοσιεύσεις

1. Karageorgou K, Katerelos P, Efstathiou A, Theodoridou M, Maltezos HC. Vaccination coverage and susceptibility against vaccine-preventable diseases of

healthcare students in Athens, Greece. *Vaccine*. 2014 Sep 3;32(39):5083-6. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.06.031. Epub 2014 Jun 30. PMID: 24992715.

2. Efstathiou P, Kouskouni E, Manolidou Z, Tseroni M, Karageorgou K, Maltezos HC, Chalkias A, Papanikolaou S, Efstathiou A, Logothetis E. Copper-coated thermometer for the prevention of cross-infections: preliminary results. *Am J Emerg Med*. 2016 Mar;34(3):653-6. doi: 10.1016/j.ajem.2015.12.028. Epub 2015 Dec 17. PMID: 26782797.
3. Επιθεώρηση _ Ελληνικής Εταιρείας Αξιολόγησης. Τεύχος _10, Ιούνιος _2022. Άρθρο _“Οι _ψυχικές _επιπτώσεις _και _η _αισχροκέρδεια, παράμετροι _κοινωνικής _επιρροής _κατά _την _διάρκεια _της _πανδημίας _COVID-19” Ανδρέας _Π. Ευσταθίου^{1,2}, Γιώργος _Στεφανάκος¹ , Ιωάννης _Κεχρή¹ , Φρειδερίκη _Ζώρα¹ , Πάνος _Α. Ευσταθίου¹ , Ιωάννης _Ν. Υφαντόπουλος² . 1. Κέντρο _4 Επιχειρήσεων _Περιφέρειας _Αττικής _και _Ιατρικού _Συλλόγου _Αθηνών. 2. Εθνικό _και _Καποδιστριακό _Πανεπιστήμιο _Αθηνών, MBA Διοίκηση _Υπηρεσιών _Υγείας.

Συγγραφικό έργο

Antimicrobial Copper – An ally for Public Health. Andrew P. Efstathiou, Athens 2015. ISBN 978-960-93-7399-5 (GR)

Εκπαιδευτικό έργο- συμμετοχή σε έρευνες

1. Συνερευνητής στο Κωνσταντοπούλειο Γενικό Νοσοκομείο Νέας Ιωνίας - Πατησίων, Β΄ Ορθοπαιδική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών. Οκτ/2017 - Απρ/2019 «A randomized, active-comparator-controlled, multicenter study to assess the safety and efficacy of different doses of BAY 1213790 for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing elective primary total knee arthroplasty, open-label to treatment and observer-blinded to BAY 1213790 doses; the FOXTROT 17664 BAYER study»
2. Συμμετοχή στην ομάδα εργασίας του Γ.Ν.Ν. Ιωνίας «Κωνσταντοπούλειο» για τη 2η Εθνικής Εμβέλειας Μελέτη Επιπολασμού των Νοσοκομειακών Λοιμώξεων και της Χρήσης Αντιβιοτικών στα Ελληνικά Νοσοκομεία, Νοέμβρης 2016.
3. Συμμετοχή στα μαθήματα ορθοπαιδικής Φοιτητών Ιατρικής Αθηνών της Β΄ Πανεπιστημιακής Ορθοπαιδικής Κλινικής Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα 2016- 2021.
4. Συμμετοχή στο εκπαιδευτικό workshop με τίτλο «Medical Special Skills (ME.S.S.) Workshop» που διοργανώθηκε από το παράρτημα Αθηνών της Επιστημονικής Εταιρείας Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδος, Αθήνα 2019.

Βραβεια- διακρησεις

1. ΕΠΙΑΙΝΟΣ ΚΑΛΥΤΕΡΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ στο 1 Ο Πανελλήνιο Συνέδριο Διαχείρισης Κρίσεων στο τομέα Υγείας (8-10 Νοεμβρίου 2013, Αθήνα,) για την μελέτη : "Η επίδραση των φυσικών –χημικών ρυπαντών και των βαρέων μετάλλων στην υγεία και το αναπαραγωγικό σύστημα". Καραγεώργος Γιώργος, Γρέντζελος Φάνης, Γκογκόσης Κωνσταντίνος, Ευσταθίου Ανδρέας.
2. ΤΙΜΗΤΙΚΗ ΔΙΑΚΡΙΣΗ του Ιατρικού Συλλόγου Αθηνών-ΙΣΑ για την εθελοντική συμμετοχή στην επιχειρησιακή αποστολή της Ιατρικής Ομάδας Άμεσης Δράσης στους σεισμόπληκτους της Κεφαλονιάς. (Φεβρουάριος 2014)
3. ΒΡΑΒΕΙΟ ΚΑΛΥΤΕΡΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ από το Εθνικό Κέντρο Επιχειρήσεων υγείας για την εργασία με τίτλο « Σεισμός Κεφαλληνίας: Δράσεις Εθνικού Κέντρου Επιχειρήσεων Υγείας» κατά την διεξαγωγή του 2^{ου} Πανελλήνιου Συνεδρίου « Διαχείριση Κρίσεων στον τομέα Υγείας», Αθήνα 9 Νοεμβρίου 2014.
4. ΒΡΑΒΕΙΟ ΚΑΛΥΤΕΡΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ από το Εθνικό Κέντρο Επιχειρήσεων υγείας για την εργασία με τίτλο «Οξεία Οικονομική Κρίση: η Διαχείριση Κρίσεων στον Τομέα Υγείας» κατά την διεξαγωγή του 2^{ου} Πανελλήνιου Συνεδρίου « Διαχείριση Κρίσεων στον τομέα Υγείας», Αθήνα 9 Νοεμβρίου 2014.
5. ΕΠΙΑΙΝΟΣ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ στο 40ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο της Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών(14-17 Μαΐου 2014, Αθήνα)για την μελέτη : "Αντιμικροβιακό ψηφιακό θερμόμετρο μασχαλιαίας κοιλότητας: Μία νέα συσκευή μέτρησης θερμοκρασίας για τον περιορισμό των διασταυρούμενων λοιμώξεων", Ευσταθίου Π., Κουσκούνη Ε., Μανωλίδου Ζ., Καραγεώργου Κ., Τσερώνη Μ., Ευσταθίου Α.
6. ΒΡΑΒΕΙΟ ΚΑΛΥΤΕΡΗΣ ΠΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΗΣ από την Ελληνική Εταιρεία Διαχείρισης Κρίσεων στον Τομέα Υγείας για την εργασία με τίτλο « Η αξία της επικοινωνιακής πολιτικής στη διαχείριση εκτάκτων συμβάντων υγειονομικού χαρακτήρα» στους Ευσταθίου Π.Α, Καραμαγκιώλη Ε, Πατίτσα Χ, Γριβας Α. W, Τερζίδης Α, Ροζενμπεργκ Θ, κατά την διάρκεια του 3^{ου} Πανελλήνιου Συνεδρίου « Διαχείριση Κρίσεων στον Τομέα Υγείας», Αθήνα 2015.
7. ΕΠΙΑΙΝΟΣ ΚΑΛΥΤΕΡΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ από την Ελληνική Εταιρείας Χειρουργικής Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας κατά την διάρκεια του 72^{ου} συνεδρίου ορθοπαιδικής και τραυματολογίας για την εργασία « Επιβάρυνση της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης στο γυναικείο Φύλο», Αθήνα 2016.
8. ΒΡΑΒΕΙΟ ΚΑΛΥΤΕΡΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ από την Ελληνική Εταιρεία Χειρουργικής Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας για την εργασία με τίτλο « Η Διαχείριση του πόνου στον ογκολογικό ασθενή», στους Γ. Διακουμής, Μ. Βλάχου, Χ. Λάλος, Κ Βασσίου, Α. Ευσταθίου, Ν. Φυρφίρης, Ι. Παπακώστας κατά την διεξαγωγή του 72^{ου} Συνεδρίου Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας, Αθήνα 2016.

9. ΕΙΔΙΚΟ ΒΡΑΒΕΙΟ ΚΑΛΥΤΕΡΗΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ με τίτλο « Η επίδραση της τεριπαρατίδης στον οστικό μεταβολισμό οστεοπορωτικών μετεμηνοπαυσιακών γυναικών» στους Γ. Καπαρός, Ε. Λογοθέτης, Α. Ευσταθίου, Β. Καρλοβασίτη, Ε. Κουσκούνη, Ε. Λαμπρινουδάκη, κατά την διεξαγωγή του 72^{ου} Συνεδρίου Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας, Αθήνα 2016.
10. ΒΡΑΒΕΙΟ ΚΑΛΥΤΕΡΗΣ ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΗΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΗΣ από την Ελληνική Εταιρεία Διαχείρισης Κρίσεων στον Τομέα Υγείας για την εργασία με τίτλο « Πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας – «SWOT analysis» Κέντρου Υγείας Αστικού Τύπου» στους Ευσταθίου Α, Κουτση Α, Γρίβα Β, Μανωλίδου Ζ, Ευσταθίου Ε, κατά τη διεξαγωγή του 4^{ου} Πανελληνίου συνεδρίου «Διαχείριση Κρίσεων στον τομέα Υγείας», Αθήνα 2017.
11. ΒΡΑΒΕΙΟ ΚΑΛΥΤΕΡΗΣ ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΗΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΗΣ από την Ελληνική Εταιρεία Διαχείρισης Κρίσεων στον Τομέα Υγείας για την εργασία με τίτλο «Σχεδιασμός Διαχείρισης Εκτάκτων Καταστάσεων και μαζικών καταστροφών στο νοσοκομείο» στους Μανωλίδου Ζαχαρούλα, Σαλούρου Μαρία, Ασλανίδου Αλεξάνδρα, Μιχαλοπούλου Παρασκευή, Ευσταθίου Ανδρέα, κατά τη διεξαγωγή του 4^{ου} Πανελληνίου συνεδρίου «Διαχείριση Κρίσεων στον τομέα Υγείας», Αθήνα 2017.
12. Τιμητική διάκριση του Ιατρικού Συλλόγου Αθηνών στο πρόσωπο του Ιατρού Ανδρέα Ευσταθίου , εκπροσώπου των ειδικευομένων του Νοσοκομείου Κωσταντοπούλειο Γ.Ν Νέας Ιωνίας «Αγία Όλγα» τιμώντας την προσφορά του στο Εθνικό σύστημα Υγείας, Αθήνα 2017.
13. ΒΡΑΒΕΙΟ πρωτότυπης Ηλεκτρονικά Αναρτημένης ανακοίνωσης (e- poster) για την εργασία με τίτλο «Εφαρμογή αντιμικροβιακού χαλκού στις μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ), κλινικές και οικονομικές επιπτώσεις» κατά την διεξαγωγή του 20^{ου} Πανελληνίου Νοσηλευτικού Συνεδρίου. Καστοριά, 2019.
14. ΒΡΑΒΕΙΟ ΚΑΛΥΤΕΡΗΣ ΠΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΗΣ στο 6^ο Πανελλήνιο Συνέδριο «Διαχείρισης Κρίσεως στον Τομέα Υγείας» για την Εργασία με τίτλο « Τσέρνομπιλ 34 Χρόνια μετά: η επίδραση της ραδιενέργειας στην ανθρώπινη υγεία» Δημήτριος Θεοδωρίδης, Αγγελική Τσιφή, Ανδρέας Ευσταθίου, Σολωμός Ζήσιμος, Κωνσταντίνος Μιλτιάδους, Ευμορφίλη Ζούζια. Αθήνα 2020.
15. ΒΡΑΒΕΙΟ από την επιστημονική Ελληνική Εταιρεία Διαχείρισης Κρίσεων στον τομέα Υγείας για την συμμετοχή στην Ιατρική Ομάδα Άμεσης Δράσης του Ιατρικού Συλλόγου Αθηνών και τις δράσεις στον Τομέα Υγείας στην Ελλάδα και το Εξωτερικό.
16. ΕΠΑΙΝΟΣ ΚΑΛΥΤΕΡΗΣ ΠΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΗΣ στο 6^ο Πανελλήνιο Συνέδριο «Διαχείρισης Κρίσεως στον Τομέα Υγείας» για την Εργασία με τίτλο « Η Συμβολή της Τηλεϊατρικής σε πληθυσμούς περιοχών σε εμπόλεμη ζώνη» Αθήνα 2020.

Κοινωνική δράση

1. Εθελοντής στους Ολυμπιακούς Αγώνες της Αθήνας 2004 στο αγώνισμα της «Ξιφασκίας» ως βοηθός ελέγχου όπλων (2004)
2. Συμμετοχή στην Υγειονομική Υποστήριξη του « 51ου Διαγωνισμού τραγουδιού της EUROVISION» που διοργανώθηκε στην Αθήνα (2006)
3. Συμμετοχή στην Υγειονομική Υποστήριξη του τελικού Ευρωπαϊκού κυπέλλου UEFA «Champions League ATHENS FINAL» (2007)
4. Συμμετοχή στην Υγειονομική Υποστήριξη του τελικού του Ευρωπαϊκού Κυπέλλου Καλαθοσφαίρισης «Euroleague Athens Final Four» (2007)
5. Συμμετοχή στην Υγειονομική Υποστήριξη των αγώνων «NatWest Island Games XII» (Ρόδος-2007) Συμμετοχή στην Υγειονομική Υποστήριξη των Παγκοσμίων αγώνων "Special Olympics World Summer Games ATHENS 2011"(2011)
6. Συμμετοχή στην Υγειονομική Υποστήριξη των σεισμών στην νήσο Κεφαλονιά ως μέλος της Ιατρικής Ομάδας Άμεσης Δράσης του Ιατρικού Συλλόγου Αθηνών-ΙΣΑ -(Κεφαλονιά 2014)
7. Συμμετοχή στην Υγειονομική Υποστήριξη των Special Olympics Hellas (Λουτράκι 2016)
8. Συμμετοχή στην Υγειονομική Υποστήριξη των Special Olympics Hellas (Λουτράκι 2018)
9. Συμμετοχή στην Υγειονομική Υποστήριξη των σεισμών της Αλβανίας ως μέλος της Ιατρικής Ομάδας Άμεσης Δράσης του Ιατρικού Συλλόγου Αθηνών - ΙΣΑ- (Αλβανία 2019).

ΙΠΠΟΚΡΑΤΙΚΟΣ ΟΡΚΟΣ ΚΕΙΜΕΝΟ

ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΩΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ ΚΑΙ
 ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΡΙΑΣ ΠΟΙΕΥ-
 ΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙ ΟΥΣΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ
 ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΕΥΓΡΕΨΑΜΗΝ ΜΗΔΕ ΚΑΤΗΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ
 ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΤΕ ΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ
 ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΚΑΤΑΧΡΗΖΟΥΣΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗ-
 ΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΣΤΙΝ ΑΔΕΛΦΕΥΣΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ
 ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΤΗΝ ΧΡΗΣΩΣΙ ΜΑΝ-
 ΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΕΥΓΡΕΨΑΜΗΝ ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ
 ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΡΤΕΛΑ ΚΑΘΩΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗ-
 ΣΕΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΤΙΣΙΝ ΤΟΙΣ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝΤΟΣ ΚΑΙ
 ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΕΥΓΡΕΨΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΚΑΤΑΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ
 ΙΗΤΡΙΚΩ ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙΣ ΔΙΑΙΤΗΜΑΤΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ'
 ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΕΝΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ
 ΔΗΛΗΣΕ! ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗΤΕΡΕΣΙΝ ΙΟΥΣΙΝ ΟΥΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ
 ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ ΟΥΔΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΥΜΒΟΥΛΙΗΝ
 ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΜΝΗ ΔΕΣΣΕΩΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ.
 ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΩΣ ΔΕ ΤΗΣ ΕΣΤΙΝ ΟΡΙΟΝ ΤΟ ΝΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ
 ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΜΕ ΜΗ ΠΡΟΫΠΟΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ
 ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙΝ ΠΡΗΕΙΣΤΕΡΗΣ ΕΤΕΡΟΦΟΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ
 ΕΣΩ, ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΟΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΞΩΝ
 ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟ-
 ΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΠΥΛΑΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΕΙΩΝ,
 ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ, Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ Η ΙΔΩ Η
 ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ
 ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΚΑΛΕΕΣΘΑΙ ΕΣΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ
 ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΩ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ
 ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΕΥΓΡΕΨΑΜΗΝ ΕΠΙΤΕΛΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧ-
 ΝΗΣ, ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟ-
 ΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΕΟΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

ΙΠΠΟΚΡΑΤΙΚΟΣ ΟΡΚΟΣ ΜΕΤΑΦΡΑΣΗ

ΟΡΚΙΖΟΜΑΙ ΣΤΟΝ ΑΠΟΛΛΩΝΙΟΝ ΙΑΤΡΟ ΚΑΙ ΣΤΟΝ ΑΣΚΛΗΠΙΟ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΠΑΝΑΚΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΟΙΧΟΥΣ ΤΟΥΣ ΔΕΟΥΣ ΚΑΙ ΤΙΣ ΘΕΕΣ, ΠΟΥ ΒΑΖΟΝ ΤΑΡΤΥΡΕΣ. ΟΤΙ ΘΑ ΕΚΠΛΗΡΩΣΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ ΚΑΙ ΤΟ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟ ΤΟΥ ΣΥΜΦΩΝΟΥ ΜΕ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΕΤΕΩΣΤΙ ΘΕΟΘΕΡΩΝ ΕΣΙΝΟΝ ΠΟΥ ΜΟΥ ΔΙΔΑΞΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗ ΤΟΝ ΜΙΣΘΟΥΣ ΠΟΝΕΣ ΜΟΥ, ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΝ ΚΑΝΩ ΚΟΙΝΩΝΟ ΤΟΥ ΒΙΟΥ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΥ ΠΡΟΣΦΕΡΩ ΑΠΟ ΤΑ ΔΙΚΑ ΜΟΥ ΟΤΙ ΧΡΕΙΑΖΕΤΑΙ ΤΟΥΣ ΠΟΓΟΝΟΥΣ ΤΟΥ ΘΕΩΡΩ ΩΣ ΑΔΕΛΦΟΥΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΥΣ ΣΥΔΑΞΩ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗ, ΑΝ ΕΠΙΘΥΜΟΥΝ ΝΑ ΜΑΘΟΥΝ ΧΩΡΙΣ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΧΩΡΙΣ ΣΥΜΦΩΝΙΑ. ΟΤΙ ΘΑ ΜΕΤΑΔΩΣΩ ΤΟΥΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΟΥΣ ΚΑΝΟΝΕΣ, ΤΑ ΘΕΩΡΗΤΙΚΑ ΜΑΘΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΤΙΣ ΥΠΟΛΟΙΠΕΣ ΔΕΥΣΕΙΣ ΣΥΣΤΗΣΕΙΣ ΣΤΟΥΣ ΠΟΥΣ ΜΟΥ, ΣΤΟΥΣ ΓΙΟΥΣ ΤΟΥ ΔΙΔΑΣΚΑΛΟΥ ΜΟΥ ΚΑΙ ΣΕ ΜΑΘΗΤΕΣ ΠΟΥ ΘΑ ΕΧΟΥΝ ΣΥΝΔΕΦΗ ΜΑΖΙ ΜΟΥ ΜΕ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟ, ΚΑΤΑ ΤΗ ΣΥΝΗΘΕΙΑ ΤΩΝ ΙΑΤΡΩΝ, ΚΑΙ ΤΩΝ ΚΟΙΝΩΝΩΝ.

ΘΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΩ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΤΕΧΝΗ ΜΟΝΟ ΓΙΑ ΩΦΕΛΕΙΑ ΤΩΝ ΑΡΡΩΣΤΩΝ, ΟΣΟ ΕΞΕΛΙΞΕΤΑΙ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ, ΚΑΙ (ΥΠΟΣΧΟΜΕΝΟΤΙ) ΘΑ ΤΟΥΣ ΣΥΦΥΛΛΩ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΒΛΑΒΗ ΚΑΙ ΑΔΙΚΙΑ.

ΔΕΝ ΘΑ ΧΟΡΗΓΗΣΩ ΘΕΛΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΕ ΚΑΝΕΝΑ, ΟΣΟ ΚΑΙ ΑΝ ΠΑΡΑΚΛΗΘΩΜΕΝ ΝΑ ΤΑ ΚΑΙΝΟΛΟΓΗΣΩΜΕΝ ΔΙΑ ΣΥΜΣΟΥΛΗ. ΕΠΙΣΗΣ ΔΕΝ ΘΑ ΔΩΣΩ ΣΕ ΠΡΟΚΑΤΑΛΗΜΜΑ ΟΡΘΟΠΡΩΤΙΚΟ. ΑΓΝΗ ΚΑΙ ΚΑΘΑΡΗ ΘΑ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ. ΔΕΝ ΘΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΗΣΩ ΟΤΙΩΣ ΔΗΛΟΣ ΕΙΝΑΙ ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΟΝ ΠΑΣΧΟΥΝ ΑΠΟ ΠΕΤΡΑ, ΑΛΛΑ ΘΑ ΑΦΕΣΩ ΤΗΝ ΕΠΙΣΧΕΣΗ ΑΥΤΗΣ ΤΟΥΣ ΕΞΑΣΚΗΜΕΝΟΥΣ. ΣΕ ΟΣΑ ΣΠΙΤΙΑ ΠΡΟΣΚΑΛΟΥΣΑΙ, ΘΑ ΜΠΑΝΩ ΓΙΑ ΤΟ ΚΑΛΟ ΤΩΝ ΑΡΡΩΣΤΩΝ, ΚΡΑΤΩΝΤΑΣ ΤΟΝ ΕΣΥΤΟ ΜΟΥ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΘΕΛΗΜΑΤΙΚΗ ΑΔΙΚΙΑ ΚΑΙ ΑΝΗΔΙΚΟΘΕΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟ ΠΑΝΤΩΝ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΠΡΟΔΟΣΙΑΝ ΠΡΑΞΗ ΣΕ ΣΩΜΑΤΑ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ Η ΔΟΥΛΩΝ.

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

Στην αδερφή μου Ελίνα.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	38.
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	39.
ΑΓΓΛΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	42.

Α. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Εμμηνόπαυση.....	44
Εισαγωγή.....	44.
Επιδημιολογικά στοιχεία.....	44
Ενδοκρινολογία της εμμηνόπαυσης.....	47
Εμμηνοπαυσιακά Συμπτώματα.....	50
Βραχυπρόθεσμες Επιπτώσεις.....	51
Αγγειοκινητικά συμπτώματα.....	52
Διαταραχές ύπνου.....	52
Μακροπρόθεσμες Επιπτώσεις.....	53
Ατροφία Ουρογεννητικού Συστήματος.....	54
Καρδιαγγειακή Νόσος.....	54
Οστεοπενία-Οστεοπόρωση.....	55
Οστική Πυκνομετρία.....	57
Οστεοκλάστες.....	59
Οστεοβλάστες.....	60
Σύνδεση Οστεοβλαστών και οστεοκλαστών.....	61
Μυϊκή ατροφία-σαρκοπενία.....	63
Εκτίμηση σαρκοπενίας.....	64.....
Κατηγορίες σαρκοπενίας.....	65.....
Μοριακά μονοπάτια.....	66
Μυϊκή ατροφία.....	67
Μυοστατίνη.....	68
Σαρκοπενία και ορμόνες του φύλλου.....	70

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Καρδιαγγειακή Νόσος (ΚΔΝ), Υγεία και Σωματική Δραστηριότητα.....	71
2.1 Εισαγωγή.....	71
2.2 Παράγοντες κινδύνου εκδήλωσης ΚΔΝ κατά την εμμηνόπαυση.....	72
2.3 Εμμηνοπαυσιακή περίοδος και ΚΔΝ.....	83
2.4. Πρώιμη διάγνωση υποκλινικής αθηρωμάτωσης κατά την περί και μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο.....	92
2.4.α. Διάγνωση υποκλινικής αθηρωμάτωσης με χρήση μη παρεμβατικών μεθόδων ...	92
2.5 Έλλειψη σωματικής δραστηριότητας και ΚΔΝ κατά την περί εμμηνοπαυσιακή περίοδο.....	99
2.5.1 Σωματική δραστηριότητα και ΚΔΝ.....	99

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Βιοχημικός έλεγχος μυοσκελετικής λειτουργικότητας σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.....	106
3.1 Σκληροστίνη.....	106
3.2 Φολλιστατίνη.....	109
3.3 Μυοστατίνη.....	110
3.4 Ιρισίνη.....	112
3.5 Συσχέτιση των βιοχημικών δεικτών μυοσκελετικής λειτουργικότητας με την σωματική δραστηριότητα μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών σε πρόσφατες μελέτες..	114

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Σωματική Δραστηριότητα στην περί και μετεμμηνοπαυσιακή ηλικία

4.1. Μεταβολικά μονοπάτια της σωματικής δραστηριότητας.....	116
4.2. Αξιολόγηση της Σωματικής κατάστασης και δραστηριότητας.....	118
Μεταβολικά Ισοδύναμα MET.....	121
Senior Fitness Test.....	121.
The short physical performance battery.....	123.
Χειροδυναμομέτρηση.....	124
Αξιολόγηση των επιπέδων σωματικής δραστηριότητας με ερωτηματολόγια.....	124
4.3 Σωματική δραστηριότητα: η επίδραση σε άλλες μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της εμμηνόπαυσης.....	126
4.3.α Μελέτες σωματικής δραστηριότητας και μυϊκής ατροφίας-σαρκοπενίας κατά την περί και μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο.....	127
4.3.β Μελέτες σωματικής δραστηριότητας και οστεοπενίας - οστεοπόρωσης κατά την περί και μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο.....	130
4.3.γ Σωματική δραστηριότητα, οστική πυκνότητα και μυϊκή μάζα και δύναμη...	132
4.4 Σωματική δραστηριότητα και μεταβολικό σύνδρομο κατά την περί και μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο.....	134
4.5 Σωματική δραστηριότητα, υγεία και ποιότητα ζωής την περί και μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο.....	136
4.5.α Μελέτες ευνοϊκής επίδρασης της Σωματικής δραστηριότητας σε διάφορους τύπους καρκίνου.....	136
4.5.β Μελέτες σωματικής δραστηριότητας και βελτίωσης της ποιότητας ζωής της εμμηνόπαυσιακής γυναίκας.....	140

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή.....	172
1,1 Εμμηνόπαυση και σύσταση σώματος	172
1.2 Η καρδιομεταβολική επιβάρυνση μετά την εμμηνόπαυση.....	174
1.3 Σκοπός.....	175
2. Υλικό και Μέθοδοι.....	177
2.1 Δείγμα της μελέτης	177
2.2 Διαδικασίες Πρωτοκόλλου Μελέτης.....	177
2.3 Αξιολόγηση σύστασης σώματος και κατάστασης οστών.....	178.
2.4 Αξιολόγηση Σωματικής Δραστηριότητας.....	178

2.5 Αξιολόγηση Μυοσκελετικής Κατάστασης.....	180
2.6 Βιοχημικές και ορμονολογικές δοκιμασίες.....	180
2.7 Αξιολόγηση ταχύτητας παλμικού κύματος	181
2.8 Στατιστική Ανάλυση.....	182
3 Αποτελέσματα.....	184
3.1 Περιγραφική Ανάλυση	184
3.2 Ανάλυση συσχετίσεων ανάμεσα σε μυοσκελετικές παραμέτρους και δείκτες NFS, NAFLD	187
3.3 Ανάλυση συσχετίσεων ανάμεσα σε περιγραφικές παραμέτρους του μυοσκελετικού συστήματος, την ιρισίνη, το ορμονολογικό προφίλ και την αρτηριακή σκληρία.....	193
4. Συζήτηση.....	200
4.1 Μυϊκή ισχύς και λιπώδης διήθηση ήπατος	200
4.2 Μυϊκή ισχύς και ηπατική λειτουργία.....	201
4.3 Μυϊκή ισχύς και δείκτες στεατοηπατίτιδας η/και ίνωσης	202
4.4 Μυϊκή ισχύς και σαρκοπενία.....	203
4.5 Μυϊκή ισχύς και αρτηριακή σκληρία.....	205
4.6 Περιορισμοί της μελέτης	205
4.7 Κλινική σημασία	206
4.8 Συμπεράσματα	207
Δ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	
Α. Γενικού μέρους.....	141
Β. Ειδικού μέρους.....	207

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Σκοπός της μελέτης

Να διερευνηθεί η ύπαρξη πιθανών συσχετίσεων μεταξύ του καρδιομεταβολικού προφίλ και των βαθμολογιών Fib-4, NFS και HGS, με δείκτες σύστασης του σώματος και εκτίμησης της μυϊκής ισχύος σε δείγμα μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, καθώς και να αξιολογηθεί η σχέση ανάμεσα στα επίπεδα μυοκίνης και την έκταση της αρτηριακής σκληρίας.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΗΡΙΑ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε στη Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική – Εργαστήριο Βιοπαθολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών στο "Αρεταίειο" Νοσοκομείο υπό την επίβλεψη του Αν. Καθηγητή Γεώργιου Καπαρού, την οποία ευχαριστώ θερμά για την καθοδήγηση και την ενθάρρυνση που μου παρείχε καθώς και για τις πολύτιμες ιδέες και συμβουλές της κατά την εκπόνηση και την συγγραφή της εργασίας αυτής.

Η μελέτη αφορά την διερεύνηση της ύπαρξης πιθανών συσχετίσεων μεταξύ του καρδιομεταβολικού προφίλ και των βαθμολογιών Fib-4, NFS και HGS, με δείκτες σύστασης του σώματος και εκτίμησης της μυικής ισχύος σε δείγμα μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, καθώς και να αξιολογηθεί η σχέση ανάμεσα στα επίπεδα μυοκίνης και την έκταση της αρτηριακής σκληρίας.

Η εκπόνηση της διατριβής αυτής έγινε με την επίβλεψη και καθοδήγηση τριμελούς επιτροπής Καθηγητών. Αναμφίβολα, η εκπόνηση μιας διδακτορικής διατριβής, είναι ένας μακρύς και επίπονος δρόμος που διανύθηκε με την βοήθεια και την καθοδήγηση καταξιωμένων δασκάλων και συναδέλφων. Ευχαριστώ θερμά τα μέλη της Τριμελούς Εξεταστικής Επιτροπής, καθώς και την τ.Καθηγήτρια Κα Ευαγγελία Κουσκούνη και την κα Ελένη Αρμένη, ιατρό Ενδοκρινολόγο επιστημονική συνεργάτη της Β' Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής για την συμμετοχή τους στην αξιολόγηση της παρούσας εργασίας και για τις χρήσιμες παρατηρήσεις και υποδείξεις τους. Ευχαριστώ θερμά τα μέλη της επταμελούς εξεταστικής επιτροπής, που στην κρίση τους υποβάλλεται αυτή η διατριβή για την διάθεση του πολύτιμου χρόνου τους.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους όσους συνέβαλαν από τη θέση του Ιατρού και του Τεχνολόγου, ώστε να ολοκληρωθεί με επιτυχία αυτή η εργασία.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η εμμηνόπαυσιακή μετάβαση έχει συσχετιστεί με αλλαγή της σύστασης του σώματος, απώλεια μυϊκής μάζας και συσσώρευση καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου. Το επιβαρυσμένο καρδιαγγειακό προφίλ φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο μεταβολικού συνδρόμου και ενδεχομένως οδηγεί στη εκδήλωση μη αλκοολικής λιπώδης νόσου του ήπατος (NAFLD), αλλά και στη μείωση της δύναμης λαβής χεριού (HGS) έως και σαρκοπενία. Μη επεμβατικοί δείκτες έχουν αποδειχτεί χρήσιμοι στην αξιολόγηση της σαρκοπενίας, της σύστασης του σώματος αλλά και της έκτασης NAFLD. Παράλληλα, συσχετίσεις έχουν περιγραφεί ανάμεσα στο μυϊκό και λιπώδη ιστό με τη λειτουργικότητα των αγγείων, σχέση που φαίνεται να ορίζεται από τη δράση μορίων όπως οι μυοκίνες. Στόχος αυτής της μελέτης ήταν να αξιολογήσουμε την πιθανή συσχέτιση ανάμεσα στο καρδιομεταβολικό προφίλ και βαθμολογίας Fib-4 και των NFS και HGS, με δείκτες σύστασης του σώματος και εκτίμησης της μυϊκής ισχύος σε δείγμα μετεμμηνόπαυσιακών γυναικών. Επίσης προσπαθήσαμε να αξιολογήσουμε τη σχέση ανάμεσα στα επίπεδα μυοκίνης και την έκταση της αρτηριακής σκληρίας.

Μέθοδοι: Διενεργήθηκε μια συγχρονική μελέτη αξιολόγησε 122 μετεμμηνόπαυσιακών γυναικών. Ελήφθησαν δείγματα αίματος νηστείας ορμονολογική/βιοχημική ανάλυση, και μέτρηση των επιπέδων ιρισίνης. Υπολογίστηκαν οι βαθμολογίες Fibrosis-4 score (Fib-4) και η βαθμολογία ίνωσης NAFLD (NFS), με στόχο τον αποκλεισμό προχωρημένης ίνωσης. Μετρήσαμε τις τιμές HGS και ορίσαμε τη δυναπενία ως $HGS < 16 \text{ kg}$. Επίσης, η πιθανή παρουσία σαρκοπενίας εκτιμήθηκε με τη χρήση μη επεμβατικών μεθόδων όπως η περιφέρεια μέσου βραχίονα (MUAC) και η περιφέρεια των μυών του μέσου βραχίονα (MAMC).

Υπερηχογραφική αξιολόγηση έλαβε χώρα αμέσως μετά για την εκτίμηση της ταχύτητας σφυγμικού κύματος των καρωτίδων-μηριαίων αρτηριών.

Αποτελέσματα: Η μονομεταβλητή ανάλυση έδειξε ότι οι τιμές βαθμολογίας Fib-4 συσχετίστηκαν με τις τιμές HGS ($r = -0,213$, $p = 0,034$) και της παρουσία δυναπενία ($r = 0,232$, $p = 0,020$). Το NFS συσχετίζεται επίσης με το HGS ($r = -0,247$, $p = 0,015$) και τη δυναπενία ($r = 0,219$, $p = 0,032$). Και οι δύο βαθμολογίες συσχετίστηκαν με την ηλικία, τον χρόνο έναρξης της εμμηνόπαυσης, τον δείκτη μάζας σώματος και τα λιπίδια του αίματος. Επιπρόσθετα, οι τιμές ιρισίνης συσχετίστηκαν με MAMC ($r = 0,284$, $p = 0,016$), MUAC ($r = 0,382$, $p = 0,001$), TSF ($r = 0,238$, $p = 0,045$). Παράλληλα, οι τιμές PWV συσχετίστηκαν με τις τιμές MUAC ($r = -0,233$, $p = 0,036$). Οι γυναίκες με τιμές ιρισίνης πάνω από το όριο αποκοπής (διάμεσος τιμή 18.4 ng/dL) είχαν χαμηλότερα επίπεδα ανδρογόνων ($p = 0,002$) σε σύγκριση με γυναίκες με χαμηλότερα επίπεδα ιρισίνης. Οι γυναίκες με δυναπενία έναντι εκείνων με φυσιολογική μυϊκή ισχύ είχαν υψηλότερες τιμές Fib-4 ($1,34 \pm 0,6$ έναντι $1,1 \pm 0,37$, $p = 0,016$ ANOVA). Η πολυμεταβλητή ανάλυση παλινδρόμησης έδειξε ότι οι τιμές Fib-4 συσχετίστηκαν γραμμικά με τη δυναπενία (συντελεστής $\beta = 0,230$, τιμή $p = 0,022$). Τα μοντέλα λογιστικής ανάλυσης έδειξαν ότι η δυναπενία συσχετίστηκε με μια αύξηση στις τιμές Fib-4 (λόγος πιθανοτήτων = 5,580, $p = 0,010$). Επιπλέον πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι οι τιμές MAMC συσχετίστηκαν με PWV (b-coefficient = -0.450, $p = 0,039$), ανεξάρτητα από τις τιμές ιρισίνης. Οι τιμές TSF συσχετίστηκαν με τα επίπεδα ιρισίνης (b-coefficient = 0,534, $p = 0,020$), ανεξάρτητα από τα επίπεδα PWV. Οι τιμές MUAC συσχετίστηκαν με την ιρισίνη (b-coefficient = 0,437, p-value = 0,030) σε ένα μοντέλο που επίσης περιλάμβανε PWV. Όλα τα μοντέλα προσαρμόστηκαν για την ηλικία και τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου.

Συμπέρασμα: Οι μετρήσεις βαθμολογίας Fib-4 συνδέονται με τις μετρήσεις δυναπενίας και HGS, κάτι που δεν παρατηρείται για τις μετρήσεις βαθμολογίας NFS σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Δείκτες μυικής ισχύος σχετίζονται τόσο με PWV όσο και με τα επίπεδα ιρισίνης. Τέλος, γυναίκες με υψηλότερα επίπεδα ιρισίνης έχουν χαμηλότερα επίπεδα ανδρογόνων. Απαιτούνται περαιτέρω διαχρονικές μελέτες για να επιβεβαιωθεί η σημασία των ευρημάτων μας.

ABSTRACT

Introduction: The menopausal transition has been associated with a change in body fat composition, loss of muscle mass and accumulation of cardiometabolic risk factors. The burdened cardiovascular profile seems to increase the risk of metabolic syndrome and may lead to the development of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), the reduction of hand grip strength (HGS) and sarcopenia. Non-invasive markers have been shown to be useful in evaluating sarcopenia, body fat composition and NAFLD extent. At the same time, associations have been described between muscle and adipose tissue with the functionality of vessels, a relationship that seems to be defined by the action of molecules such as myosins. The aim of this study was to evaluate the possible association between the cardiometabolic profile and scores Fibrosis 4 score (FIB-4 score), NFS and HGS, with indicators of body fat composition and assessment of muscle strength in a sample of postmenopausal women. We also tried to evaluate the relationship between myokine levels and the extent of arteriosclerosis.

Methods: A cross-sectional study evaluated 122 postmenopausal women. Fasting blood samples were taken for hormonal/biochemical analysis, and measurement of irisin levels. Fib-4 and NAFLD fibrosis score (NFS) were calculated with the aim of excluding advanced fibrosis. We measured the HGS values and defined the potential as HGS < 16 kg. Also, the possible presence of sarcopenia was assessed using non-invasive methods such as mid-arm circumference (MUAC) and mid-arm muscle circumference (MAMC). Ultrasound evaluation took place immediately afterwards to assess the pulse wave velocity of the carotid-femoral arteries.

Results: The univariate analysis showed that the Fib-4 score values correlated with the HGS values ($r = -0.213$, $p = 0.034$) and the presence of dynapenia ($r = 0.232$, $p = 0.020$). NFS is also correlated with HGS ($r = -0.247$, $p = 0.015$) and dynapenia ($r = 0.219$, $p = 0.032$). Both scores were associated with age, time of onset of menopause, body mass index and blood lipids. In addition, irisin values were associated with MAMC ($r = 0.284$, $p = 0.016$), MUAC ($r = 0.382$, $p = 0.001$), TSF ($r = 0.238$, $p = 0.045$). At the same time, PWV values were correlated with MUAC values ($r = -0.233$, $p = 0.036$). Women with irisin values above the cut-off limit (median 18.4 ng/dL) had lower androgen levels ($p = 0.002$) compared to women with lower irisin levels. Women with dynapenia versus those with normal muscle strength had higher Fib-4 values (1.34 ± 0.6 versus 1.1 ± 0.37 ; $p = 0.016$ ANOVA). Multivariate regression analysis showed that Fib-4 values were linearly related to dynapenia (coefficient $\beta = 0.230$, p -value = 0.022). Accounting analysis models showed that dynapenia was associated with an increase in Fib-4 values (odds ratio = 5.580, $p = 0.010$). Additional multifactorial analysis showed that MAMC values were associated with PWV (b-coefficient = -0.450, $p = 0.039$), regardless of irisin values. TSF values correlated with irisin levels (b-coefficient = 0.534, $p = 0.020$), regardless of PWV levels. MUAC values were associated with irisin (b-coefficient = 0.437, p -value = 0.030) in a model that included PWV. All models were adapted for age and cardiovascular risk factors.

Conclusion: Fib-4 score metrics are linked to dynapenia and HGS measurements, which is not observed for NFS score metrics in postmenopausal women. Markers of muscle strength are associated with both PWV and irisin levels. Finally, women with higher irisin levels have lower levels of androgens. Further longitudinal studies are needed to confirm the relevance of our findings.

Α.ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ

1. Εισαγωγή

Η μειωμένη λειτουργία των ωοθηκών και η αναπαραγωγική γήρανση χαρακτηρίζονται από συμπτώματα κλιμακτηρίου ή εμμηνόπαυσης. Ο όρος εμμηνόπαυση προέρχεται από την έκφραση που χρησιμοποίησε ο Γάλλος γιατρός Charles of Gardanne τον 19ο αιώνα, χρησιμοποιώντας τις ελληνικές λέξεις μην (men = μήνας) και παύση (pausis = διακοπή) για να αναφερθεί στη διακοπή της μηνιαίας κοιλιακής αιμόρροιας. Η λέξη κλιμακτήριος προέρχεται από την ελληνική κλιμακτήρ (klimater = σκαλί), που σημαίνει μια διαδικασία με στάδια. Η Διεθνής Εταιρεία Εμμηνόπαυσης (IMS) την ορίζει ως τη γήρανση των γυναικών και τη μετάβαση από την αναπαραγωγική φάση στην μη αναπαραγωγική ¹. Ο όρος εμμηνόπαυση αναφέρεται στο τέλος της αναπαραγωγικής ηλικίας μιας γυναίκας και γίνεται οριοθέτησή της από την τελευταία έμμηνο ρύση της. Μπορεί να είναι φυσική ή χειρουργική ή μπορεί να είναι αποτέλεσμα ιατρικής θεραπείας. Θεωρείται ότι οι γυναίκες έχουν εισέλθει στην εμμηνόπαυση μετά από 12 μήνες συνεχούς αμηνόρροιας, ενώ αποκλείονται παθολογικές ή άλλες φυσιολογικές αιτίες για αυτήν την κατάσταση. Μια αξιόπιστη επιδημιολογική μελέτη ανέφερε την εμφάνιση εμμηνόπαυσης μεταξύ 48^{ου} -54^{ου} έτους της ηλικίας μιας γυναίκας υπό κανονικές συνθήκες ². Το 2001, οι ερευνητές δημιούργησαν ένα σύστημα για να χωρίσουν την αναπαραγωγική ηλικία των γυναικών σε διαφορετικά στάδια (STRAW, Stages of Reproductive Aging Workshop) Εικόνα 1. Το σύστημα χωρίζει την αναπαραγωγική ηλικία σε επτά φάσεις, ξεκινώντας από την φάση αναπαραγωγής μέχρι το τέλος της γυναικείας ζωής.

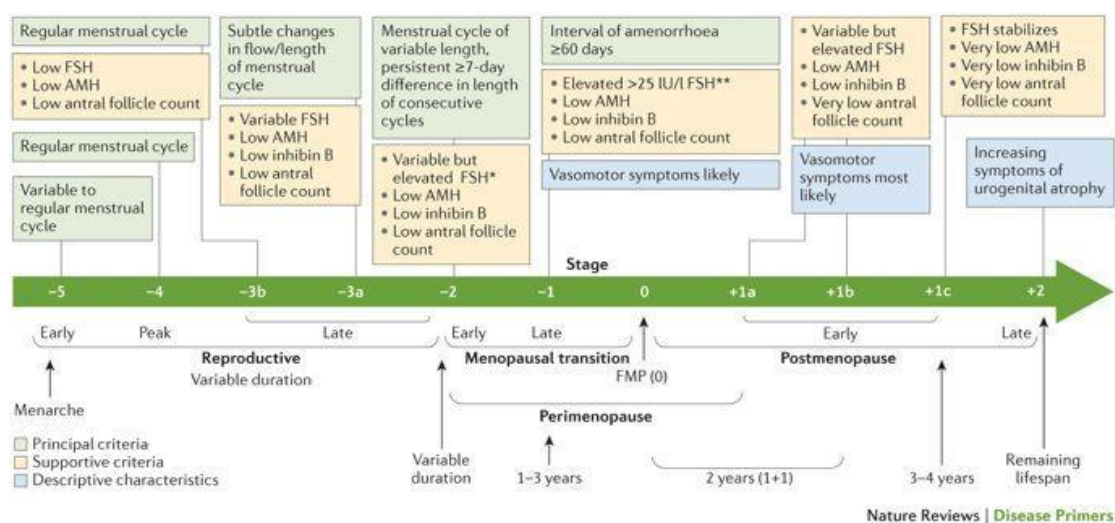
Ακολουθούν οι όροι που καθορίζουν τις φάσεις κάθε σταδίου.

- **Εμμηνόπαυση:** Το μηδενικό σημείο που ορίζεται από αμηνόρροια 12 μήνες μετά την τελευταία έμμηνο ρύση, το οποίο αντιστοιχεί στη φυσιολογική μείωση της έκκρισης ορμονών των ωοθηκών.
- **Μετάβαση στην εμμηνόπαυση:** Τα στάδια -2 (πρώιμο) και -1 (όψιμο) περιλαμβάνουν μετάβαση στην εμμηνόπαυση και χαρακτηρίζονται από εμμηνορροϊκό κύκλο και ενδοκρινικές αλλαγές. Η μετάβαση στην εμμηνόπαυση ξεκινά με αλλαγές στον εμμηνορροϊκό κύκλο των γυναικών που παρουσιάζουν αύξηση της FSH και τελειώνει με την τελευταία έμμηνο ρύση (TEP), ενώ διαγιγνώσκεται αναδρομικά μετά από αμηνόρροια για 12 μήνες.
- **Μετεμμηνόπαυση:** Τα στάδια +1 (πρώιμο) και +2 (όψιμο) περιλαμβάνουν την μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο. Η πρώιμη μετεμμηνόπαυση ορίζεται ως και 5 χρόνια μετά την τελευταία έμμηνο ρύση. Οι επιστήμονες συμφωνούν ότι αυτή η περίοδος περιλαμβάνει περαιτέρω μείωση της λειτουργίας των ορμονών των ωοθηκών και αύξηση της οστικής απώλειας. Το στάδιο +1 χωρίζεται σε δύο τμήματα, τη φάση-α που αντιστοιχεί στους πρώτους 12 μήνες μετά την πρώτη αμηνόρροια και η φάση-β που αφορά τα επόμενα 4 χρόνια. Το στάδιο +2 έχει ένα πιο ξεκάθαρο ξεκίνημα, αλλά η διάρκειά της θα αλλάξει γιατί εξαρτάται από την επιβίωση της γυναίκας. Η λέξη περί- εμμηνόπαυση σημαίνει περίπου γύρω ή γύρω στην εμμηνόπαυση. Αρχίζει στο στάδιο -2 και τελειώνει 12 μήνες μετά την TEP.

Η κλιμακτήριος είναι μια ευρεία αλλά μη σαφής έννοια, που χρησιμοποιείται ως συνώνυμο της περιεμμηνόπαυσης³. Σύμφωνα με μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε ένα χρόνο αργότερα, τα κριτήρια για αυτές τις φάσεις τροποποιήθηκαν όταν η

λειτουργία υποθαλάμου-υπόφυσης-ωοθηκών-μήτρας αλλάζει πριν και μετά την τελευταία έμμηνο ρύση. Μετά την αξιολόγηση δεδομένων, ωοθηκικών και ενδοκρινών δεικτών (όπως η αντιμυλλέριος ορμόνη (AMH), η ανασταλτική Β, η FSH και ο αριθμός των ωοθυλακίων) για γυναίκες με διαταραχές της εμμήνου ρύσεως, τα κριτήρια για πρόωρη και όψιμη εμμηνόπαυση έχουν απλοποιηθεί. Σύμφωνα με ανασκόπηση από τους STRAW + 10, αξιολογήθηκαν δεδομένα από μελέτης κοορτής σε μεσήλικες γυναίκες με χρόνιες παθήσεις και ενδοκρινικές διαταραχές. Οι STRAW + 10 συνιστούν κάποιες αλλαγές στα κριτήρια για την όψιμη αναπαραγωγή φάση(στάδιο -3) και την πρώιμη μετεμμηνόπαυσιακή περίοδο (στάδιο +1), παρέχοντας πληροφορίες σχετικά με τη διάρκεια που έχει η όψιμη (στάδιο -1) και η πρώιμη (στάδιο +1) μετεμμηνόπαυση και συνέστησαν να εφαρμοστεί το σύστημα αυτό ανεξαρτήτως ηλικίας των γυναικών, εθνικότητας, σωματικού βάρους, ή των χαρακτηριστικών του στον τρόπο ζωής τους. Το αναθεωρημένο σύστημα βάσης δεδομένων φαίνεται να λειτουργεί για τις περισσότερες γυναίκες. Επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες εκτιμούν ότι παρά την επίδραση των δημογραφικών παραγόντων, του τρόπου ζωής και του BMI, η διαδικασία της αναπαραγωγικής γήρανσης ακολουθεί μια προβλέψιμη πορεία. Παρόλο που το κάπνισμα και ο BMI έχουν αντίκτυπο στο προφίλ των ορμονών και στον χρόνο μετάβασης, αυτοί οι παράγοντες δεν θα αλλάξουν την πορεία που μεταβαίνει η γυναίκα στο στάδιο των διαταραχών της εμμήνου ρύσεως και των ορμονικών διαταραχών κατά την αναπαραγωγική γήρανση. Για το λόγο αυτό, ανεξάρτητα από την ηλικία, τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, τον BMI και τον τρόπο ζωής, το σύστημα σταδίων STRAW + 10 αποτελεί τη βάση για την αξιολόγηση της γήρανσης της αναπαραγωγικής γυναίκας⁴.

Έως το 2030, υπολογίζεται ότι 1,2 δισεκατομμύρια γυναίκες θα είναι άνω των 50 ετών ⁵. Αυτό δείχνει ότι το προσδόκιμο ζωής των γυναικών και όπως και ο χρόνος που θα βρίσκονται στην εμμηνόπαυση έχουν αυξηθεί. Η μέση ηλικία που εμφανίζεται η εμμηνόπαυση παραμένει η ίδια. Η πρόληψη και η θεραπεία των επιπτώσεων της εμμηνόπαυσης θα γίνει όλο και πιο σημαντική για να διατηρηθεί η ποιότητα της ζωής και η διασφάλιση της υγείας των γυναικών στην εμμηνόπαυση.



Εικόνα 1. Σχήμα τροποποιημένο 6. Στάδιο αναπαραγωγικής γήρανσης (STRAW), κύμανση 7 σταδίων από την έναρξη των καταμήνιων κύκλων και την ηλικία αναπαραγωγής στις φάσεις περί και μετ' εμμηνόπαυσης. Βασικά (καταμήνιος κύκλος), υποστηρικτικά (βιοχημικά και απεικονιστικά) και περιγραφικά (συμπτώματα) χρησιμοποιούνται για να χαρακτηριστούν οι φάσεις. AMH, αντιμυλλεριανη ορμόνη, TEP, τελευταία έμμηνο ρύση, FSH, θυλακιοτρόπος ορμόνη, * αιμοληψία κατά την 2η με 5η μέρα του κύκλου. **Η εκτίμηση των επιπέδων, κατά προσέγγιση, γίνεται βάση δοκιμασιών με βάση τα σημερινά διεθνή στάνταρ. Στάδια αναπαραγωγικής γήρανσης (STRAW).

1.1.α. Επιδημιολογικά στοιχεία

Ιστορικές αναφορές επιβεβαιώνουν ότι η μέση ηλικία της εμμηνόπαυσης δεν έχει αλλάξει τα τελευταία 200 χρόνια. Μέχρι το τέλος του 1900, η μέση ηλικία

εμμηνόπαυσης ήταν το 51 έτος της ηλικίας μιας γυναίκας.^{7,8} Ωστόσο, δεν είναι σαφές εάν επηρεάζεται από τον τρόπο ζωής και τους κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες. Η ηλικία της εμμηνόπαυσης είναι δείκτης της υγείας του πληθυσμού. Καθώς η ηλικία της εμμηνόπαυσης αυξάνεται, το ποσοστό θνησιμότητας φαίνεται να μειώνεται κατά 2% κάθε χρόνο. Τα ερευνητικά δεδομένα του δυτικού πληθυσμού δείχνουν ότι η ηλικία της εμμηνόπαυσης έχει αυξηθεί τις τελευταίες δεκαετίες⁹. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η αύξηση της ηλικίας κατά την έναρξη της εμμηνόπαυσης σχετίζεται με μειωμένους κινδύνους καρδιαγγειακής νόσου, εγκεφαλικού αγγειακού επεισοδίου, στηθάγχης, εμφράγματος του μυοκαρδίου και αθηροσκλήρωσης. Επιπλέον, έχει αναφερθεί ότι αυτές οι γυναίκες έχουν μεγαλύτερη οστική πυκνότητα και μειωμένα ποσοστά κατάγματος, αλλά έχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν καρκίνο του μαστού, του ενδομητρίου και των ωοθηκών¹⁰. Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση, η μέση ηλικία των γυναικών που έμπαιναν στην εμμηνόπαυση ήταν τα 48,78 έτη (95% Δ.Ε. 48,3-49,2). Ωστόσο, λόγω της σημαντικής ετερογένειας των μελετών (I² = 99,6%), η μέση ηλικία της εμμηνόπαυσης κυμαίνεται από 46 έως 52 έτη¹¹. Αρκετές μελέτες έχουν αναφέρει επίσης το κάπνισμα ως παράγοντα που σχετίζεται με την πρόωμη εμμηνόπαυση σε διάφορους πληθυσμούς. Το κάπνισμα επηρεάζει τις γοναδοτροπίνες και τα στεροειδή του φύλου. Σύμφωνα με την ίδια μελέτη, τόσο οι καπνίστριες όσο και εκείνες που διέκοψαν το κάπνισμα νωρίτερα έχουν αναφέρει πρόωγη εμμηνόπαυση¹². Σε ορισμένες μελέτες, το υψόμετρο φαίνεται να επηρεάζει την ηλικία της εμμηνόπαυσης, αλλά η ηλικία της αρχής της εμμηνόρροιας και ο χρόνος έκθεσης σε υποξία και ο αριθμός των γενεών πρέπει να ληφθούν επίσης υπόψη.^{13,14,8} Αξίζει να σημειωθεί ότι, όπως οι χώρες της Λατινικής Αμερικής, οι περιοχές μεγάλου υψομέτρου είναι περιοχές με σημαντικές διαφορές στις οικονομικές και εκπαιδευτικές συνθήκες του πληθυσμού. Αυτό επηρεάζει την ηλικία που εμφανίζεται η εμμηνόπαυση¹⁵. Το αλκοόλ θεωρείται ότι επηρεάζει την έναρξη της εμμηνόπαυσης. Σύμφωνα με μια μετα-ανάλυση, τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, η κατανάλωση 1-3 ποτηριών αλκοόλ την εβδομάδα σχετίζεται με καθυστερημένη έναρξη εμμηνόπαυση¹⁶. Το βιοτικό και κοινωνικό επίπεδο είναι σημαντικοί παράγοντες για την καθυστέρηση της εμμηνόπαυσης, ειδικά εκείνων που ζουν σε μια ανεπτυγμένη οικονομία και έχουν πρόσβαση σε ιατροφαρμακευτική περίθαλψη και εκπαίδευση¹⁰. Αξίζει να αναφερθεί ότι η ηλικία έναρξης της φυσικής εμμηνόπαυσης καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό από τη γενετική¹⁷. Σε μελέτες μητέρων και θυγατέρων, αναφέρεται ότι η

κληρονομικότητα επηρεάζει κατά 50% περίπου την φυσική ηλικία που εμφανίζουν οι γυναίκες την εμμηνόπαυση. Ειδικά όταν μελετάμε τις περιπτώσεις μόνο μίας θυγατέρας ή διδύμων, το ποσοστό είναι υψηλότερο ¹⁸. Αν και δεν έχουν βρεθεί όλα τα γονίδια που εμπλέκονται σε αυτή τη διαδικασία, τα γονίδια TNFRSF11A και TNFSF11 σχετίζονται με την εμμηναρχή και την εμμηνόπαυση στις λευκές γυναίκες ¹⁷. Μελέτες έχουν δείξει ότι η οικογενειακή συσχέτιση είναι πολύ ισχυρή όσον αφορά την πρόωρη ή φυσιολογική εμμηνόπαυση. Αρκετές οικογενειακές μελέτες αναφέρουν ότι οι γυναίκες με θετικό οικογενειακό ιστορικό έχουν 6 φορές περισσότερες πιθανότητες να διακοπή πρόωρα ο κατα μηνιαίος κύκλος τους ¹⁸. Τα πιο συνηθισμένα συμπτώματα που σχετίζονται με την εμμηνόπαυση είναι αγγειοκινητικά συμπτώματα όπως η εφίδρωση και οι εξάψεις ¹⁹. Χρησιμοποιείται η Green Climacteric scale για να αξιολογηθούν τα συμπτώματα που έχουν συσχέτιση με την εμμηνόπαυση. Η Green Climacteric scale είναι μια μορφή ερωτηματολογίου αξιολόγησης 21 παραγόντων που σχετίζεται με αγγειοκινητικά και ψυχοσωματικά συμπτώματα και με την σεξουαλική επιθυμία. Η φυσική δραστηριότητα, η καλή οικονομική κατάσταση και ο γάμος έχουν βρεθεί ως προγνωστικά για ένα πιο καλό βιοτικό επίπεδο ²⁰.

Σε επιδημιολογικές μελέτες που περιγράφεται η ένταση των συμπτωμάτων δείχνουν ότι, κατά τη διάρκεια της μετάβασης και μετά την εμμηνόπαυση, εκείνες που βίωσαν έντονα αυτά τα συμπτώματα στην αρχή παρουσιάζουν ύφεση αργότερα. Δίνεται έμφαση στην χρονολογική ηλικία που εμφανίστηκε η εμμηνόπαυση, επειδή θεωρείται αξιόπιστος δείκτης της μελλοντικής υγείας των γυναικών και ο πιο αποτελεσματικός τρόπος για να διαχειριστούν και να θεραπευτούν αυτά τα συμπτώματα ⁶. Όσον αφορά τη χώρα μας, η πιο πρόσφατη μελέτη περιελάμβανε δείγμα 800 γυναικών, στο οποίο η μέση ηλικία κατά την έναρξη της εμμηνόπαυσης είναι σύμφωνη με τα παραπάνω δεδομένα ²¹. Μια προηγούμενη αναδρομική μελέτη με μεγαλύτερο δείγμα επιβεβαίωσε την ηλικία κατά την έναρξη της εμμηνόπαυσης σε σύγκριση με άλλους πληθυσμούς σε παρόμοιες κοινωνικοοικονομικές συνθήκες ²². Σύμφωνα με μια προοπτική μελέτη μεγάλης κλίμακας, έχουν βρεθεί σημαντικά αποτελέσματα στη μελέτη SWAN σε 3000 γυναίκες από διαφορετικές χώρες (7 ομάδες από διαφορετικές περιοχές των Ηνωμένων Πολιτειών και 5 ομάδες με διαφορετική εθνικότητα) για μεγάλο χρονικό διάστημα. Η έναρξη της φυσιολογικής εμμηνόπαυσης φαίνεται να μην έχει καμία σχέση με τη φυλή και την εθνικότητα. Πιο συγκεκριμένα κοινωνικο-γεωγραφικά δεδομένα, τρόπος ζωής και παράγοντες υγείας φαίνεται να μην έχουν καμία σχέση με την ηλικία κατά την οποία αρχίζει φυσιολογικά η

εμμηνόπαυση. Γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορούν να ενισχύσουν αυτά τα αποτελέσματα. Αξίζει να σημειωθεί ότι τόσο οι κοινωνικοί όσο και οι παράγοντες υγείας σχετίζονται με την καθυστέρηση της εμμηνόπαυσης και το αυξημένο προσδόκιμο ζωής. Η ηλικία της φυσιολογικής εμμηνόπαυσης είναι ένας σημαντικός προγνωστικός παράγοντας μελλοντικής νοσηρότητας, δείκτης προσδόκιμου ζωής και θνησιμότητας, και είναι επίσης ένα γεγονός που επηρεάζει τη γυναικεία αναπαραγωγική ικανότητα²³.

Παρόλο που έχουν γίνει εκτεταμένες έρευνες πάνω σε αυτόν τον τομέα υπάρχουν πολλά ακόμα που πρέπει να διερευνηθούν, αφού είναι σημαντικό να εκτιμηθούν οι παράγοντες έναρξης της εμμηνόπαυσης, όπως οι ατομικές πεποιθήσεις, η κουλτούρα, η φαρμακευτική υποστήριξη, ο τρόπος ζωής και οι γενετικοί παράγοντες στις γυναίκες που είναι στην εμμηνόπαυση.

1.1.β. Ενδοκρινολογία της εμμηνόπαυσης

Οι λόγοι που μία γυναίκα οδηγείται στην εμμηνόπαυση είναι ότι εξαντλείται πλήρως ο αριθμός των ωοθυλακίων και υπάρχει έλλειψη στην δυνατότητα να διεγερθούν όσα έχουν απομείνει. Όσον αφορά το επίπεδο των ορμονών υπάρχει σύγκλιση των απόψεων ότι μειώνεται η παραγωγή των ωοθυλακικών ορμονών. Η προγεστερόνη και η οιστραδιόλη είναι οι κύριες στεροειδείς ορμόνες. Η οιστραδιόλη παράγεται από το αρχέγονο ωοθυλάκιο ενώ προϊόν του ωχρού σωματίου αποτελεί η προγεστερόνη. Ταυτοχρόνως αυξάνονται οι γοναδοτροπίνες της υπόφυσης. Αυτές οι ορμόνες είναι η Ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη (FSH) και σε πιο μικρό βαθμό η Ωχρινοτρόπος ορμόνη (LH)²⁴. Αξίζει να αναφερθεί ότι ο αριθμός των ωοθυλακίων προτού γεννηθεί το έμβρυο, ο αριθμός των ωοκυττάρων είναι περίπου 6-7 εκατομμύρια εν τω μέσω της κύησης. Στην συνέχεια λόγω της απόπτωσης υπάρχει μείωση του πληθυσμού τους στα 700,000 όταν γεννηθεί το έμβρυο ενώ κατά την εφηβεία υπάρχει περαιτέρω μείωση του πληθυσμού στα 300,000. Η απόπτωση που συμβαίνει συνεχώς όπως και η απώλεια των κυττάρων κατά τους 400-500 κύκλους ζωής σταδιακά τα οδηγεί στην ολοκληρωτική εξάντλησή τους μεταξύ των 45 έως 55 ετών⁶. Υπάρχει σύνδεση του μειωμένου αποθέματος ωοθηκών με την μείωση στην σύνθεση των στεροειδών, AMH και ινχιμίνης β. Μειωμένη παραγωγή στεροειδών, όπως επίσης και διαταραχή στο τρόπο που σηματοδοτείται η περιοχή του υποθαλάμου, στον οποίο γίνεται ρύθμιση της παραγωγής και της έκκρισης του εκκριτικού παράγοντα των

γοναδοτροπινών (GnRH) προκαλείται από μειωμένη λειτουργία των ωοθηκών²⁵. Οι παρατηρήσιμες αλλαγές της γυναικείας αναπαραγωγής εξαιτίας της ηλικίας σχετίζονται με την μειωμένη λειτουργία στον άξονα Υποθάλαμος-Υπόφυση-Γονάδες. Σημαντικό ρόλο φαίνεται να παίζει η υπόφυση στην λειτουργία της αναπαραγωγής σε μικρότερο βαθμό στις νεαρές γυναίκες σε σύγκριση με τις μεγαλύτερης ηλικίας. Επίσης εμφανίζεται μία πτώση της LH κατά την έναρξη της ωοθυλακικής φάσης σαν μία αντίδραση στην GnRH. Επιπροσθέτως αλλαγές που αφορούν το μήκος και το πόσο ομαλός είναι ο καταμήνιος κύκλος επίσης παρατηρούνται. Κάποιος μπορεί να παρατηρήσει ότι καθυστερείται η έναρξη της LH και εξασθενίζει η κορύφωση της τιμής της²⁶. Παρατηρείται φυσιολογική έκκριση της GnRH κατά ώσεις. Το επίπεδο των οιστρογόνων ευθύνεται για αύξηση της συχνότητας όπως και τα επίπεδα της τεστοστερόνης και της προγεστερόνης ευθύνονται για μείωσή της. Όταν οδεύει προς το τέλος της ωοθυλακικής φάσης ο κύκλος αυξάνεται η συχνότητα καθώς αυξάνεται ταυτοχρόνως η LH.

Στην ωχρινική φάση που η προγεστερόνη αυξάνεται, η συχνότητα μειώνεται αλλά παρατηρείτε πάλι αύξηση της συχνότητας στο τέλος του κύκλου καθώς τα επίπεδα οιστρογόνων και προγεστερόνης μειώνονται²⁷. Ολοένα και περισσότερες έρευνες συγκλίνουν στο συμπέρασμα ότι το κεντρικό νευρικό σύστημα καθώς και ο άξονας υποθάλαμος-υπόφυση ευθύνονται για τις αλλαγές που προκαλούνται στην εμμηνόπαυση. Σύμφωνα με ερευνητικά δεδομένα οι βηματοδότες κλειδιά στην εμμηνόπαυση θεωρούνται τόσο η ωοθήκη όσο και ο εγκέφαλος²⁸.

1.1.γ Εμμηνοπαυσιακά Συμπτώματα

Υπολογίζεται ότι περίπου 1.5 εκατομμύριο γυναίκες κάθε χρόνο μεταβαίνουν στην εμμηνόπαυση, ενώ συχνά παρατηρούνται επιπλέον συμπτώματα όπως νευρικότητα, αϋπνίες, ξηρότητα κόλπου και αγγειοκινητικά συμπτώματα²⁹. Μία έρευνα η οποία συγκέντρωσε τα δεδομένα μελετών κοορτής και διατμηματικών μελετών, συμπέρανε ότι ως πιο συχνά συμπτώματα μετάβασης στην εμμηνόπαυση θεωρούνται τα αγγειοκινητικά συμπτώματα και η ξηρότητα του κόλπου. Συμπτώματα που δεν φαίνεται να παρουσιάζουν μεγάλη συσχέτιση είναι η διάθεση και η ποιότητα ζωής, η σεξουαλική δυσλειτουργία, η ούρηση, τα ενοχλήματα που σχετίζονται με το σώμα και η διαταραχή ύπνου. Δεν βρέθηκαν σε δεδομένα από μελέτες συσχέτιση της γνωστικής

ικανότητας με την εμμηνόπαυση. Επίσης δεν έχουν γίνει μελέτες που να ερευνούν τις αιμορραγίες της μήτρας. Υπάρχει περιορισμός της βιβλιογραφίας επί του ορισμού και της ποικιλίας των συμπτωμάτων, της μεταβλητότητας των υπό μελέτη πληθυσμών και της ασυμφωνίας των δεδομένων για να αναλυθούν περαιτέρω³⁰.

1.1.γ.1 Βραχυπρόθεσμες Επιπτώσεις

1.1.γ.1.1. Αγγειοκινητικά Συμπτώματα

Τα αγγειοκινητικά συμπτώματα περιλαμβάνουν εφίδρωση και εξάψεις. Οι εξάψεις επηρεάζουν το 75% των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών και είναι το πιο κοινό πρόβλημα υγείας μεταξύ αυτών των γυναικών. Εμφανίζονται 1 έως 2 χρόνια πριν από την εμμηνόπαυση και διαρκούν από 6 μήνες έως 5 χρόνια μετά την εμμηνόπαυση. Χαρακτηρίζονται από απότομη αύξηση της θερμοκρασίας στο στήθος, το λαιμό και το πρόσωπο. Συνήθως συνοδεύονται από συναισθήματα άγχους, γρήγορους καρδιακούς παλμούς, έντονη εφίδρωση και ερυθρότητα στο δέρμα. Η διάρκειά των συμπτωμάτων κυμαίνεται από 30 δευτερόλεπτα έως 1 ώρα, με μέσο όρο 3 έως 4 λεπτά. Σύμφωνα με αναφορές, οι γυναίκες εξακολουθούν να αντιμετωπίζουν εξάψεις 20 χρόνια μετά την τελευταία τους έμμηνο ρύση³¹. Σε σύγκριση με τις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, οι γυναίκες με πρόωμη εμμηνόπαυση (πριν από τα 40 έτη) έχουν συχνότερα αγγειοκινητικά συμπτώματα. Στην ίδια μελέτη, γυναίκες με πρόωρη εμμηνόπαυση (χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία ή ωοθηκεκτομή), που προκλήθηκε ιατρικώς από την χορήγηση φαρμάκων, παρουσίασαν απότομα συμπτώματα σε σύγκριση με τις γυναίκες με αυθόρμητη πρόωμη απώλεια/ανεπάρκεια ωοθηκών. Επιπλέον, σε σύγκριση με τις γυναίκες που έλαβαν ορμονική θεραπεία, οι γυναίκες που δεν χρησιμοποιούν ορμονοθεραπεία είχαν πιο σοβαρά αγγειοκινητικά συμπτώματα και σεξουαλικά συμπτώματα³². Η παθοφυσιολογία των εξάψεων βασίζεται στη δυσλειτουργία του κέντρου ρύθμισης της θερμοκρασίας του σώματος, το οποίο είναι απαραίτητο για τη ρύθμιση της ομοιόστασης και της θερμοκρασίας του σώματος. Η θερμοκρασία του σώματος δείχνει μια θερμικά ουδέτερη ζώνη, παρουσιάζοντας μείωση στο εύρος της. Όταν η θερμοκρασία υπερβαίνει το ανώτερο όριο της ζώνης, εμφανίζεται εφίδρωση και όταν η θερμοκρασία είναι χαμηλότερη από το χαμηλότερο όριο της ζώνης, εμφανίζει η ασθενής ρίγη λόγω της χαμηλής θερμοκρασίας³³. Η μείωση των επιπέδων των οιστρογόνων και η αύξηση της νορεπινεφρίνης μέσω των α2-αδρενεργικών υποδοχέων οδηγούν στην επαναρύθμιση

των υποθαλαμικών υποδοχέων σεροτονίνης και ως απόκριση, η θερμοκρασία του σώματος σπαταλάται, ακολουθούμενη από πτώση της θερμοκρασίας του σώματος. Σύμφωνα με εργαστηριακές έρευνες, η ινχιμίνη είναι ένας α2-αδρενεργικός ανταγωνιστής που μπορεί να αυξήσει το επίπεδο της νορεπινεφρίνης στον εγκέφαλο. Από την άλλη πλευρά, η κλονιδίνη είναι ένας α2-αγωνιστής, ο οποίος μειώνει τα συμπτώματα. Τα οιστρογόνα, τα οποία ρυθμίζουν τους αδρενεργικούς υποδοχείς στον εγκέφαλο, συμβάλλουν επίσης σε αυτό ³⁴.

1.1.γ.1.2. Διαταραχές Ύπνου

Μεταξύ των συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης, οι διαταραχές ύπνου είναι οι πιο ενοχλητικές και αναφέρονται από το 40-60% των γυναικών. Οι μελέτες διάτμησης έχουν δείξει ότι κατά τη μετάβαση στην εμμηνόπαυση, οι επιπτώσεις των διαταραχών του ύπνου εντείνονται. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση 24 μελετών διαπίστωσε ότι σε σύγκριση με τις προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες, οι γυναίκες στην περιεμμηνόπαυση και την μετεμμηνόπαυση έχουν υψηλότερη συχνότητα διαταραχών ύπνου ³⁵. Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι τα αγγειοκινητικά συμπτώματα σχετίζονται με αυξημένες διαταραχές του ύπνου τη νύχτα, ειδικά όταν τα συμπτώματα βρίσκονται σε έξαρση. Φαίνεται ότι το χαρακτηριστικό που διακόπτει τη συνέχεια του ύπνου είναι η διάρκεια των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων, η οποία είναι αρρήκτως συνδεδεμένη με τις διαταραχές του ύπνου. Τα ενδογενή οιστρογόνα φαίνεται να επηρεάζουν την ποιότητα του ύπνου.

Τα αυξημένα επίπεδα FSH και τα χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων σχετίζονται με υψηλότερα ποσοστά βαθύ ύπνου και μεγαλύτερο συνεχόμενο ύπνο σε μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες. Σε μια άλλη μελέτη, τα υψηλά επίπεδα FSH συσχετίστηκαν με αυξημένη αϋπνία μετά την έναρξη του ύπνου και ακόμη και μετά από διόρθωση στην ηλικία, το BMI και τις εξάψεις. Φαίνεται να βελτιώνεται η ποιότητα ύπνου με την ηλικία ³⁶. Ο κερκάδιος ρυθμός μπορεί να υποστεί δυσλειτουργία από την αύξηση της ηλικίας. Αυτή η δυσλειτουργία σχετίζεται με την αϋπνία. Ένας μηχανισμός που φαίνεται να συμβάλλει είναι η έκκριση της μελατονίνης ³⁷. Η μελατονίνη εκκρίνεται από την επίφυση τη νύχτα και ο κερκάδιος ρυθμός που εκκρίνεται από αυτή ενισχύει τη σταθεροποίηση του ύπνου και ρυθμίζει τον κερκάδιο ρυθμό της θερμοκρασίας στον πυρήνα του σώματος. Μελέτες σε

ανθρώπινα δείγματα έχουν δείξει ότι η μεταλονίνη έχει τις ιδιότητες να προάγει τον ύπνο, να ηρεμεί τον οργανισμό και να μειώνει τη θερμοκρασία του σώματος³⁸. Ο ύπνος θεωρείται βασικός παράγοντας που επηρεάζει τη σωματική και ψυχική υγεία και ευεξία των γυναικών. Διαταραχές ύπνου όπως η αϋπνία μπορεί να προκαλέσουν ή να σχετίζονται με μια ποικιλία προβλημάτων υγείας, όπως καρδιαγγειακές παθήσεις, υψηλή αρτηριακή πίεση, δυσλειτουργία γλυκόζης, κατάθλιψη και άγχος³⁹.

Η έναρξη της εμμηνόπαυσης επηρεάζει τη διάρκεια της εμμηνόπαυσης και επομένως τη διάρκεια των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων. Τα ερευνητικά δεδομένα δείχνουν ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της πρώιμης εμμηνόπαυσης και του αυξημένου κινδύνου οστεοπόρωσης, των καρδιαγγειακών παθήσεων, της κατάθλιψης και της θνησιμότητας. Ωστόσο, η έναρξη της εμμηνόπαυσης σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με ένα ευρύ φάσμα καρκίνων που εξαρτώνται από ορμόνες, όπως ο καρκίνος του μαστού, ο καρκίνος του ενδομητρίου και ο καρκίνος των ωοθηκών. Επιπλέον, η παρουσία αγγειοκινητικών συμπτωμάτων φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει αυξημένη σχέση μεταξύ της αναπαραγωγής, των κοινωνικοδημογραφικών παραγόντων, της έναρξης της εμμηνόπαυσης και των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων και των καρκίνων που εξαρτώνται από ορμόνες⁴⁰.

1.1.γ.2 Μακροπρόθεσμες Επιπτώσεις

1.1.γ.2.1 Ατροφία Ουρογεννητικού Συστήματος

Η ουρογεννητική ατροφία είναι ο πιο ακριβής χαρακτηρισμός της αϊδιοκολπικής ατροφίας. Πρόκειται για μια σειρά από συμπτώματα του αιδοίου, του κόλπου, της ουρήθρας και της ουροδόχου κύστης, τα οποία σχετίζονται με την πτώση των οιστρογόνων και άλλων στεροειδών του φύλου. Το σύνδρομο μπορεί να περιλαμβάνει συμπτώματα όπως δυσπαρενία, κάψιμο, κνησμό, δυσουρία και υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος⁴¹. Το 45% των μετεμμηνόπαυσιακών γυναικών έχουν συμπτώματα που σχετίζονται με την ουρογεννητική ατροφία και στο 80% εξ αυτών επηρεάζεται η ποιότητα ζωής τους.

Τα συμπτώματα της ατροφίας του ουρογεννητικού συστήματος μπορεί επίσης να εμφανιστούν σε γυναίκες που αδυνατούν να λάβουν συστηματική θεραπεία με

οιστρογόνα λόγω ιστορικού καρκίνου του μαστού. Μεταξύ των γυναικών που έλαβαν χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία, το 64% παρουσίασαν πτώση της σεξουαλικής διάθεσης και το 42% είχαν δυσπαρευνία ⁴². Το επιθήλιο του κόλπου με της ουρήθρας αποτελείται από μη κερατινοποιημένο πλακώδες επιθήλιο με κύτταρα αποθήκευσης γλυκογόνου κατά την φυσιολογική παρουσία επιπέδων οιστραδιόλης. Τα βακτήρια γαλακτικού οξέος, τα κύρια βακτήρια της κολπικής χλωρίδας, μεταβολίζουν τη γλυκόζη σε γαλακτικό οξύ και οξικό οξύ, διατηρώντας έτσι μια χαμηλή τιμή κολπικού pH μεταξύ 3,4-4,5. Το όξινο περιβάλλον προστατεύει την περιοχή από κολπίτιδα και λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος εμποδίζοντας την ανάπτυξη παθογόνων βακτηρίων και λοιμώξεων. Η πτώση των επιπέδων των οιστρογόνων θα προκαλέσει αύξηση του pH και το αλκαλικό περιβάλλον που θα προκύψει θα αλλοιώσει την κολπική χλωρίδα και θα προκαλέσει λοιμώξεις και φλεγμονές στην περιοχή. Ο κολπικός βλεννογόνος που εμφανίζει ατροφία χαρακτηρίζεται από λεπτότητα, ωχρότητα και λιγότερες πτυχώσεις ⁴³.

1.1.γ.2.2 Καρδιαγγειακή Νόσος

Αν και η συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου (ΚΑΝ) έχει μειωθεί τις τελευταίες δεκαετίες, εξακολουθεί να αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου στις γυναίκες. Τα περιστατικά της ΚΑΝ αυξάνονται σημαντικά κατά την εμμηνόπαυση, με τους παράγοντες κινδύνου να παίζουν σημαντικό ρόλο στη θνησιμότητα των μετεμμηνόπαυσιακών γυναικών ⁴⁴. Η εμμηνόπαυση αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ΚΑΝ, επειδή τα μειωμένα επίπεδα οιστρογόνων μπορούν να επηρεάσουν δυσμενώς την καρδιαγγειακή λειτουργία και το μεταβολισμό. Η εμμηνόπαυση έχει αρνητικό αντίκτυπο στους κλασικούς παράγοντες κινδύνου για ΚΑΝ, συμπεριλαμβανομένων των αλλαγών στην κατανομή λίπους από θηλυκού (γλουτιαίο μηριαίο) σε ανδρικού τύπου (κορμός-κεντρικό κορμό), μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη, μη φυσιολογικά επίπεδα λιπιδίων στο αίμα, υπέρταση, αυξημένος συμπαθητικός τόνος, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων ⁴⁵. Τα οιστρογόνα ρυθμίζουν την αγγειακή λειτουργία στοχεύοντας στους υποδοχείς οιστρογόνων στα ενδοθηλιακά κύτταρα και στα λεία αγγειακά μυϊκά κύτταρα. Απελευθερώνουν νιτρικό οξύ και προστακυκλίνη, δύο αγγειοδιασταλτικά που μειώνουν την παραγωγή των αγγειοσυσταλτικών ενδοθηλίνης και αγγειοτενσίνης II ⁴⁶ και επαναρυθμίζουν το

δραστικό αγγειοσυσταλτικό ενδοθήλιο και την βλάβη του νιτρικού οξέος, η οποία προέρχεται από την διαστολή των αγγείων.

Η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης αγγειοτασίνης II αυξάνει το οξειδωτικό στρες και θα προβαίνει σε περαιτέρω επιδείνωση της αθηρωμάτωσης ⁶. Το γήρας και η αθηροσκλήρωση μπορεί να προκαλέσουν βλάβη στα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων και απώλεια υποδοχέων οιστρογόνων. Παρουσία οιστρογόνων, η φλεγμονή μειώνεται, η έκκριση προ-αθηρογενετικών κυτοκινών (όπως ο παράγοντας TNF-α) μειώνεται και η προσταγλανδίνη I2 αυξάνεται, μειώνοντας έτσι το οξειδωτικό στρες και την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων ⁴⁷. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία θεωρείται προγνωστικός παράγοντας καρδιαγγειακών συμβάντων. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα παράγουν νιτρικό οξύ (NO) για τη ρύθμιση της αγγειακής διαπερατότητας, της ινωδόλυσης και της θρομβόλυσης, της αγγειογένεσης και του αγγειακού τόνου. Το NO παράγεται από ενδοθηλιακά κύτταρα μέσω του ενζύμου νιτρικού οξέος συνθετάση (eNOS) ⁴⁶. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχουν υψηλότερη αρτηριακή σκληρία (δείκτη αγγειακής ωρίμανσης) και μειωμένη αγγειοδιαστολή που προκαλείται στο ενδοθήλιο ⁴⁸. Οι κλινικές επιπτώσεις της ΚΔΝ είναι συχνότερες σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας από άνδρες. Για παράδειγμα, οι γυναίκες αναπτύσσουν ισχαιμική καρδιακή νόσο 10 χρόνια αργότερα από τους άνδρες. Τα πρώτα δέκα χρόνια, ο μετεμμηνοπαυσιακός κίνδυνος διπλασιάζεται και ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος από ότι στους άνδρες στις μεγαλύτερες ηλικίες. Ωστόσο, αυτά τα αγγειακά συμβάντα έχουν πιο βαριά πρόγνωση στις γυναίκες. Η πρόωρη εμμηνόπαυση και η ανεπάρκεια των ωοθηκών σχετίζονται με αυξημένους κινδύνους στεφανιαίας νόσου, καρδιακής προσβολής και συνολικής θνησιμότητας. Οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες χαρακτηρίζονται από αυξημένη αρτηριακή πίεση και υποκλινικές αγγειακές ασθένειες, οι οποίες παρακολουθούνται με υπερηχογράφημα μετρώντας το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα της καρωτιδικής και βραχιόνιας αρτηρίας, της στεφανιαίας αρτηρίας (κάλσιο σκορ), της αρτηριακής σκληρίας και της ροής αγγειοδιαστολής της βραχιόνιας αρτηρίας ⁶.

1.1.γ.2.3. Οστεοπενία- Οστεοπόρωση

Η οστεοπόρωση ορίζεται ως σκελετική δυσλειτουργία, η οποία χαρακτηρίζεται από μειωμένη οστική μάζα και διαταραχή της οστικής αρχιτεκτονικής, γεγονός που οδηγεί σε ευθραυστότητα των οστών και αυξημένο κίνδυνο κατάγματος ⁴⁹. Το οστό είναι ένα

είδος ζωντανού ιστού, που αποτελείται από 70% μέταλλα και 30% οργανική ύλη. Κρύσταλλοι ασβεστίου και φωσφόρου, υδροξυαπατίτης και ορισμένα ιόντα όπως νάτριο, φθόριο και μαγνήσιο αποτελούν μέρος των μετάλλων. Το οργανικό συστατικό αποτελείται από ίνες κολλαγόνου και μικρή ποσότητα γλυκοπρωτεϊνών και πρωτεογλυκανών ⁵⁰. Ως ζωντανό ιστός, αλλάζει και μορφοποιείται συνεχώς. Η διατήρηση της υγείας είναι σημαντική επειδή προστατεύει το σώμα προστατεύοντας τα εσωτερικά όργανα, διαμορφώνοντας το σώμα και αποθηκεύοντας με ασφάλεια μέταλλα όπως το ασβέστιο. Υπολογίζεται ότι 200 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως υποφέρουν από οστεοπενία και οστεοπόρωση.

Μεταξύ των ατόμων άνω των 50 ετών, το ένα τρίτο των γυναικών και το ένα πέμπτο των ανδρών υποφέρουν από κάποια μορφή οστικής απώλειας. Με την αύξηση του προσδόκιμου ζωής και τον επιπολασμό ασθενειών που σχετίζονται με τα οστά, θα καταγράφονται όλο και περισσότερες περιπτώσεις οστικής απώλειας. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, εκτιμάται ότι έως το 2050, ο αριθμός των γυναικών και των ανδρών με οστική απώλεια θα αυξηθεί κατά 2,4 και 3,1, αντίστοιχα ⁵¹. Η ετήσια έκθεση οστεοπορωτικών καταγμάτων έδειξε ότι μέχρι το 2040, το ετήσιο κόστος θα είναι κοντά στα 50 δισεκατομμύρια. Παρόμοια κατάσταση υπάρχει και σε άλλες χώρες: Σε αυτές τις χώρες, το κόστος θεραπείας καταγμάτων αυξάνεται ραγδαία σε σχέση με την αύξηση του πληθωρισμού κάθε χώρας. Τα περισσότερα οστεοπορωτικά κατάγματα είναι κυρίως κατάγματα ισχίου. Τα δεδομένα δείχνουν ότι μόνο στις Ηνωμένες Πολιτείες, θα αυξηθούν οι περιπτώσεις από 1,7 εκατομμύρια που ήταν το 1990 σε 6,3 εκατομμύρια το 2050 ⁵².

Διάφοροι παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση, πιο συγκεκριμένα για το ισχίο, περιλαμβάνουν χαμηλό δείκτη μάζας σώματος (BMI), χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου, μειωμένη έκθεση στον ήλιο και πρόωμη εμμηνόπαυση. Η κοινωνικοοικονομική κατάσταση κάθε κοινωνίας εξηγεί τις διαφορές μεταξύ τους. Η μειωμένη σωματική δραστηριότητα φαίνεται να σχετίζεται με την ευημερία της εκάστοτε κοινωνίας. Στον παγκόσμιο χάρτη, η οστεοπόρωση προκαλεί 8,9 εκατομμύρια κατάγματα κάθε χρόνο. Τα ποσοστά κατάγματος στον δυτικό κόσμο είναι υψηλότερα από ό, τι σε άλλα μέρη του κόσμου, με το ένα τρίτο εξ αυτών να συμβαίνει στην Ευρώπη ⁴⁹.

Οστική πυκνομετρία

Ο σκοπός της μέτρησης της οστικής πυκνότητας είναι η παροχή διαγνωστικών κριτηρίων και προγνωστικών πληροφοριών για τον κίνδυνο κατάγματος, καθώς και ένα ιστορικό ελέγχου για ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία ή τους μη

θεραπευμένους ασθενείς. Η οστική πυκνότητα (BMD) είναι το ποσοστό πυκνότητας ανά τετραγωνικό εκατοστό της μετρούμενης επιφανείας (g/cm^2).

Η πιο διαδεδομένη τεχνική μέτρησης πυκνότητας είναι η απορροφησιμετρία ακτίνων X διπλής ενέργειας (DXA). Άλλες τεχνικές περιλαμβάνουν την ποσοτική υπολογιστική τομογραφία (QCT) και την ποσοτική υπερηχογραφία (QUS). Και τα δύο μετρούνται στη σπονδυλική στήλη και στα άκρα. Η DXA είναι πολύπλευρη επειδή μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της οστικής πυκνότητας και του οστικού περιεχομένου ολόκληρου του οστού καθώς και συγκεκριμένων σημείων (όπως σημεία επιρρεπή σε κατάγματα). Η μετρούμενη τιμή που χρησιμοποιείται είναι η πυκνότητα περιοχής (g / cm^2) και όχι η πραγματική ογκομετρική πυκνότητα (g/cm^3) επειδή ο έλεγχος είναι διδιάστατος. Σε οστά που μετρώνται *in vitro* (όπως εγγύς μηριαίο ή σπονδυλικό σώμα), η επιφανειακή BMD αντιπροσωπεύει περίπου τα δύο τρίτα της διακύμανσης της δύναμης των οστών. Η DXA μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την απεικόνιση των πλαγίων εικόνων της σπονδυλικής στήλης από τον T4 έως τον L4 για τον εντοπισμό καταγμάτων στο σπονδυλικό σώμα⁵³. Η BMD εκφράζεται σε μονάδες σταθερής απόκλισης (SD), T-score ή Z-score. Το T-score περιγράφει τη σταθερή απόκλιση των νεαρών υγιών γυναικών από τον αναμενόμενο μέσο όρο. Η λειτουργική ερμηνεία για την οστεοπόρωση βασίζεται στο T-score του BMD, η οποία αξιολογείται στον αυχένα του μηριαίου οστού ή της ΟΜΣΣ και ορίζεται ως BMD 2,5 SD ή πολύ χαμηλότερη από τον μέσο όρο που έχουν νέες γυναίκες. Όταν το T-score είναι ίσο ή χαμηλότερο από -2,5SD, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας εκτιμά ότι υπάρχει οστεοπόρωση. Το Z-score περιγράφει τον αριθμό των σταθερών αποκλίσεων (SD) στις οποίες το BMD ενός ατόμου είναι διαφορετικό από τον αναμενόμενο μέσο όρο των ατόμων της ίδιας ηλικίας και φύλου. Χρησιμοποιείται κυρίως σε παιδιά και εφήβους⁵⁴. Οι γενικές οδηγίες συνιστούν τη χρήση BMD στον αυχένα του μηριαίου οστού και την χρήση ΟΜΣΣ της σπονδυλικής στήλης. Η χαμηλότερη από τις δύο τιμές στο T-score χρησιμοποιείται για να εκτιμηθεί η οστεοπόρωση. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, η ταξινόμηση της οστεοπόρωσης με βάση τις μετρήσεις της οστικής πυκνότητας βασίζεται στα ακόλουθα κριτήρια. Φυσιολογικό οστόν: T-score 1,0 ή πιο υψηλό. Οστεοπενία: Οι βαθμολογίες T-score είναι μεταξύ -1 και -2,5. Οστεοπόρωση: T-score -2,5 και κάτω. Σοβαρή (εγκατεστημένη) οστεοπόρωση: T-score κάτω από -2,5 και τουλάχιστον ένα κάταγμα χαμηλής βίας⁵⁵. Η χαμηλή τιμή της BMD από μόνη της δεν είναι καλός προγνωστικός παράγοντας κατάγματος. Τόσο οι άνδρες όσο και οι γυναίκες έχουν κατάγματα χαμηλής βίας,

γεγονός που υποδηλώνει ότι εκτός από το BMD, απαιτούνται πρόσθετες προγνωστικές στρατηγικές αντιμετώπισης κατάγματος. Αυτό οδήγησε στην ανάπτυξη αλγορίθμων που ενσωματώνουν κλινικούς παράγοντες κινδύνου κατάγματος⁵⁶. Ο πιο διαδεδομένος, που έχει επικυρωθεί και είναι κατάλληλος για να χρησιμοποιηθεί είναι ο αλγόριθμος FRAX, ο οποίος αναπτύχθηκε το 2008 από το πρώην Συνεργαζόμενο Κέντρο του ΠΟΥ στο Πανεπιστήμιο του Sheffield.

Ο αλγόριθμος συνδέει τον κίνδυνο κατάγματος με τον κίνδυνο θανάτου για να εκτιμήσει για μία δεκαετία την πιθανότητα κατάγματος ισχίου και άλλου σοβαρού οστεοπορωτικού κατάγματος (κλινικές ενδείξεις καταγμάτων σπονδυλικής στήλης, καρπού και αυχένα μηριαίου οστού). Ο δεκαετής κίνδυνος κατάγματος και θανάτου ποικίλλει σε διαφορετικές περιοχές του κόσμου, επομένως το μοντέλο FRAX προσαρμόζεται στα γνωστά επιδημιολογικά δεδομένα σε κάθε περιοχή. Παρέχει βιβλιογραφικά μοντέλα για 63 χώρες/περιοχές και ο αλγόριθμος καλύπτει το 80% του παγκόσμιου πληθυσμού⁵⁷. Ο αλγόριθμος λαμβάνει υπόψη παράγοντες όπως οικογενειακό ιστορικό κατάγματος ή οστεοπόρωσης, ατομικό ιστορικό κατάγματος ευθραυστότητας, ιστορικό καπνίσματος, υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ, μακροχρόνια χρήση γλυκοκορτικοειδών, ρευματοειδή αρθρίτιδα και οποιουδήποτε άλλους παράγοντες μπορεί να προκαλέσουν δευτερογενή οστεοπόρωση για τον υπολογισμό της πιθανότητας του ατόμου να πάθει κάταγμα. Αν και όλες οι μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες θα πρέπει να υποβάλλονται σε εκτεταμένο ιατρικό και οικογενειακό ιστορικό, θα πρέπει να συνιστώνται ακτινολογικές και εργαστηριακές εξετάσεις σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο. Αυτό περιλαμβάνει γυναίκες άνω των 65 ετών και νεότερες μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες με ιστορικό καταγμάτων. Αν και ορισμένοι βιοχημικοί δείκτες οστικής ανακατασκευής έχουν κλινική χρησιμότητα, η BMD εξέταση δεν μπορεί να υποκατασταθεί. Συνδυάζοντας τις δύο παραμέτρους της εκτίμησης της οστικής αντοχής, οι ασθενείς επωφελούνται από τη θεραπεία μειώνοντας το κοινωνικό και οικονομικό φορτίο της οστεοπόρωσης⁵².

Η οστεοπόρωση είναι μια συστηματική ασθένεια του σκελετού που περιλαμβάνει χαμηλή οστική μάζα και μικροαρχιτεκτονική επιδείνωση του οστίτη ιστού, ακολουθούμενη από αυξημένη επιρρέπεια του οστού σε επικείμενα κατάγματα. Αυτή η τάση οφείλεται στην αδυναμία παραγωγής μεγαλύτερης οστικής πυκνότητας και ανθεκτικών οστών κατά την ανάπτυξη. Η μείωση της οστικής μάζας και η επιδείνωση της μικρο αρχιτεκτονικής οφείλονται στην υπεροχή της απορρόφησης των οστών έναντι της ανακατασκευής των οστών. Το οστό είναι ένας συνδετικός ιστός με

τέσσερα είδη κυττάρων: οστεοβλάστες, οστεοκύτταρα, οστεοκλάστες και επενδυματικά κύτταρα ⁵⁸. Είναι ένα δυναμικό όργανο που επανααρροφάται από οστεοκλάστες και αναγεννιέται από οστεοβλάστες. Υπάρχουν άφθονα στοιχεία ότι τα οστεοκύτταρα λειτουργούν ως μηχανικοί υποδοχείς και είναι οι συντονιστές της αναδιαμόρφωσης των οστών ⁵⁹.

Οστεοκλάστες

Οι οστεοκλάστες παίζουν σημαντικό ρόλο στην διαταραχή της ισορροπίας της ανακατασκευής των οστών, στην οποία κυριαρχεί η απορρόφηση. Η οστεοπόρωση είναι μια ασθένεια που επηρεάζει περίπου 70 εκατομμύρια γυναίκες παγκοσμίως ⁶⁰. Στις γυναίκες, η μείωση της οστικής μάζας λόγω αυξημένης δραστηριότητας των οστεοκλαστών σχετίζεται με πτώση των επιπέδων των οιστρογόνων. Ωστόσο, έχει διαπιστωθεί ότι τα οιστρογόνα δεν έχουν άμεσο ρόλο στη λειτουργία των οστεοκλαστών. Μία πιθανή εξήγηση για την ενεργοποίηση των οστεοκλαστών είναι η παρουσία βοηθητικών κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των στρωματικών κυττάρων, των οστεοκλαστικών κυττάρων και των κυττάρων που σχετίζονται με την αντίδραση στην φλεγμονή. Αυτά τα κύτταρα έχουν την ικανότητα να εκφράζουν προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες. Το εύρος των κυτταροκινών περιλαμβάνει (IL) -1, παράγοντα νέκρωσης όγκων α (TNF-A), IL-6, IL-11, IL-15 και IL-17. Η παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών και η μείωση των επιπέδων των οιστρογόνων φαίνεται να επηρεάζουν την απώλεια της οστικής πυκνότητας στην εμμηνόπαυση μέσω της δραστηριότητας των οστεοκλαστών ⁶¹. Η παρουσία οιστρογόνων αυξάνει την απόπτωση των οστεοκλαστών, μειώνει την δράση του RANKL, η οποία προάγει την ενεργοποίηση των οστεοκλαστών και ρυθμίζει την δράση των λεμφοκυττάρων. Η παραγωγή T-A και B λεμφοκυττάρων αδρανοποιεί τον RANKL ⁶².

Πρόσφατες μελέτες για να κατανοήσουν οι ερευνητές την διαφοροποίηση και την ενεργοποίηση των οστεοκλαστών οδήγησαν στο να αναλυθούν οι βιολογικοί παράγοντες που έχουν σχέση με τον υποδοχέα ενεργοποίησης του πυρηνικού παράγοντα (NF)-κB του RANK, την οστεοπροτεγερίνη (OPG), τον υποδοχέα TNF (TNFR), τον παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNF), και τον υποδοχέα του δεσμώτη του RANK, τον RANKL. Οι οστεοκλάστες είναι τεράστια πολυπύρρηνα κύτταρα που διαφοροποιούνται και ενώνονται με αιμοποιητικά πρόδρομα κύτταρα της οικογένειας των μονοκυττάρων μακροφάγων. Υπάρχουν δύο βασικές κυτταροκίνες βοηθούν στο να ωριμάσουν οι οστεοκλάστες, οι οποίες είναι παράγοντες ενεργοποίησης αποικιών

μακροφάγων (M-CSF) και του RANKL, και της ενεργοποίησης του πυρηνικού παράγοντα NFκB⁶⁰. Αυτές οι δύο κυτταροκίνες παράγονται κυρίως σε κύτταρα νωτιαίου μυελού και οστεοβλάστες που είναι προσδεδεμένοι στην κυτταρική μεμβράνη σε διαλυτή μορφή. Ο RANKL είναι απαραίτητος παράγοντας για να ενεργοποιηθούν οι οστεοκλάστες και ο M-CSF για να πολλαπλασιαστούν, να διαφοροποιηθούν και να επιβιώσουν τα πρόδρομα κύτταρα των οστεοκλαστών. Επιπλέον, παίζουν βασικό ρόλο στην ανασυγκρότηση του κυτταρικού σκελετού και στην επιβίωση των οστεοκλαστών που είναι αναγκαία για την απορρόφηση των οστών⁶³. Λόγω του βασικού ρόλου του στο σχηματισμό και τη λειτουργία των οστεοκλαστών, το ρυθμιστικό σύμπλεγμα RANKL / RANK / OPG θεωρείται ότι έχει εμπλοκή στην απορρόφηση των οστών που αντιστέκεται στα οιστρογόνα. Σε μελέτες σε ανθρώπους και *in vitro*, τα οιστρογόνα προάγουν την έκφραση των γονιδίων και τη σύνθεση της OPG σε οστεοβλάστες⁶². Μελέτες καλλιέργειας κυττάρων μυελού των οστών έχουν διαπιστώσει ότι άλλοι παράγοντες μπορεί να ευνοήσουν την παραγωγή οστεοκλαστών. Οι ιντερλευκίνες 1 (IL-1), 6 (IL-6) και 11 (IL-11) σχετίζονται με την παθολογία των οστών και την οστική απώλεια μάζας. Η οικογένεια TNF (TNF-α, TNF-β) φαίνεται να είναι ευνοϊκή στην επίδραση της IL-1⁶⁴. Οι γενετικοί παράγοντες των προ-οστεοκλαστών προέρχονται από οστεοβλάστες και μικρο περιβαλλοντικά κύτταρα των οστών⁶⁰.

Οστεοβλάστες

Οι οστεοβλάστες είναι κυβικά κύτταρα στην επιφάνεια του οστού, που αντιπροσωπεύουν το 4-6% του συνολικού αριθμού των οστικών κυττάρων και είναι γνωστά για τις επιδράσεις τους στο μεταβολισμό των οστών. Τα μορφολογικά χαρακτηριστικά τους περιλαμβάνουν μηχανισμούς σύνθεσης πρωτεΐνης με διάφορα εκκρινικά κυστίδια⁵⁹. Οι οστεοβλάστες θεωρούνται ως αρχέγονα μεσεγγυματικά κύτταρα που παράγουν μη επιμεταλλωμένη οστική ουσία. Μεσολαμβάνουν στην επιμετάλλωση των οστών μέσω της παραγωγής αλκαλικής φωσφατάσης (ALP) και του σχηματισμού κρυσταλλικού υδροξυαπατίτη. Μόλις ολοκληρωθεί η διακυτταρική διαδικασία, οι ώριμοι οστεοβλάστες θα προκαλέσουν απόπτωση. Οπότε και διαφοροποιούνται σε κύτταρα των οστών ή μετατρέπονται σε κύτταρα στην εσωτερική επιφάνεια του οστού, αποτελούν μέρος του κυττάρειας ουσίας⁶⁵. Δύο οικογένειες αυξητικών παραγόντων φαίνεται να διεγείρουν την οστεοβλαστική σειρά των μεσεγγυματικών κυττάρων.

Η πρώτη είναι του Wnt και η δεύτερη είναι η παραγωγή μορφογενετικής πρωτεΐνης των οστών (BMPs), η οποία παίζει σημαντικό ρόλο στην αναδόμηση του σκελετού. Αυτή η διαδικασία απαιτεί την έκφραση ορισμένων γονιδίων. Το κύριο γονίδιο της οστεοβλαστικής οδού είναι το Runx2, διότι στη μελέτη των ποντικών στα οποία αυτό το γονίδιο απενεργοποιήθηκε, δεν παρατηρήθηκε παρουσία οστεοβλαστών. Το γονίδιο Runx2 φαίνεται να ενεργοποιεί τα γονίδια Col1A1, ALP, BSP, BGLAP και OCN που σχετίζονται με οστεοβλάστες ⁶⁶. Τα οιστρογόνα έχουν αναβολική δράση αυξάνοντας τη δραστηριότητα των οστεοβλαστών και την παραγωγή κολλαγόνου τύπου I ⁶². Η ενεργός παρουσία του Wnt εξακολουθεί να είναι ένας βασικός μηχανισμός για την ενεργοποίηση του σχηματισμού οστών ανθρώπου και ποντικού. Μια πρόσφατη μελέτη συνέδεσε την αναβολική δραστηριότητα Wnt με αυξημένη αερόβια γλυκόλυση στα πρόδρομα κύτταρα των οστεοβλαστών. Πιο συγκεκριμένα, οι Wnt3a, Wnt7b και προάγουν την παραγωγή οστεοβλαστών από τον μυελό των οστών, προάγουν την κατανάλωση γλυκόζης και την παραγωγή γαλακτικού οξέος ⁶⁷. Μια ποικιλία πρωτεϊνών Wnt ενεργοποιεί την κινάση σερίνης-θρεονίνης, έναν μηχανικό στόχο του συμπλόκου ραπαμυκίνης 1 (mTORC1), για την προώθηση της πρωτεϊνικής σύνθεσης και της κατασκευής του οστού. Η επίδραση του TORC1 στα οστά έχει αποδειχθεί σε γενετικές μελέτες σε ποντίκια, οι οποίες μπορούν να προωθήσουν ή να καταργήσουν τη δραστηριότητα του mTORC1. Ταυτόχρονα, η Wnt ενεργοποιεί την mTORC2, το οποίο απαιτείται για να βελτιστοποιηθεί η αύξηση των οστών, ως αντίδραση σε μηχανικό ερέθισμα ή ως εξουδετέρωση αντισωμάτων σκληροστενίνης. Λόγω της σημασίας της οδού mTOR στην θρέψη και την ρύθμιση του μεταβολισμού των οστών, η ενεργοποίηση του Wnt είναι ένας σημαντικός μηχανισμός για τη ρύθμιση του μεταβολισμού των οστεοβλαστών ⁶⁸.

Σύνδεση οστεοβλαστών - οστεοκλαστών

Ορισμένες μελέτες έχουν τονίσει τη σχέση μεταξύ οστεοβλαστών και οστεοκλαστών. Εκτός από τις κυτταροκίνες, τις ορμόνες και τις οδούς σηματοδότησης που εμπλέκονται στην ανακατασκευή των οστών, οι οστεοβλάστες και οι οστεοκλάστες επικοινωνούν μεταξύ τους μέσω επαφής με την κυτταρική τους επιφάνεια, τις κυτοκίνες ή τη μεσοκυττάρια ουσία. Αυτό το είδος επικοινωνίας υπάρχει σε όλα τα στάδια της ανακατασκευής των οστών.

Τα αποτελέσματα της έρευνας δείχνουν ότι οι οστεοβλάστες ρυθμίζουν την παραγωγή οστεοκλαστών και αντίστροφα ⁶⁹. Στην πρόσδεσή τους στα κύτταρα στην εσωτερική επιφάνεια του οστού, ένα μέρος των οστεοβλαστών προσκολλάται στους οστεοκλάστες που συνδέονται με το οστό. Η σύνδεσή τους δημιουργεί χάσματα και μικρά υδατοδιαλυτά μόρια περνούν μέσα από τα κενά που έχουν ήδη δημιουργηθεί ⁷⁰. Το σύστημα OPG / RANKL / RANK είναι πολύ σημαντικό για τη βιολογία των οστών. Μέσω αυτής της οδού, οι οστεοβλάστες μπορούν να επηρεάσουν τους οστεοκλάστες και αντίστροφα.

Η OPG παράγεται σε διάφορους τύπους κυττάρων εκτός από τους οστεοβλάστες, όπως τα καρδιακά κύτταρα, το ήπαρ και τον σπλήνα. Είναι ένας υποδοχέας δόλωμα που συνδέεται με το RANKL και εξουδετερώνει την πρόσδεση και την ενεργοποίηση του RANK. Επομένως, η κύρια οδός σηματοδότησης για την παραγωγή και ενεργοποίηση των οστεοκλαστών απενεργοποιείται. Η έκφραση της OPG στους οστεοβλάστες ρυθμίζεται από ορμόνες, κυτταροκίνες και αυξητικούς παράγοντες, όπως τα οιστρογόνα, 1, 25 (OH) 2D3 και TNF ⁷¹. Ο RANKL εκφράζεται έντονα στους οστεοβλάστες και λιγότερο στον μυελό των οστών. Ο RANKL συνδέεται με τον υποδοχέα RANK που εκφράζεται σε αρχέγονα κύτταρα οστεοκλαστών και ενεργοποιεί οδούς σηματοδότησης που σχετίζονται με την κυτταρική ανάπτυξη και διαφοροποίηση. Η έκφραση RANKL ρυθμίζεται από κυτταροκίνες, ορμόνες και αυξητικούς παράγοντες. Αυτά περιλαμβάνουν την PTH, τα οιστρογόνα και τις φλεγμονώδεις κυτταροκίνες. Ο λόγος OPG/RANKL επηρεάζει την παραγωγή οστεοκλαστών ⁶⁹. Ο υποδοχέας που ρυθμίζει τις επιδράσεις όλων των γνωστών RANKL είναι ο ενεργοποιητής του υποδοχέα πυρηνικού παράγοντα κB του RANK. Ο RANK, μέλος της TNF, αναγνωρίστηκε αρχικά ως ένας υποδοχέας που ρυθμίζει την ικανότητα του RANKL να προάγει την επιβίωση των δενδριτικών κυττάρων σε καλλιέργεια. Εκφράζεται έντονα στις μεμβράνες των προδρόμων και των ώριμων οστεοκλαστών. Όταν ο φαινότυπος του RANK απομονώθηκε σε ποντίκια με αυξημένη οστική μάζα, φάνηκε ο βασικός ρόλος του στην απορρόφηση των οστών ⁷².

1.1.γ.2.4 Μυϊκή ατροφία- Σαρκοπενία

Ο όρος σαρκοπενία επινοήθηκε από τον Irwin Rosenberg το 1989 και αναφέρεται στην απώλεια μυϊκής-σκελετικής μάζας και λειτουργίας λόγω γήρανσης ⁷³. Μεταξύ

των ηλικιών 20 και 80, η μείωση του μεγέθους και του αριθμού των μυϊκών ινών θα έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της μυϊκής μάζας κατά 30% και τη διάμετρο του μηρού κατά 20%. Η μυϊκή δύναμη και η ισχύς μειώνονται με την ηλικία, ειδικά η μείωση στα κάτω άκρα είναι μεγαλύτερη από την μείωση της μυϊκής μάζας. Σε εκτιμήσεις για την ισομετρική έκταση του γονάτου που σχετίζεται με την πτώση που σχετίζεται με την ηλικία, βρέθηκε να είναι μεταξύ 55% και 76% ⁷⁴. Σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Ομάδα Εργασίας για τη Σαρκοπενία Ηλικιωμένων (EWGSOP), η σαρκοπενία είναι μια προοδευτική μυοσκελετική δυσλειτουργία, που έχει άμεση συσχέτιση με την αυξημένη πιθανότητα δυσμενών αποτελεσμάτων όπως πτώσεις, κατάγματα, φυσιολογική ανικανότητα και θνησιμότητα. Αυτός ο λειτουργικός ορισμός προσθέτει τη μυϊκή λειτουργία σε προγενέστερους ορισμούς που περιελάμβαναν μόνο την χαμηλή μυϊκή μάζα ⁷⁵. Η κατανόηση των μηχανισμών που εμπλέκονται στη δημιουργία σαρκοπενίας μπορεί να βοηθήσει στη θεραπεία της. Η εγκατάστασή της φαίνεται να περιλαμβάνει πολλούς παράγοντες. Ο κύριος παράγοντας που οδηγούν σε σαρκοπενία είναι η μείωση του όγκου της μυϊκής μάζας ⁷⁶. Η μείωση οφείλεται στην ατροφία των μυϊκών ινών ταχείας συστολής τύπου 2. Η απονεύρωση των κινητήριων μονάδων ταχείας συστολής και η επανανεύρωση των κινητήριων μονάδων βραδείας συστολής αυξάνουν τη μυϊκή καταπόνηση ⁷⁷. Ένας άλλος παράγοντας είναι η γενετική προδιάθεση των ενήλικων μυϊκών δορυφορικών κυττάρων σε δυσλειτουργία που επηρεάζονται από την ασθένεια και την ηλικία ⁷⁸. Η σαρκοπενία σχετίζεται επίσης με χρόνια φλεγμονή. Παρατηρητικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτταροκινών, παράγοντα νέκρωσης των όγκων α (TNF-α), ιντερλευκίνης- 6 και CRP στο μυϊκό σύστημα των ηλικιωμένων είναι αυξημένα ⁷⁹. Σε κατάσταση παχυσαρκίας, η διαφοροποίηση των προδρόμων μυϊκών κυττάρων σε λιποκύτταρα μειώνει την αναδόμηση των μυών ⁸⁰. Πρόσφατα δεδομένα ρίχνουν φως στο ρόλο της βιταμίνης D στην παθογένεια της σαρκοπενίας. Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D σχετίζονται σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο σαρκοπενίας. Η θεραπεία με συμπλήρωμα βιταμίνης D έχει δείξει ευεργετικά αποτελέσματα στην ενίσχυση της μυϊκής δύναμης, της φυσικής απόδοσης και στην πρόληψη πτώσεων και καταγμάτων ⁷³. Η παθογένεια της σαρκοπενίας είναι πολυπαραγοντική, συμπεριλαμβανομένης της ανεπάρκειας ορμονών των φύλλων, της διατροφικής ανεπάρκειας και της αυξημένης φλεγμονής, παρόμοια με την παθογένεια της οστεοπόρωσης. Έχει παρατηρηθεί ότι η σαρκοπενία

σχετίζεται με την οστεοπόρωση επειδή ο κίνδυνος κατάγματος οφείλεται στην κακή ποιότητα των οστών και των μυών ⁸¹.

1.1.γ.2.4.α Εκτίμηση της σαρκοπενίας

Η χρήση του SARC-F, ενός απλού ερωτηματολογίου αυτοεκτίμησης, είναι το πρώτο εργαλείο για τον εντοπισμό ασθενών με σαρκοπενία. Περιλαμβάνει 5 μέρη με βάση τα κύρια χαρακτηριστικά ή τις συνέπειες της σαρκοπενίας. Από την εφαρμογή του σε μεγάλες μελέτες κοόρτης (AAH, BLSA και NHANES), έχει διαπιστωθεί ότι είναι αξιόπιστο και έγκυρο για τον εντοπισμό ατόμων που αντιμετωπίζουν πιθανό κίνδυνο σαρκοπενίας ⁸². Για την εκτίμηση των παραμέτρων της σαρκοπενίας, η μέτρηση του δυναμομέτρου της χειρός είναι αξιόπιστη ως προς τη μυϊκή ισχύ. Αν και σχετίζεται με τα άνω άκρα, είναι ένα αξιόπιστο εργαλείο για την εκτίμηση της δύναμης των κάτω άκρων. Στην κλινική πράξη, η ευκολία χρήσης του το καθιστά εργαλείο ρουτίνας ⁸³. Υπάρχουν διάφοροι μηχανισμοί για την εκτίμηση της μυϊκής μάζας που συνδέουν τα αποτελέσματα με το ύψος ή το BMI ⁸⁴. Διάφορες έρευνες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το πιο αξιόπιστο και ευρέως χρησιμοποιούμενο εργαλείο είναι η DXA. Η μετρούμενη τιμή αναφέρεται στη συνολική άπαχη μάζα σώματος ή την σκελετική μάζα (ASM) των μυών των άκρων και προσαρμόζεται ανάλογα με την αναλογία ύψους μέσω του λόγου $ASM / \text{Ύψος}^2$. Μια αρνητική παράμετρος είναι ότι δεν είναι βολικό για ευρεία χρήση αφού δεν είναι φορητό και επηρεάζεται από το ποσοστό ενυδάτωσης του ασθενούς [85]. Η βιο-εμπέδηση (BIA) είναι μια εναλλακτική μέθοδος εκτίμησης της μυϊκής μάζας. Το αποτέλεσμα δεν είναι μια άμεση μέτρηση της μάζας αλλά έμμεσα απορρέει μέσω της ηλεκτρικής αγωγιμότητας ολόκληρου του σώματος. Η BIA χρησιμοποιεί μια εξίσωση μετατροπής που βαθμονομείται με αναφορά στην άπαχη μάζα σώματος που μετράται από την DXA σε έναν συγκεκριμένο πληθυσμό [86]. Λόγω του αντίκτυπου στην ανάπτυξη ερευνητικών και στρατηγικών μοντέλων θεραπείας, πρέπει να δοθεί προσοχή στη χρήση διαφόρων διαγνωστικών εργαλείων. Για παράδειγμα, έχει διαπιστωθεί ότι η BIA υποτιμά τη λιπώδη μάζα και υπερεκτιμά τη μυϊκή μάζα. Μελέτες έχουν δείξει ότι η υπάρχουσα σαρκοπενία μέσω BIA είναι υψηλότερη από την DXA. Το αποτέλεσμα συνήθως οδηγεί στο συμπέρασμα ότι κάθε τεχνική πρέπει να προσεγγίζεται αυτόνομα ⁸⁵. Η φυσική απόδοση είναι μια άλλη παράμετρος της σαρκοπενίας και είναι

πολυπαραγοντική. Δεν περιλαμβάνει μόνο το μυϊκό σύστημα, αλλά και το κεντρικό νευρικό σύστημα και την ισορροπία. Έχει διαπιστωθεί ότι μπορούν να χρησιμοποιηθούν διάφορες δοκιμές για τη μέτρηση της απόδοσης, η πιο συνηθισμένη από τις οποίες είναι το τεστ βάρδισης.

Ορίζεται από τον ιατρό μια απόσταση 4 μέτρων και ζητά από το εξεταζόμενο να περπατήσει με τον συνήθη ρυθμό και τον χρονομετρεί. Το τεστ SPPB περιλαμβάνει μια αξιολόγηση του βηματισμού, της ισορροπίας και της μετάβασης από μια καθιστή στάση σε όρθια στάση. Το TUG είναι ένα σύνολο ασκήσεων. Ο εξεταζόμενος σηκώνεται από την καρέκλα, περπατά 3 μέτρα, μετά επιστρέφει και κάθεται ξανά. Και οι τρεις τεχνικές είναι απλές και κατάλληλες για κλινική αξιολόγηση και τη πρόληψη της σαρκοπενίας ⁸⁶.

1.1.γ.2.4.β. Κατηγορίες σαρκοπενίας

Σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Ομάδα Εργασίας για τη Σαρκοπενία Ηλικιωμένων (EWGSOP), πρόκειται για ασθένεια χωρισμένη σε κατηγορίες και στάδια. Η βάση ταξινόμησης χωρίζεται σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή. Η πρωτοπαθής συνδέεται κυρίως με τη γήρανση. Δευτεροπαθή σαρκοπενία ονομάζουμε αυτή που δημιουργείται λόγω των παραγόντων που δρουν συνεργιστικά ή αυτόνομα με τη γήρανση. Συστηματική ασθένεια, ιδιαίτερα ασθένειες που σχετίζονται με φλεγμονή, ανεπάρκεια ζωτικών οργάνων (όπως η καρδιά, οι νεφροί, οι πνεύμονες, ο εγκέφαλος, το ήπαρ, η ακινησία) ή ένας καθιστικός τρόπος ζωής ή ασθένειες που σχετίζονται με την ακινησία. Τέλος, ανεπαρκής πρόσληψη θερμίδων ή υποσιτισμός λόγω έλλειψης πόρων ή αδυναμία σε πρόσβαση σε φαγητό. Υπάρχουν τρία στάδια σαρκοπενίας. Υπάρχει η προ-σαρκοπενία, η οποία είναι η αρχική φάση απώλειας μυϊκής μάζας. Στη συνέχεια, η σαρκοπενία, ένα στάδιο όπου συνυπάρχουν χαμηλή μυϊκή μάζα και χαμηλή μυϊκή ισχύ ή επίδοση. Το τρίτο στάδιο είναι η δριμύς σαρκοπενία, όπου η χαμηλή μάζα συνδυάζει χαμηλή απόδοση και ισχύ ⁸⁷. Μια άλλη μορφή σαρκοπενίας είναι η σαρκοπενική παχυσαρκία. Αυτή είναι μια κατάσταση κατά την οποία επικρατεί μειωμένη άλιπη σωματική μάζα στη γενική περίπτωση του υπερβολικού βάρους. Εμφανίζεται συνήθως σε ηλικιωμένους. Η παχυσαρκία μπορεί να επιδεινώσει τη σαρκοπενία με έγχυση λίπους στους μύες, επηρεάζοντας αρνητικά τις φυσικές τους λειτουργίες και αυξάνοντας τη θνησιμότητα ⁸⁸.

1.1.γ.2.4.γ Μοριακά μονοπάτια

Η μυϊκή μάζα είναι το αποτέλεσμα της δυναμικής ισορροπίας μεταξύ αποδόμησης και πρωτεϊνικής σύνθεσης. Αυτή η ισορροπία ρυθμίζεται από δύο διαδρομές της AKT. Η οδός σηματοδότησης AKT, που ονομάζεται πρωτεϊνική κινάση B, στοχεύει στην οδό ραπαμυκίνης (mTOR) που ελέγχει τη σύνθεση πρωτεΐνης και τη φωσφορυλιωμένη οδό σηματοδότησης AKT/ AKT/forkhead box (FOXO) που προωθεί την αποδόμηση των πρωτεϊνών ⁸⁹. Υπάρχουν τρία γονίδια Akt στα θηλαστικά, το Akt1 (PKBα), το Akt2 (PKBβ) και το Akt3 (PKBγ), με διαφορετικές λειτουργίες. Στους σκελετικούς μύες, το Akt1 και το Akt2 εκφράζονται πιο έντονα από το Akt3, το οποίο εκφράζεται περισσότερο στον εγκέφαλο. Πειράματα με ποντίκια με αδρανοποίηση του γονιδίου Akt1-null έδειξαν επιβράδυνση της αύξησης και μυϊκή ατροφία. Η απενεργοποίηση του Akt2-null οδηγεί σε εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη τύπου II και του Akt3-null σε αδυναμία εγκεφαλικής ανάπτυξης.

Άλλη μελέτη έχει δείξει ότι η άσκηση *in vivo* έχει άμεση συσχέτιση με την ενεργοποίηση του Akt1 στους συστελλόμενους μύες, αλλά όχι με την ενεργοποίηση των Akt2 και Akt3 ⁹⁰. Ο IGF1 και η ινσουλίνη ενισχύουν την ενεργοποίηση του Akt. Η πρόσδεση του IGF1 με τον υποδοχέα οδηγεί στην ενεργοποίηση της κινάσης τυροσίνης και στην αυτοφωσφορυλίωση της. Αυτό δημιουργεί σημεία πρόσδεσης για τον υποδοχέα ινσουλίνης (IRS), ο οποίος φωσφορυλιώνεται από τον υποδοχέα IGF. Η φωσφορυλιωμένη IRS χρησιμεύει ως σημείο πρόσδεσης για την επιστράτευση και την ενεργοποίηση της κινάσης 3-φωσφατιδυλινοσιτόλης (PI3K). Το PI3K φωσφορυλιώνει φωσφολιπίδια μεμβράνης όπως ο παράγοντας phosphoinositide-3,4,5-trisphosphate (PIP3) από τον phosphoinositide-4,5-bisphosphate (PIP2). Ο PIP3 δρα ως σημείο πρόσδεσης για δύο κινάσες, την phosphoinositide-dependent kinase 1 (PDK1) και την Akt. Η ενεργοποίηση της Akt γίνεται μέσω της ακόλουθης φωσφορυλίωσης της στην θέση σερίνη 308 από την PDK1. Όλες αυτές οι αντιδράσεις συμβαίνουν στην εσωτερική επιφάνεια της μεμβράνης του πλάσματος. Η Akt αναστέλλει την αποικοδόμηση πρωτεΐνης και αναστέλλει τους παράγοντες μεταγραφής της οικογένειας FoxO μέσω φωσφορυλίωσης. Αυτό διεγείρει τη σύνθεση πρωτεϊνών μέσω των μηχανιστικών στόχων της ραπαμυκίνης (mTOR), η οποία ενεργοποιείται από την Akt και της

κινάσης 3β συνθετάση γλυκογόνου (GSK3β) η οποία αναστέλλεται από την Akt ⁹¹. Η κινάση mTOR έχει γίνει ένας σημαντικός ρυθμιστής των σημάτων που λαμβάνονται από παράγοντες που ρυθμίζουν την ανάπτυξη, τη διατροφή και τη σύνθεση πρωτεϊνών και τη λειτουργία των κυττάρων. Η ινσουλίνη είναι βασικός ρυθμιστής της mTOR και αυξάνει τη σύνθεση πρωτεϊνών σε απόκριση του αναβολισμού της γλυκόζης. Η δυσλειτουργία της σηματοδότησης mTOR μπορεί να παίζει ρόλο στην ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη τύπου II ⁹².

1.1.γ.2.4.δ. Μυοστατίνη

Ως μέλος της υπερ-οικογένειας της TGF-β, η μυοστατίνη θεωρείται ένας σημαντικός ρυθμιστής της σκελετικής μάζας τα τελευταία χρόνια. Η έλλειψη ή η δυσλειτουργία αυτής μπορεί να προκαλέσει μυϊκή υπερτροφία και η υπερέκφραση μπορεί να προκαλέσει μυϊκή ατροφία ⁹⁰. Είναι άφθονη στους σκελετικούς μύες, αλλά η έκφρασή της στον λιπώδη ιστό και το μυοκάρδιο είναι επίσης χαμηλή. Η μυοστατίνη λειτουργεί μέσω του υποδοχέα της ακτιβίνης τύπου IIB (ActRIIB), όπου εκφράζεται και σχηματίζει ένα ετεροδιμερές με την φιλική προς την ακτιβίνη κινάση ALK4 ή ALK5. Οι ενδοκυτταρικές σερίνης/θρεονίνης κινάσες που ορίζουν την ALK4 και την ALK 5 φωσφορυλιώνουν την Smad2 και 3, οι οποίες σχηματίζουν ένα σύμπλεγμα με την Smad4 ⁹⁴. Αυτή η υποομάδα της οικογένειας Smad2 και 3 είναι ενεργοποιημένοι υποδοχείς, ενώ η 4 είναι ουδέτερη και συνδέεται με όλες τις ομάδες για να ενεργοποιήσει τα γονίδια στον πυρήνα ⁹⁴.

Αυτό το σύμπλεγμα μεταφέρεται στον πυρήνα για να ρυθμίσει την αντιγραφή των γονιδίων, τα οποία εμπλέκονται στον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των προδρόμων κυττάρων του σκελετικού μύος. Σε ώριμες μυϊκές ίνες, μπορεί να προκληθεί πρωτεϊνικός εκφυλισμός ⁹⁵. Στους σκελετικούς μύες των ηλικιωμένων, το mRNA αυξάνεται ή σταθεροποιείται σε σύγκριση με τους νέους. Τα επίπεδα της μυοστατίνης καταστέλλονται από τα επίπεδα της αυξητικής ορμόνης (GH). Η διαταραχή στα επίπεδα της GH ή των επιπέδων δραστηριότητας της μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα μυοστατίνης ⁹⁶. Ομοίως, οι άνδρες που έχουν μολυνθεί από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) έχουν αυξημένα επίπεδα ⁹⁷. Σε μια μελέτη που λήφθηκε βιοψία μυών νέων και ηλικιωμένων, τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η ανθρώπινη σαρκοπενία σχετίζεται με αύξηση της TNF και της

SOCS-3, η οποία οδηγεί σε μείωση ή ευαισθησία στα επίπεδα GHR. Συμπεραίνεται ότι η σημαντική αύξηση στο περιεχόμενο της πρωτεΐνης Akt και όχι της φωσφορυλίωσης στους μυς των ηλικιωμένων μας οδηγεί σε ανεπαρκή ενεργοποίηση της Akt και μειωμένη πρωτεϊνική σύνθεση. Η αυξημένη έκφραση του mRNA της μυοστατίνης και των επιπέδων πρωτεΐνης που παρατηρήθηκε στους ηλικιωμένους ενισχύει τη θεωρία ότι η μυοστατίνη είναι ο κύριος αναστολέας της φωσφορυλίωσης Akt ⁹⁶.

1.1.γ.2.4.ε Μυϊκή ατροφία

Η έρευνα σε δείκτες πιστοποίησης φαινοτυπικής ατροφίας οδήγησε σε δύο γονίδια, τα πρωτότυπα που βρίσκονται σε συγκεκριμένες μυϊκές ίνες, το NAFBx (επίσης γνωστό ως ατρογίνη-1) και το MuRF1. Γίνεται υπερέκφραση των δύο αυτών γονιδίων σε τουλάχιστον 13 διαφορετικά μοντέλα ατροφίας, καθιστώντας τους αξιόπιστους δείκτες φαινοτυπικής ατροφίας ⁹⁸. Η Atrogin-1 και η MuRF-1 επηρεάζονται από αυξημένη σηματοδότηση της μυοστατίνης/TGF-β, οδηγώντας σε απονεύρωση και ακινητοποίηση. Τα ποντίκια με μειωμένη έκφραση της atrogin-1 παρουσίασαν μειωμένη απονεύρωση λόγω ατροφίας. Στους ανθρώπους, το επίπεδο αυτών των λιγασών διαπιστώνεται ότι δεν αποτελεί διαφορά μεταξύ ενηλίκων και ηλικιωμένων. Σύμφωνα με αναφορές, συγκεκριμένα, το MuRF-1 δεν αλλάζει ή αυξάνεται με την ηλικία ⁹⁹. Όταν ενεργοποιείται η φωσφορυλιωμένη FOXO, και τα δύο γονίδια κωδικοποιούν και αυξάνουν την E3 ουβικουτίνη λιγάση, μια οικογένεια πρωτεϊνών που μεσολαβούν στην ουβικουτινίαση διακριτών πρωτεϊνών υποστρώματος, αυξάνοντας έτσι την αποικοδόμηση των πρωτεϊνών μέσω του συστήματος ουβικουτίνη-πρωτεοσώματος. Διαπιστώθηκε ότι η έκφραση της MuRF-1 και της atrogin-1 σε ηλικιωμένα μυϊκό σύστημα ποντικών ήταν υψηλότερη από εκείνη στα νεαρά ποντίκια και το επίπεδο σύζευξης της ουβικουτίνης ήταν 90% υψηλότερο. Μια πρόσφατη μελέτη εξέτασε βασικά χαρακτηριστικά των αντιδράσεων των νέων (23 ± 2 ετών) και των ηλικιωμένων (85 ± 1 ετών) μετά από επαναλαμβανόμενες ασκήσεις με αντίστασης. Σε σύγκριση με τις νεότερες γυναίκες, οι μεγαλύτερες γυναίκες εκφράζουν υψηλότερα επίπεδα γονιδίων FOXO3A και MuRF-1. Κατά τη διάρκεια της άσκησης με αντίσταση, όλες οι γυναίκες έδειξαν σημαντική αύξηση στην έκφραση MuRF-1. Ωστόσο, οι ηλικιωμένες έδειξαν επίσης υψηλή έκφραση της

ατρογίνης-1, η οποία μπορεί να οφείλεται σε μεγαλύτερη πρωτεολυτική αντίδραση των μυών στην διέγερση της άσκησης. Λίγες βιβλιογραφικές αναφορές υπάρχουν που να συγκρίνουν τους παράγοντες που επηρεάζουν την έκφραση του συστήματος ουβικουϊτίνης-πρωτεασώματος στον ανθρώπινο σκελετικό μυ ¹⁰⁰. Αν και ο συστηματικός ρυθμός καταβολισμού της πρωτεϊνικής σύνθεσης μειώνεται, η ξαφνική μείωση της μυϊκής μάζας οφείλεται στην επιταχυνόμενη αποικοδόμηση πρωτεΐνης. Γενικά, η πρωτεΐνη που περιέχεται στο μυοϊνίδιο είναι μία από τις πιο σταθερές πρωτεΐνες στο ανθρώπινο σώμα. Ωστόσο, κατά τη διάρκεια της ατροφίας, ο μηχανισμός του μυοϊνιδίου, το οποίο αντιπροσωπεύει το 60% των μυϊκών πρωτεϊνών, θα επιβαρυνθεί και θα μειωθεί επίσης η ποιότητα και η δύναμη του μυός. Η αποδόμηση των συστατικών των μυοϊνιδίων κατά τη διάρκεια της ατροφίας οφείλεται στην οδό ουβικουϊτίνης-πρωτεασώματος ¹⁰¹. Στους σκελετικούς μύες, τα γλυκοκορτικοειδή μειώνουν το ρυθμό της σύνθεσης των πρωτεϊνών και αυξάνουν το ρυθμό αποικοδόμησης πρωτεϊνών ενεργοποιώντας τη δραστηριότητα της AKT. Η ατροφία που προκαλείται από ακινησία και την καχεξία σχετίζεται με αύξηση των επιπέδων γλυκοκορτικοειδών που κυκλοφορούν. Επιπλέον, λόγω της ατροφίας που προκαλείται από την ακινησία, η ικανότητα πρόσδεσης των κορτικοστεροειδών αυξάνεται επίσης σημαντικά ¹⁰². Ένας μηχανιστικός μηχανισμός που προτείνεται για την ακινησία είναι το σύμπλεγμα δυστροφίνης γλυκοπρωτεΐνης (DGC), το οποίο είναι υπεύθυνο για τη ένωση των σκελετικών μυϊκών κυττάρων στις κυτταρικές μεμβράνες μέσω της δυστροφίνης και των συναπτικών παραγόντων της. Αυτό το σύμπλεγμα είναι σημαντικό για τον μετασχηματισμό της κίνησης της μυοσίνης από ακτίνη στην εξωκυτταρική ουσία. Η απώλεια της δυστροφίνης μπορεί να επιδεινώσει τη μηχανική καταπόνηση στη μεμβράνη του μυοϊνιδίου πλάσματος, οδηγώντας σε μυϊκή βλάβη και απονεύρωση ¹⁰³. Ένας άλλος μηχανισμός που προκαλείται από τη μυϊκή ακινησία είναι ο νευρωνικός NOS (n NOS) που συνδέεται με το DGC. Στη μυϊκή δυστροφία, η δυσλειτουργία του nNOS έχει βρεθεί ότι προκαλεί μετακίνηση από το σαρκεύλημα στο κυτταρόπλασμα, όπου διευκολύνει τη μεταγραφή με τη μεσολάβηση ο FoxO3 και ρυθμίζει προς τα πάνω την ατρογίνη-1 και την MuRF1. Επιπλέον, η οδός NF-κB δεν συμμετέχει στην ατροφία μυών που προτιμάται από nNOS. Ο ρόλος του οξειδωτικού στρες στην ατροφία των μυών μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο επειδή ο nNOS παράγει NO, το οποίο είναι ένας σημαντικός παράγοντας στη νιτροσυλίωση των πρωτεϊνών και στην παραγωγή αντιδρώντων στοιχείων οξυγόνου ¹⁰⁴. Η παθογένεια της σαρκοπενίας είναι πολυπαραγοντική, συμπεριλαμβανομένης της

έλλειψης ορμονών του φύλου, της διατροφικής ανεπάρκειας και της αυξημένης φλεγμονής, παρόμοια με την παθογένεια της οστεοπόρωσης. Έχει παρατηρηθεί ότι η σαρκοπενία σχετίζεται με την οστεοπόρωση επειδή ο κίνδυνος κατάγματος οφείλεται στην κακή ποιότητα των οστών και των μυών. Ένας παράγοντας που φαίνεται να επηρεάζει τη φυσιολογία των οστών και των μυών είναι η μυοστατίνη ⁸¹. Είναι ενδιαφέρον ότι υπάρχει μια θετική συσχέτιση μεταξύ του βάρους γέννησης και της μυϊκής δύναμης που διατηρείται καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής. Παράγοντες όπως η κληρονομικότητα και ο τρόπος ζωής μπορούν να αντιστρέψουν τη σαρκοπενία να εξελιχθεί. Προκειμένου να αποφευχθεί ή να καθυστερήσει, η μέγιστη μυϊκή μάζα στα πρώτα χρόνια της ζωής και της εφηβείας πρέπει να τονιστεί για τη διατήρηση του μυϊκού ιστού στη μέση ηλικία και τον περιορισμό της απώλειας μάζας στην μεγαλύτερη ηλικία ¹⁰⁵.

1.1.γ.2.4.στ Σαρκοπενία και ορμόνες φύλου.

Καθώς οι γυναίκες γερνούν, η μείωση των επιπέδων τεστοστερόνης και οιστρογόνων βοηθά στην εκδήλωση της σαρκοπενίας. Η μείωση των ορμονών σχετίζεται με την αύξηση της IL-6 και του TNFα, οι οποίες μαζί οδηγούν σε μείωση της μυϊκής μάζας. Μεταξύ άλλων παραγόντων που σχετίζονται με την απώλεια μυών, η προορμόνη δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA) μετατρέπεται σε ανδρογόνα και οιστρογόνα. Ως ορμόνη, μπορεί να αυξήσει τη μυϊκή μάζα, να αυξήσει τα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης, να μειώσει τη λιπώδη μάζα και να μειώσει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Η αύξηση της ηλικίας μειώνει κυρίως την DHEA σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Αυτή η απότομη μείωση σημειώθηκε κατά τη μετάβαση από την πέρι εμμηνόπαυση στην μετεμμηνόπαυση. Τα χαμηλά επίπεδα DHEA σχετίζονται με μειωμένη μυϊκή μάζα και φυσική απόδοση. ¹⁰⁶. Τα οιστρογόνα φαίνεται να εμποδίζουν τη συσσώρευση λίπους στους σκελετικούς μύες και σχετίζεται άμεσα με τη λιποπρωτεϊνική λιπάση, η οποία καταλύει τη χρήση τριγλυκεριδίων. Η χρήση ορμονικής θεραπείας για να αναπληρωθούν τα επίπεδα οιστρογόνων είναι αμφιλεγόμενη. Τα αποτελέσματα της έρευνας δείχνουν ότι η ορμονοθεραπεία αυξάνει τη μυϊκή μάζα και την δύναμη. Από την άλλη πλευρά, μελέτες δεν βρήκαν παρόμοια αποτελέσματα και εκτιμάται ότι η ορμονική θεραπεία για τη σαρκοπενία δεν πρέπει να συνιστάται επειδή αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου και καρδιαγγειακών παθήσεων. Η απώλεια μυϊκού ιστού και η αύξηση του λιπώδους ιστού στον μυ

σχετίζεται άμεσα με τη μείωση των οιστρογόνων που προκαλείται από την ηλικία. Η αναπλήρωση ορμονών φύλου δεν είναι η ιδανική λύση επειδή αντιδρούν με άλλα συστήματα όπως οι φλεγμονώδεις και οι αυξητικοί παράγοντες ¹⁰⁷.

2. Καρδιαγγειακή Νόσος (ΚΑΝ), Υγεία και Σωματική δραστηριότητα

2.1 Εισαγωγή

Οι καρδιαγγειακές παθήσεις περιλαμβάνουν ασθένειες του καρδιαγγειακού συστήματος. Στις περισσότερες ασθένειες, η αθηροσκλήρυνση θεωρείται η κύρια αιτία. Πρόκειται για χρόνιες ασθένειες που επιδεινώνονται σταδιακά. Αυτή η ασθένεια χαρακτηρίζεται από την ασυμπτωματική της φύση. Συνήθως υπάρχουν διάφορα συμπτώματα σε προχωρημένο στάδιο και ο αιφνίδιος θάνατος είναι ο πιο σοβαρός. ¹⁰⁸. Την τελευταία δεκαετία, ο αριθμός των θανάτων από ΚΑΝ παγκοσμίως αυξήθηκε κατά 12,5%. Η ασθένεια προκαλεί το ένα τρίτο των θανάτων παγκοσμίως. Αυτές οι αλλαγές οφείλονται στην αύξηση του πληθυσμού και της ηλικίας. Όσον αφορά την αύξηση του πληθυσμού και την αύξηση της ηλικίας, η Νότια Ασία και η Κεντρική Ασία έχουν τα υψηλότερα ποσοστά. Ο αριθμός των θανάτων που σχετίζονται με την ηλικία από το 2005 έως το 2015 μειώθηκε κατά 15,6%. Αυτή η μείωση είναι μεγαλύτερη σε χώρες υψηλού εισοδήματος και ακόμη λιγότερο σε χώρες μεσαίου και χαμηλού εισοδήματος. Περισσότερο από το 95% των θανάτων που σχετίζονται με την ΚΑΝ οφείλονται σε ισχαιμικό αγγειακό επεισόδιο, καρδιακή προσβολή, υπερτασικές καρδιακές παθήσεις, καρδιομυοπάθεια, ρευματικές καρδιακές παθήσεις και κολπική μαρμαρυγή ¹⁰⁹.

2.2 Παράγοντες κινδύνου εκδήλωσης ΚΑΝ κατά την εμμηνόπαυση

Προκειμένου να τονιστεί η σοβαρότητα της ΚΑΝ και άλλων μη μεταδοτικών ασθενειών, τα Ηνωμένα Έθνη συγκάλεσαν μια συνεδρίαση υψηλού επιπέδου για την πρόληψη και την αντιμετώπισή τους. Οι χώρες συμφώνησαν να μειώσουν τους

πρόωρους θανάτους από σοβαρές ασθένειες όπως η ΚΔΝ, οι χρόνιες αναπνευστικές παθήσεις, ο καρκίνος και ο διαβήτης κατά 25% από το 2010 έως το 2025. Οι χώρες συμφώνησαν επίσης να μειώσουν παράγοντες που σχετίζονται με την ΚΔΝ, όπως η χρήση καπνού, η υπέρμετρη κατανάλωση αλκοόλ, η υπερβολική χρήση αλατιού, η παχυσαρκία, η υψηλή αρτηριακή πίεση, η υπεργλυκαιμία, ο διαβήτης, το περιβάλλον, η κακή διατροφή και/ή η έλλειψη σωματικής άσκησης ¹¹⁰.

Κάπνισμα

Σε χώρες υψηλού εισοδήματος όπως το Ηνωμένο Βασίλειο, περίπου το ένα τρίτο των καρκίνων προκαλούνται από το κάπνισμα ¹¹¹. Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν έντονα ότι το κάπνισμα τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες αυξάνει τον κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου και της στεφανιαίας καρδιακής νόσου. Σε σύγκριση με τους μη καπνιστές, ακόμη και τα τσιγάρα χαμηλής περιεκτικότητας πίσσας και ο καθαρός καπνός φαίνεται να αυξάνουν τον κίνδυνο για ΚΔΝ ¹¹². Το φύλο έχει αποδειχθεί ότι παίζει ρόλο στην επιβάρυνση του καπνίσματος επειδή έχει μεγαλύτερη επιβλαβή επίδραση σε ασθένειες στις γυναίκες, όπως ο καρκίνος του πνεύμονα και η στεφανιαία νόσος. Σε μια πρόσφατη μελέτη, το κάπνισμα των γυναικών συσχετίστηκε με 25% υψηλότερο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου ¹¹³. Η διακοπή του καπνίσματος είναι ένας τρόπος πρόληψης του εμφράγματος του μυοκαρδίου. Από την άλλη πλευρά, το κάπνισμα είναι η κύρια αιτία νοσηρότητας σε γυναίκες κάτω των 55 ετών και με τον κίνδυνο να αυξάνεται 7 φορές. Ο κίνδυνος ξαφνικού εμφράγματος του μυοκαρδίου στις γυναίκες μειώνεται 1 ή 2 χρόνια μετά τη διακοπή του καπνίσματος και μειώνεται στα επίπεδα των μη καπνιστών, όταν η διακοπή του καπνίσματος διαρκεί 10 έως 15 χρόνια ¹¹⁴. Το παθητικό κάπνισμα σχετίζεται με 25% έως 30% αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου. Η ίδια μετα-ανάλυση διαπίστωσε ότι οι μη καπνιστές έχουν 18% αυξημένο κίνδυνο θανάτου από οποιαδήποτε αιτία, 23% αύξηση του κινδύνου για ΚΔΝ, 23% αύξηση του κινδύνου στεφανιαίας νόσου και 29% αύξηση του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου. Τα αποτελέσματα δεν φαίνεται να επηρεάζονται από παράγοντες όπως το φύλο, η ηλικία και η πηγή έκθεσης ¹¹⁵.

Αλκοόλ

Πρόσφατα επιδημιολογικά και κλινικά δεδομένα δείχνουν ότι η ήπια έως μέτρια κατανάλωση αλκοόλ μπορεί να μειώσει τη συχνότητα εμφάνισης στεφανιαίας νόσου και ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Η σχέση μεταξύ της κατανάλωσης αλκοόλ και της εμφάνισης ΣΝ είναι παρόμοια με μια δόσοεξαρτώμενη απόκριση σχήματος J ή U, όπου ο κίνδυνος εμφάνισης είναι ακόμα χαμηλός όταν η ποσότητα αλκοόλ διατηρείται χαμηλή έως μέτρια και ο κίνδυνος εμφάνισης είναι πολύ υψηλός όταν η ποσότητα αλκοόλ είναι υψηλή υψηλότερη. Θεωρείται ότι ένα ποτήρι κρασί την ημέρα, είναι μέτρια κατανάλωση για γυναίκες και δύο για άνδρες ¹¹⁶. Μελέτες έχουν δείξει ότι το αλκοόλ μπορεί να επηρεάσει τους καρδιαγγειακούς δείκτες. Σύμφωνα με μετα-ανάλυση πειραματικών μελετών, η κατανάλωση αλκοόλ στον κίνδυνο ΣΝ αποδίδεται σε χαμηλά επίπεδα λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας (HDL, 60%), ινωδογόνου (20%-30%), ινσουλίνης (5%-10%) και αιμοστατικών παραγόντων (0 % -5 %). Η σχέση μεταξύ του αλκοόλ, της HDL και του κινδύνου ΣΝ υποδηλώνει ότι τουλάχιστον τα μισά από τα ευεργετικά αποτελέσματα οφείλονται στην HDL. Παρόλο που ο μηχανισμός της αύξησης των επιπέδων HDL που προκαλείται από το αλκοόλ είναι ασαφής, μελέτες έχουν δείξει ότι το αλκοόλ έχει άμεση επίδραση στο ήπαρ, αυξάνοντας την παραγωγή και έκκριση απολιποπρωτεϊνών και λιποπρωτεϊνών στο ήπαρ, αυξάνοντας τις λιπάσες-τριγλυκερίδια και μειώνοντας την HDL από την κυκλοφορία ¹¹⁷. Ωστόσο, μια παγκόσμια μελέτη του 2015 υπολόγισε ότι το 6,3% των θανάτων από καρδιομυοπάθειες παγκοσμίως προκλήθηκαν από αλκοόλ ¹¹⁸.

Διατροφή

Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η διατροφή μπορεί να είναι ο μεγαλύτερος παράγοντας για την πρόληψη της ΚΑΝ. Επιπλέον, η διατροφή παίζει επίσης σημαντικό ρόλο σε παράγοντες κινδύνου όπως η παχυσαρκία, η υπέρταση, ο διαβήτης και η δυσλιπιδαιμία [119]. Η Μεσογειακή Διατροφή αναφέρεται στο προφίλ διατροφής που διατίθεται στην περιοχή της Μεσογείου από τη δεκαετία του 1960. Πρόκειται για μια σειρά διατροφικών προτύπων που ακολουθούνται από ανθρώπους που ζουν στην λεκάνη της μεσογείου θάλασσας. Περιλαμβάνει υψηλή πρόσληψη λαχανικών και φρούτων (3 μερίδες/ημέρα), δημητριακών ολικής αλέσεως (75 g/ημέρα για τις γυναίκες, 90 g/ημέρα για τους άνδρες), έξτρα παρθένο ελαιόλαδο (4 κουταλιές της σούπας/ημέρα), ξηρών καρπών (3-7 μερίδες/ εβδομάδα), μέτρια κατανάλωση ψαριών και πουλερικών (3 μερίδες/εβδομάδα), χαμηλή πρόσληψη

γαλακτοκομικών προϊόντων, κόκκινου κρέατος, γλυκών και μέτρια κατανάλωση κόκκινου κρασιού (7 φλιτζάνια/εβδομάδα) [120]. Η Μεσογειακή Διατροφή βοηθά στον καλύτερο έλεγχο των παραγόντων κινδύνου για της ΚΔΝ, όπως η αρτηριακή πίεση, το λιπιδαιμικό προφίλ, ο μεταβολισμός της γλυκόζης και οι αρρυθμίες. Μελέτες έχουν διαπιστώσει ότι η αντιφλεγμονώδης επίδραση στο τοίχωμα των αιμοφόρων αγγείων είναι ένας πιθανός μηχανισμός. Η ΜΔ φαίνεται να ρυθμίζει την έκφραση προ αθηρωματικών γονιδίων, όπως κυκλοοξυγενάση-2 (COX-2), MCP-1 και του υποδοχέα της LDL (LRP1), και μειώνει τα επίπεδα του πλάσματος σε μόρια σαν την MMP-9, IL-10, IL-13, ή IL-18 ¹¹⁹.

Έλλειψη Σωματικής Δραστηριότητας

Η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας είναι η τέταρτη κύρια αιτία θανάτου¹²⁰. Περιλαμβάνει ένα σύνολο δραστηριοτήτων που δεν προκαλούν δαπάνες ενέργειας μέσω άσκησης και συστολής των μυών. Αυτό που επιθυμείται είναι η σύσπαση των μυών να αυξήσει τις ενεργειακές δαπάνες πάνω από το μέσο όρο. Ο καθιστικός τρόπος ζωής αντιπροσωπεύει το 23% όλων των θανάτων που σχετίζονται με τις 9 κύριες χρόνιες ασθένειες ¹²¹. Το χαρακτηριστικό είναι ότι το 2009, το ποσοστό του παγκόσμιου επιπέδου που δεν ακολουθούσε την ελάχιστη αθλητική άσκηση ήταν 17% και το 2012 αυξήθηκε στο 31%. Το παγκόσμιο φαινόμενο της καθιστικής ζωής επιδεινώνεται από τους κινδύνους που εγκυμονεί. Τα επιστημονικά δεδομένα δείχνουν ότι το 6-10% των θανάτων από μη μεταδοτικές ασθένειες οφείλονται στην έλλειψη σωματικής δραστηριότητας ή ακόμη και σε συγκεκριμένες ασθένειες, όπως το 30% των ισχαιμικών επεισοδίων της καρδιακής νόσου ¹²². Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας και άλλοι διεθνείς οργανισμοί συνιστούν 150 λεπτά μέτριας έως έντονης άσκησης κάθε εβδομάδα. Η διάρκεια και η ένταση της άσκησης συνδέονται με σημαντικά οφέλη, όπως η μείωση του κινδύνου διαφόρων χρόνιων ασθενειών και ο πρόωρος θάνατος ¹²². Τα προστατευτικά αποτελέσματα της άσκησης, της καλής φυσικής κατάστασης και των ενεργειακών δαπανών στην πρόληψη της ΚΔΝ έχουν αποδειχθεί επιστημονικά. Τα αποτελέσματα της μελέτης κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι όλες οι μορφές άσκησης, ανεξαρτήτως φύλου, ηλικίας ή εθνικότητας, είναι ευεργετικές για την ΚΔΝ. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η ένταση και η διάρκεια της δραστηριότητας είναι δύο παράγοντες που επηρεάζουν τα καλά αποτελέσματα και τη θνησιμότητα. Σε σύγκριση με τη μη συστηματική άσκηση, κάθε μορφή

συστηματικής άσκησης αποτελεί προστατευτικό παράγοντα για την πρόληψη του κινδύνου ΚΔΝ ¹²³.

Μεταβολικό σύνδρομο

Το μεταβολικό σύνδρομο είναι μια ομάδα μεταβολικών ανωμαλιών που εμφανίζεται σε άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη ¹²⁴. Αυτό το σύνδρομο ονομάζεται επίσης σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη, πολυμεταβολικό σύνδρομο και σύνδρομο Reaven's, σύνδρομο X με θανατηφόρες συνέπειες. Περιλαμβάνει κοιλιακή παχυσαρκία, υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων στο πλάσμα, υψηλή αρτηριακή πίεση, χαμηλή τιμή πυκνότητας-λιποπρωτεϊνών (HDL) και υψηλά επίπεδα γλυκόζης αίματος νηστείας ¹²⁵. Οι γυναίκες με ΜΣ έχουν υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων και εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη τύπου II ¹²⁶. Ένα σημαντικό γεγονός είναι ότι η επίπτωση του ΜΣ αυξάνεται δραματικά κατά 30% έως 70% σε σύγκριση με τα ποσοστά 14% έως 45% που εμφανίζονται στις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία ¹²⁷. Αν και οι παράμετροι του μεταβολικού συνδρόμου είναι ίδιες σε γυναίκες και άντρες, υπάρχουν διαφορές στο φύλο και στις εκδηλώσεις και τους κινδύνους στις γυναίκες. Συγκρίνοντας τα δεδομένα από τη μελέτη NHANES μεταξύ 1988-1994 και 1999-2000, η συχνότητα μεταβολικού συνδρόμου που σχετίζεται με την ηλικία στις γυναίκες αυξήθηκε κατά 23,5% (P = 0,021) και στους άνδρες αυξήθηκε κατά 2,2% (P = 0,831). Επομένως, οι διαφορές μεταξύ τους τείνουν να εξαφανιστούν με την πάροδο του χρόνου. Ένα σημαντικό γεγονός είναι ότι για τον αντίκτυπο του ΜΣ στις γυναίκες, σημαντικοί παράγοντες είναι η αύξηση της αρτηριακής πίεσης, η περιφέρεια της μέσης και τα επίπεδα τριγλυκεριδίων ¹²⁸.

Σακχαρώδης Διαβήτης(ΣΔ)

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί πρόβλημα δημόσιας υγείας και αυξάνεται κάθε χρόνο. Μέχρι το 2050, ο πληθυσμός άνω των 60 ετών θα φτάσει τα 2,1 δισεκατομμύρια. Παρόμοια αύξηση παρατηρείται στον μετεμμηνοπαυσιακό πληθυσμό. Η ηλικία και η ευημερία των ανεπτυγμένων χωρών φαίνεται να προάγουν την εξάπλωση του σακχαρώδη διαβήτη ¹²⁹. Η μετάβαση από την αναπαραγωγική ηλικία στην εμμηνόπαυση σχετίζεται με την αύξηση βάρους, ιδιαίτερα την περιφέρεια της μέσης και την αναλογία μέσης/γλουτών. Η μειωμένη μυϊκή μάζα και η

σαρκοπενία προστίθενται στην αύξηση του βάρους όπου δυσχεραίνεται η ενεργειακή δαπάνη και γίνεται ενισχυση της από την καθιστική ζωή. Αυτός ο φαύλος κύκλος αύξησης της ενεργειακής πρόσληψης και μείωσης της ενεργειακής κατανάλωσης μέσω καθιστικής ζωής έχει επιβαρύνει την μεταβολική κατάσταση των γυναικών στην εμμηνόπαυση¹³⁰. Η ενδογενής βιοδιαθεσιμότητα της τεστοστερόνης (T) και της οιστραδιόλης (E2) σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες φαίνεται να σχετίζεται με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II μέσω λιπώδους ιστού και αντίστασης στην ινσουλίνη¹³¹, η οποία ενισχύεται επίσης από μείωση της τιμής της φυλοσύνδετης σφαιρίνης (SHBG)¹²⁸. Ο λιπώδης ιστός είναι ένα ενδοκρινικό όργανο που εκκρίνει μία πλειάδα από σηματοδοτικά μόρια που ονομάζονται λιποκυτοκίνες, που σχετίζονται με παθολογικές καταστάσεις παχυσαρκίας (όπως ΣΔ, καρδιαγγειακές παθήσεις και φλεγμονές). Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι τα οιστρογόνα μπορούν να βοηθήσουν στην πρόληψη ή ακόμα και στη βελτίωση του μεταβολικού συνδρόμου που σχετίζεται με την παχυσαρκία τροποποιώντας τις ανθρώπινες λιποκυτοκίνες. Μια λιποκυτοκίνη που σχετίζεται με τα οιστρογόνα είναι η λεπτίνη. Η λεπτίνη είναι μια ορμόνη που μπορεί να ρυθμίζει τον κεντρικό μεταβολισμό και στέλνει καταβολικά σήματα στον εγκέφαλο για να αναστείλει την πρόσληψη τροφής και να αυξήσει την κατανάλωση ενέργειας¹³².

Αντίσταση στην ινσουλίνη

Η αντίσταση στις βιολογικές επιδράσεις της ινσουλίνης αποτελεί ορόσημο στην εμφάνιση του ΜΣ και σημαντικός παράγοντας στην εμφάνιση του ΣΔ. Στα πρώτα στάδια της αντίστασης στην ινσουλίνη, το πάγκρεας αντισταθμίζει την αύξηση των επιπέδων γλυκόζης αυξάνοντας την έκκριση ινσουλίνης στο αίμα για να ξεπεραστεί η αδυναμία της δράσης της ινσουλίνης στα περιφερειακά όργανα. Σε απάντηση της αυξημένης ζήτησης για παραγωγή ινσουλίνης, τα παγκρεατικά Β-κύτταρα υπερτρέφονται. Στην περίπτωση της νηστείας, απαιτείται αντισταθμισή για τη διατήρηση των φυσιολογικών επιπέδων σακχάρου στο αίμα. Μετά το γεύμα, απορροφάται η γλυκόζη απευθείας από το έντερο, όπου, λόγω αυξημένων επιπέδων γλυκόζης και ανεπαρκούς απόκρισης ινσουλίνης, έχουμε σχετικά ανεπάρκεια ινσουλίνης. Η αδυναμία του σώματος να ελέγξει την αύξηση και την απελευθέρωση των επιπέδων γλυκόζης μετά τα γεύματα ονομάζεται μειωμένη ανεκτικότητα στη γλυκόζη¹³³. Λόγω της αύξησης των μη μεταδοτικών παθήσεων όπως ο διαβήτης, η

ΚΔΝ, η παχυσαρκία και η πνευμονική ανεπάρκεια, έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί για να κατανοηθεί η παθογένεια της αντίστασης στην ινσουλίνη. Αυτές οι μελέτες περιλαμβάνουν μελέτες κυτταρικής καλλιέργειας, μοντέλα σε ζώα και κλινικές δοκιμές. Οι κυτταρικές καλλιέργειες ηπατοκυττάρων, λιποκυττάρων, σκελετικών μυών, ενδοθηλιακών κυττάρων ή νευρώνων που επωάζονται με εστέρα παλμιτικού οξέος ή υψηλές συγκεντρώσεις σακχάρων παρουσίασαν αντίσταση στην ινσουλίνη ¹³⁴ Ένας βασικός παράγοντας στην ανάπτυξη της αντίστασης στην ινσουλίνη είναι η υπεραφθονία των κυκλοφορούντων λιπαρών οξέων. Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα που προσδένονται με τη λευκοματίνη του πλάσματος προέρχονται κυρίως από τον λιπώδη ιστό και αποθηκεύουν τριγλυκερίδια μέσω της δράσης του ενζύμου AMP εξαρτώμενων από την ορμόνη λιπάση. Τα λιπαρά οξέα προέρχονται από τη λιπόλυση τριγλυκεριδίων, που είναι πλούσια σε λιποπρωτεΐνες σε διάφορους ιστούς υπό τη δράση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης. Η ινσουλίνη είναι σημαντική για την τόνωση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης. Ο πιο ευαίσθητος τρόπος δράσης της ινσουλίνης είναι η αναστολή της λιπόλυσης του λιπώδους ιστού. Με την εξέλιξη της αντίστασης στην ινσουλίνη, αυξάνεται η ποσότητα λιπόλυσης των μορίων τριακυλογλυκερόλης που αποθηκεύονται στο λιπώδη ιστό, γεγονός που θα παράγει περισσότερα λιπαρά οξέα, αναστέλλοντας έτσι την αντιλιπολυτική δράση της ινσουλίνης. Πράγμα που προκαλεί περαιτέρω λιπόλυση. Τα λιπαρά οξέα μπορούν να προκαλέσουν αντίσταση στην ινσουλίνη όταν βρίσκονται κοντά σε ιστούς ευαίσθητους στην ινσουλίνη. Στους σκελετικούς μύες, τα λιπαρά οξέα μπορούν να εξασθενήσουν την ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C-λ και της πρωτεϊνικής κινάσης C-ζ. Επιπλέον, η παραγωγή περίσσειας παραγώγων acyl CoAs ή acyl-CoA παραγώγων (όπως η κεραμιδίνη) εκμηδενίζει την ενεργοποίηση Akt1.40. Μελέτες σε άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη και παχυσαρκία, καθώς και άτομα με ή χωρίς ΣΔ, και τους απογόνους ηλικιωμένων ατόμων με ΣΔ έχουν καθορίσει την έλλειψη μιτοχονδριακής οξειδωτικής φωσφορυλίωσης που σχετίζεται με συγκέντρωση τριγλυκεριδίων και άλλα μόρια λιπιδίων στους σκελετικούς μύες ¹³⁵.

Παχυσαρκία και περιφέρεια μέσης

Για πολλά χρόνια, χρησιμοποιήθηκε ο Δείκτης Μάζας Σώματος ως αντιπροσωπευτικό δείκτη παχυσαρκίας. Πρόσφατα, σε προοπτικές μελέτες, ο δείκτης κοιλιακής παχυσαρκίας (πρώτη η αναλογία μέσης-ισχύου [WHR], μετά η περιφέρεια μέσης

[WC]) έχουν συσχετιστεί όλο και περισσότερο με καρδιομεταβολικό κίνδυνο. Αναφέρθηκε για πρώτη φορά στα μέσα της δεκαετίας του 1990, η χρήση του (WHtR) για να εντοπιστεί η παχυσαρκία και τα προβλήματα υγείας, τα οποία προκύπτουν από αυτόν. Με βάση τα δεδομένα 300.000 ατόμων και στα δύο φύλα από διαφορετικούς πληθυσμούς και εθνικότητες, ο δείκτης WHtR φάνηκε ότι προβλέπει πιο καλά τον διαβήτη, την δυσλιπιδαιμία, την υπέρταση και την ΚΔ από τον WC.

Ο δείκτης ισχύει αποτελεσματικά και για τους ενήλικες και για τα παιδιά σε διαφορετικές χώρες και έθνη ¹³⁶. Σύμφωνα με τα κριτήρια ATP III, το μεταβολικό σύνδρομο χαρακτηρίζεται από περιφέρεια της μέσης μεγαλύτερη από 102 στους άνδρες και περίμετρο μέσης μεγαλύτερη από 88 στις γυναίκες. Η περιφέρεια της μέσης έχει αποδειχθεί ότι είναι καλύτερος προγνωστικός παράγοντας του μεταβολικού συνδρόμου. Τα δεδομένα από τη μελέτη του San Antonio Heart Study δείχνουν ότι σε σύγκριση με τους άνδρες, η αύξηση του BMI και της περιφέρειας της μέσης αυξάνουν τον κίνδυνο μεταβολικού συνδρόμου στις γυναίκες σε μεγαλύτερο βαθμό ¹²⁹.

Δυσλιπιδαιμία

Σε γενικές γραμμές, με την αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο ήπαρ, αυξάνεται η παραγωγή apo B- που είναι πλούσια σε τριγλυκερίδια και παράγεται πολύ χαμηλής περιεκτικότητας λιποπρωτεΐνες (VLDL). Η επίδραση της ινσουλίνης σε αυτή τη διαδικασία είναι πολύπλοκη. Στην αρχή της αντίστασης στην ινσουλίνη, η αύξηση της ελεύθερης ροής λιπαρών οξέων στο ήπαρ αυξάνει τη σύνθεση τριγλυκεριδίων του ήπατος. Ωστόσο, υπό φυσιολογικές συνθήκες, η ινσουλίνη αναστέλλει αντί να αυξάνει την έκκριση των VLDL στη συστηματική κυκλοφορία. Μέρος αυτής της αντίδρασης είναι προϊόν αποικοδόμησης της apo B. Η ινσουλίνη προαγει τη λιπογένεση και αυξάνει τη μεταγραφή και την ενζυματική δραστηριότητα πολλών γονιδίων που σχετίζονται με τη βιοσύνθεση των τριγλυκεριδίων [135]. Επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι η δυσλιπιδαιμία αυξάνει τον κίνδυνο ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Επιπλέον, η αντίσταση στην ινσουλίνη που σχετίζεται με το ΜΣ είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για αθηροσκλήρωση, ΚΔΝ, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και περιφερικές αρτηριακές παθήσεις. Αυτό οφείλεται στην αύξηση των επιπέδων τριγλυκεριδίων και της LDL-χοληστερόλης λιποπρωτεϊνών και στη μείωση των επιπέδων της

HDL-χοληστερόλης. Μεγάλες μελέτες παρατήρησης έχουν δείξει ότι υπάρχει μια ισχυρή σχέση βαθμολόγησης μεταξύ υψηλών επιπέδων LDL χοληστερόλης και χαμηλών επιπέδων επιπέδων της HDL-χοληστερόλης. Αυτή η κατάσταση αυξάνει τον κίνδυνο αθηροσκληρωτικής στεφανιαίας καρδιακής νόσου ¹³⁷.

Υπέρταση

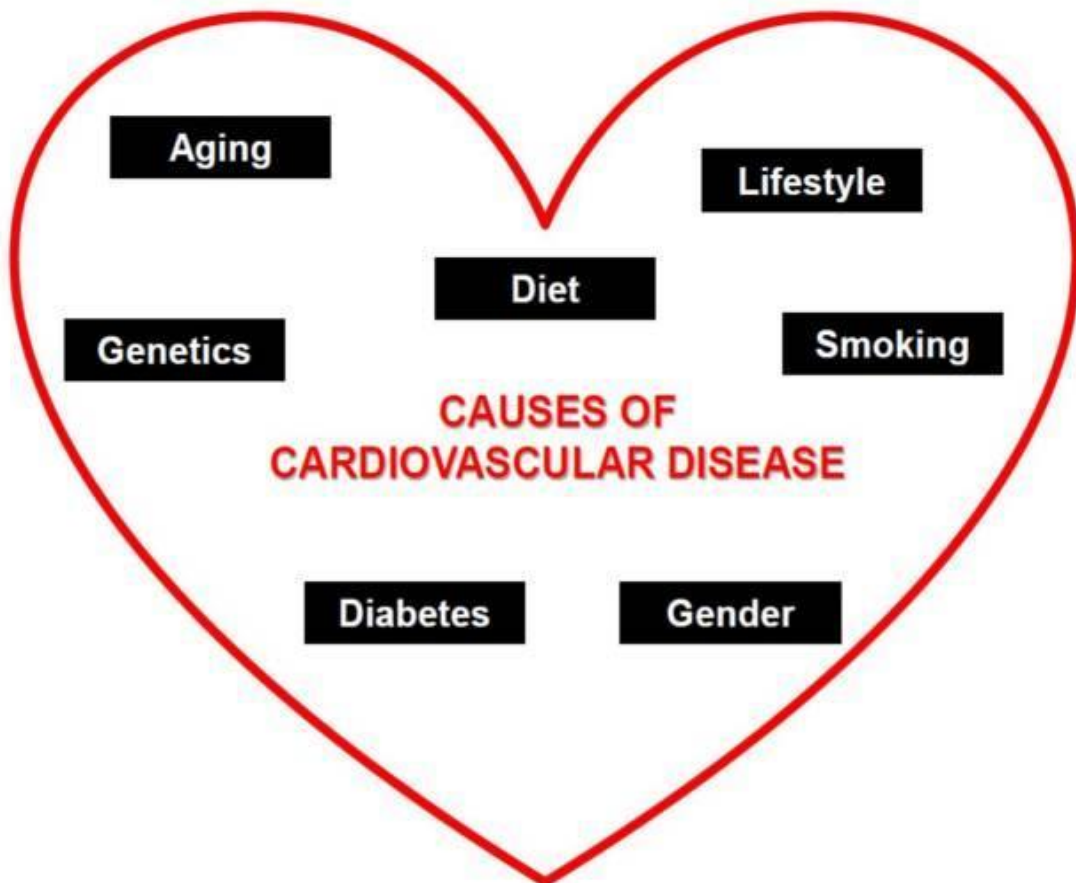
Οι γυναίκες με υπέρταση έχουν πιο ανεπιθύμητες παθοφυσιολογικές αντιδράσεις από τους άνδρες, όπως υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, διαστολική δυσλειτουργία, καρδιακή ανεπάρκεια, αυξημένη αρτηριακή σκληρία, διαβήτη και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Η υψηλή αρτηριακή πίεση με προηγούμενη ΚΔΝ (όπως η στεφανιαία νόσος) είναι το κύριο δίδυμο μεταξύ των γυναικών στην υγειονομική περίθαλψη. Ο έλεγχος της υψηλής αρτηριακής πίεσης μπορεί να μειώσει τις σοβαρές συνέπειες που σχετίζονται με την ΚΔΝ και αν μειώσει τον τρόπο ζωής χαμηλής ποιότητας, την αναπηρία και την κατανάλωση πόρων υγείας ¹³⁸. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι τα οιστρογόνα έχουν αγγειοδιασταλτική δράση, η οποία είναι η αιτία της φυσιολογικής αρτηριακής πίεσης στις νέες γυναίκες. Η απώλεια οιστρογόνων σε οποιαδήποτε ηλικία μπορεί να οδηγήσει σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η οποία είναι συχνή σε ασθενείς με υπέρταση. Η οιστραδιόλη προάγει την παραγωγή NO, ενώ η απώλεια NO προάγει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Μέσω της αύξησης του ενδοκυττάριου ασβεστίου, συμβάλλει στη σύνθεση της NO. Σύμφωνα με τη μέχρι τώρα βιβλιογραφία, η άμεση επίδραση των οιστρογόνων στην υπέρταση δεν έχει αποδειχθεί πλήρως. Αυτή η θεωρία ενισχύεται από την αποτυχία της ορμονικής θεραπείας να αποτρέψει τα καρδιαγγειακά επεισόδια. Οι γυναικείες ορμόνες επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης και άλλους μηχανισμούς που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης. Ωστόσο, η έλλειψη οιστρογόνων δεν είναι η κύρια αιτία υπέρτασης. Η διαφορά φύλου στη μείωση της συχνότητας της υψηλής αρτηριακής πίεσης έγκειται στον τρόπο ζωής και όχι στα επίπεδα των ορμονών, επειδή ο τρόπος ζωής των γυναικών είναι κοντά στα πρότυπα των ανδρών ¹³⁹.

Γονιδιακή Προδιάθεση

Εκτεταμένες έρευνες ανέλυσαν επιτυχώς ολόκληρο το γονιδίωμα που σχετίζεται με τη στεφανιαία νόσο. Η μελέτη συσχέτισης σε όλο το γονιδίωμα (GWAs) που περιελάμβανε 60.801 περιπτώσεις στεφανιαίας νόσου και 123.504 περιπτώσεις

ελέγχου έδειξε ότι μεταξύ των 48 γονιδίων που αναφέρθηκαν σε επίπεδο γονιδιωματικής σημασίας, συνολικά 47 θέσεις έδειξαν σημαντική σχέση με την ΣΤΝ¹⁴⁰. Σε δύο μελέτες GWAS που πραγματοποίησαν φαινοτυπική στεφανιογραφία σε Ευρωπαίους, διερευνήθηκε εάν μόνο οι γενετικοί παράγοντες οδηγούν στην ανάπτυξη στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης ή πιο συγκεκριμένα στο έμφραγμα του μυοκαρδίου, εάν οδηγεί σε προϋπάρχουσα στεφανιαία αθηροσκλήρωση. Πρώτον, για να προσδιοριστεί η θέση των γονιδίων που είναι ευαίσθητα στη στεφανιαία νόσο, έγινε σύγκριση μεταξύ ατόμων με δυσλειτουργία (n = 12393) και ατόμων χωρίς δυσλειτουργία (controls, n = 7383). Στη δεύτερη, οι ασθενείς συγκρίθηκαν για να προσδιορίσουν οι γονιδιωματικές θέσεις που προδιαθέτουν τους ανθρώπους σε έμφραγμα του μυοκαρδίου. Είχαν αγγειογραφικό ΣΤΝ και έμφραγμα του μυοκαρδίου (n = 5783) και άτομα με αγγειογραφικά ΣΤΝ αλλά όχι έμφραγμα του μυοκαρδίου (n = 3644). Τα αποτελέσματα της μελέτης δείχνουν ότι η στοχευμένη γενετική προδιάθεση μπορεί να προωθήσει την ανάπτυξη στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης, όπου άλλοι οδηγούν σε ΕΜ με παρουσία της ΣΑ. Η συσχέτιση με έναν συγκεκριμένο φαινότυπο ΣΝ μπορεί να αλλάξει τον τρόπο με τον οποίο εφαρμόζεται η θέση του γονιδίου μέσω προσωπικής εκτίμησης κινδύνου και μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην ανάπτυξη πρότυπων θεραπειών της ΣΝ¹⁴¹. Δεν συνιστάται η χρήση γονότυπου για την εκτίμηση του κινδύνου, επειδή η θέση του γνωστού γονιδικού κινδύνου ΚΔ αντιπροσωπεύει μια μικρή περιοχή υπολογισμού της. Για τη διάγνωση συγκεκριμένων γενετικών μορφών δυσλιπιδαιμίας, μπορεί να εξεταστεί ο γονότυπος αλιποπρωτεΐνης E (apoE) και τα γονίδια που σχετίζονται με την οικογενειακή υπερχοληστερολαιμία [υποδοχέας λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDLRs), apoB και PCSK9]. Στην οικογενειακή υπερχοληστερολαιμία, η γενετική διάγνωση είναι σημαντική για τον οικογενειακό έλεγχο για να τεθεί η διάγνωση ασθενών με οριακή LDL-C και να βελτιωθεί η συμμόρφωση των ασθενών με τη θεραπεία. Η ApoE υπάρχει σε τρεις ισομορφές (apoE2, apoE3 και apoE4). Ο γονότυπος ApoE χρησιμοποιείται κυρίως για τη διάγνωση μη φυσιολογικής δυσβηταλιποπρωτεϊναιμίας (apoE2 ομοζυγία) και είναι κατάλληλος για περιπτώσεις που σχετίζονται με αυξημένη υπερλιπιδαιμία¹⁴². Σε μια μετα-ανάλυση 340.000 ατόμων, εντοπίστηκαν 97 περιοχές GWS που σχετίζονται με το BMI, εκ των οποίων 56 ήταν πρωτότυπες περιοχές. Αυτές οι περιοχές αντιπροσωπεύουν το 2,7% της διαφοροποίησης του BMI και έδειξαν ότι έως και το 21% μπορεί να αποδοθεί σε κοινές γενετικές διαφοροποιήσεις. Αυτή η μέτρηση παρέχει στοιχεία για τη συμμετοχή συγκεκριμένων γονιδίων και

οδών που επηρεάζουν το BMI. Αυτές περιλαμβάνουν τη δραστηριότητα των υποδοχέων γλουταμίνης, οδούς που σχετίζονται με αλλαγές στη διατροφή και τη νηστεία. Αυτά ρυθμίζονται από βασικά μόρια που σχετίζονται με την παχυσαρκία (όπως το BDNF και το MC4R) και παρεμβαίνουν στα κύρια υποθαλαμικά κέντρα. Η εξέταση τοπικών γονιδίων που σχετίζονται με το BMI, η γονιδιακή έκφραση, τα μοριακά μονοπάτια, τα ποσοτικά αποτελέσματα eQTL των ερευνών των γενετικών τόπων, οι προφανείς μεταλλάξεις και οι γονιδιωματικοί τόποι παρέχουν πολλές συμπληρωματικές οδούς, οι οποίες συσχετίζουν τα γονίδια εν σχέση με την βιολογία του BMI. Ισχυροί παράγοντες στις αντίστοιχες περιοχές φαίνεται ότι αποτελούν γονίδια όπως το NPC1 και το ELAVL4 φαίνεται να αποτελούν ισχυρούς παράγοντες στις αντίστοιχες περιοχές ¹⁴³. Εν περιλήψει παρουσιάζονται στην παρακάτω εικόνα όλοι οι παράγοντες που συμβάλλουν στην ραγδαία αύξηση της ΚΔΝ.



Εικόνα 2 (Σχήμα τροποποιημένο ¹¹⁹). Μη υγιή διατροφικά πρότυπα σε συνδυασμό έλλειψη σωματικής άσκησης, παχυσαρκία, φύλο, γήρανση, γενετική και κάπνισμα μπορεί να οδηγήσουν σε εξέλιξη της ΚΔΝ.

2.3 Εμμηνοπαυσιακή περίοδος και ΚΔΝ

Η εμμηνόπαυση αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ΚΔΝ. Αυτό οφείλεται στις αρνητικές επιδράσεις των χαμηλών επιπέδων οιστρογόνων στην καρδιαγγειακή λειτουργία και μεταβολισμό. Η εμμηνόπαυση έχει αρνητικό αντίκτυπο σε παράγοντες κινδύνου, όπως κατανομή λίπους από γυναίκα σε άνδρα, χαμηλή ανοχή στη γλυκόζη, ανώμαλα επίπεδα λιπιδίων στο αίμα, υψηλή αρτηριακή πίεση, αυξημένος συμπαθητικός τόνος, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και φλεγμονή των τοιχωμάτων των αγγείων. Σε σύγκριση με τους άνδρες, η επίδραση αυτών των παραγόντων στην ΚΔΝ είναι διαφορετική μεταξύ των γυναικών. Στους άνδρες, τα μη φυσιολογικά επίπεδα λιπιδίων στο αίμα είναι ο κύριος παράγοντας της ΚΔΝ, ενώ στις γυναίκες, δεν είναι τόσο σημαντικά. Αυτό το συμπέρασμα προέρχεται από τη μελέτη Framingham Heart Study. Διαπιστώθηκε ότι τα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων ως παράγοντας που σχετίζεται με την ΚΔΝ είναι πιο επιβλαβή για τις γυναίκες παρά για τους άνδρες. Παράγοντες που σχετίζονται με παράγοντες υψηλού κινδύνου για την ΚΔΝ είναι τα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων, τα υψηλά επίπεδα λιποπρωτεΐνης (α) και τα χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης, καθώς και τα υψηλά επίπεδα χοληστερόλης και τα υψηλά επίπεδα LDL χοληστερόλης, αλλά έχουν μικρή επίδραση⁴⁶. Μια ενοποιημένη και ομαδοποιημένη έρευνα με 15 έρευνες παρατήρησης που πραγματοποιήθηκαν σε πέντε χώρες και περιοχές (Αυστραλία, Σκανδιναβία, Ηνωμένες Πολιτείες, Ιαπωνία και Ηνωμένο Βασίλειο) μεταξύ 1946 και 2013 δείχνει ότι σε σύγκριση με γυναίκες ηλικίας 50-51 ετών με φυσιολογική εμμηνόπαυση, οι γυναίκες με πρόωμη εμμηνόπαυση (<40 ετών) έχουν 1-5 φορές υψηλότερο κίνδυνο μη θανατηφόρου ΚΔΝ και οι γυναίκες με πρόωρη εμμηνόπαυση (40-40 ετών) έχουν 1-3 φορές υψηλότερο κίνδυνο μη θανατηφόρου ΚΔΝ. Επιπλέον, ο κίνδυνος για ΚΔΝ πριν από την ηλικία των 60 ετών είναι διπλάσιος σε γυναίκες με πρόωμη εμμηνόπαυση και 1 έως 4 φορές υψηλότερο σε γυναίκες με πρόωρη εμμηνόπαυση.

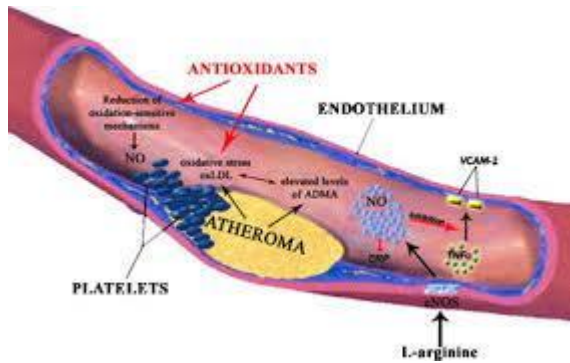
Τα συμπεράσματα αυτής της μελέτης ενισχύουν την προσεκτική παρακολούθηση που απαιτείται για το κλινικό επίπεδο των πρώιμων εμμηνοπαυσιακών γυναικών, καθώς αποτελεί σημαντικό παράγοντα διαστρωμάτωσης του κινδύνου για ΚΔΝ¹⁴⁴. Η γήρανση των αγγείων, συνοδευόμενη από αυξημένη

ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και αρτηριακή δυσκαμψία, θεωρείται βασικός δείκτης του κινδύνου και της εξέλιξης της ΚΔΝ. Οι προφανείς αλλαγές που προκαλούνται από τη μετάβαση των επιπέδων των γυναικείων ορμονών στην εμμηνόπαυση είναι συνεπείς με δυσμενείς αλλαγές στους παράγοντες της ΚΔΝ, όπως η αρτηριακή πίεση, τα λιπίδια του αίματος, ο λιπώδης ιστός και η αντίσταση στην ινσουλίνη. Κατά τη μετάβαση από το τελικό στάδιο της περί εμμηνόπαυσης στην μετεμμηνόπαυση, αυτοί οι παράγοντες δρουν συνεργιστικά για να επιταχύνουν τη γήρανση των αγγείων. Η ορμονοθεραπεία σε γυναίκες με μειωμένα επίπεδα οιστρογόνων και μειωμένη λειτουργία των ωοθηκών οδηγεί σε μείωση της αρτηριακής σκληρίας και σε βελτιωμένες τιμές της αγγειοδιαστολής της ροής του αίματος (Flow Mediated Dilatation. FMD) της βραχιονίου αρτηρίας. Βελτιώσεις στην ελαστικότητα των αρτηριών έχουν παρατηρηθεί τόσο στη βραχυπρόθεσμη όσο και στη μακροχρόνια ορμονοθεραπεία 145.

Ενδοθηλιακή λειτουργία και οιστρογόνα

Το αγγειακό ενδοθήλιο βρίσκεται στην εσωτερική επιφάνεια της αγγειακής κοιλότητας. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα παράγουν νιτρικό οξύ (NO) για τη ρύθμιση της διαπερατότητας, της μετανάστευσης των λείων μυϊκών ινών, της ινωδύλωσης και της θρόμβωσης, της προσκόλλησης των αιμοπεταλίων και των λευκοκυττάρων, της αγγειογένεσης και του αγγειακού τόνου. Η ικανότητα του ενδοθηλίου να ρυθμίζει τον αγγειακό τόνο είναι απαραίτητη για την αξιολόγηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας ⁴⁵. Ο σημαντικός ρόλος του ενδοθηλίου εξαρτάται από τη σύνθεση και την απελευθέρωση διαστολικών συμπλεγμάτων, όπως οι αγγειοδιασταλτικές προσταγλανδίνες, οι NO και οι εξαρτώμενοι από το ενδοθήλιο υπερπολωμένοι παράγοντες και οι συσταλτικοί παράγοντες που προέρχονται από το ενδοθήλιο. Αυτή η υπερβολική λειτουργία της ενδογενούς ορμόνης υπεργλυκαιμίας διατηρεί τη φυσιολογική λειτουργία του αγγειακού τόνου υπό παθολογικές συνθήκες. Η αξιολόγηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας είναι ένα σημαντικό κλινικό εργαλείο για την πρόληψη καρδιαγγειακών επεισοδίων. Η FMD, ή η ψηφιακή αντιδραστική υπεραϊμία στη μέτρηση του περιφερικού αρτηριακού τόνου, είναι ένα εργαλείο για την εκτίμηση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας που σχετίζεται με μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάντα σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο ¹⁴⁶. Η προστατευτική λειτουργία των οιστρογόνων στην καρδιά των γυναικών έχει αποδειχθεί

επιστημονικά. Η τεράστια διαφορά στην ενδοθηλιακή λειτουργία που σχετίζεται με τους άνδρες οφείλεται στα οιστρογόνα. Η φυσιολογική λειτουργία της E2 προκύπτει από την ενεργοποίηση τουλάχιστον τριών μορφών υποδοχέων. Ο υποδοχέας-α οιστρογόνων (ERα), ο β-υποδοχέας (ERβ) και ο υποδοχέας μεμβράνης συζευγμένης με πρωτεΐνη G (GPR30 / GPER-1). Οι δύο πρώτοι είναι στεροειδείς υποδοχείς στον πυρήνα, οι οποίοι σχετίζονται με τον πυρήνα της πλασματικής μεμβράνης, το κυτταρόπλασμα, τα καρδιομυοκύτταρα, τα λεία αγγειακά μυϊκά κύτταρα και τα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα στο καρδιαγγειακό σύστημα. Και οι δύο υποδοχείς δρουν ως συνδετικοί παράγοντες για μεταγραφική ενεργοποίηση και ασκούν μακροπρόθεσμα γενετικά αποτελέσματα μεταβάλλοντας την γονιδιακή έκφραση μέσω άμεσης αλληλεπίδρασης μεταξύ περιοχών όπου γίνεται σύνδεσή με υψηλούς δεσμούς της πυρηνική ER και των στοιχείων αντίδρασης των οιστρογόνων που βρίσκονται κοντά σε εκκινητές των γονιδίων στόχων. Ο υποδοχέας GPER-1 εκφράζεται σε υψηλές συγκεντρώσεις στον ενδοθηλιακό και αγγειακό λείο μυ, στα περιτοναϊκά και νεφρικά σωληνοειδή κύτταρα του νεφρού και στον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων ¹⁴⁷. Ένα από τα πιο καλά τεκμηριωμένα αποτελέσματα των οιστρογόνων είναι η ικανότητά τους να διεγείρουν ενδοθηλιακή νιτρική συνθάση (eNOS) σε αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα. Ο υποδοχέας οιστρογόνων συνδέεται με τη μεμβράνη πλάσματος και αλληλεπιδρά με μια πρωτεΐνη που διαφέρει ανάλογα με τον τύπο του κυττάρου. Αυτά τα μόρια περιλαμβάνουν πρωτεΐνη ραβδωτού σώματος, Src-ομολογία και ομολογία κολλαγόνου προσαρμοστικής πρωτεΐνης (Shc). Η διαφοροποίηση και αλμιτιλίωση των λιπιδίων ER φαίνεται να είναι σημαντική. Οι υποδοχείς οιστρογόνων στοχεύουν στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Οι υποδοχείς που βρίσκονται στις πρωτεΐνες σχετίζονται με λιπιδικά σύμπλοκα. Συγκεκριμένα, ο ERα συνδέεται με την σπηλαιήνη -1, η οποία είναι μια σημαντική δομική πρωτεΐνη στα μικροσπηλαίων. Αυτή η σύνδεση είναι απαραίτητη για τον εντοπισμό των υποδοχέων στη μεμβράνη των ενδοθηλιακών κυττάρων. Μέσω αυτού του μηχανισμού, τα οιστρογόνα ενεργοποιούν το eNOS μέσω της οδού P13K/Akt. Αυτό οδηγεί σε φωσφορυλίωση του eNOS σε σερίνη 1177, η οποία προάγει την παραγωγή NO. Σε αυτή τη διαδικασία, η άμεση δράση των οιστρογόνων αυξάνει την ενδοθηλιακή αγγειοδιαστολή που εξαρτάται από το NO, η οποία έχει αποδειχθεί επιστημονικά *in vivo* και *in vitro* ¹⁴⁸. Εικόνα 3.

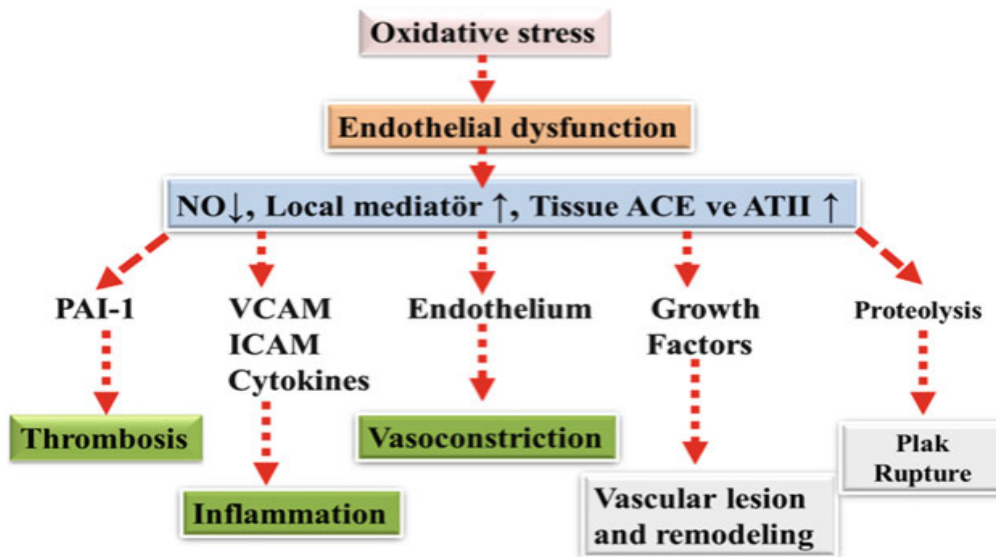


Εικόνα 3(Σχήμα τροποποιημένο ¹⁴⁹). Το NO συμμετέχει στον κλασικό τρόπο αθηρογένεσης. Η αντιοξειδωτική μεταβολική παρέμβαση μπορεί να μειώσει την αρτηριακή οξείδωση-ιδιαίτερα το τοπικό και συστηματικό οξειδωτικό στρες. Ενδοθηλιακή NO παραγωγή αναστέλλει την TNF-stimulated από το αγγειακό κύτταρο adhesion μόριο-1 (VCAM-1) έκφρασης στα ενδοθηλιακά κύτταρα και μειώνει τα επίπεδα κυκλοφορίας του παράγοντα φλεγμονής C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP).

Οξειδωτικό στρες

Ο Helmut Sies όρισε το οξειδωτικό στρες το 1985 ως την ανισορροπία μεταξύ της παραγωγής οξειδωτικών και της αντιοξειδωτικής άμυνας των κυττάρων. Η πρόσφατη εξήγηση του Jones είναι η ανισορροπία μεταξύ οξειδοαναγωγικής αντίδρασης και κυτταρικού ελέγχου και αναγνωρίζει την παρουσία κυτταρικών οξειδοαναγωγικών παραγόντων σε κάθε περιοχή ¹⁵⁰. Υπάρχει ένα σύστημα που παράγει ROS στο τοίχωμα των αιμοφόρων αγγείων. Αυτά περιλαμβάνουν NADPH (ανηγμένο φωσφορικό νικοτιναμίδο-αδενινό-δινουκλεοτίδιο) οξειδάση, οξειδάση ξανθίνης, ένζυμα μιτοχονδριακής αναπνευστικής αλυσίδας και δυσλειτουργική μη συζευγμένη ενδοθηλιακή NO συνθετάση. Βρέθηκε μια σχέση μεταξύ αυτών των προ-οξειδωτικών παραγόντων. Η οξειδάση NADPH διεγείρει την αποσύζευξη της eNOS, τη δραστηριότητα οξειδάσης ξανθίνης και την παραγωγή μιτοχονδριακών ROS ¹⁵¹. Η οξειδάση NADPH καταλύει την αναγωγή του οξυγόνου μέσω δωρεάς ηλεκτρονίων από το NADH ή το NADPH για την παραγωγή υπεροξειδίου (O_2^-). Η αγγειοτασίνη II θεωρείται ο κύριος ενεργοποιητής αυτού του συστήματος ¹⁵². Η οξειδωτική φωσφορυλίωση στα μιτοχόνδρια παράγει περιορισμένα αλλά φυσιολογικά επίπεδα υπεροξειδίου, τα περισσότερα από τα οποία μετατρέπονται σε υπεροξειδίου του υδρογόνου από την δισμουτάση υπεροξειδίου (SOD). Το οξειδωτικό στρες από

τα μιτοχόνδρια αναστέλλει την αντιοξειδωτική άμυνα του οργανισμού και υπερβαίνει το φυσιολογικό επίπεδο, το οποίο σχετίζεται με διάφορες παθολογίες. Ένα από αυτά είναι η διαδικασία της αγγειακής αθηροσκλήρωσης στους ανθρώπους. Μελέτες έχουν δείξει ότι η ενδοθηλιακή στόχευση της υπερέκφρασης της θειορετοξίνης 2 (ένα αντιοξειδωτικό ένζυμο στα μιτοχόνδρια) μπορεί να αυξήσει την αντιοξειδωτική δραστηριότητα, να μειώσει το ROS, να προωθήσει την παραγωγή και να βελτιώσει την ενδοθηλιακή λειτουργία ¹⁵³. Το μονοξείδιο του αζώτου (NO) παράγεται από τρεις ισομορφές συνθετάσης NO. Την νευρωνική nNOS (NOS I), την επαγωγίμη iNOS (NOS II) και την ενδοθηλιακή eNOS (NOS III). Όλα τα NOS ισόμορφα χρησιμοποιούν L-αργινίνη και μοριακό οξυγόνο ως υποστρώματα και μειωμένο (NADPH) ως υπόστρωμα. Το δινουκλεοτίδιο φλαβίνης αδερίνης (FAD), το μονονουκλεοτίδιο φλαβίνης (FMN) και (6R-) 5,6,7,8-τετραϋδροβιοπτερίνη (BH₄) είναι επίσης συμπάροντες για όλες τις ισομορφές NO. Υπό κανονικές συνθήκες, το αγγειακό NO παράγεται κυρίως από την eNOS. Αυτό το ένζυμο εκφράζεται συνεχώς στο ενδοθήλιο και ενεργοποιείται από ισχυρό στρες ή από αγωνιστές (όπως βραδυκινίνη και ακετυλοχολίνη). Ο μοριακός μηχανισμός ενεργοποίησης του eNOS είναι η ενδοκυτταρική συγκέντρωση Ca²⁺, μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις του ενζύμου eNOS, όπως η φωσφορυλίωση και η ακετυλίωση, και η σύνδεση πρωτεΐνης-πρωτεΐνης ¹⁵⁴. Εικόνα 4. Το NO συμμετέχει στην προσκόλληση των κυττάρων, στη θρόμβωση και στην αθηροσκλήρωση. Τα αγγειακά προστατευτικά του αποτελέσματα περιλαμβάνουν τη ρύθμιση της πίεσης και του αγγειακού τόνου, την αναστολή της συσσωμάτωσης των αιμοπεταλίων και την προσκόλληση των λευκοκυττάρων και την αναστολή του πολλαπλασιασμού των λείων μυϊκών κυττάρων VSMC. Η μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του NO θεωρείται ο κύριος προδιαθεσικός παράγοντας των αγγειακών παθήσεων, αν και δεν είναι σαφές εάν είναι η αιτία ή το αποτέλεσμα της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Οποιαδήποτε διαταραχή στη βιοδιαθεσιμότητα του NO θα έχει ως αποτέλεσμα απώλεια αγγειοπροστατευτικής δραστηριότητας και αύξηση της εξέλιξης της νόσου. Ο πολυμορφισμός του γονιδίου eNOS μπορεί να είναι ένας πρόσθετος παράγοντας κινδύνου για την πρόγνωση της αθηροσκλήρωσης και άλλων καρδιαγγειακών επεισοδίων ¹⁴⁹.



Εικόνα 4 (Σχήμα τροποποιημένο από ¹⁵⁵ Ενδοθηλιακή Δυσλειτουργία προκαλούμενη από το οξειδωτικό στρες.

Αθηροσκλήρωση

Η αθηροσκλήρωση είναι μια χρόνια φλεγμονή των τοιχωμάτων των αιμοφόρων αγγείων, που οδηγεί σε αγγειακή στένωση και δυσλειτουργία. Τις περισσότερες φορές, η ασθένεια παραμένει ασυμπτωματική. Για να κατανοηθεί η αθηροσκλήρωση, είναι σημαντικό να ληφθούν υπόψη τους βασικούς παράγοντες. Η δομή του τοιχώματος των αιμοφόρων αγγείων λέει ότι αποτελείται από τρία στρώματα. Το πρώτο είναι ο εσωτερικός χιτώνας, ένα ενιαίο στρώμα αγγειακού ενδοθηλίου, το δεύτερο είναι το μεσαίο στρώμα του αιμοφόρου αγγείου, το οποίο αποτελείται από λεία μυϊκά κύτταρα που χωρίζονται από το ενδοθήλιο με εσωτερική ελαστικότητα και το τρίτο είναι ο εξωτερικός χιτώνας, η επιφάνεια του οποίου περιέχει το λεμφικό δίκτυο και τις νευρικές απολήξεις. Ενδοθηλιακή βλάβη ή υπερβολικά κυκλοφορούντα λιπίδια είναι η αιτία έναρξης της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας. Η ενδοθηλιακή βλάβη συμβαίνει ως συσσώρευση λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας στο τοίχωμα των αιμοφόρων αγγείων. Οι ακόλουθες αγγειακές αντιδράσεις χαρακτηρίζονται από φλεγμονή που περιλαμβάνει κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων αυτών των μονοκυττάρων και των αιμοπεταλίων ¹⁵⁶.

Η κύρια αιτία της αθηρογένεσης θεωρείται ότι είναι η αιμοδυναμική πίεση, όπως η αυξημένη ροή αίματος, η οποία προκαλεί την ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων στους κλάδους της αρτηρίας. Η αθηροσκλήρωση είναι ευεργετική. Το ενεργοποιημένο ενδοθήλιο παρουσιάζει αυξημένη διαπερατότητα, παράγει αντιδραστικά είδη οξυγόνου (ROS) και εκφράζει φλεγμονώδεις πρωτεΐνες πρόσφυσης και χημειοκίνες. Η ενδοθηλιακή διαπερατότητα επιτρέπει στα φάρμακα πλάσματος να ρέουν στην υποενδοθηλιακή περιοχή, όπου οι λιποπρωτεΐνες υφίστανται διάφορες τροποποιήσεις καθώς οξειδώνονται. Οι χημειοκίνες και οι πρωτεΐνες πρόσφυσης προάγουν την κινητοποίηση λευκοκυττάρων. Τα μονοκύτταρα χρησιμοποιούν τροποποιημένες λιποπρωτεΐνες για να συσσωρευουν λιπίδια, εστέρες χοληστερόλης και να γίνουν αφρώδη κύτταρα μακροφάγων, συσσωρεύοντας λίπος. Στην περίπτωση της υπερχοληστερολαιμίας, εάν η LDL χοληστερόλη και άλλοι προ-αθηρογεννητικοί παράγοντες αυξηθούν, αυτές οι βλάβες θα αυξηθούν ή θα επανεμφανιστούν ¹⁵⁷.

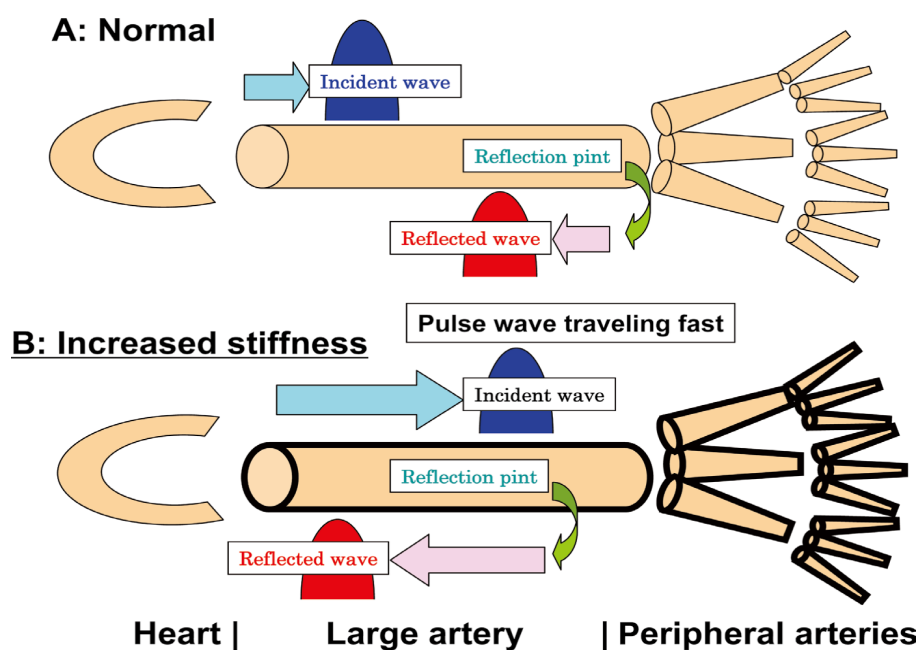
Δείκτες χρόνιας φλεγμονής

Η φλεγμονή είναι ένας παράγοντας που σχετίζεται άμεσα με την αθηροσκλήρωση. Η γήρανση σχετίζεται με τη δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Η προφλεγμονώδης κατάσταση χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούντων δεικτών, όπως IL-1, ανταγωνιστής υποδοχέα IL-1 (IL-1RN), IL-6, IL-8, IL-13, IL-18, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), ιντερφερόνη Α και Ιντερφερόνη Β (IFN α και IFN β), αυξητικός παράγοντας μετασηματισμού- β (TGF β), παράγοντας νέκρωσης όγκου (TNF) και διαλυτοί υποδοχείς (μέλη υπεροικογένειας υποδοχέων TNF 1A και 1B) και ορός αμυλοείδωσης Α ¹⁵⁸. Φαίνεται να υπάρχει σύνδεση μεταξύ του οξειδωτικού στρες και της φλεγμονής. Υπάρχουν αρκετοί φλεγμονώδεις δείκτες που σχετίζονται με την αγγειακή ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και την αθηροσκλήρωση. Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) είναι μια πρωτεΐνη που παράγεται κατά την οξεία φάση της φλεγμονής. Επηρεάζει τη βιοδιαθεσιμότητα του NO, οδηγεί σε αύξηση του οξειδωτικού στρες, προάγει τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και αυξάνει την υπερπλασία του εσωτερικού χιτώνα ¹⁵⁹. Η CRP φαίνεται να δρα άμεσα στην αύξηση της αγγειακής βλάβης. Μελέτες έχουν δείξει ότι ενεργοποιεί φλεγμονώδη κύτταρα, όπως τα μονοκύτταρα, και προάγει την απορρόφηση λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας,

οδηγώντας στο σχηματισμό αφρωδών κυττάρων, ενεργοποιώντας τα ενδοθηλιακά κύτταρα, αυξάνοντας έτσι τα μόρια πρόσφυσης, E-σελεκτίνη, P-σελεκτίνη και αγγειακό μόριο προσκόλλησης 1 (VCAM-1) και Intercellular Adhesion Molecule 1 (ICAM1) ¹⁵⁶, καθώς και οι οδοί σηματοδότησης που ευνοούν τη φλεγμονή. Μειώνει επίσης την παραγωγή αγγειοδιασταλτικών όπως το NO και ενεργοποιεί τον πολλαπλασιασμό των λείων κυττάρων των αιμοφόρων αγγείων ¹⁶⁰.

Λειτουργία των αρτηριών

Το αρτηριακό τοίχωμα αποτελείται από 3 χιτώνες: τον έσω, μέσο και ο έξω χιτώνα με ενδοθηλιακά κύτταρα. Κάθε χιτώνας έχει το δικό του ρόλο στην κυκλοφορία του συστήματος. Το ενδοθήλιο ρυθμίζει τον αγγειακό τόνο, την ομοιόσταση και την αγγειακή διαπερατότητα. Αυτές οι λειτουργίες προέρχονται από τη βιοσύνθεση διαφόρων αγγειοδραστικών ουσιών από ενδοθηλιακά κύτταρα. Το NO έχει τον πιο σημαντικό ρόλο στην πρόληψη της εμφάνισης και στην θεραπεία της αθηροσκλήρωσης, μέσω της επέκτασης των αιμοφόρων αγγείων και της ικανότητας των λείων μυϊκών κυττάρων να αναστέλλουν τη συσσώρευση αιμοπεταλίων και την προσκόλληση των λευκοκυττάρων στην πυρηνική μεταγραφή ¹⁶¹.



Εικόνα 5. Σχήμα τροποποιημένο ¹⁶¹. Διάδοση του παλμικού κύματος και του

ανακλώμενου παλμικού κύματος στο αρτηριακό δέντρο.

Η αρτηριοσκλήρωση οδηγεί σε αυξημένη συστολική αρτηριακή πίεση, μειωμένη στεφανιαία αιμάτωση και αυξημένο όγκο παλμών στη μικρή κυκλοφορία. Επομένως, η αρτηριοσκλήρωση μπορεί να οδηγήσει σε καρδιακή προσβολή, στεφανιαία νόσο και καρδιακή ανεπάρκεια ¹⁶².

2.4 Πρώιμη διάγνωση υποκλινικής αθηρωμάτωσης κατά την περιεμμηνοπαυσιακή περίοδο

Οι μη επεμβατικές απεικονιστικές μέθοδοι επιτρέπουν άμεσα αποτυπώματα στο αρτηριακό τοίχωμα και παρέχουν ποσοτικοποίηση όλων των σταδίων της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας, η πιθανή αξία της είναι πολύ σημαντική. Στο παρελθόν, δεδομένου ότι η τάση ήταν να εντοπίζονται ασθενείς με υψηλή στένωση, το αγγειακό τοίχωμα δεν εξετάστηκε. Με τη βοήθεια νέων τεχνικών δεδομένων, οι μη επεμβατικές τεχνικές μπορούν να ποσοτικοποιήσουν την αθηροσκλήρωση πριν την εφαρμόσουν σε άτομα ¹⁶³.

2.4a Διάγνωση υποκλινικής αθηρωμάτωσης με χρήση μη παρεμβατικών μεθόδων

Δομικοί αγγειακοί δείκτες

Ο υπολογισμός του πάχους του έσω-μέσου καρωτιδικού χιτώνα (IMT) αντιστοιχεί στο σύμπλεγμα της έσω διόδου, το οποίο αποτελείται από ενδοθηλιακά κύτταρα, συνδετικό ιστό και λείο μυϊκό ιστό, τα οποία αποτελούν θέσεις εναπόθεσης λιπιδίων και σχηματίζουν πλάκες. Το πάχος του έσω-μέσω χιτώνα της καρωτιδικής αρτηρίας (kIMT) μετράται με υπερηχογράφημα καρωτιδικής λειτουργίας B-mode. Είναι μια απλή και μη επεμβατική απεικονιστική εξέταση που χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση των δομικών αλλαγών του αρτηριακού τοιχώματος και χρησιμοποιείται ευρέως ως τεστ αθηροσκλήρωσης σαν αξιόπιστοι δείκτες αθηροσκληρωτικής βλάβης¹⁶⁴. Η πρώτη μελέτη που εξετάζει τη συσχέτιση μεταξύ CIMT και μελλοντικών επεισοδίων στεφανιαίας νόσου είναι η “Kuopio Ischemic Heart Disease Study”. Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι για κάθε αύξηση 0,1 mm στο IMT, ο κίνδυνος εμφράγματος του μυοκαρδίου αυξάνεται κατά 11%. Παρόμοια

ευρήματα έχουν βρεθεί και σε άλλες κλινικές δοκιμές, όπως στις μελέτες ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), CHS (Cardiovascular Health Study), CAPS (Carotid Atherosclerosis Progression Study), MDCS (Malmo Diet and Cancer Study) και Rotterdam. Σύμφωνα με τις παραπάνω για την αξιολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου δύναται να χρησιμοποιηθεί η κΙΜΤ. Σε σύγκριση με τους άνδρες, η παρουσία πλάκας φαίνεται να έχει πιο έντονη επίδραση στη βελτίωση της πρόγνωσης κινδύνου των γυναικών ¹⁶⁵.

Η κΙΜΤ συνήθως μετρά την κοινή καρωτιδική αρτηρία (kkA) αντί για τον κοινό καρωτιδικό βολβό (kB) ή την έσω καρωτίδα (ekA) επειδή η προβολή kkA είναι κάθετη στη δέσμη υπερήχων, η οποία παρέχει πιο ακριβείς, αναπαραγωγίμες και ποσοτικές μετρήσεις ¹⁶⁶. Η αυξημένη κΙΜΤ σχετίζεται με την ηλικία και την υπέρταση. Η αύξηση των παιδικών καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου (λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας χοληστερόλη LDL, αρτηριακή πίεση, BMI και κάπνισμα) σχετίζεται με αύξηση της κΙΜΤ. Στις γυναίκες, η ηλικία, η συστολική αρτηριακή πίεση, η ηλικία και το κάπνισμα και η ολική χοληστερόλη φαίνεται να σχετίζονται. Σε μετα-ανάλυση, η αναλογία LDL/HDL χοληστερόλης συσχετίστηκε με το κΙΜΤ, ενώ τα χαμηλά επίπεδα HDL συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με τα επίπεδα LDL ¹⁶⁷.

Η αθηρωματική πλάκα ορίζεται ως μια κεντρική βλάβη που σχηματίζει τουλάχιστον το 0,5 mm ή το 50% της περιβάλλουσας έσω πάχυνσης στον αρτηριακό αυλό ή εάν η πάχυνση είναι μεγαλύτερη ή ίση με 1,5 mm ¹⁶⁸. Αντίθετα, η καρωτιδική πλάκα έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται περισσότερο με τη στεφανιαία νόσο και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πρόβλεψη της έναρξης της στεφανιαίας νόσου από το κΙΜΤ. Η καρωτιδική πλάκα εμφανίζεται κυρίως σε περιοχές με στροβιλώδη ροή αίματος, όπως ο καρωτιδικός κόλπος και η εγγύς EkA, αλλά η EkA σπάνια εμφανίζεται εκτός εάν αυξηθεί η αθηροσκληρωτική νόσος ¹⁶⁵.

Η καρωτιδική πλάκα αντιπροσωπεύει τα μεταγενέστερα στάδια της αθηροσκλήρωσης που σχετίζονται με φλεγμονή, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, οξειδωτικό στρες και πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων. Επομένως, η κΙΜΤ διαχωρίζεται από την πλάκα και αποτελεί δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου. Η καρωτιδική πλάκα είναι ένας μοναδικός αθηρωματικός φαινότυπος που δεν αποτελεί

συνέχεια της εξέλιξης της κΙΜΤ και είναι καλύτερη προγνωστικά στην ΚΔΝ παρά την κΙΜΤ. ¹⁶⁵

Λειτουργικοί αγγειακοί δείκτες

Η αρτηριακή πίεση παραμένει ένας τεκμηριωμένος παράγοντας κινδύνου για ΚΔΝ. Ωστόσο, οι πληροφορίες που λαμβάνουμε από αυτούς τους δείκτες προέρχονται από δύο σημεία σε ολόκληρο το εύρος της αρτηριακής πίεσης. Η μη επεμβατική εκτίμηση της αγγειακής υγείας παίζει προληπτικό ρόλο στη θεραπεία της αρτηριακής πίεσης. Υπάρχουν ορισμένες τεχνικές για την αξιολόγηση της αρτηριακής δυσκαμψίας και της ανάκλασης των αρτηριακών κυμάτων. Το πρώτο είναι η εκτίμηση της ταχύτητας του παλμού κύματος στην αορτή και η μέτρηση της σκληρίας της αορτής και η δεύτερη είναι η μέτρηση του κεντρικού δείκτη ανάπτυξης και της ανάκλασης των περιφερειακών αρτηριακών κυμάτων. Ένας μεγάλος αριθμός δεδομένων επιβεβαιώνει ότι η αορτή PWV και ο ΑΙ είναι οι πιο γνωστές παράμετροι της αρτηριακής δυσκαμψίας και προγνωστικοί δείκτες της ΚΔΝ ¹⁶⁹.

Η ιδιότητα των αιμοφόρων αγγείων να ανταποκρίνονται σε φυσικά ή χημικά ερεθίσματα στον αυλό επιτρέπει στον τόνο να αυτορυθμίζεται και η ροή και η κατανομή του αίματος μπορεί να ρυθμιστεί ανάλογα με τις αλλαγές στο τοπικό περιβάλλον. Πολλά αιμοφόρα αγγεία ανταποκρίνονται στις αυξήσεις της ροής και πιο συγκεκριμένα στην τοπική ένταση και διαστολή. Αυτό το φαινόμενο ορίζεται από την FMD. Ο κύριος ρυθμιστής της FMD είναι το οξείδιο του αζώτου (NO) που παράγεται από ενδοθηλιακά κύτταρα. Αυτή η μέθοδος βασίζεται στην απελευθέρωση οξειδίου του αζώτου (NO) από τα ενδοθηλιακά κύτταρα του αρτηριακού βραχίονα μετά από μερική αύξηση της τάσης. Η αύξηση του NO οδηγεί σε αγγειοδιαστολή, η οποία μπορεί να ποσοτικοποιηθεί ως δείκτης της ενδοθηλιακής λειτουργίας ¹⁷⁰. Αυτή η μέθοδος θεωρείται ένα εξαιρετικό εργαλείο από την άποψη της επεμβατικότητας και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης της αγγειακής απόκρισης, η οποία μειώνεται υπό την ενδοθηλιακή λειτουργία, κυρίως λόγω της χαμηλής βιοδιαθεσιμότητας του NO. Η τιμή αυξάνεται σε περίπτωση υπότασης και απενεργοποίησης του συμπαθητικού συστήματος (όπως αγγειακή-πνευμονική-γαστρική απόφραξη και

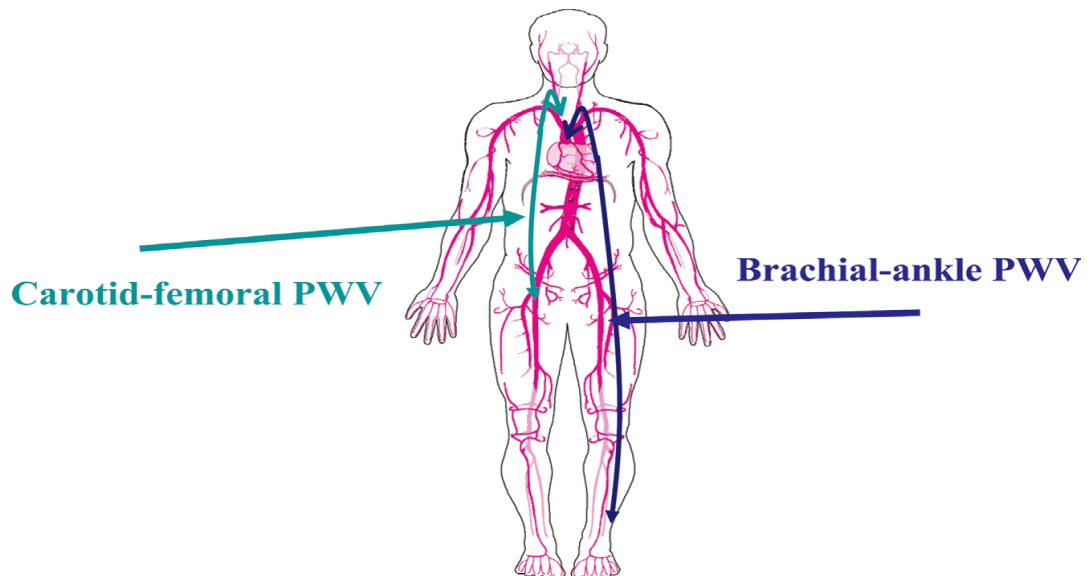
κίρρωση του ήπατος). Αξίζει να αναφερθεί ότι η διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος οδηγεί σε μείωση της FMD και το εξασθενημένο συμπαθητικό νευρικό σύστημα οδηγεί σε αύξηση της FMD ¹⁷¹. Η FMD είναι ένας προγνωστικός παράγοντας σε ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με ΚΔΝ. Η πρόγνωση του καρδιαγγειακού κινδύνου για την FMD θεωρείται πιο αξιόπιστη πηγή πληροφοριών από τους προγνωστικούς παράγοντες κινδύνου. Μελέτες που εξετάζουν το ρόλο της FMD σε ασυμπτωματικά άτομα έχουν δείξει ότι υπάρχει μία ήπια συσχέτιση στους ασθενείς που είναι ηλικιωμένοι λόγω της μειωμένης αρτηριακής αγγειοδιαστολής. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση υποστηρίζει το συμπέρασμα ότι η FMD θεωρείται ιδανικός προγνωστικός παράγοντας της ΚΔΝ σε ασυμπτωματικά άτομα και άτομα που έχουν διαγνωστεί με ΚΔΝ ¹⁷². Σε μια μελέτη 2883 ατόμων στη μελέτη Framingham, το 52,9% από αυτούς ήταν γυναίκες, με μέση ηλικία τα 61. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι σχετίζεται ισχυρώς η μείωση της FMD% με την προχωρημένη ηλικία, το φύλο, την υψηλή συστολική αρτηριακή πίεση, το BMI και την πρόσφατη έναρξη του καπνίσματος. Για τις γυναίκες, η αύξηση της ηλικίας ορίζεται ως εμμηνόπαυση και σχετίζεται με χαμηλή ενδοθηλιακή λειτουργία και μείωση του ποσοστού της FMD. Λόγω των διαφορετικών μεγεθών των βραχιόνιων αρτηριών, το φύλο φαίνεται να επηρεάζει την FMD ¹⁷³.

Η αρτηριακή σκληρία είναι μια οντότητα που αναφέρεται στα χαρακτηριστικά του υλικού του αρτηριακού τοιχώματος. Επομένως, όταν επηρεάζεται η αρτηριακή πίεση, η ροή του αίματος και η αρτηριακή διάμετρος, θα επηρεαστούν οι αρτηρίες και αυτά τα αποτελέσματα θα αλλάζουν με κάθε καρδιακό παλμό. Επιπλέον, λόγω των ιδιοτήτων που δέχονται οι αρτηρίες, η σκληρία ρυθμίζεται από λειτουργικούς παράγοντες που σχετίζονται με τις κυτταρικές διεργασίες. Οι αλλοιώσεις στον λείο αγγειακό μυϊκό τόνο και οι αλλαγές στην ακεραιότητα των εξωκυτταρικών υλικών επηρεάζουν την σκληρία του τοιχώματος των αιμοφόρων αγγείων ¹⁷⁴. Υπό κανονικές συνθήκες, οι αρτηρίες χαρακτηρίζονται από τη σταδιακή αύξηση της σκληρίας τους. Από την αορτή και τις μεγάλες ελαστικές αρτηρίες έως τις περιφερειακές σωληνωτές μυϊκές αρτηρίες, εντοπίζεται αρτηριακή σκληρία και η σκληρία της αορτής αυξάνεται με την ηλικία. Αντίθετα, η σχέση μεταξύ των περιφερικών αρτηριών και της τρίτης ηλικίας είναι ασαφής. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η προσαρμοστικότητα των αρτηριών των άνω άκρων μπορεί να μειωθεί σε ηλικιωμένες γυναίκες ή ασθενείς με διαβήτη. Η αλλαγή των αιμοφόρων αγγείων με την ηλικία οδηγεί σε μείωση ή αναστροφή της

κλίσης της αρτηριακής σκληρίας και της φυσιολογικής της τιμής¹⁷⁵. Το σφυγμικό κύμα και η ροή του αίματος από τον αριστερό κόλπο της καρδιάς ρέουν πάντα στις περιφερικές αρτηρίες. Όταν επιστρέφει στην καρδιά, το κύμα ανακλάται στα σημεία αντίστασης (τις διακλαδώσεις των μεγάλων αρτηριών-αγωγοί, αρτηρίες υψηλής αντίστασης και αρτηρίδια). Επομένως, το κύμα που παράγεται είναι το άθροισμα του κύματος που παράγεται από την καρδιά και του ανακλώμενου κύματος που επιστρέφει. Σε υγιείς ανθρώπους των οποίων οι αρτηρίες μπορούν να προσαρμοστούν, το ανακλώμενο κύμα επιστρέφει στην αορτή κατά τη διάρκεια της διαστολής και η αορτή επανέρχεται στο φυσιολογικό. Αυτό οδηγεί σε αύξηση της πίεσης σε αυτό το σημείο του καρδιακού κύκλου και αύξηση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης. Δεδομένου ότι τα κύματα παλμών ταξιδεύουν γρηγορότερα στις σκληρές αρτηρίες, η μέτρηση PWV είναι η πιο αντιπροσωπευτική αρτηριακή σκληρία στην κλινική πράξη. Καθώς μεγαλώνουμε, μπορεί επίσης να αποτελεί παράγοντα πρόληψης της ΚΑΝ. Εκτιμάται ότι η αύξηση του PWV κατά 1,0 m/s αυξάνει τον κίνδυνο για ΚΑΝ κατά 14%¹⁷⁶. Μία από τις πιο συχνά χρησιμοποιούμενες μεθόδους είναι η ανάλυση κυμάτων πίεσης καρωτιδικής-μηριαίας (αορτής) (aPWV). Τα δεδομένα από μια προοπτική μελέτη κοόρτης παρατήρησης έδειξαν ότι ακόμη και χωρίς να ληφθούν υπόψη άλλοι επιβεβαιωμένοι παράγοντες CDD, η PWV σχετίζεται με μελλοντικό καρδιαγγειακό κίνδυνο¹⁷⁷. Μια άλλη μη επεμβατική μέθοδος είναι η μέθοδος μέτρησης βραχίονα-αστραγάλου PWV brachial – ankle (baPWV), η οποία χρησιμοποιεί μάντες πίεσης στους βραχίονες και τους αστραγάλους. Αυτή η μέθοδος χρησιμοποιείται για μεγάλο αριθμό δειγμάτων. Η baPWV σχετίζεται με τη μέτρηση του πάχους του περιβλήματος της εσωτερικής καρωτιδικής αρτηρίας και αποτελεί δείκτη αθηροσκλήρωσης επειδή σχετίζεται στενά με baPWV και PWV. Τα μειονεκτήματα της μέτρησης της baPWV δεν υπάρχουν μόνο στο αορτικό σύστημα, αλλά και στο μυϊκό αρτηριακό σύστημα¹⁷⁸. Επιπλέον, λόγω της πολύπλοκης ανατομίας του αρτηριακού συστήματος που περιλαμβάνει τον άξονα βραχιόνιο-αστράγαλο, είναι δεν είναι βέβαιο αν ο όρος baPWV αντιπροσωπεύει τον ορισμό ενός συγκεκριμένου τμήματος σκληρίας ή το αποτέλεσμα είναι ουσιαστικά μια εικονική απόσταση βραχίονα-αστραγάλου και η μέτρηση του χρόνου της απόστασης βραχίονα-αστραγάλου¹⁷⁹. Ο ABI είναι ο λόγος της συστολικής αρτηριακής πίεσης στον αστράγαλο προς τη συστολική πίεση του βραχίονα. Αυτή είναι μια γρήγορη και εύκολη μέθοδος αξιολόγησης που χρησιμοποιείται στην αγγειακή πρακτική εδώ και πολλά χρόνια για την επιβεβαίωση,

αξιολόγηση και αξιολόγηση της περιφερικής αρτηριακής νόσου στα πόδια. Ωστόσο, η ABI είναι δείκτης συστηματικής αθηροσκλήρωσης, επειδή τα χαμηλά επίπεδα σχετίζονται με επακόλουθη στεφανιαία νόσο και εγκεφαλικό επεισόδιο, καθώς και με υψηλά επίπεδα καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου. Σε πληθυσμούς κοόρτης στις Ηνωμένες Πολιτείες και την Ευρώπη, τα χαμηλά επίπεδα ABI σχετίζονται με αυξημένη συνολική θνησιμότητα και καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Οι κατευθυντήριες γραμμές που εκδόθηκαν από την American Heart Association (AHA)/American College of Cardiology (ACC) υποστηρίζουν την εκτίμηση ότι ο ABI μπορεί να διαδραματίσει ανεξάρτητο ρόλο στην πρόβλεψη καρδιαγγειακών συμβάντων, Transatlantic Inter-Society Consensus (TASC II) Working Group and Fourth Joint European Task Force¹⁸⁰.

Pulse Wave Velocity

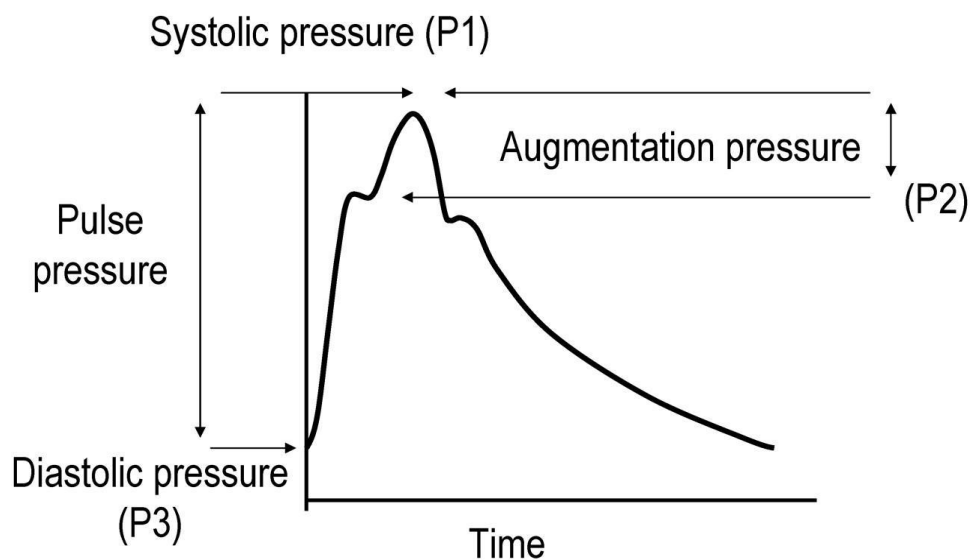


Εικόνα 6. Σχήμα τροποποιημένο¹⁶¹. Σχήμα της μέτρησης της καρωτίδας-μηρού ταχύτητας σφυγμικού κύματος (PWV) και του βραχίονα-αστράγαλου PWV.

Άλλες μέθοδοι, όπως η μέτρηση της κεντρικής συστολικής πίεσης και ο λόγος της επαύξησης της συστολικής πίεσης που επιστρέφεται από το κύμα περιφερειακής ανάκλασης στη διαφορά της αορτικής πίεσης, μπορούν να εκτιμηθούν με μέτρηση μη επεμβατικής αρτηριακής τάσης. Ο αορτικός δείκτης AIX (AIX) εξαρτάται από τη διαφορά πίεσης μεταξύ του πρώτου και του δεύτερου συστολικού οργασμού¹⁸¹. Η αύξηση της κεντρικής πίεσης μπορεί να ποσοτικοποιηθεί ως η ποσότητα της πίεσης που αυξάνεται στην κορυφή της συστολικής πίεσης με βάση το ανακλώμενο κύμα.

Αυτή η πίεση ονομάζεται αυξημένη πίεση (augmentation pressure (AP)). Η αναλογία AP προς πίεση παλμού (συστολική-διαστολική πίεση, PP) ονομάζεται κεντρικός αυξητικός δείκτης ¹⁸², εκφραζόμενος ως ποσοστό της πίεσης παλμού ¹⁸³.

Ωστόσο, η AIX δεν επηρεάζεται μόνο από την ανάκλαση κυμάτων, αλλά και από τον συγχρονισμό αυτών, τα φάρμακα, τον καρδιακό ρυθμό, την ηλικία, το ύψος και άλλες παθοφυσιολογικές καταστάσεις. Αυτοί οι παράγοντες μπορεί να μειώσουν την ακρίβειά του ως αποτέλεσμα της μέτρησης ^{181 184}. Στη μέτρηση της ενδοφθάλμιας πίεσης, ένα μικρό τονόμετρο τοποθετείται στην αρτηρία στόχο για να αναγνωρίσει την κυματομορφή του παλμού. Ο σφυγμός επηρεάζεται από την σκληρία του αρτηριακού τοιχώματος. Ο άμεσος δείκτης σκληρότητας είναι ο PWV, ενώ ο AIX είναι ο έμμεσος και ανεξάρτητα προγνωστικός δείκτης ΚΔΝ ¹⁸⁵. Στις σκληρές αρτηρίες, τα ανακλώμενα κύματα από την περιφέρεια επιστρέφουν γρηγορότερα και φτάνουν στην κεντρική αορτή νωρίτερα κατά τη διάρκεια της καρδιακής συστολής. Ως αποτέλεσμα, η PP και η αυξητική πίεση (AP) αυξάνονται. Η PP και ο AIX σχετίζονται με ευάλωτα όργανα στόχους και αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς δείκτες καρδιαγγειακών επεισοδίων ¹⁸⁶. Θα πρέπει να υπολογίζεται απευθείας από την κυματομορφή της κεντρικής αρτηρίας ή να εκτιμάται από την περιφερειακή κυματομορφή. Ανεξάρτητα από την τιμή PWV, η αλλαγή του σημείου αντανάκλασης θα αλλάξει το AIX. Στην κλινική πράξη, όχι μόνο η διαστολική αρτηριακή πίεση και το ύψος σχετίζονται με το αντανάκλαστικό σημείο, αλλά και η ηλικία και ο αορτικός PWV είναι καθοριστικοί παράγοντες για την AIX ¹⁸³. Εικόνα 7



Εικόνα 7. Σχήμα τροποποιημένο [183]. Η κυματομορφή της καρωτιδικής πίεσης

καταγράφεται με την μέθοδο της τονομετρίας. Το ύψος της πρώτης συστολικής κορύφωσης (P1) πάνω από την κλίση της δεύτερης (P2) ορίζει την αυξητική πίεση και ο λόγος μεταξύ τους προς την πίεση παλμού (PP) αποτελεί τον AIX σε ποσοστό %.

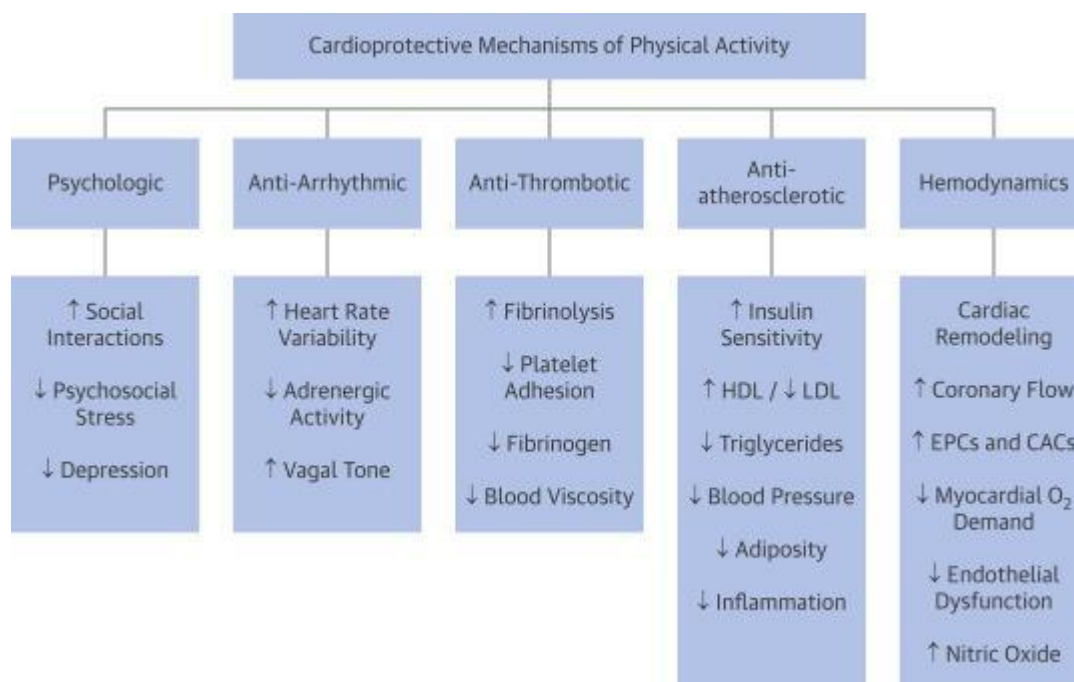
2.5 Έλλειψη σωματικής δραστηριότητας και ΚΔΝ κατά την περιεμμηνοπαυσιακή περίοδο

2.5.1 Σωματική δραστηριότητα και ΚΔΝ

Όσον αφορά την άσκηση, περίπου το ένα τρίτο των ενηλίκων παγκοσμίως δεν πληρούν τις ελάχιστες απαιτήσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ). Η τάση για καθιστική ζωή ξεκινά από την εφηβεία (13-15 ετών) και οδηγεί σε αντίστοιχη αύξηση του καρδιαγγειακού φαινοτύπου και της καρδιομεταβολικής δυσλειτουργίας¹⁸⁷. Μελέτες έχουν δείξει ότι η καθιστική ζωή ευθύνεται για το 9% (5,1% έως 12%) των πρόωρων θανάτων παγκοσμίως, ενώ η αντίθετη μέθοδος, μέσω της τακτικής άσκησης, μπορεί να αυξήσει το προσδόκιμο ζωής του παγκόσμιου πληθυσμού κατά 0,68 (0, 41 έως 0,95) χρόνια.¹⁸⁸ Περίπου το 80% των θανάτων από στεφανιαία νόσο και εγκεφαλικό οφείλονται σε παράγοντες κινδύνου του τρόπου ζωής, όπως η έλλειψη άσκησης. Η έλλειψη άσκησης θεωρείται ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για ΚΔΝ. Συγκεκριμένα, μια καθιστική ζωή 6-7 ωρών την ημέρα θα αντισταθμίσει τα οφέλη της 1 ώρας μέτριων καθημερινών δραστηριοτήτων¹⁸⁹. Η άσκηση αντοχής αυξάνει τον παρασυμπαθητικό τόνο και προκαλεί μια δοσοεξαρτώμενη μείωση της CRP, η οποία μπορεί να συμβάλει στην αντιφλεγμονώδη δράση της άσκησης. Σε σύγκριση με τις καθιστικές γυναίκες, οι ενεργές γυναίκες έχουν υψηλότερη μεταβλητότητα στον καρδιακό ρυθμό. Πιο συγκεκριμένα, σε μια μελέτη παρατήρησης σε 36 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, η μία ομάδα ήταν έντονη άσκηση (> 6METS) και η άλλη ομάδα μέτριας άσκησης (3-5,9 METS), τα αποτελέσματα έδειξαν ότι όσο περισσότερο χρόνο ξόδευαν σε δραστηριότητες υψηλής έντασης, βελτιωνόταν η λειτουργία του αυτόνομου συστήματος¹⁹⁰. Μια συστηματική ανασκόπηση 63 μελετών έδειξε ότι η καρδιαγγειακή λειτουργία βελτιώθηκε όταν μετά από άσκηση ακολούθησε αποθεραπεία.

Η μελέτη περιελάμβανε διάφορες μορφές αερόβιας άσκησης, σε εύρος έντασης από 50% έως 95% VO₂, με μεγάλη διάρκεια (1-47 μήνες). Η άσκηση στο σύνολό της μειώνει στατιστικά τη θνησιμότητα από ΚΔΝ, μειώνει τον κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου και βελτιώνει την ποιότητα ζωής. Σε μια άλλη μελέτη, δείγματα ασθενών με αθηροσκλήρωση μετά από επαναγγείωση μετρήθηκαν με παλμόμετρο κυκλοφορίας μετά από 60 λεπτά άσκησης. Η ροή αίματος αυξήθηκε (29%) και βελτιώθηκε η ενδοθηλιακή αγγειοδιαστολή μετά από 4 εβδομάδες ¹⁹¹. Μέχρι σήμερα, καμία φαρμακολογική μέθοδος δεν μπορεί να προσφέρει τα οφέλη της τακτικής άσκησης για πολλαπλά συστήματα ταυτόχρονα ¹⁹². Η εμμηνόπαυση σχετίζεται με αυξημένους παράγοντες κινδύνου για αθηροσκλήρωση, όπως αυξημένη αρτηριακή πίεση, ιδιαίτερα συστολική αρτηριακή πίεση, επιδείνωση της κατάστασης των λιπιδίων του αίματος και σταδιακή αύξηση βάρους. Οι γυναίκες ηλικίας 40-59 ετών είναι 66,1% υπέρβαρες και 37,8% παχύσαρκες.

Η έλλειψη δραστηριότητας όχι μόνο αυξάνει αυτούς τους παράγοντες, αλλά και επιδεινώνει την καρδιοπνευμονική νόσο. Περίπου το 30% των γυναικών στην μετεμμηνοπαυσιακή ηλικία αναφέρουν χαμηλά επίπεδα σωματικής δραστηριότητας. Εκτός από αυτή την επιβάρυνση, υπάρχει και αύξηση της ηλικίας. Επιπλέον, οι γυναίκες αφροαμερικανικής καταγωγής τείνουν να έχουν μία πιο καθιστική ζωή από τις γυναίκες του Καυκάσου. ¹⁹² Η δόσοεξαρτώμενη σχέση μεταξύ άσκησης και ΚΔΝ, είναι παρόμοια με την παρόμοια σχέση στα φάρμακα. Η υπερδοσολογία μπορεί να έχει αρνητικές επιπτώσεις και να γίνει τοξική. Κατά την αερόβια άσκηση, όλα τα συστήματα (αναπνευστικό σύστημα, μυϊκό σύστημα, καρδιαγγειακό σύστημα) συμμετέχουν ενεργά ανταποκρινόμενοι σε ερεθίσματα. Στο καρδιαγγειακό σύστημα, κεντρικός άξονας θεωρείται η συστολική και διαστολική λειτουργία της καρδιάς. Ο όγκος του παλμού και ο καρδιακός ρυθμός είναι δύο παράγοντες που αυξάνονται με την αερόβια άσκηση. Ο όγκος του παλμού από τον αριστερό κόλπο είναι η πιο σημαντική καρδιαγγειακή φυσιολογική λειτουργία κατά τη διάρκεια της άσκησης και αυξάνεται μέσω μιας συντονισμένης αύξησης της τελικής διαστολής και της τελικής συστολής του μυοκαρδίου. Ο όγκος του παλμού επηρεάζεται από την ηλικία, το φύλο, το επίπεδο υγείας ^{193,194} και τη γενετική προδιάθεση ¹⁹⁵. Εικόνα 8.



Εικόνα 8[Τροποποιημένο[124] . Οφέλη φυσικής δραστηριότητας/άσκησης

Μηχανισμοί όπου η μέτρια προς έντονη άσκηση μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο θανατηφόρων και μη καρδιαγγειακών περιστατικών *NO έχει αντιθρομβωτικές επιδράσεις. ↑ = αύξηση; ↓ = μείωση. BP = πίεση αίματος; CAC = καλλιεργημένα/σε κυκλοφορία αγγειογόνα κύτταρα; EPC = ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα

2.5.1.α Σωματική δραστηριότητα και Υπέρταση

Τα οφέλη της τακτικής άσκησης στη δομή και τη λειτουργία των αιμοφόρων αγγείων οφείλονται στην αυξημένη πίεση, στην αυξημένη ροή του αίματος και στην απότομη αύξηση της αρτηριακής πίεσης που προκαλείται από ένα μόνο ερέθισμα την άσκηση. Η άσκηση μπορεί να προκαλέσει αλλαγές στη λειτουργία των αρτηριακών τοιχωμάτων και των ενδοθηλιακών κυττάρων και των λείων μυϊκών κυττάρων¹⁹⁶. Σε μια παρεμβατική τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή, τα αποτελέσματα των θαλάσσιων σπορ συγκρίθηκαν με τα αποτελέσματα των χερσαίων σπορ. Το δείγμα αποτελούνταν από 64 γυναίκες με υπέρταση, ηλικίας 64±7 ετών χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες. Η μία ομάδα ασκήθηκε στο νερό, η άλλη ομάδα ασκήθηκε στην ξηρά και η άλλη ομάδα χρησιμοποιήθηκε ως ομάδα ελέγχου. Η διάρκεια της άσκησης είναι 12 εβδομάδες και η δομή των δύο ομάδων άσκησης είναι η ίδια. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι σε σύγκριση με τις άλλες δύο ομάδες, η συστολική αρτηριακή πίεση της ομάδας άσκησης στο νερό μειώθηκε σημαντικά, ενώ η χαμηλής

πυκνότητας λιποπρωτεΐνη LDL μειώθηκε στην ομάδα άσκησης ξηράς. Εν ολίγοις, σε σύγκριση με την ομάδα που δεν έκανε καμία μορφή άσκησης, η καρδιακή πίεση στις ομάδες των θαλάσσιων σπορ και των χερσαίων σπορ μειώθηκε σημαντικά. Αυτή η μείωση οφείλεται σε παράγοντες που βοηθούν στη μείωση της περιφερικής αντίστασης, της αντίστασης στην ινσουλίνη, της καρδιακής παροχής, της δραστηριότητας του συμπαθητικού νεύρου και της δραστηριότητας του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης ¹⁹⁷.

Μελέτες που μόνο κολύμπι έχουν δείξει ότι το κολύμπι στο νερό για 20 εβδομάδες είναι ευεργετικό για την αρτηριοσκλήρωση, την ανάκλαση των κυμάτων και την αρτηριακή πίεση. Το δείγμα περιελάμβανε 100 γυναίκες με μέσο όρο ηλικίας 74 έτη με υπέρταση σταδίου 2, χωρισμένες σε δύο ομάδες. Μια ομάδα ασκήθηκε 3-4 ημέρες την εβδομάδα, ο χρόνος προπόνησης στην αρχή είναι 25 λεπτά και σταδιακά αυξάνεται στα 45 λεπτά καθώς προσαρμόζεται στο ερέθισμα. Η ένταση έφτανε το 75% του μέγιστου καρδιακού ρυθμού. Η δεύτερη ομάδα είναι η ομάδα ελέγχου. Ειδικότερα, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στον βραχίονα του αρτηριακού PWV. Παρατηρήθηκε επίσης πτώση στην Aix. Αυτό το εύρημα είναι σημαντικό επειδή είναι καλύτερος δείκτης απεικόνισης της αρτηριακής σκληρίας, επειδή δεν περιλαμβάνει τη μέτρηση του αστραγάλου PWV και λιγότερη προσοχή δίνεται στον αστράγαλο όταν κολυμπάει. Τα αποτελέσματα έδειξαν επίσης ότι η διαστολική και η συστολική αρτηριακή πίεση μειώθηκε σημαντικά στο βαθμό που τα δείγματα άσκησης ταξινομήθηκαν από το δεύτερο στάδιο της υπέρτασης στο πρώτο στάδιο ¹⁹⁸. Μια ανασκόπηση 42 μελετών σχετικά με τις επιδράσεις της αερόβιας άσκησης, της άσκησης αντίστασης και των ομάδων, συμπεριλαμβανομένων αυτών των δύο μορφών άσκησης, διαπίστωσε ότι η αρτηριακή σκληρία βελτιώθηκε μετά από αερόβια άσκηση. Όταν γινόταν πιο έντονη αερόβια άσκηση, το αποτέλεσμα αυξήθηκε. Στην περίπτωση ερευνών που διαρκούν περισσότερο από 10 εβδομάδες, η μείωση ήταν ακόμη μεγαλύτερη. Μεταξύ των συμμετεχόντων με υψηλότερο βαθμό σκληρίας, η PWV μειώθηκε πιο σημαντικά μετά την άσκηση. Τέλος, σε σύγκριση με το cf-PWV, η ba-PWV έχει μεγαλύτερη πτώση. Η αερόβια άσκηση μείωσε επίσης στατιστικά τον Aix ¹⁹⁹. Σε δύο μελέτες που αφορούσαν μόνο γυναίκες, τα αποτελέσματα τονίζουν τη σημασία της αερόβιας άσκησης, ειδικά όταν αυξάνεται η έντασή της. Στο πρώτο δείγμα ντύθηκαν κατά μέσο όρο 35 άτομα με μέσο όρο ηλικίας τα 32-59 έτη. Οι τρεις ομάδες χωρίστηκαν σε ομάδα άσκησης με αντίσταση, ομάδα αερόβιας άσκησης και ομάδα ελέγχου ²⁰⁰. Στο δεύτερο δείγμα συμμετείχαν 24 γυναίκες με μέση ηλικία

47-68 έτη και δύο ομάδες παρέμβασης, ένα με συνδυασμό κυκλικής προπόνησης με αντίσταση και αερόβιας άσκησης με μέγιστο καρδιακό ρυθμό 60% και μια ομάδα ελέγχου ²⁰¹. Η έρευνα για τα άμεσα οφέλη της άσκησης διαπίστωσε ότι η αρτηριακή δυσκαμψία μετά την άσκηση εξαρτάται από την ένταση της άσκησης και την αρχική καρδιοπνευμονική κατάσταση του δείγματος. Το δείγμα περιελάμβανε 51 υγιή άτομα, 15% γυναίκες με μέσο όρο τα 72 ± 5 έτη. Το πρόγραμμα άσκησης περιλαμβάνει 24ωρο στάσιμο ποδήλατο, στο οποίο η άσκηση διαρκεί 1 λεπτό και ο υπόλοιπος χρόνος διαρκεί άλλο ένα λεπτό. Οι 3 ομάδες χωρισμένες σε δείγματα περιλαμβάνουν την ομάδα έντασης άσκησης 40%, την ομάδα 70% και την τρίτη ομάδα ως ομάδα ελέγχου. Τα άτομα με μέτριο ή υψηλό επίπεδο φυσικής κατάστασης πριν από την άσκηση είχαν χαμηλότερες τιμές PWV από την ομάδα ελέγχου ²⁰². Η NO• που παράγεται από αερόβια άσκηση μπορεί να βελτιώσει τη λειτουργία του ενδοθηλίου, είτε σε υγιείς ανθρώπους είτε σε προϋπάρχουσα ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που σχετίζεται με υπέρταση, στεφανιαία νόσο, υπερλιπιδαιμία και χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Η αερόβια άσκηση (12 εβδομάδες ήπιας συστηματικής βόδισης) έδειξε βελτίωση στην ανταπόκριση στην ενδοαρτηριακή έγχυση ακετυλοχολίνης σε άτομα με φυσιολογική αρτηριακή πίεση και σε υπερτασικά άτομα με 40% μείωση της αρτηριακής αντίστασης στην ενδοθηλιακή λειτουργία. Μελέτες σε ζώα αναφέρουν ότι η επίδραση της άσκησης στην αγγειακή ενδοθηλιακή λειτουργία και την έκφραση πρωτεϊνών και γονιδίων εξαρτάται όχι μόνο από τα χαρακτηριστικά της άσκησης (τύπος, μορφή, διάρκεια και ένταση της άσκησης), αλλά και από τον τύπο του αγγειακού υποστρώματος (στεφανιαία αρτηρία, μυϊκό, εγκεφαλικό κλπ.), όπως και η θέση του στο αρτηριακό δέντρο (αορτή, αρτηρίδια, αρτηρίες και αρτηριακοί κλάδοι) ²⁰³.

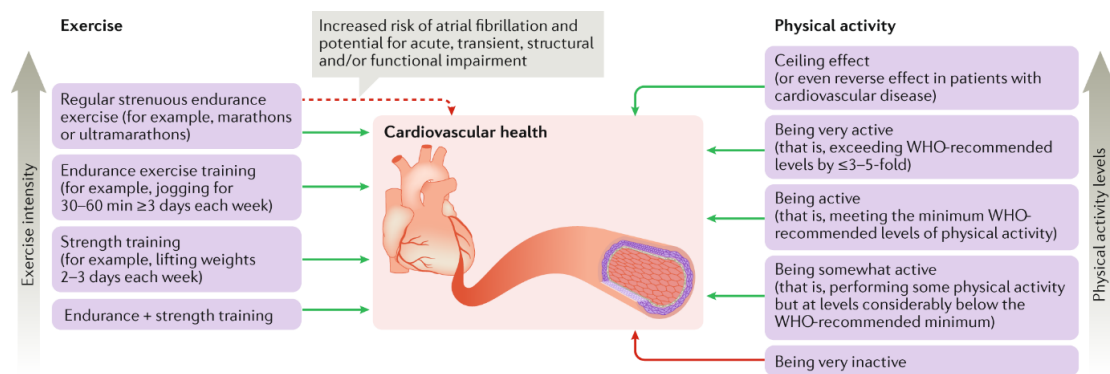
2.5.1.β Μετά άσκησης επίπτωση της σωματικής δραστηριότητας στο Καρδιαγγειακό Σύστημα

Παρατηρήθηκε πτώση της αρτηριακής πίεσης μετά από ερέθισμα άσκησης. Αυτή η μείωση αντανακλά την περίπλοκη διαδικασία προσαρμογής του οργανισμού. Η επίδραση του πρώτου σταδίου της άσκησης θα μειώσει την αύξηση της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) και με την ηλικία, το αντανακλαστικό των τασεΰποδοχέων θα εξασθενήσει. Αυτό είναι δυνατό μέσω της αρτηριακής ενεργοποίησης του αντανακλαστικού του τασεΰποδοχέα ²⁰⁴. Επιπλέον

παρατηρείται επίσης η απελευθέρωση ισταμίνης και την ενεργοποίηση των υποδοχέων. Σε πολλές περιπτώσεις, στο δεύτερο στάδιο, η προφόρτιση της καρδιάς μειώνεται λόγω απώλειας υγρών, αυξημένης θερμοκρασίας σώματος ή αλλαγών στη στάση του σώματος. Αυτές οι αλλαγές μπορεί να προκαλέσουν ήπια ή σημαντική υπόταση²⁰⁵.

Κατά τη διάρκεια της αερόβιας άσκησης, η συστολική αρτηριακή πίεση είναι αδιαχώριστη από την ένταση της άσκησης και μπορεί να φτάσει τα 200 mmHg. Παρά την αύξηση της αρτηριακής πίεσης, η συστολική αρτηριακή πίεση δεν αλλάζει πολύ και αναφέρεται ως αρνητική τιμή ή αύξηση 10 έως 20 mmHg. Αυτό πιθανότατα οφείλεται στη μεγάλη συστολή του μυός άσκησης που εμποδίζει τη ροή του αίματος. Συνήθως μετά την άσκηση, επειδή το αίμα παγιδεύεται στο μυϊκό στρώμα των μυών που εργάζονται, το μήκος και η έκταση των μυών αυξάνονται μετά την άσκηση και η πίεση θα μειωθεί προσωρινά. Εάν συνοδεύεται από πιο έντονη άσκηση, η πτώση θα είναι ακόμη μεγαλύτερη. Δέκα λεπτά μετά την άσκηση, οι υποδοχείς του στελέχους μπορούν να ρυθμίσουν τα αγγειοδιασταλτικά που κυκλοφορούν για να αποκαταστήσουν την ομοιόσταση²⁰⁶. Η προπόνηση με αντιστάσεις φαίνεται να μειώνει τη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση κατά την αποκατάσταση. Αυτή η υπόταση φαίνεται να διαρκεί για 1 ώρα και στη συνέχεια η πίεση επιστρέφει στο επίπεδο πριν από την άσκηση²⁰⁷. Ο βαθμός και η διάρκεια της πτώσης της πίεσης μετά την άσκηση εξαρτάται από τη δύναμη και τον όγκο των μυών της άσκησης. Όταν η ένταση της διέγερσης της άσκησης είναι χαμηλή, η ποσότητα της άσκησης είναι μεγάλη και οι μυϊκές ομάδες είναι μεγάλες, η συχνότητα της υπότασης είναι μεγαλύτερη. Σε αντίθεση με την αερόβια άσκηση, στην άσκηση με αντίσταση, η καρδιακή παροχή είναι μειωμένη λόγω της μείωσης του όγκου του παλμού. Επιπλέον, η προπόνηση με αντιστάσεις μπορεί να προκαλέσει υπόταση λόγω κεντρικής αγγειοδιαστολής και όχι περιφερικής αγγειοδιαστολής, όπως ακριβώς η αερόβια άσκηση²⁰⁵. Μια μελέτη που διεξήχθη διαπίστωσε ότι δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ ανδρών και γυναικών μετά την προπόνηση με αντιστάσεις. Ωστόσο, διαφορές μεταξύ των φύλων παρατηρούνται στους αιμοδυναμικούς μηχανισμούς που οδηγούν στη μείωση της αρτηριακής πίεσης. Στους άνδρες, αυτό οφείλεται σε μείωση της καρδιακής παροχής λόγω μείωσης του όγκου παλμού, ενώ στις γυναίκες σχετίζεται με μείωση της αγγειακής αντίστασης. Φάνηκε επίσης ότι οι διαφορές στον καρδιακό ρυθμό των ανδρών παρουσιάζουν πιο μεγάλη αύξηση μετά την άσκηση²⁰⁸. Σε

γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, στα τρία στάδια του εμμηνορροϊκού κύκλου, διαπιστώνεται ότι ανεξάρτητα από τη συγκέντρωση ενδογενών οιστρογόνων και προγεστερόνης, αυξάνουν τον όγκο του πλάσματος κατά την ωορρηξία και μειώνουν τον όγκο του πλάσματος στο μέσο της ωχρινικής φάσης. Οι αλλαγές στον όγκο του πλάσματος και τη θερμοκρασία του σώματος δεν φάνηκε να αλλάζουν τον σχηματισμό υπότασης μετά την άσκηση και οι αιμοδυναμικές παράμετροι επίσης άλλαξαν. Για παράδειγμα, διαπιστώθηκε ότι η αγγειοδιαστολή των ποδιών κατά την ωορρηξία και η αγγειοδιαστολή του δέρματος στη μέσο-ωχρινική φάση δεν αυξήθηκαν σε σύγκριση με το πρώιμο στάδιο του ωοθυλακίου.²⁰⁹ Εικόνα 9.



Εικόνα 9. Σχήμα τροποποιημένο²¹⁰. Η τακτική άσκηση και η σωματική άσκηση είναι ευεργετικές για το καρδιαγγειακό σύστημα. Πρόσφατα επιδημιολογικά ευρήματα δείχνουν ότι η τακτική άσκηση ή η αδράνεια (δεξιά στήλη) και άσκηση (αριστερή στήλη) μπορούν να επηρεάσουν την καρδιαγγειακή υγεία με πολλούς τρόπους. Περιλαμβάνει αποδεδειγμένα οφέλη (πράσινα βέλη), επιβεβαιωμένες επιβλαβείς επιπτώσεις (κόκκινα βέλη) και πιθανές επιβλαβείς επιπτώσεις (κόκκινα με εγκοπή). Ακόμα κι αν το επίπεδο δραστηριότητας είναι κάτω από την ελάχιστη απαίτηση του ΠΟΥ (150 λεπτά μέτριας έως έντονης σωματικής δραστηριότητας την εβδομάδα, ή 20 λεπτά μέτριας έως έντονης σωματικής δραστηριότητας την εβδομάδα, ή 10.000 βήματα την εβδομάδα για ενήλικες τις περισσότερες ημέρες). Μπορούν επίσης να φτάσουν 5 φορές αυτές τις συστάσεις. Οι υγιείς άνθρωποι μπορούν να επιτύχουν υψηλότερα επίπεδα άσκησης υψηλής έντασης. Ωστόσο, έχει αναφερθεί ότι οι ασθενείς με ΚΑΝ επηρεάζονται αρνητικά από δραστηριότητες μέτριας έντασης (14.000 βήματα την ημέρα). Ένα καλά σχεδιασμένο (>3 ημέρες την εβδομάδα) πρόγραμμα άσκησης που συνδυάζει αντοχή (όπως ελαφρύ τρέξιμο) και δύναμη (άρση βαρών) είναι ο πιο

αποτελεσματικός τρόπος άσκησης για την καρδιαγγειακή υγεία μέσω των μη παραδοσιακών μηχανισμών που αναφέρθηκαν. Αντίθετα, η μακροχρόνια συμμετοχή σε έντονη άσκηση (προπόνηση μαραθωνίου και αγώνες) δεν φέρνει επιπλέον καρδιαγγειακά οφέλη και μπορεί να σχετίζεται με βραχυπρόθεσμη καρδιακή βλάβη και αυξημένο κίνδυνο κολπικής μαρμαρυγής σε σύγκριση με άτομα που έχουν ηλικίες ταιριαστές στον γενικό πληθυσμό.

3. Βιοχημικός έλεγχος μυοσκελετικής λειτουργικότητας σε μετεμηνοπαυσιακές γυναίκες

3.1 Σκληροστίνη

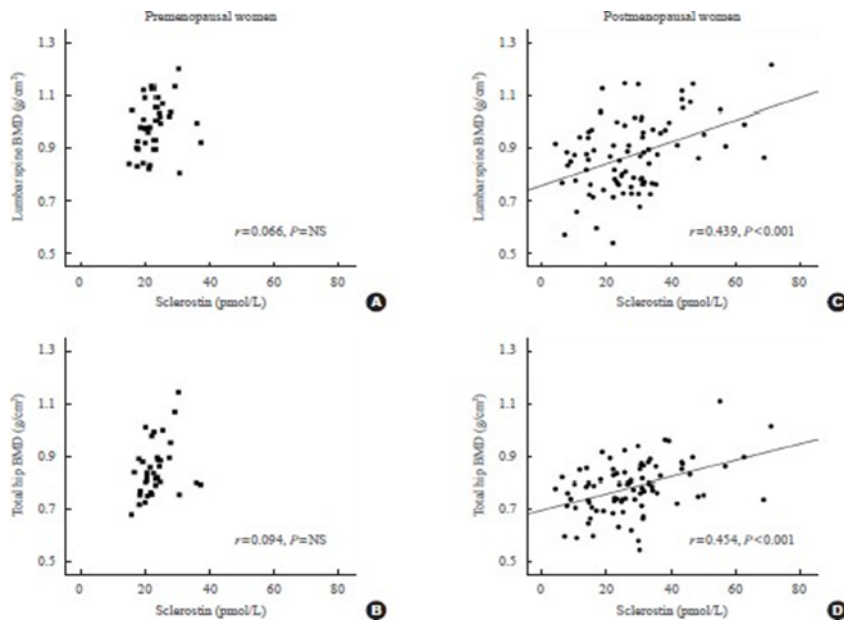
Η σκληροστίνη είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που αναστέλλει την οδό Wnt και εκκρίνεται σχεδόν πλήρως από τα οστικά κύτταρα. Μόλις εκκριθεί, θα οδηγηθεί στους υποδοχείς λιποπρωτεϊνών LRP5 και LRP6 μέσω ειδικών σωλήνων που μοιάζουν με οστά, αναστέλλοντας τη δέσμευση αυτών των υποδοχέων στις πρωτεΐνες της οδού Wnt, οδηγώντας σε σχηματισμό οστού ^{211,212}.

Η σκληροστίνη είναι μια πρωτεΐνη ανταγωνιστής της οδού Wnt. Είναι παράγωγο του γονιδίου SOST και η μεταλλαξη του είναι μια κληρονομική ασθένεια που ονομάζεται σκλήρυνση. Οι οστεοβλάστες ασθενών με αυτή τη νόσο δεν μπορούν να παράγουν σκληροστίνη, επομένως η οστική μάζα είναι πολύ υψηλή. Μια παρόμοια ασθένεια είναι η νόσος van Buchem με δυσλειτουργία του γονιδίου SOST.

Το αδρανοποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα σκληροστίνης βρίσκεται ήδη σε κλινικές δοκιμές. Συγκεκριμένα, τα AMg785 και AMg167 έχουν υποβληθεί σε μεγάλης κλίμακας πολυκεντρικές δοκιμές σε ανθρώπους διεθνώς και η αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια, η ανεκτικότητα και οι φαρμακοκινητικές τους ιδιότητες έχουν επιτύχει πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα, ώστε το φάρμακο να μπορεί να εφαρμοστεί στην κλινική.

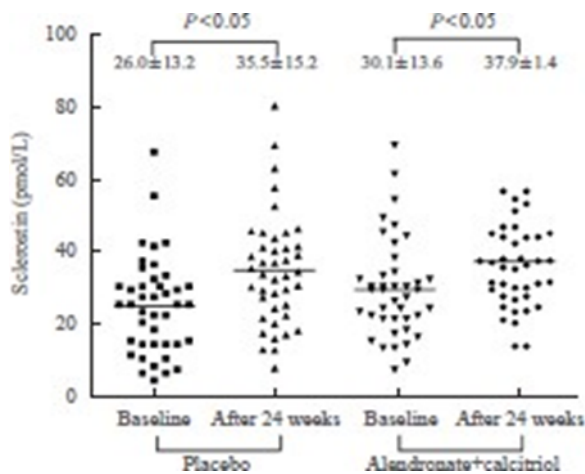
Η οστεοπενία οδηγεί σε υπερέκφραση του γονιδίου SOST που κωδικοποιεί τη σκληροστίνη σε πειραματικά μοντέλα ποντικών ²¹². Αρκετές μελέτες έχουν μελετήσει και περιγράψει τον μηχανισμό που συνδέει τη σκληροστίνη με τα οιστρογόνα

^{212,213}. Τα οιστρογόνα συνδέονται με τον υποδοχέα τους, ενεργοποιώντας την οδό Wnt/ β -κατενίνης μέσω της παραγωγής της προσταγλανδίνης E2 και ελαττώνουν τη σκληροστίνη μέσω των οστεοκυττάρων ^{211,212}. Όταν το αλληλόμορφο του γονιδίου SOST που κωδικοποιεί τη σκληροστίνη υπερεκφράζεται σε πειραματικό μοντέλο ποντικού, προκαλεί οστεοπενία ²¹⁴. Συγκρίνοντας τα επίπεδα σκληροστίνης σε προεμμηνοπαυσιακές και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, παρατηρήθηκε πως τα επίπεδα σκληροστίνης ορού είναι υψηλότερα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και σε γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης ²¹⁵. Η σκληροστίνη που παράγεται από τα οστικά κύτταρα σχετίζεται με το μηχανικό φορτίο των οστών, την ηλικία και το φύλο και εμφανίζεται σε υψηλότερα επίπεδα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και άνδρες. Μελέτες έχουν αποδείξει την συσχέτιση της σκληροστίνης με την οστική πυκνότητα BMD και το Tscore του ισχίου και της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης. ²¹⁶ Περεταίρω έχει βρεθεί πως η αυξημένα επίπεδα σκληροστίνης σχετίζονται με μειωμένη οστική πυκνότητα ²¹⁶, αλλά δεν έχουν ταυτοποιηθεί δείκτες οστικού μεταβολισμού που σχετίζονται με CTX και NTX ^{214,215,216}. Έχει παρατηρηθεί πως ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα σκληροστίνης διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο κατάγματος ισχίου σε σύγκριση με ασθενείς με χαμηλότερα επίπεδα σκληροστίνης, αποδεικνύοντας ισχυρή θετική συσχέτιση μεταξύ σκληροστίνης και κινδύνου κατάγματος σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ^{215,216}. Μια ερμηνεία για τη συσχέτιση μεταξύ της σκληροστίνης ορού και της οστικής πυκνότητας είναι ότι τα επίπεδα της σκληροστίνης ορού είναι αντιπροσωπευτικά του αριθμού των ενεργών οστικών κυττάρων σε εξαιρετικά ενεργά καταβολικά οστά, παρά της οστικής πυκνότητας μιας μεμονωμένης μονάδας αναδιαμόρφωσης οστών. ²¹⁶. Όταν χορηγήθηκε θεραπεία με αναστολείς αρωματάσης σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, διαπιστώθηκε ότι πριν από τη θεραπεία, το επίπεδο σκληροστίνης στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ήταν σημαντικά υψηλότερο από αυτό των προεμμηνοπαυσιακών γυναικών και μόνο των μετεμμηνοπαυσιακών ασθενών μετά τη θεραπεία ²¹⁷. Επιπλέον, η αύξηση των επιπέδων σκληροστίνης ορού στους προαναφερθέντες ασθενείς σχετίζεται μόνο θετικά με τη μείωση της οστικής πυκνότητας του ισχίου και της οσφυϊκής οστής σε μετεμμηνοπαυσιακούς και όχι προεμμηνοπαυσιακούς ασθενείς ²¹⁷.



Εικόνα 10 Γραμμική παλινδρόμηση των επιπέδων σκληροστίνης στον ορό με την οστική πυκνότητα στη θέση του ισχίου και της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης [Increased Sclerostin levels after further ablation of remnant estrogen by Aromatase inhibitors. *Endocrinology and Metabolism*. 2015;30(1):58].²¹⁷

Υπάρχει αρνητική συσχέτιση μεταξύ οιστρογόνου και σκληροστίνης. Παρατηρείται πως η αναστολή των οιστρογόνων από τους αναστολείς της αρωματάσης θα οδηγήσει σε μείωση της οστικής πυκνότητας και αύξηση της σκληροστίνης ορού, όπου η ταυτόχρονη χορήγηση αλενδρονάτης αδυνατεί να ανασταλεί και χρησιμοποιείται για την πρόληψη των οστών απώλεια.



Εικόνα 11 Αναστολείς Αρωματάσης οδηγούν σε απώλεια οστικής πυκνότητας και αύξηση της σκληροστίνης ορού η οποία δεν παρεμβάλλεται από τη χορήγηση Αλενδρονάτης, ²¹⁷

3.2 Φολλιστατίνη

Οι ωοθήκες παράγουν τα στεροειδή και μη στεροειδείς πρωτεϊνικές ορμόνες. Οι μη στεροειδείς πρωτεϊνικές ορμόνες περιλαμβάνουν ινχιμπίνη, ακτιβίνη, φολλιστατίνη, παράγοντα εξασθένησης κύματος γοναδοτροπίνης (GnSAF) και ορμόνη αντιμυελίνης (AMH).

Άλλες μελέτες για τις πρωτεΐνες των ωοθυλακίων οδήγησαν στην απομόνωση ωοθυλακίων, τα οποία έχουν αποδειχθεί ότι έχουν ανασταλτική επίδραση στην FSH. Αυτή η πρωτεΐνη δεν έχει συγγένεια με την ακτιβίνη και τις ανασταλτικές υπομονάδες. Είναι μια γλυκοπρωτεΐνη μονής αλυσίδας με μοριακό βάρος που κυμαίνεται από 31 έως 49 kDa. Η επίδρασή της *in vivo* και *in vitro* είναι να αναστέλλει την έκκριση FSH ²¹⁸, μέσω της δέσμευσης β υπομονάδων, δηλαδή της ακτιβίνης και την αναστολίνης, με υψηλή συγγένεια. Αυτός ο μηχανισμός αναστέλλει τις επιδράσεις των προαναφερθέντων ορμονών ²¹⁹. Δεν είναι ακόμη σαφές εάν η φολλιστατίνη έχει μια επίδραση που είναι ανεξάρτητη από τη δεσμευτική της ικανότητα και επομένως εξουδετερώνει τη δράση της ακτιβίνης ²¹⁸.

Σε μια μελέτη, η έρευνα ανέπτυξε μια μέθοδο για τη μέτρηση της ελεύθερης φολλιστατίνης με ανοσοχημεία και διαπίστωσε ότι η συγκέντρωση της στην κυκλοφορία ήταν ίση ή χαμηλότερη από το όριο ανίχνευσης της μεθόδου σε όλη την κυκλοφορία. Στη σύγκριση της ολικής φολλιστατίνης και της ελεύθερης φολλιστατίνης στην κυκλοφορία γυναικών με φυσιολογικό κύκλο και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, διαπιστώθηκε ότι τουλάχιστον το 90% της ορμόνης ήταν συνδεδεμένο με την ακτιβίνη. Αντίθετα, μετρήσιμη ελεύθερη φολλιστατίνη βρέθηκε στο ωοθυλακικό υγρό και στο εκχύλισμα της υπόφυσης ²²⁰. Μια μελέτη που σχεδιάστηκε για να καθορίσει τις αλλαγές στα επίπεδα ορμονών σε διαφορετικά στάδια της γυναικείας αναπαραγωγικής ηλικίας έδειξε ότι το επίπεδο της φολλιστατίνης δεν άλλαξε σημαντικά κατά τη διάρκεια του κύκλου ²²⁰. Το επίπεδο ανοσοαπόκρισης της φολλιστατίνης παραμένει σταθερό κατά τη διάρκεια του

εμμηνορροϊκού κύκλου. Φυσικά, η ίδια μελέτη υποδηλώνει ότι η ωοθήκη μπορεί να μην είναι η μόνη πηγή προέλευσής της.

Ο ρόλος της αναστολίνης, της ακτιβίνης και της φολλιστατίνης στην έκκριση της FSH μπορεί να εντοπιστεί στην υπόφυση. Η ιδέα των αυτοκρινών και παρακρινών επιδράσεων αυτών των ορμονών υποστηρίζεται από την έκκριση ακτιβίνης A και B και φολλιστατίνης από τα κύτταρα της υπόφυσης²²¹. Φυσικά, μπορεί επίσης να έχουν τοπική επίδραση στην ανάπτυξη των ωοθυλακίων²¹⁸. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να αποσαφηνιστεί με ακρίβεια ο ρόλος αυτών των ουσιών στον κανονικό έμμηνο κύκλο.

3.3 Μυοστατίνη

Η μυοστατίνη (επίσης γνωστή ως παράγοντας διαφοροποίησης ανάπτυξης 8, συντομογραφία GDF8) είναι μια μυοκίνη. Μια πρωτεΐνη δηλαδή που παράγεται και απελευθερώνεται από τα μυοκύτταρα που δρα στα μυϊκά κύτταρα για να αναστέλλει την ανάπτυξη των μυϊκών κυττάρων. Στους ανθρώπους εκφράζεται από την κωδικοποίηση του γονιδίου MSTN.[6] Η μυοστατίνη αποτελεί έναν εκκρινόμενο αυξητικό παράγοντα διαφοροποίησης. Ανήκει στην οικογένεια των πρωτεϊνών βήτα TGF.^{22,221}

Σε πειραματικό επίπεδο, τα ζώα που στερούνται τη μυοστατίνη ή που υποβάλλονται σε θεραπεία με χορήγηση ουσιών που παρεμποδίζουν τη δραστηριότητα της έχει παρατηρηθεί πως έχουν σημαντικά μεγαλύτερη μυϊκή μάζα. Παρομοίως, στα άτομα που αμφότερα τα αντίγραφα του γονιδίου της μυοστατίνης φέρουν μεταλλάξεις, έχει παρατηρηθεί σημαντικά μεγαλύτερη μυϊκή μάζα και είναι ισχυρότερα από το φυσιολογικό. Υπάρχει ελπίδα ότι οι μελέτες για τη μυοστατίνη μπορεί να έχουν θεραπευτική εφαρμογή στη θεραπεία ασθενειών με μυϊκή καταστροφή, όπως η μυϊκή δυστροφία.²²²

Το γονίδιο που κωδικοποιεί τη μυοστατίνη ανακαλύφθηκε το 1997 από τους γενετιστές Se-Jin Lee και Alexandra McPherron, οι οποίοι παρήγαγαν ένα νοκ-άουτ στέλεχος ποντικών που δεν είχαν το γονίδιο και έχουν περίπου διπλάσιο μυϊκό όγκο από τα κανονικά ποντίκια.²²³ Αυτά τα ποντίκια ονομάστηκαν στη συνέχεια «ισχυρά ποντίκια».

Οι φυσικές ανεπάρκειες της μυοστατίνης διαφόρων ειδών έχουν εντοπιστεί σε ορισμένες ράτσες βοοειδών,²²⁴ προβάτων,²²⁵ whipplet(ράτσα σκύλου)²²⁶ και ανθρώπων²²⁷. Σε κάθε περίπτωση το αποτέλεσμα είναι μια δραματική αύξηση της μυϊκής μάζας. Η ανθρώπινη μυοστατίνη αποτελείται από δύο πανομοιότυπες υπομονάδες, καθεμία από τις οποίες αποτελείται από 109 (η βάση δεδομένων NCBI ισχυρίζεται ότι η ανθρώπινη μυοστατίνη έχει μήκος 375 υπολείμματα) υπολείμματα αμινοξέων [α σημειωθεί ότι το γονίδιο πλήρους μήκους κωδικοποιεί μια προπροπρωτεΐνη 375AA, η οποία υποβάλλεται σε πρωτεολυτική επεξεργασία στη βραχύτερη ενεργή μορφή της].^{228,229} Το συνολικό μοριακό του βάρος είναι 25,0 kDa. Η πρωτεΐνη είναι ανενεργή έως ότου μια πρωτεάση διασπάσει το NH₂-τερματικό, ή τμήμα «προ-περιοχής» του μορίου, με αποτέλεσμα το ενεργό διμερές COOH-τερματικό. Η μυοστατίνη συνδέεται με τον υποδοχέα της ακτιβίνης τύπου II, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση ενός από τους συνυποδοχείς Alk-3 ή Alk-4. Αυτός ο συνυποδοχέας ξεκινά στη συνέχεια έναν καταρράκτη κυτταρικής σηματοδότησης στον μυ που συμπεριλαμβάνει την ενεργοποίηση των μεταγραφικών παραγόντων στην οικογένεια SMAD—SMAD2 και SMAD3. Αυτοί οι παράγοντες επάγουν στη συνέχεια ειδική για τη μυοστατίνη ρύθμιση γονιδίου. Όταν εφαρμόζεται σε μυοβλάστες, η μυοστατίνη αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό τους και είτε ενεργοποιεί τη διαφοροποίηση είτε ρυθμίζει την ηρεμία.

Στους ώριμους μύες, η μυοστατίνη αναστέλλει την Akt, μια κινάση που είναι δύναται να προκαλέσει μυϊκή υπερτροφία, δια της ενεργοποίησης της πρωτεϊνσύνθεσης ενώ διεγείρει την παραγωγή λιγασών ουβικιτίνης, πρωτεϊνών που ρυθμίζουν τη διάσπαση των μυϊκών πρωτεϊνών. Ωστόσο, η Akt δεν ευθύνεται για όλες τις παρατηρούμενες μυϊκές υπερτροφικές επιδράσεις, οι οποίες μεσολαβούνται από την αναστολή της μυοστατίνης.²³⁰ Έτσι η μυοστατίνη δρα με δύο τρόπους: αναστέλλοντας την επαγόμενη από το Akt πρωτεϊνική σύνθεση και διεγείροντας την αποικοδόμηση πρωτεϊνών που ρυθμίζεται από την ουβικιτίνη. Έχει αναπτυχθεί μια τεχνική για την ανίχνευση μεταλλάξεων σε παραλλαγές μυοστατίνης.²³¹ Οι μεταλλάξεις που μειώνουν την παραγωγή της λειτουργικής μυοστατίνης οδηγούν σε υπερανάπτυξη του μυϊκού ιστού. Η μυϊκή υπερτροφία που σχετίζεται με τη μυοστατίνη έχει ένα ατελές πρότυπο αυτοσωμικής κυριαρχίας κληρονομικότητας. Τα άτομα με μετάλλαξη και στα δύο αντίγραφα του γονιδίου MSTN σε κάθε κύτταρο (ομοζυγώτες) έχουν σημαντικά αυξημένη μυϊκή μάζα και δύναμη. Τα άτομα με μετάλλαξη σε ένα αντίγραφο του

γονιδίου MSTN σε κάθε κύτταρο (ετεροζυγώτες) έχουν αυξημένο μυϊκό όγκο, αλλά σε μικρότερο βαθμό.

3.4 Ιρισίνη

Μόλις το 2012 η ομάδα του Spiegelman BM ανακάλυψε μια μυοκίνη την «ιρισίνη». Το όνομά της προέρχεται από την Ίριδα, την αγγελιοφόρο των θεών των 12 Ολύμπιων Θεών της ελληνικής μυθολογίας. Είναι ένα πεπτιδίο 112AA, μοριακού βάρους 12 kDa. Αρχικά ανακαλύφθηκε ότι εκκρίνεται στο αίμα από τον μυϊκό ιστό κατά τη διάρκεια της άσκησης. Το πιο εντυπωσιακό είναι ότι η σύνθεση των αμινοξέων της ιρισίνης είναι ακριβώς ίδια σχεδόν σε όλα τα θηλαστικά και στους ανθρώπων.^{11,12,13}. Η ιρισίνη πιστεύεται πως προκύπτει από την διάσπαση και έκκρισης της διαμεμβρανικής γλυκοπρωτεΐνης FNDC5 (τομέας ινονεκτίνης τύπου III, FRCP2 και Per) που ανακαλύφθηκε από τις 15.14.2002, αν και ο ρόλος του FNDC5 ως διαμεμβρανικού μεταφορέα αμφισβητήθηκε πρόσφατα²³². Ωστόσο, το γεγονός είναι ότι υπάρχουν ακόμη πολλά μαύρα στίγματα σχετικά με την πρωτεόλυση του FNDC5. Σε προκαταρκτικές πειραματικές μελέτες για την ίριδα, ο Boström και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι αυτή η μυοκίνη μπορεί να μετατρέψει τον λευκό λιπώδη ιστό σε καφέ *in vitro* και *in vivo*. Όταν αυτή η ομάδα εισήγαγε το FNDC5 σε υποδόριο λευκά λιποκύτταρα στο στάδιο της διαφοροποίησης, παρατηρήθηκε αύξηση στην κατανάλωση οξυγόνου. Ταυτόχρονα, τα επίπεδα mRNA των γονιδίων UCP1 και γκρίζου λιπώδους ιστού αυξήθηκαν σημαντικά. Είναι ενδιαφέρον ότι το FNDC5 δεν έχει καμία επίδραση στα παραδοσιακά γκρίζα λιποκύτταρα. Αυτό εγείρει ορισμένα εύλογα ερωτήματα σχετικά με τη φυσιολογική λειτουργία της ίριδας. Στην πραγματικότητα, όταν ένας ενδοφλέβιος φορέας αδενοϊού που εκφράζει FNDC5 εισήχθη στην ίδια μελέτη, το αποτέλεσμα ήταν μια αύξηση στο επίπεδο του UCP1 mRNA στον υποδόριο ιστό. Έστω και μια ελάχιστη αύξηση της συγκέντρωσης ιρισίνης στο αίμα ποντικών που τρέφονται με δίαιτα πλούσια σε λιπαρά μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικές βελτιώσεις στην πρόσληψη ζωικής ενέργειας, το σωματικό βάρος και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Έχει παρατηρηθεί πώς η μυϊκή συγκέντρωση του PGC1a, καθορίζει την αύξηση της συγκέντρωσης ιρισίνης. Συμπερασματικά φαίνεται πως η ιρισίνη είναι υπεύθυνη για τη μετατροπή των λευκών λιποκυττάρων σε καφέ λιποκύτταρα, τα οποία προκαλούνται από την άσκηση²³³.

Σε αντίθεση με το πρόδρομο μόριο της ιρισίνης FNDC5, το οποίο ανακαλύφθηκε μόνο σε λίγες περιπτώσεις, η ιρισίνη ανιχνεύθηκε στο πλάσμα και στον ορό όλων των ατόμων, γεγονός που περιπλέκει περαιτέρω τα ανθρωποκεντρικά ερευνητικά δεδομένα²³⁴. Η ομάδα του Spiegelman BM έδειξε ότι 10 εβδομάδες άσκησης αντοχής σε υγιείς ενήλικες θα αυξήσουν τα επίπεδα ιρισίνης στο πλάσμα²³⁵. Για να υποστηρίξουν αυτό το εύρημα, ο Huh και οι συνεργάτες του κατέληξαν ότι μετά από 30 λεπτά έντονης άσκησης, η αξία της ιριδίνης που κυκλοφορεί αυξήθηκε σημαντικά κατά 25. Σε μια μικρότερη μελέτη, ο Kraemer και οι συνεργάτες του διαπίστωσαν ότι κατά τα πρώτα 54 λεπτά της αερόβιας άσκησης, η συγκέντρωση της ιρισίνης αυξήθηκε τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες, ανεξάρτητα από το στάδιο του κύκλου της τελευταίας. Παραταύτα, η τιμή επέστρεψε στο αρχικό της επίπεδο στα πρώτα 90 λεπτά²³⁶. Αυτά τα ευρήματα δεν επαληθεύτηκαν σε μελέτες παρακολούθησης από τον Timmons JA και τους συνεργάτες του, οι οποίοι αμφισβήτησαν την σημασία της ιρισίνης στην άσκηση. Συγκεκριμένα, σε νεαρά άτομα που ασχολούνται με αερόβια άσκηση ή άσκηση με αντίσταση, το γονίδιο FNDC5 παρέμεινε αδρανές²³⁷. Ομοίως, μια πρόσφατη μελέτη κατέληξε πως τόσο η αερόβια άσκηση και η άσκηση με αντίσταση ή ο συνδυασμός αυτών των ασκήσεων αυξάνουν σημαντικά τα επίπεδα ιρισίνης στον ορό ή την έκφραση του FNDC5 στους σκελετικούς μύες. Στην πραγματικότητα, τυχόν παρατηρούμενες αλλαγές στην ίριδα του ορού δεν συνοδεύονται πάντα από αλλαγές στο FNDC5²³⁸. Ακόμη και μετά από 8 εβδομάδες προπόνησης με αντίσταση, δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στα επίπεδα mRNA της ιρισίνης²³⁸. Έχει παρατηρηθεί πως η ιρισίνη παραμένει ανεπηρέαστη από την άσκηση και σε άτομα με χαμηλό δείκτη μάζας σώματος (νευρική ανορεξία)²⁹. Αν υποθεθεί ότι η ιρισίνη είναι η ορμόνη που παράγεται κατά την άσκηση είναι πολύ παράδοξο το αποτέλεσμα της μελέτης των Aydin et al., οι οποίοι κατέληξαν πως το τούρκικο μπάνιο αύξησε την ιρισίνη ακόμη περισσότερο σε παχύσαρκα δείγματα από ότι η άσκηση²⁴⁰.

Οι Hecksteden A et al. παρότι δεν βρήκαν καμία επίδραση της άσκησης στα επίπεδα ιρισίνης, πιστεύουν πως η απόκλιση των αποτελεσμάτων της έρευνας μπορεί να έγκειται στον χειρισμό της ιρισίνης στα δείγματα δοκιμής κατά την μεταφορά από την αποθήκευση σε ψύξη. Η αύξηση των επιπέδων της ιρισίνης μπορεί τελικά να επηρεαστεί από τη φυσική κατάσταση κάθε ατόμου, τη διάρκεια της άσκησης και τις υψηλές ενεργειακές απαιτήσεις ορισμένων σωματικών δραστηριοτήτων²³⁶.

3.5 Συσχέτιση των βιοχημικών δεικτών μυοσκελετικής λειτουργικότητας με την σωματική δραστηριότητα μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών σε πρόσφατες μελέτες

Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας ελάχιστες μελέτες φάνηκε να συσχετίζουν τους βιοχημικούς δείκτες μυοσκελετικής λειτουργικότητας με την σωματική δραστηριότητα των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Οι Smith et al.²⁴¹ διεξήγαγαν μία μελέτη με σκοπό να παράσχουν μια ολοκληρωμένη αξιολόγηση της επίδρασης των ορμονών του φύλου στη σύνθεση πρωτεϊνών των μυών και τη γονιδιακή έκφραση ρυθμιστικών παραγόντων ανάπτυξης [δηλαδή, μυογονική διαφοροποίηση 1 (MYOD1), μυστατίνη (MSTN), φολλιστατίνη (FST), και forkhead box O3 (FOXO3)]. Μέτρησαν τον βασικό ρυθμό σύνθεσης μυϊκής πρωτεΐνης και την έκφραση των γονιδίων που ρυθμίζουν την ανάπτυξη των μυών σε 12 προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και τέσσερις ομάδες μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών (n = 24 συνολικά) που μελετήθηκαν πριν και μετά τη θεραπεία με Τ, οιστραδιόλη ή προγεστερόνη ή καμία παρέμβαση (ομάδα ελέγχου). Όλες οι γυναίκες ήταν υγιείς και οι γυναίκες πριν και μετά την εμμηνόπαυση ταιριάστηκαν προσεκτικά ως προς τη μάζα σώματος, τη σύσταση σώματος και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Ο ρυθμός κλασματικής σύνθεσης μυϊκής πρωτεΐνης ήταν περίπου 20% ταχύτερος και οι εκφράσεις MYOD1, FST και FOXO3 mRNA ήταν περίπου 40%–90% μεγαλύτερες (όλες P < 0,05) σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες από ό,τι σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, τόσο η θεραπεία με Τ όσο και η θεραπεία με προγεστερόνη αύξησαν το ποσοστό κλασματικής σύνθεσης μυϊκής πρωτεΐνης κατά περίπου 50% (και οι δύο P < 0.01), ενώ δεν επηρεάστηκε από τη θεραπεία με οιστραδιόλη και παρέμεινε αμετάβλητο στην ομάδα ελέγχου. Η θεραπεία με προγεστερόνη αύξησε την έκφραση του mRNA MYOD1 (P < 0,05) αλλά δεν είχε καμία επίδραση στην έκφραση mRNA MSTN, FST και FOXO3. Η θεραπεία με Τ και οιστραδιόλη δεν είχε καμία επίδραση στην έκφραση mRNA MYOD1, MSTN, FST και FOXO3 των σκελετικών μυών. Συμπεράναν ότι η ανακύκλωση των μυϊκών πρωτεϊνών είναι ταχύτερη σε μεγαλύτερες, μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες σε σύγκριση με νεότερες, προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αλλά αυτές οι διαφορές που σχετίζονται με την ηλικία δεν φαίνεται να εξηγούνται από τις αλλαγές που

σχετίζονται με την ηλικία και την εμμηνόπαυση στο περιβάλλον των ορμονών του φύλου στο πλάσμα.

Οι Ortmeyer et al.²⁴² θέλησαν να μελετήσουν τα αποτελέσματα της βμηνης απώλειας βάρους (WL) έναντι της προπόνησης αερόβιας άσκησης (AEX)1WL στους δείκτες λίπους και σκελετικών μυών του μεταβολισμού των λιπαρών οξέων προσδιορίστηκαν σε φυσιολογικές (NGT) και μειωμένες (IGT) ανεκτικές στη γλυκόζη Αφροαμερικανές και Καυκάσιες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με υπέρβαρο/παχυσαρκία. Στην μελέτη αυτή μετρήθηκαν οι δράσεις της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (LPL), λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (LPL), σκελετικών μυών, ακυλο-CoA συνθάσης (ACS), β-υδροξακυλο-CoA αφυδρογονάσης, παλμιτοϋλοτρανσφεράσης καρνιτίνης (CPT-1) και κιτρικής συνθάσης (CS). στη γραμμή βάσης (n 5 104) και πριν και μετά το WL (n 5 34) και το AEX1WL. Μετά τον έλεγχο για την ηλικία και τη φυλή, η μυϊκή LPL και η CPT-1 ήταν χαμηλότερες στην IGT και οι αναλογίες δραστηριότητας λίπους/μυϊκής LPL ήταν υψηλότερες στην IGT σε σύγκριση με το NGT. Το μυϊκό LPL συσχετίστηκε με την ευαισθησία στην ινσουλίνη (τιμή M) και αντιστρόφως σχετιζόταν με το G120, την ινσουλίνη νηστείας και την αξιολόγηση του ομοιοστατικού μοντέλου της αντίστασης στην ινσουλίνη. Το AEX1WL μείωσε το LPL κοιλιακού λίπους και αύξησε το LPL, το ACS και το CS των μυών. Οι αναλογίες LPL λίπους/μυών μειώθηκαν μετά το AEX1WL. Η αλλαγή στο $VO_2\max$ σχετιζόταν με τις αλλαγές στο LPL,

ACS, και CS και αντιστρόφως σχετίζεται με τις αλλαγές στις αναλογίες δραστηριότητας LPL λίπους/μυών. Συμπέραναν λοιπόν οι επιστήμονες ότι το εξάμηνο AEX1WL, και όχι μόνο το WL, είναι ικανό να ενισχύσει τον μεταβολισμό των λιπαρών οξέων των σκελετικών μυών σε μετεμμηνοπαυσιακές Αφροαμερικανές και Καυκάσιες γυναίκες με NGT, IGT και υπέρβαρη/παχυσαρκία.

4. Σωματική Δραστηριότητα στην περί και μετεμμηνοπαυσιακή ηλικία

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, η σωματική αδράνεια είναι η τέταρτη κύρια αιτία θνησιμότητας παγκοσμίως (6%παγκοσμίως) και οι άλλοι παράγοντες είναι το κάπνισμα (9%), η υψηλή αρτηριακή πίεση (13%), το σάκχαρο

(6%) και η παχυσαρκία 5% ²⁴³. Οι σύγχρονες συστάσεις για τη δημόσια υγεία αναγνωρίζουν ότι η συχνή άσκηση και η σωματική δραστηριότητα αποτελούν τους ακρογωνιαίους λίθους της πρόληψης, της διαχείρισης και της θεραπείας πολλών χρόνιων ασθενειών. Η υπέρταση, η στεφανιαία νόσος, η παχυσαρκία και ο διαβήτης είναι ασθένειες που σχετίζονται με την ηλικία και ταυτόχρονη σαρκοπενία (σαρκοπενία). Η θεωρία ότι η άσκηση είναι φάρμακο βασίζεται στα αποτελέσματα που δείχνουν ότι η βραχυπρόθεσμη άσκηση μπορεί να αναστρέψει εν μέρει την εξέλιξη των μεταβολικών ασθενειών. Σε σύγκριση με τη φαρμακευτική παρέμβαση, η συχνή άσκηση και η διαίτα εξακολουθούν να είναι οι κύριες παρεμβάσεις για την πρόληψη και τη θεραπεία του διαβήτη και της σαρκοπενίας ²⁴⁴. Ως σωματική δραστηριότητα ορίζεται η μυϊκή σύσπαση που οδηγεί σε κίνηση του σώματος, αύξηση του ενεργειακού ισοζυγίου πάνω από το μέσο όρο και προαγωγή της υγείας. Ως υποκατηγορία της σωματικής δραστηριότητας ορίζεται η άσκηση. Σκοπός του είναι ο σχεδιασμός, η κατασκευή, η επαναληψιμότητα και η ευκολία για τη διατήρηση ή τη βελτίωση της φυσικής δραστηριότητας ²⁴⁵. Η συστηματική κίνηση αναφέρεται από την αρχαιότητα και σύμφωνα με τους ιστορικούς τρεις Έλληνες γιατροί, ο Ηρώδης (480 π.Χ.), ο Ιπποκράτης (460-377 π.Χ.) και ο Γαληνός (131-201), επηρέασαν τον Δυτικό Πολιτισμό που έχει τις δικές του απόψεις. Ο Γαληνός ήταν αυτός που δίδαξε και εφάρμοσε τους νόμους της υγείας (Πίνακας 1.1). Αυτοί οι κανόνες είναι οι πρώτες κατευθυντήριες γραμμές για την ποιότητα ζωής και εξακολουθούν να είναι σχετικοί για τουλάχιστον 15 αιώνες ²⁴⁶.

1. Να αναπνέετε καθαρό αέρα
2. Να τρώτε σωστά φαγητά
3. Να πίνετε σωστά ποτά
4. Άσκηση
5. Να κοιμάστε αρκετά
6. Να έχετε καθημερινή κίνηση του εντέρου (κένωση)

7. Να ελέγχετε τα συναισθήματά σας

Πίνακας 1.1 (τροποποιημένο ²⁴⁶) Νόμοι υγείας σύμφωνα με τον Γαληνό (140μ.Χ.).

Οι αρχαίοι γιατροί (Κινέζοι το 2600 π.Χ.) ανέφεραν τα οφέλη της άσκησης για την υγεία. Τον 20ο αιώνα επικράτησε μια διαφορετική θεωρία ότι η άσκηση είναι επιβλαβής για την υγεία. Στις αρχές του 20ου αιώνα, οι ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου συμβουλευόνταν να ξεκουράζονται πλήρως. Ο διευθυντής υγείας του Πανεπιστημίου του Κέιμπριτζ συνέκρινε πανεπιστημιακούς αθλητές με ερευνητικά δεδομένα στον 100^ο αγώνα κωπηλασίας μεταξύ Οξφόρδης και Κέιμπριτζ και μελέτησε τους λεγόμενους αθλητικούς κινδύνους. Το έργο του καθηγητή Jerry Morris βοήθησε να αλλάξει η αντίληψη του κοινού για τον αθλητισμό. Ένας από τους πρωτοπόρους ήταν η πρώτη αυστηρή επιδημιολογική μελέτη που δημοσιεύθηκε το 1953 για να μελετήσει τον κίνδυνο αδράνειας και χρόνιων ασθενειών. Από τότε, πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει τα οφέλη της σωματικής άσκησης ¹⁸⁸. Η συστηματική άσκηση σχετίζεται με τη μείωση του κινδύνου θανάτου. Ωστόσο, το 2008, η κυβέρνηση των ΗΠΑ δημοσίευσε για πρώτη φορά οδηγίες για τη σωματική δραστηριότητα σχετικά με το είδος και την ποσότητα της άσκησης για τη μεγιστοποίηση των οφελών για την υγεία. Συνιστάται 150 έως 300 λεπτά άσκησης μέτριας έντασης ή 75-150 λεπτά έντονης αερόβιας άσκησης την εβδομάδα να έχουν σημαντικό αντίκτυπο στην υγεία. Παρόλο που παρέχεται καθοδήγηση άσκησης, δεν υπάρχει υψηλότερο επίπεδο στο οποίο η άσκηση υψηλού επιπέδου θα έχει το αντίθετο αποτέλεσμα. Τα συνολικά αποτελέσματα 6 μελετών κοόρτης συνδύασαν τη δοσοεξαρτώμενη καμπύλη μεταξύ σωματικής δραστηριότητας και θνησιμότητας και τα αποτελέσματα έδειξαν τα ακόλουθα αποτελέσματα. Η συνιστώμενη ελάχιστη ποσότητα άσκησης μπορεί να προωθήσει τη μακροζωία. Τα οφέλη της μακροζωίας φαίνεται να αυξάνονται 3 έως 5 φορές όταν εκτελείτε τις ελάχιστες προτεινόμενες δραστηριότητες. Τέλος, όταν το επίπεδο αυξάνεται κατά 10 φορές την ελάχιστη συνιστώμενη άσκηση, ο κίνδυνος θανάτου δεν φαίνεται να αυξάνεται ²⁴⁷.

4.1 Μεταβολικά μονοπάτια της σωματικής δραστηριότητας.

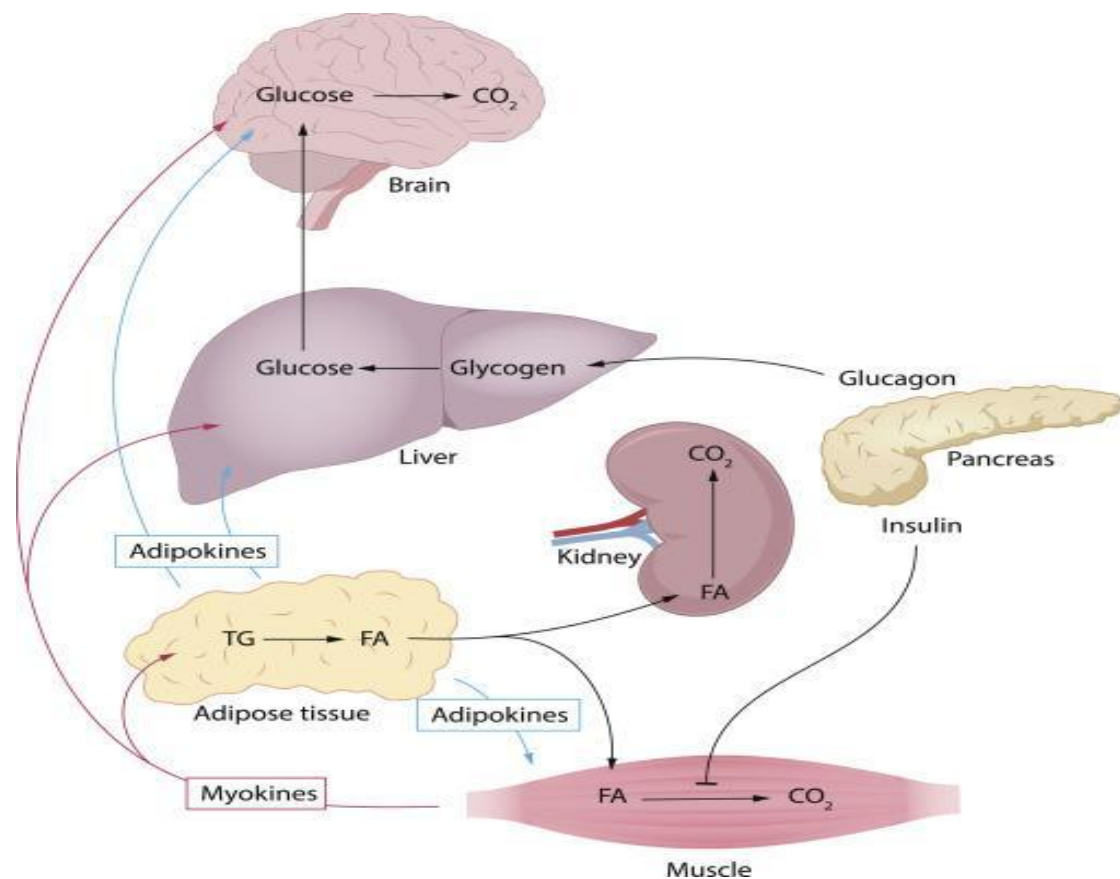
Η ενέργεια που απαιτείται για τη φυσική δραστηριότητα προέρχεται από δύο μεταβολικούς μηχανισμούς, τον αναερόβιο και τον αερόβιο ²⁴⁸. Ωστόσο, διακρίναμε τις τρεις χαρακτηριστικές διαδικασίες παραγωγής ενέργειας που απαιτούνται από τους μύες. Το πρώτο περιλαμβάνει τη διχοτόμηση της υψηλής ενέργειας φωσφορικών και της φωσφοκρεατίνης (PCr), τα οποία μαζί με το ATP που είναι αποθηκευμένο στα κύτταρα παρέχουν άμεση ενέργεια κατά τα πρώτα στάδια της έντονης και εκρηκτικής άσκησης. Το δεύτερο περιλαμβάνει μέσω της γλυκόλυσης, ένα μη αερόβιο διάλυμα υδατανθράκων που αποθηκεύεται στους μύες, το πυροσταφυλικό και το γαλακτικό οξύ με τη μορφή γλυκογόνου. Το τρίτο σχετίζεται με αερόβιο ή οξειδωτικό μεταβολισμό. Σε περίπτωση αερόβιας κατάστασης, οι υδατάνθρακες και τα λιπίδια θα καούν. Σε ορισμένες περιπτώσεις εμπλέκεται και πρωτεΐνη. Η αποθηκευμένη ενέργεια από το ATP και την PCr θεωρείται αγαλακτική, το οποίο συμβάλλει κατά 20% έως 30% στην απελευθέρωση αναερόβιας ενέργειας κατά τη μεγαλύτερη διάρκεια άσκησης των 2 έως 3 λεπτών ²⁴⁹.

Κατά τη διάρκεια της έντονης άσκησης, καθώς μειώνονται τα επίπεδα ATP και PCr, κινητοποιούνται οι μεταβολικές οδοί που είναι υπεύθυνες για την επανασύνθεση του ATP. Ένα από αυτά είναι το γλυκογόνο. Η φωσφορυλάση του γλυκογόνου (Phos) είναι ένα ένζυμο που ενεργοποιεί τη διάσπαση του γλυκογόνου και καταλύει τον ρυθμό της γλυκόλυσης. Η πυρουβική αφυδρογενάση (PDH) καταλύει τη μετατροπή του πυροσταφυλικού σε ακετυλο-CoA (ακετυλο-CoA) αφαιρώντας καρβοξυλομάδες. Αυτό ρυθμίζει τον ρυθμό με τον οποίο το πυροσταφυλικό εισέρχεται στον κύκλο τρικαρβοξυλικού οξέος (κύκλος Krebs). Όταν ο ρυθμός παραγωγής της γλυκόλυσης υπερβαίνει το ρυθμό οξείδωσης της PDH, μετατρέπεται σε γαλακτικό οξύ με τη βοήθεια της γαλακτικής αφυδρογονάσης ²⁵⁰. Καθώς η άσκηση συνεχίζεται, η συμβολή της οξείδωσης των υδατανθράκων θα μειωθεί και θα αυξήσει τη συμβολή της λιπόλυσης και της οξείδωσης των λιπιδίων.

Αυξάνεται η απελευθέρωση της γλυκόζης από το ήπαρ στην κυκλοφορία, αρχικά μέσω της διάσπασης του γλυκογόνου και στη συνέχεια της παραγωγής γλυκογόνου. Ο λιπώδης ιστός αυξάνει την υδρόλυση της αποθήκευσης τριγλυκεριδίων και απελευθερώνει μη στερεοποιημένα λιπαρά οξέα στο αίμα ²⁵¹. Η

ρύθμιση της κινητοποίησης και χρήσης ενέργειας και καυσίμων περιλαμβάνει πολλούς παράγοντες. Αυτά περιλαμβάνουν τα ενδομυϊκά επίπεδα του σαρκοπλασματικού δικτύου [Ca^{2+}], τα προϊόντα καταβολισμού ATP (ADP, AMP, IMP, Pi), τη θερμοκρασία των μυών και τη διαθεσιμότητα του ενδομυϊκού υποστρώματος και τα επίπεδα ορμονών πλάσματος των κυκλοφορούντων μεταβολιτών (επινεφρίνη, ινσουλίνη και γλυκαγόνη)²⁵².

Σύμφωνα με μια μελέτη, η μεταβολική απόκριση της παρατεταμένης άσκησης μπορεί να συγκριθεί με την επίδραση της παρατεταμένης μη κατανάλωσης τροφής. Λόγω της ανεπαρκούς αποθήκευσης γλυκογόνου και της μεγαλύτερης εξάρτησης από τα ελεύθερα λιπαρά οξέα, ο μηχανισμός ομοιόστασης θα εξαλείψει την παρεμβολή της ομοιόστασης του γλυκογόνου και θα διατηρήσει την παροχή γλυκόζης στον εγκέφαλο. Με βάση τις ενεργειακές απαιτήσεις κατά τη διάρκεια της άσκησης, έχουν αναπτυχθεί νέα παραδείγματα για τη δημιουργία μυών με βάση την οξείδωση των λιπιδίων αντί για την οξείδωση του γλυκογόνου, έτσι ώστε να μπορείτε να παρατείνετε τη μεταγραφική ενεργοποίηση των μεταβολικών γονιδίων και των πρωτεϊνών-στόχων τους. Ο στόχος είναι να βελτιωθεί η βιογένεση και η λειτουργία των μιτοχονδρίων μέσω ενζυματικών και μεταγραφικών μηχανισμών²⁵³. Εικόνα 12.



Εικόνα 12. Σχήμα τροποποιημένο ²⁵³. *Μεταβολική απόκριση σε μεγάλης διάρκειας αερόβια άσκηση. Οι πρώτες ανακαλύψεις σε πειραματικό και κλινικό επίπεδο της φυσιολογίας της άσκησης έχουν διαμορφώσει τον τρόπο με τον οποίο η άσκηση επηρεάζει το σώμα. Οι μεταβολικές επιδράσεις της αερόβιας άσκησης θυμίζουν παρατεταμένη ασιτία. Και οι δύο αυτές διαδικασίες οδηγούν σε εξάντληση του γλυκογόνου που είναι αποθηκευμένο στους σκελετικούς μυς και κινητοποιούν τα ελεύθερα λιπαρά οξέα από τον λιπώδη ιστό. Η ανακάλυψη των κυκλοφορούντων λιπιδικών παραγόντων και των μυϊκών παραγόντων μπορεί να οδηγήσει σε αλλαγές σε άλλα συστηματικά όργανα, γεγονός που ενισχύει την κατανόηση του τρόπου με τον οποίο τα όργανα σχετίζονται μεταξύ τους.*

Ως αναερόβιες ασκήσεις θεωρούνται η υψηλής έντασης διαλειμματική προπόνηση, άρση βαρών και άλλες δραστηριότητες που απαιτούν την κινητοποίηση ινών ταχείας συστολής για να επιτευχθεί η μέγιστη μυϊκή δύναμη ²⁵⁴. Η βασική προϋπόθεση για την αντιμετώπιση της δραστηριότητας ως αναερόβιας είναι η διάρκειά της να μην ξεπερνά τα δύο με τρία λεπτά. Ωστόσο, έχει βρεθεί ότι οι μεταβολικές οδοί λειτουργούν ταυτόχρονα, αλλά εκφράζονται ως ποσοστό με βάση την ένταση και τη διάρκεια κάθε άσκησης ²⁵⁵. Από την άλλη πλευρά, η αερόβια άσκηση χαρακτηρίζεται από μέτρια ένταση και μεγάλη διάρκεια, με τη συμμετοχή μεγάλων μυϊκών ομάδων με στόχο την καρδιαγγειακή λειτουργία. Παραδείγματα αερόβιας άσκησης περιλαμβάνουν το περπάτημα, το ποδήλατο, το κολύμπι κ.λπ. ²⁵⁶.

4.2 Αξιολόγηση της σωματικής κατάστασης και δραστηριότητας

Καθώς το προσδόκιμο ζωής αυξάνεται, το σώμα υφίσταται φυσιολογικές αλλαγές που επηρεάζουν τους ιστούς και τα όργανα, επηρεάζοντας έτσι την υγεία, την αυτονομία ²⁵⁷, την οικονομία και την κοινωνία ²⁵⁸. Το πρωταρχικό καθήκον αυτής της ομάδας ανθρώπων είναι να παραμένει υγιές και αυτόνομο τις περισσότερες φορές και να μπορεί να κάνει απλές δουλειές του σπιτιού, να σηκώνει και να μετακινεί αντικείμενα, να ανεβαίνουν σκάλες, να περπατούν για ψώνια και να εργάζονται χωρίς βοήθεια. Οι λειτουργικές ικανότητες αυτών των ανθρώπων βασίζονται στα συστατικά της φυσικής κατάστασης, όπως η δύναμη, η αντοχή, η ισορροπία και η ευελιξία. Οι

δοκιμές που πραγματοποιούνται είναι χειροκίνητα δυναμόμετρο ²⁵⁹ και δοκιμές καθίσματος και διατάσεων (προχωρημένες δοκιμές και τεστ διατάσεων) και προηγμένες δοκιμές φυσικής κατάστασης ²⁵⁸.

Μεταβολικά Ισοδύναμα (MET)

Η τακτική άσκηση έχει θετική επίδραση στην υγεία. Δεν αρκεί η σωστή εκτίμηση της συνολικής κατανάλωσης ενέργειας, αλλά είναι απαραίτητο να εκτιμηθεί η ένταση που τη συνοδεύει. Με βάση τα μεμονωμένα χαρακτηριστικά και την απόλυτη ένταση, με βάση αντικειμενικά πρότυπα, έχουν προταθεί διάφορα επίπεδα έντασης σχετικά με τη σχετική ένταση ²⁵⁹. Τα MET είναι μια απλή και πρακτική μέθοδος ποσοτικοποίησης του ενεργειακού κόστους των δραστηριοτήτων. Τα MET μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να περιγράψει την αερόβια ικανότητα ενός ατόμου να εκτελεί με ασφάλεια διάφορες δραστηριότητες. Χρησιμοποιούμε ένα MET για να καθορίσουμε τον μεταβολικό ρυθμό ηρεμίας, δηλαδή την ποσότητα οξυγόνου που καταναλώνεται όταν ένα άτομο ξεκουράζεται ενώ κάθεται και δεν κάνει καμία άσκηση. Υπολογίζουμε ότι καταναλώνει περίπου 3,5 ml O₂ / kg / λεπτό (1,2 kcal/min για ένα άτομο 70 kg) ²⁶⁰.

Οι γενικές οδηγίες συνιστούν τη χρήση MET ως αναφοράς για επίπεδα απόλυτης έντασης, ως μεταβολικό ισοδύναμο ηρεμίας <3,0 METs, μέτριας έντασης μεταβολικό ισοδύναμο <3,0-5,9 METs και μεταβολικό ισοδύναμο έντονης δραστηριότητας ≥6,0 METs [259]. Ωστόσο, βλέπουμε ότι αυτές οι αντιστοιχίες δεν είναι η χρυσή τομή όλων των ομάδων. Η σύγχρονη έρευνα δείχνει ότι τα MET δεν ταιριάζουν με την εκτιμώμενη κατανάλωση οξυγόνου σε κατάσταση ηρεμίας και την κατανάλωση ενέργειας μεταξύ 30% και 35%. Τα επίπεδα MET σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο ή σε ασθενείς που λαμβάνουν β-αναστολείς είναι συνήθως σημαντικά χαμηλότερα από τα εκτιμώμενα ²⁶¹. Το ενεργειακό κόστος κάθε σωματικής δραστηριότητας διαφέρει από άτομο σε άτομο. Το βάρος, το ποσοστό σωματικού λίπους, η ηλικία, το επίπεδο φυσικής κατάστασης, η γενετική προδιάθεση, το φύλο, οι μηχανικές ιδιότητες και οι περιβαλλοντικές συνθήκες που δοκιμάζετε είναι όλοι παράγοντες που επηρεάζουν ²⁶².

Σε μια μελέτη με παχύσαρκα άτομα ($n = 64$, 78% των γυναικών), ο μέσος ρυθμός μεταβολικής ανάπαυσης ήταν $2,4 \pm 0,5$ mL/kg/min και τα περισσότερα άτομα κυμαίνονταν μεταξύ 2,0 και 2,6 mL/kg/min, που αντιστοιχεί στις φυσιολογικές τιμές του 57% και 74%. Αυτά τα δεδομένα τροποποιούν τα δεδομένα σχετικά με τις ενεργειακές δαπάνες και τον τρόπο εκτίμησης της μέτριας και έντονης άσκησης. Για παράδειγμα, οι ασθενείς με VO_2 ηρεμίας 2,4 mL/kg/min, μέγιστο 16,6 mL/kg/min και κατανάλωση 14,0 mL/kg/min μπορούν να ταξινομηθούν ως 5,8 METs ($14,0 / 2,4$) αντί του τυπικού εκτίμησης, που είναι 4 MET ($14 / 3,5$). Αυτό μπορεί να δημιουργήσει μια εσφαλμένη εντύπωση για την καρδιοαναπνευστική λειτουργία του ατόμου και απαιτεί προσεκτική διαχείριση του σχεδίου άσκησης, το οποίο περιλαμβάνει διάφορες εντάσεις άσκησης για πρόληψη και θεραπεία²⁶¹. Πραγματοποιήθηκε μια συνοπτική έρευνα για τον υπολογισμό του ενεργειακού κόστους των προτεινόμενων δραστηριοτήτων και καθημερινών δραστηριοτήτων. Χρειάζονται 2 έως 3 METs με περπάτημα με χαλαρό ρυθμό και εάν η ταχύτητα αυξηθεί στα 3,5 έως 4,5 μίλια την ώρα, υπολογίζεται ότι είναι 4 έως 5 MET. Οι ελαφρύτερες και πιο έντονες διαδρομές εκτιμάται ότι είναι 8 έως 10 MET αντίστοιχα. Οι ήμερες ή πιο έντονες οικογενειακές δραστηριότητες εκτιμάται ότι είναι 2,3 και 3,8 MET, αντίστοιχα²⁶².

Senior Fitness Test (SFT)

Πρόκειται για ένα τεστ έξι ανεξάρτητων δοκιμών, που περιλαμβάνουν: στάση καθιστή, όρθια στάση, καθιστή στάση και τον αριθμό των επαναλήψεων που θα ολοκληρωθούν σε 30'' (δύναμη κάτω άκρων), κάμψη δικεφάλου, 2,27 κιλά για γυναίκες και 3,63 κιλά για άνδρες (δύναμη άνω άκρων), 6 λεπτά συνεχόμενο περπάτημα (6MWT) (αερόβια ικανότητα), δίπλωση κορμού από την εδραία θέση (ευλγισία κάτω άκρων), λαβή πλάτης με το ένα χέρι (ευκαμψία άνω άκρου) και δοκιμή ανύψωσης καρέκλας 4 μέτρα περπάτημα και πλάτη (δυναμική ισορροπία)²⁶³. Το SFT απευθύνεται σε άτομα όλων των επιπέδων υγείας ηλικίας 60 ετών και άνω. Είναι ένα καθολικό εργαλείο για την αξιολόγηση όλων των παραγόντων φυσικής κατάστασης, υπολογίζοντας όλες τις κινήσεις που απαιτούνται καθημερινά, τη δύναμη και την ευκαμψία των άνω και κάτω άκρων και τους παράγοντες που

απαιτούνται για τη δυναμική ισορροπία. Καλύπτει ένα ευρύ φάσμα λειτουργικών δυνατοτήτων και είναι ελαφρώς ευπαθή σε πολύ υψηλά επίπεδα επιπτώσεων στην υγεία. Μπορεί να εκτελεστεί οπουδήποτε με ελάχιστο εξοπλισμό ²⁶⁴. Αυτό το τεστ έχει καλές ψυχομετρικές ιδιότητες και χρησιμοποιείται ευρέως για την αποφυγή πιθανών κινδύνων στη διαδικασία αξιολόγησης. Έχει βρεθεί ότι είναι αξιόπιστο, αποτελεσματικό και εφικτό σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες ²⁶⁵.

The short physical performance battery (SPPB).

Είναι ένα απλό τεστ απόδοσης που βασίζεται σε μικρές αποστάσεις με τα πόδια, επαναλαμβανόμενα καθίσματα και αναβατήρες καρέκλας και μια σειρά δοκιμών ισορροπίας. Είναι ένα αποτελεσματικό εργαλείο για την αξιολόγηση της λειτουργίας των κάτω άκρων και χρησιμοποιείται ευρέως στην κλινική και την έρευνα ²⁶⁶. Σε μια πρόσφατη μελέτη, βρέθηκε ότι είναι μια αποτελεσματική αξιολόγηση της δύναμης και της μορφολογίας των κάτω άκρων μεσήλικων και ηλικιωμένων με καρδιαγγειακά νοσήματα (νοσοκομειακά ή μη), ανεξάρτητα από το φύλο ²⁶⁷. Η δοκιμή πραγματοποιείται με την ακόλουθη σειρά. Αρχικά, πραγματοποιήθηκε το τεστ ισορροπίας. Τα άτομα τοποθέτησαν τα πόδια τους δίπλα-δίπλα για 10 δευτερόλεπτα, σχεδόν το ένα πίσω από το άλλο και το ένα εντελώς πίσω από το άλλο. Το τεστ βάρδισης περιλαμβάνει απόσταση 4 μέτρων που πρέπει να ολοκληρωθεί με σταθερή ταχύτητα. Στη δοκιμή μιας καρέκλας (0,4 μ. ύψος και 0,3 μ. πλάτος), το άτομο πρέπει να σηκωθεί, να βάλει τα χέρια του στο στήθος του και να καθίσει 5 φορές στη σειρά. Για αυτήν την ενέργεια θα χρονομετρηθεί. Το εύρος βαθμολογίας είναι από 1 έως 4 (μέγιστη απόδοση). Οι βαθμολογίες για κάθε κατηγορία περπάτημα και καρέκλες βασίζονται στα χρονομετρημένο τεταρτημόρια ενός μεγάλου πλήθους. Το σύνολο των τριών παραμέτρων είναι η τελική βαθμολογία και το πιθανό εύρος είναι από 0 έως 12 ²⁶⁸.

Χειροδυναμομέτρηση

Έχει βρεθεί ότι η μέτρηση της δύναμης των άκρων του χεριού θεωρείται προγνωστικός δείκτης αυξημένου κινδύνου επιπλοκών και θανάτου. Μπορεί να είναι πιο χρήσιμος δείκτης της ευπάθειας των ηλικιωμένων παρά η ηλικία. Σε σύγκριση με άλλες βιολογικές μετρήσεις, η μη επεμβατική είναι ο πιο οικονομικός και ταχύτερος τρόπος. Επιπλέον, έχει μικρό εύρος τιμών και υψηλή αξιοπιστία ²⁵⁹. Μια μεγάλης

κλίμακας προοπτική μελέτη (μελέτη PURE) σε αστικές και αγροτικές περιοχές 154.000 ανθρώπων από 17 χώρες υψηλού, μεσαίου και χαμηλού εισοδήματος βρήκε ότι η δύναμη της παλάμης είναι ένας υψηλός προγνωστικός παράγοντας για την καρδιαγγειακή θνησιμότητα και μέτριο προγνωστικό παράγοντα για πιθανές κρίσεις ΚΔΝ ²⁶⁹. Μια συστηματική ανασκόπηση έδειξε ότι το δυναμόμετρο χειρός Jamar χρησιμοποιήθηκε στα περισσότερα άρθρα. Η δίπλωση των αγκώνων κατά 90 μοίρες σε καθιστή θέση είναι η άσκηση αυτή. Όσο για το χέρι που χρησιμοποιήθηκε για το τεστ, αυτό είναι ένα δυνατό χέρι. Είναι απαραίτητη η άσκηση 3 φορές, λαμβάνοντας υπόψη την καλύτερη ή τη μέση τιμή τους ²⁷⁰.

Αξιολόγηση επιπέδων σωματικής δραστηριότητας με ερωτηματολόγια

Ταυτόχρονα, τα τεστ που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της λειτουργικής ικανότητας χρησιμοποιούν ερωτηματολόγια, τα οποία είναι οικονομικά εύχρηστα, αξιόπιστα και αποτελεσματικά και μπορούν να αποτυπώσουν τις υποκειμενικές αντιλήψεις των ασθενών για τα επίπεδα φυσικής τους δραστηριότητας. Μια πρόσφατη μελέτη ανέφερε 85 διαφορετικά ερωτηματολόγια ενηλίκων ²⁷¹. Το ερωτηματολόγιο είναι πιο προσιτό και επιτρέπει στους υποψηφίους να αξιολογήσουν την ένταση και το είδος της δραστηριότητας. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για έρευνα με μεγάλο αριθμό δοκιμαζόμενων ή για μεγάλες χρονικές περιόδους. Η υποκειμενική τους φύση βασίζεται στην καλή μνήμη του δείγματος όταν η ένταση και η διάρκεια υπολογίζονται σωστά για περισσότερα από 10 λεπτά με αυξανόμενα σφάλματα ²⁷². Ένα πολύ κοινό ερωτηματολόγιο είναι το Ερωτηματολόγιο Διεθνούς Αθλητικής Δραστηριότητας. Αναπτύχθηκε στα τέλη της δεκαετίας του 1990 από μια πολυεθνική ερευνητική ομάδα που υποστηρίζεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας για την αξιολόγηση της φυσικής δραστηριότητας ενηλίκων ηλικίας 18-65 ετών. Σχεδιάστηκαν τέσσερα ερωτηματολόγια 31 ερωτήσεων (μεγάλη φόρμα) και 4 ερωτηματολόγια 9 ερωτήσεων (σύντομη φόρμα), τα οποία μπορούν να συμπληρωθούν αυτοπροσώπως ή τηλεφωνικά και σχετίζονται με δραστηριότητες που έχουν πραγματοποιηθεί τις τελευταίες 7 ημέρες. Το ερωτηματολόγιο με λίγες ερωτήσεις (σε σύντομη μορφή του IPAQ) έχει μεταφραστεί και προσαρμοστεί στην ελληνική πραγματικότητα και είναι ένα χρήσιμο και αξιόπιστο εργαλείο αξιολόγησης ²⁷³. Μια έρευνα που διεξήχθη από 14 κέντρα σε 12 χώρες σχετικά με τη χρήση της μεγάλης μορφής IPAQ και της σύντομης μορφής IPAQ στον πληθυσμό κατέληξε στο

συμπέρασμα ότι η σύντομη έκδοση είναι πιο κατάλληλη για έρευνα σε εθνικό και τοπικό επίπεδο. Η μεγάλη μορφή μπορεί να χρησιμοποιηθεί για ερευνητικούς σκοπούς ή για έρευνα που απαιτεί μεγαλύτερη ακρίβεια σε όλες τις διαστάσεις της φυσικής δραστηριότητας.

Η σύντομη έκδοση παρέχει πληροφορίες σχετικά με το χρόνο περπατήματος, τη ζωηρή και μέτρια ένταση και την καθιστική ζωή. Η μακρά μορφή απαιτεί πληροφορίες σχετικά με δραστηριότητες στο σπίτι, στον κήπο, εν κινήσει, αναψυχή και καθιστική ζωή. Μεταξύ αυτών των δύο μορφών, η μακρά μορφή φαίνεται να οδηγεί σε υψηλότερο επίπεδο εκτίμησης για τη σωματική δραστηριότητα ²⁷⁴. Άλλα ερωτηματολόγια που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της σωματικής δραστηριότητας είναι το Ερωτηματολόγιο Φυσικής Δραστηριότητας Παρέμβασης Μετεμμηνοπαυσιακών Οιστρογόνων και Προγεστερόνης (PEPI-Q), το οποίο κυμαίνεται από 1 έως (πολύ φτωχό) έως το 12(πολύ υψηλό επίπεδο). Η συνολική βαθμολογία καλύπτει την κατηγορία σωματική δραστηριότητα, εργασία, οικογένεια και ελεύθερος χρόνος. Το ερωτηματολόγιο Duke Activity Status Index (DASI) χρησιμοποιείται για τη λειτουργική ικανότητα. Η βαθμολογία προέρχεται από τη θετική απάντηση σε κάθε ερώτηση και πολλαπλασιάζουμε κάθε τιμή με το βάρος της απάντησης. Τέλος γίνεται πρόσθεση όλων των γινομένων. Η υψηλότερη βαθμολογία είναι 58,2 ²⁷⁵. Τα περισσότερα ερωτηματολόγια καλύπτουν τους τομείς της εργασίας, της οικογένειας και του ελεύθερου χρόνου, καθώς και την καθιστική ζωή ως ξεχωριστό τομέα. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η άρνησή τους εξακολουθεί να είναι η υποκειμενική απάντηση των ερωτηθέντων και το πώς βιώνουν κάθε δραστηριότητα.

4.3 Σωματική Δραστηριότητα: η επίδραση σε άλλες μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της εμμηνόπαυσης εκτός της ΚΑΝ

Υπάρχει αβεβαιότητα σχετικά με τον ρόλο της σωματικής δραστηριότητας στη μείωση του κινδύνου εξάψεων, νυχτερινών εφιδρώσεων και γενικών αγγειοκινητικών συμπτωμάτων. Η πρώτη ανάλυση στη μελέτη SWAN διαπίστωσε ότι η άσκηση συσχετίστηκε αρνητικά με την παρουσία αγγειοκινητικών συμπτωμάτων. Αυτά τα δεδομένα βασίζονται σε δεδομένα από μια προκαταρκτική έρευνα προσυμπτωματικού ελέγχου σε 16.000 γυναίκες ηλικίας 40 έως 55 ετών τη στιγμή της

έρευνας ²⁷⁶. Όλες οι μελέτες έχουν δείξει ότι η σωματική άσκηση κάνει καλό στην υγεία και μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο μεταβολικού συνδρόμου, χρόνιας νεφρικής νόσου, οστεοπόρωσης, καρκίνου, κατάθλιψης και παχυσαρκίας. Ωστόσο, τα περισσότερα από αυτά δεν έδειξαν θετική επίδραση σε συγκεκριμένα συμπτώματα όπως η αγγειοκινητική και η σεξουαλική λειτουργία. Ωστόσο, έχει αναφερθεί ότι η άσκηση υψηλότερης έντασης σχετίζεται με συμπτώματα χαμηλότερης έντασης.

Περισσότερες από 30 μελέτες απέτυχαν να βρουν καμία στατιστική σημασία της άσκησης στα αγγειοκινητικά συμπτώματα ²⁷⁷. Μια παρόμοια μεγάλης κλίμακας μελέτη (trial MsFLASH) διαπίστωσε ότι δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στα συμπτώματα της αερόβιας άσκησης μεταξύ των γυναικών που δεν ασκούσαν ²⁷⁸. Ένας πιθανός βιολογικός μηχανισμός άσκησης για τη μείωση των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων είναι η διαχείριση βάρους. Οι γυναίκες με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά θα εμφανίσουν μεγαλύτερα συμπτώματα εμμηνόπαυσης. Η συγκέντρωση ενδορφινών στον υποθάλαμο μειώνει την παραγωγή οιστρογόνων και ενισχύει την έκκριση νορεπινεφρίνης και σεροτονίνης. Η αύξηση της β-ενδορφίνης μειώνει τη συχνότητα και το εύρος της LH και αυξάνει τα επίπεδα γοναδοτροπίνης. Μελέτες έχουν δείξει ότι το βασικό επίπεδο β-ενδορφίνης των ενεργών ατόμων είναι υψηλότερο από αυτό των ανενεργών ατόμων ²⁷⁹.

Τα οφέλη της άσκησης εστιάζονται στο ευρύτερο πλαίσιο βελτίωσης συμπτωμάτων όπως η αϋπνία, η ποιότητα του ύπνου και η κατάθλιψη. Ωστόσο, τα δεδομένα υποστηρίζουν την άποψη ότι οι μεσήλικες γυναίκες δεν μπορούν να βασίζονται στην άσκηση για την εξάλειψη των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων [278]. Εκτός από την άσκηση, η γιόγκα είναι επίσης χρήσιμη ως εναλλακτική μέθοδος αντιμετώπισης των συμπτωμάτων. Η εκτεταμένη μελέτη περιελάμβανε 13 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές με 1.306 γυναίκες με συμπτώματα εμμηνόπαυσης. Σε σύγκριση με γυναίκες που δεν έλαβαν μέτρα παρέμβασης, τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν σημαντικά αποτελέσματα. Σε σύγκριση με την ομάδα μετά την άσκηση, υπάρχουν διαφορές στα αγγειοκινητικά συμπτώματα. Εν ολίγοις, η γιόγκα είναι μια εναλλακτική μέθοδος άσκησης για τη θεραπεία των συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης, αλλά δεν μπορεί να θεωρηθεί ως ιδανική μέθοδος για την πλήρη αντιμετώπιση αυτών των συμπτωμάτων ²⁸⁰. Ωστόσο, δεδομένα από όλες τις μελέτες έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι οι γυναίκες που είναι σε καλύτερη φυσική κατάσταση και ασκούνται τακτικά έχουν συμπτώματα, αϋπνία ²⁸¹, εφίδρωση και εξάψεις ²⁸¹ από εκείνες με καθιστική ζωή ²⁸².

4.3.α Μελέτες σωματικής δραστηριότητας και μυϊκής ατροφίας-σαρκοπενίας κατά την περί και μετ. εμμηνόπαυση

Η απώλεια μυϊκής μάζας και λειτουργίας, ιδιαίτερα η απώλεια μυϊκής δύναμης και ταχύτητας, σχετίζεται με την ηλικία και προκαλείται από σαρκοπενία. Η απώλεια μυών που σχετίζεται με την ηλικία ξεκίνησε στα 25 χρόνια και έκτοτε αυξάνεται. Υπολογίζεται ότι μέχρι την ηλικία των 80 ετών θα χαθεί το 40% των εξωτερικών μεγάλων μυών. Η απώλεια μυών μπορεί επίσης να προκαλέσει ταλαιπωρία, η οποία είναι εμφανής σε βασικές δραστηριότητες όπως το ανέβασμα σκαλοπατιών και η άρση βαρών. Εκτός από τα λειτουργικά προβλήματα που προκαλεί η σαρκοπενία, υπάρχει επίσης μείωση του μεταβολισμού της γλυκόζης λόγω της μειωμένης μυϊκής μάζας με αποτέλεσμα τη μειωμένη παραγωγή ινσουλίνης. Η ατροφία μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια των μυϊκών ινών τύπου I (οξειδωτικές) και τύπου II (γλυκολυτικές), καθώς και σε μείωση της διατομής των μυϊκών ινών, η οποία έχει σημαντικό αντίκτυπο στον τύπο II. Η μείωση της μυϊκής μάζας δεν επηρεάζει το ποσοστό των τύπων ινών²⁸³.

Το μηχανικό φορτίο ενεργοποιεί την πρωτεϊνοσύνθεση μέσω του mTOR. Η άσκηση αυξάνει τη μυοϊνιδιακή πρωτεΐνη ενεργοποιώντας τα δορυφορικά κύτταρα. Μπορεί επίσης να μειώσει τη διείσδυση του λίπους στους μύες. Όσον αφορά τη μιτοχονδριακή λειτουργία, η ενεργοποίηση του υποδοχέα γ συν ενεργοποιητή 1- α και ο πολλαπλασιασμός της πρωτεΐνης που δεσμεύει τα μυϊκά λιπαρά οξέα αυξάνεται με την επακόλουθη ενεργοποίηση των μιτοχονδριακών γονιδίων για την επίτευξη βέλτιστης παραγωγής ενέργειας. Τέλος, σύμφωνα με αναφορές κλινικών ερευνών, η C-ir και η ιντερλευκίνη 6 στους ηλικιωμένους μειώνονται και έχει βρεθεί ότι είναι ένας κύριος φλεγμονώδης παράγοντας²⁸⁴. Η άσκηση είναι ένα αναβολικό διεγερτικό ορμονών όπως η ινσουλίνη, ο αυξητικός παράγοντας ινσουλίνης (IGF-1) και η τεστοστερόνη. Με την ηλικία, ο καθιστικός τρόπος ζωής, η αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη και τα μειωμένα επίπεδα IGF-1 και τεστοστερόνης σχετίζονται με αυτό.

Επομένως, η οδός mTOR και η μυϊκή πρωτεϊνική σύνθεση αναστέλλονται. Τα μειωμένα επίπεδα τεστοστερόνης και IGF-1 δεν διεγείρουν τους μυοβλάστες και τα

δορυφορικά κύτταρα και τον πολλαπλασιασμό τους ²⁸⁵. Κατά τη μετάβαση στην εμμηνόπαυση, η μυϊκή απώλεια επιταχύνεται. Τότε αυτό το ποσοστό απώλειας πέφτει. Αν και παρατηρείται αυξημένη πρωτεϊνοσύνθεση σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες σε σύγκριση με προεμμηνοπαυσιακές και άνδρες της ίδιας ηλικίας, αυτή η επιταχυνόμενη μείωση της μετεμμηνοπαυσιακής μετάβασης εμφανίζεται. Με την ηλικία, τα γονίδια του καταβολισμού όπως τα MuRF1 και FOXO3 mRNA θα υπερεκφράζονται κατά τη διάρκεια της διαδικασίας γήρανσης των γυναικείων μυών. Αυτό θα μπορούσε να εξηγήσει ότι αν και ο ρυθμός σύνθεσης πρωτεΐνης αυξήθηκε στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η μυϊκή μάζα μειώθηκε αντίθετα.

Αυτό μπορεί να εξηγήσει ότι αν και η αύξηση του ρυθμού πρωτεϊνικής σύνθεσης παρατηρείται σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η μυϊκή μάζα μειώνεται αντίστροφα. Η παρουσία οιστρογόνων δρα ως αντιοξειδωτικό και σταθεροποιητικό της μεμβράνης του σαρκιλήματος. Αυτό μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα των σκελετικών μυών να συστέλλονται αποτρέποντας τη μυϊκή βλάβη ²⁸⁶. Οι μεταγραφικοί παράγοντες της οικογένειας FOXO όπως το FOXO3a αναστέλλονται από τους υποδοχείς οιστρογόνων στο κυτταρόπλασμα και ενεργοποιούνται οι οδοί σηματοδότησης PI3K, RAC-α σερίνης και AKT. Ωστόσο, οι στόχοι FOXO περιλαμβάνουν γονίδια που κωδικοποιούν αντιοξειδωτικά ένζυμα, όπως η υπεροξειδική δισμουτάση που δεσμεύει το μαγγάνιο (MnSOD) και η καταλάση (CAT), επομένως η δραστηριότητα FOXO έχει ανεξάρτητη επίδραση στο οξειδωτικό στρες ²⁸⁷.

Λόγω της μειωμένης δραστηριότητας και της αποφυγής της αυξημένης άσκησης, οι ασθενείς με μυϊκή ατροφία παρουσιάζουν χαμηλά επίπεδα μυϊκής δύναμης και μείωση της ποιότητας ζωής ²⁸⁸. Η άσκηση είναι ένας σημαντικός παράγοντας για την πρόληψη και την αναστολή της απώλειας μυϊκής μάζας και δύναμης που σχετίζεται με την ηλικία. Η άσκηση βελτιώνει τη μυϊκή μάζα ενεργοποιώντας τον μηχανισμό διαφοροποίησης και τη λειτουργία των δορυφορικών κυττάρων. Ωστόσο, στη βιβλιογραφία, η άσκηση δεν έχει καμία σχέση με την αύξηση της δύναμης σε όλες τις μελέτες. Οι παράγοντες που επηρεάζουν αυτά τα αποτελέσματα είναι διάφορα προγράμματα φυσικής κατάστασης και ο αριθμός των ατόμων που εξετάζονται. Ανεξάρτητα από το σχήμα άσκησης και την αξία της μυϊκής δύναμης, τα προγράμματα αντίστασης θεωρούνται πολύ αποτελεσματικά στην αύξηση της μυϊκής δύναμης ²⁸⁴. Μια μελέτη συνέκρινε τα αποτελέσματα μιας ομάδας

ασκήσεων που συνδυάζουν αερόβια άσκηση, προπόνηση δύναμης, ευελιξία και άσκηση ισορροπίας σε ηλικιωμένους ηλικίας 70-89 ετών.

Τα άτομα χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, η μία ομάδα ακολούθησε το παραπάνω σχέδιο και η άλλη ομάδα δεν έκανε καμία μορφή άσκησης. Διαπιστώθηκε ότι τα άτομα στην ομάδα που δεν έκαναν καμία άσκηση παρουσίασαν μείωση της μυϊκής μάζας που σχετίζεται με την αύξηση του λίπους²⁸⁹. Μια άλλη μελέτη έδειξε ότι μια μικρή ποσότητα επαναλαμβανόμενης και ελαφριάς άσκησης μπορεί να αυξήσει σημαντικά την BMD του ισχίου σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με σαρκοπενία. Δεδομένου ότι είναι εύκολο να εκτελέσετε τις ασκήσεις, η δέσμευση στο σχέδιο είναι υψηλή. Η σημασία της άσκησης στη διατήρηση της BMD έχει άμεσο αντίκτυπο στη θεραπεία της σαρκοπενίας, ειδικά για μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με σαρκοπενία²⁹⁰. Στο ερευνητικό ερώτημα εάν η άσκηση αντοχής είναι η κατάλληλη στρατηγική για την πρόληψη της σαρκοπενίας, η μελέτη έδειξε ότι 48 υπέρβαρες γυναίκες ηλικίας 55-75 ετών υποβλήθηκαν σε θεραπεία με προγράμματα αντίστασης για 12 εβδομάδες χωρίς ορμονοθεραπεία και η φυσική τους κατάσταση βελτιώθηκε. Επιπλέον, η ομάδα προπόνησης με αντίσταση είχε καλύτερες επιδόσεις από τον συνδυασμό άσκησης και περιορισμού θερμίδων.

Εν ολίγοις, η προπόνηση με αντιστάσεις είναι απλούστερη και πιο ωφέλιμη για την πρόληψη της μακροχρόνιας μείωσης της υγείας των παχύσαρκων γυναικών. Ωστόσο, θα πρέπει να δοθεί μεγαλύτερη προσοχή στη διαχείριση του βάρους και στην άσκηση για αυτές τις γυναίκες²⁹¹.

4.3.β. Μελέτες σωματικής δραστηριότητας και οστεοπενίας-οστεοπόρωσης κατά την περί και μετεμμηνόπαυση

Η παθογένεση της οστεοπόρωσης είναι σύνθετη και πολυπαραγοντική. Η μειωμένη σωματική δραστηριότητα μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της οστικής μάζας και αύξηση των πτώσεων και των καταγμάτων. Είναι επιστημονικά αποδεδειγμένο ότι οι δραστηριότητες που φέρουν βάρος μπορούν να τονώσουν τα οστά²⁹². Το φύλο, το είδος της δραστηριότητας και η διάρκεια της άσκησης φαίνεται να επηρεάζουν τα οστά σε μια συγκεκριμένη περιοχή. Στις γυναίκες, το 80-90% της μέγιστης οστικής μάζας κορυφώνεται στην ηλικία των 16 ετών. Η μέγιστη οστική μάζα παρατηρήθηκε

στην ηλικία των 18 ετών και αυτή η αύξηση διατηρήθηκε μέχρι την ηλικία των 30 ετών. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, η σωματική δραστηριότητα είναι βασικός παράγοντας για την αύξηση της οστικής πυκνότητας και ποιότητας. Τα οστά των παιδιών που μεγαλώνουν είναι ευαίσθητα σε εξωτερικά ερεθίσματα όπως η άσκηση, τα οποία μπορούν να αναγκάσουν τα οστά να μεγαλώσουν και να διατηρήσουν το μέγεθος και την πυκνότητά τους για πολλά χρόνια ²⁹³. Σε ηλικιωμένους (≥ 60 ετών), δεν μπορεί να αποκτηθεί επιπλέον οστική μάζα μέσω της άσκησης. Ωστόσο, η απώλεια οστικής μάζας μπορεί να αποφευχθεί. Μετά την εμμηνόπαυση, η οστική μάζα και η δύναμη των γυναικών μειώνονται κατά $-0,5\%/έτος$ και $-2,5\%/έτος$ ²⁹⁴.

Κατά τη διάρκεια της σωματικής δραστηριότητας, ο οστικός ιστός αναδιαμορφώνεται και οι υποδοχείς που βρίσκονται σε κύτταρα όπως τα κανάλια ιόντων και οι ιντεγκρίνες αλλάζουν τη δομή του, ενεργοποιώντας διάφορες οδούς σηματοδότησης όπως ασβέστιο, MARK, Wnt και RhoA/ROCK. Για παράδειγμα, ο υποδοχέας της οικογένειας Frizzled, LRP_{5/6}, ενεργοποιεί το Wnt, το οποίο μπορεί να προκαλέσει την έκφραση οστεοβλαστικών παραγόντων και να αναστρέψει την απόπτωση ώριμων οστεοβλαστών (όπως το RUNX₂), προάγοντας έτσι τον πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση και την ορυκτοποίηση των προ οστεοβλαστών. Η σκληροστίνη είναι ένας μηχανισμός που ρυθμίζει τη δραστηριότητα του Wnt μέσω της άσκησης. Η σκληροστίνη που παράγεται από τα οστικά κύτταρα αναστέλλει το Wnt. Το φορτίο ενεργοποιεί μια μοριακή απόκριση που αναστέλλει την έκφραση σκληροστίνης και επιτρέπει την ενεργοποίηση του Wnt ²⁹⁵. Η σκληροστίνη είναι μια πρωτεΐνη που εκφράζεται από τα κύτταρα των οστών και παίζει σημαντικό ρόλο στον σχηματισμό των οστών. Υποστηρίζει την οστική μάζα που αποτρέπει την οδό Wnt/B-κατενίνης. Η άσκηση και το συνακόλουθο μηχανικό φορτίο θα μειώσουν την παραγωγή σκληροστίνης. Μετά την άσκηση, ο σχηματισμός οστών των οστεοβλαστών αυξάνεται και η οστική απώλεια των οστεοκλαστών μειώνεται ²⁹⁶.

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η αλλαγή των αποτελεσμάτων της υψηλής έντασης προπόνησης για το μυοσκελετικό σύστημα μπορεί να οδηγήσει σε γενετικές διαφορές. Μεταξύ αυτών των γενετικών αλλαγών, ο σχετιζόμενος με την πρωτεΐνη 5 υποδοχέας λιποπρωτεϊνών (LRP5) φαίνεται να επηρεάζει την επίδραση της ανδρικής άσκησης OMS στη σηματοδότηση Wnt *in vitro*.

Η οδός σηματοδότησης Wnt που περιλαμβάνει πρωτεΐνες LRP5 και Wnt ρυθμίζει τη δραστηριότητα των οστεοβλαστών και την οστική μάζα. Αυτή η οδός

προάγει τον πολλαπλασιασμό και την ανοργανοποίηση των οστεοβλαστών και αναστέλλει την παραγωγή οστεοκλαστών. Αυτό επιτυγχάνεται με την αύξηση της αναλογίας μεταξύ του ενεργοποιητή υποδοχέα οστεοπρωτεγερίνης και του υποδοχέα ενεργοποιητή συνδέτη NFκB1 (RANKL) ²⁹⁷. Η άσκηση είναι ο λόγος για τον περιορισμό της παραγωγής οστεοκλαστών και της αναδιαμόρφωσης των οστών, η οποία ρυθμίζεται από την οδό OPG/RANKL που προέρχεται από οστεοβλάστες, οστεοκύτταρα και μεσεγχυματικά κύτταρα ⁵¹. Μια μελέτη σε ποντίκια με οστεοπόρωση που προκαλείται από γλυκοκορτικοστεροειδή έδειξε ότι η δόνηση και η άσκηση στον διάδρομο μπορούν να αναστείλουν την οστική απώλεια που προκαλείται από την έκφραση RANKL. Και οι δύο μορφές άσκησης αυξάνουν την έκφραση OPG και μειώνουν την έκφραση RANKL.

Μετά από 12 εβδομάδες άσκησης, σε σύγκριση με οποιαδήποτε άλλη ομάδα, η ομάδα με περισσότερο συνδυασμό διαδρόμου και δονήσεων αύξησε το OPG και μειώνει περισσότερο το RANKL ²⁹⁸. Η επίδραση της βραχυπρόθεσμης ή μακροχρόνιας άσκησης στο μονοπάτι RANKL / RANK / OPG φαίνεται να εξαρτάται από την ένταση, τη διάρκεια και τον τύπο της άσκησης. Στις δοκιμές προπόνησης ποδηλασίας με ένταση 80% VO₂max και 40% VO₂max, σε ηλικιωμένες γυναίκες 65 ετών και άνω με οστεοπενία, το επίπεδο OPG στον ορό αυξήθηκε μόνο κατά τη διάρκεια έντονης άσκησης, ενώ το επίπεδο οστεοκαλσίνης αυξήθηκε, όταν η ένταση είναι χαμηλή ⁵¹. Στους νεαρούς άνδρες, η άμεση άσκηση υψηλής έντασης αυξάνει αμέσως τα επίπεδα OPG και RANKL. Η αύξηση των κυτοκινών IL-1a, IL-1B, IL-6 και TNF-a παρέμεινε αμετάβλητη μετά την άσκηση και επέστρεψε στα αρχικά επίπεδα μετά από 1 ώρα ²⁹⁹. Για ασκήσεις μεγαλύτερης διάρκειας, τα αποτελέσματα της έρευνας είναι ευθέως ανάλογα με τα προσωπικά αποτελέσματα.

Μια προοπτική μελέτη 112 μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών που είχαν κατάγματα και μετρήσεις οστών από -1 έως -3 και μέσες τιμές. Ηλικίες 45-65 ετών χωρίζονται σε 2 ομάδες. Ένα σετ ασκήσεων, 30' γρήγορο περπάτημα 3 φορές/εβδομάδα και 1 με 2 φορές αερόβια και ενδυνάμωση. Στην άλλη ομάδα, οι γυναίκες ζούσαν καθιστική ζωή. Τα άτομα έλαβαν επίσης συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D. Στην ομάδα άσκησης, η οστική μάζα αυξήθηκε και τα επίπεδα οστεοπρωτεγερίνης αυξήθηκαν σημαντικά, αλλά η σκληροσίνη όχι ³⁰⁰. Οι ηλικιωμένες γυναίκες δεν άλλαξαν RANKL και OPG μετά από 8 μήνες με αντιστάσεις ή αερόβιας άσκησης. Συνοπτικά, τα αποτελέσματα δείχνουν ότι 8 μήνες αντίστασης αλλά μη αερόβιας άσκησης μπορεί να οδηγήσει σε σταθερότητα των

οστών χωρίς σημαντικές αλλαγές στο OPG και στο RANKL. Ο συνδυασμός των δύο μορφών άσκησης ευνοεί την ισορροπία. Το αποτέλεσμα συνιστά υψηλότερο φορτίο άσκησης κατά την αερόβια άσκηση για αύξηση της οστικής μάζας³⁰¹.

4.3.γ Σωματική δραστηριότητα, οστική πυκνότητα και μυϊκή μάζα και δύναμη

Σύμφωνα με τη μηχανική θεωρία του Frost, η άσκηση υψηλής έντασης θα επιταχύνει τον μεταβολισμό των οστών. Η σταδιακή αύξηση της άσκησης με αντίσταση είναι ένας σημαντικός παράγοντας στην οστεογονική απόκριση και τη διατήρηση της BMD στους ηλικιωμένους³⁰². Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αρκετές μετα-αναλύσεις που εξετάζουν τα αποτελέσματα της αερόβιας άσκησης, της άσκησης με αντίκτυπο με βάρος, της άσκησης με αντίσταση ή ενός συνδυασμού αυτών των ασκήσεων, στην οστική πυκνότητα έχουν αποφέρει διαφορετικά αποτελέσματα. Γενικά, τα αποτελέσματα της μελέτης δείχνουν ότι μετά την άσκηση με αντίσταση, η οστική πυκνότητα του ΟΜΣΣ μπορεί να αυξηθεί κατά 1-2%. Αν και τα ευρήματα της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης είναι αντιφατικά³⁰³. Μια μετα-ανάλυση εξέτασε τα αποτελέσματα διαφορετικών μοντέλων άσκησης και καταπόνησης στο OMS και στο ισχίο (I) σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Το συνολικό συμπέρασμα δείχνει ότι η σταδιακή, υψηλής έντασης άσκηση αντίστασης διατηρεί ή αυξάνει τις τιμές των OMS και I. Ωστόσο, σε σύγκριση με ασκήσεις που χρησιμοποιούν μόνο αντίσταση, η άσκηση θα πρέπει να ακολουθεί ποικίλα προγράμματα, συνδυάζοντας αντίσταση με άρση βαρών ή ισχυρή πρόσκρουση. Αν και τα συνεχιζόμενα επιστημονικά στοιχεία υποστηρίζουν την άσκηση ως μια μη φαρμακολογική παρέμβαση για την οστεοπόρωση που σχετίζεται με την ηλικία, εξακολουθούν να υπάρχουν ορισμένα ερωτήματα που πρέπει να διερευνηθούν και να απαντηθούν. Μια μετα-ανάλυση μιας ομάδας κλινικών δοκιμών έδειξε ότι η άσκηση υψηλής έντασης μπορεί να μειώσει αποτελεσματικά την οστική απώλεια στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης μετά την εμμηνόπαυση³⁰².

Η άσκηση αντοχής ή το περπάτημα φαίνεται να έχουν μικρή επίδραση στην οστική πυκνότητα του μηριαίου οστού και της σπονδυλικής στήλης. Ωστόσο, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση ανέφερε ότι, σε σύγκριση με την άσκηση με αντίσταση, το τρέξιμο, το περπάτημα και το ανέβασμα σκαλοπατιών και άλλες ασκήσεις χαμηλής έντασης σε συνδυασμό με άσκηση χαμηλής έντασης είναι πιο αποτελεσματικά στη

διατήρηση της OMS και της οστικής πυκνότητας του ισχίου. Το χαρακτηριστικό είναι ότι οι απαιτητικές ασκήσεις κρούσης και άλματος είναι αναποτελεσματικές. Αυτό δείχνει ότι αυτή η συμβατική άσκηση χαμηλής πρόσκρουσης σε συνδυασμό με άλλες μορφές άσκησης είναι μια εφικτή μορφή δραστηριότητας για τη διατήρηση της οστικής μάζας σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Με βάση τα ευρήματα μιας πρόσφατης μελέτης που διεξήχθη σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, συμπεριλαμβανομένων των στατιστικών της δεδομένων, διάφορες μελέτες (τυχαίοποιημένοι έλεγχοι, χρόνος και προοπτική) κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η άσκηση έχει θετική επίδραση, αλλά είναι ειδική για τα οστά. Όπου υπάρχει βάρος και γεωμετρία, το αποτέλεσμα της άσκησης είναι πιο ήπιο στο μέρος όπου παραλαμβάνεται το φορτίο. Ο κύριος λόγος είναι ο φλοιός και μετά τα σπογγώδη οστά. Όταν τα θέματα έχουν επαρκή ένταση και συχνές επαναλήψεις, η ποιότητα και οι γεωμετρικές αλλαγές φαίνεται να εξαρτώνται πολύ ³⁰⁴. Σε μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή, σε υγιείς προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, έχουμε δεδομένα για την άσκηση και την επίδρασή της στην ισχύ της εγγύς κνήμης ή του μηριαίου οστού. Μετά από 12 μήνες προοδευτικής άσκησης με αντίκτυπο και πρόσθετη επιβάρυνση στο σπίτι, δεν παρατηρήθηκε αύξηση της αντοχής των οστών. Ωστόσο, σε σύγκριση με την υποομάδα με χαμηλότερη συμμόρφωση (<19 προπονητικές μονάδες), η υποομάδα με την υψηλότερη συμμόρφωση (>66 προπονητικές μονάδες εντός 12 μηνών) είχε καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά το μέγεθος των οστών, το πάχος του φλοιού και την εγγύς κνημιαία δύναμη. είναι 0,5% -2,5% υψηλότερο ³⁰⁵. Η μηχανική διέγερση επηρεάζει τη μάζα και τη δομή των οστών μέσω των δυναμικών τάσεων που εμπλέκονται στον οστικό ιστό. Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι το πλάτος και ο ρυθμός υψηλής έντασης είναι υπεύθυνα για την οστεογονική απόκριση ³⁰⁶.

4.4 Σωματική δραστηριότητα και Μεταβολικό σύνδρομο κατά την περί και μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο

Προτεραιότητα στη θεραπεία ασθενειών που σχετίζονται με ΣΔ είναι η απώλεια βάρους. Αυτό προέρχεται από το φαγητό, τον έλεγχο της πρόσληψης

θερμίδων και την εφαρμογή δραστηριοτήτων για την αύξηση της ενεργειακής δαπάνης. Μετά από εκτεταμένη έρευνα, στη βάση δεδομένων, μεταξύ γυναικών ηλικίας 40 έως 65 ετών, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η κυκλική προπόνηση μείωσε στατιστικά την τιμή της μέσης έως το ισχίο, αλλά ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) δεν είχε παρόμοια αποτελέσματα. 10 ασκήσεις κύκλων συμπεριλαμβανομένων μυϊκών και καρδιοαναπνευστικών ασκήσεων αντοχής, ευλυγισίας, συντονισμού και ασκήσεων κορμού. Η διάρκεια κάθε άσκησης είναι 60 λεπτά, 3 ημέρες την εβδομάδα. Η ένταση αγγίζει το 60-80% της μέγιστης καρδιακής συχνότητας. Στη δεύτερη έρευνα, στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα έδειξαν ότι ο μέσος όρος και ο ΔΜΣ, το συνολικό λίπος και η περίμετρος της μέσης είχαν μειωθεί. Η άσκηση που χρησιμοποιήθηκε ήταν το νορβηγικό περπάτημα, 3 φορές την εβδομάδα, 90 λεπτά κάθε φορά³⁰⁷. Σε σύγκριση με το απλό περπάτημα, το νορβηγικό περπάτημα μπορεί να κινητοποιήσει περισσότερους μύες και να αυξήσει την πρόσληψη θερμίδων στην ίδια ένταση. Το βάρος μοιράζεται και όλο το σώμα.³⁰⁸ Σύμφωνα με την American Diabetes Association, για να διατηρηθούν τα φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα κατά την ανάπαυση και την άσκηση, το συμπαθητικό νευρικό σύστημα και το ενδοκρινικό σύστημα πρέπει να συγχρονιστούν. Η μυϊκή σύσπαση αυξάνει την πρόσληψη γλυκόζης, αλλά μέσω της γλυκογονόλυσης και της γλυκονεογένεσης στο ήπαρ, καθώς και της κινητοποίησης των ελεύθερων λιπαρών οξέων για την αντικατάσταση του καυσίμου, διατηρείται το επίπεδο γλυκόζης στο αίμα. Η ένταση και η διάρκεια της σωματικής δραστηριότητας παίζει μεγάλο ρόλο, γιατί αυτοί οι δύο παράγοντες είναι που οδηγούν στην κινητοποίηση των ενεργειακών αποθεμάτων. Η άμεση πηγή της μυϊκής εργασίας είναι το γλυκογόνο και όταν αυτό εξαντληθεί, χρησιμοποιείται γλυκόζη του πλάσματος μαζί με λιπαρά οξέα από τον λιπώδη ιστό. Ειδικά όταν ο χρόνος άσκησης είναι μεγαλύτερος. Η αύξηση της ενεργειακής έντασης βασίζεται στους υδατάνθρακες ή το λίπος που εγχέεται στους μύς, αλλά καθώς ο χρόνος άσκησης αυξάνεται, αυτή είναι η κύρια πηγή ενέργειας³⁰⁹. Μια μελέτη που υποστηρίζει τη δήλωση του ποσοστού δύναμης έδειξε ότι σε γυναίκες πριν και μετά την εμμηνόπαυση, η στατική ποδηλασία με ισχυρή ταχύτητα για τρεις μήνες μπορεί να μειώσει σημαντικά το σωματικό βάρος, τον ΔΜΣ και την περίμετρο της μέσης. Οι δύο ομάδες χαρακτηρίζονται από βελτιώσεις σε όλες τις πτυχές (όπως η αερόβια ικανότητα, η αρτηριακή πίεση, τα λιπίδια του αίματος και οι μετρήσεις του σώματος) πριν και μετά τη δραστηριότητα³¹⁰. Λόγω του μικρού φορτίου στο σώμα στο νερό, η κολύμβηση είναι μια πιο δημοφιλής μορφή σωματικής δραστηριότητας από άλλες

μορφές άσκησης (περπάτημα, ποδήλατο). Πολλές μελέτες το έχουν προτείνει και ως μέσο βελτίωσης των μεταβολικών χαρακτηριστικών των γυναικών. Μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή περιελάμβανε 62 γυναίκες ασκούμενες (χωρίς άσκηση για τουλάχιστον δύο χρόνια) με διάγνωση ήπιας έως μέτριας υπέρτασης. Δημιουργήθηκαν 3 γκρουπ, ένα γκρουπ για προπόνηση υψηλής έντασης και χαμηλού όγκου (6-10 αποστάσεις και 2' αποθεραπείας 30'' μέγιστης έντασης λεπτά η γρήγορη κολύμβηση χωρίζεται σε απόσταση, επαναλαμβάνεται κάθε 6 εβδομάδες). Η δεύτερη άσκηση χαμηλής έντασης και μεγάλου όγκου (1 ώρα συνεχόμενης κολύμβησης) και η τρίτη είναι η ομάδα ελέγχου (αδρανής, χωρίς αλλαγές στον τρόπο ζωής). Η διάρκεια της προπόνησης είναι 15 εβδομάδες και η συχνότητα προπόνησης 3 φορές την εβδομάδα, τα κύρια αποτελέσματα είναι τα εξής. Μετά τη χορήγηση μιας συγκεκριμένης δόσης γλυκόζης, η βραχυπρόθεσμη άσκηση υψηλής έντασης μπορεί να βελτιώσει την αντίσταση στην ινσουλίνη, τη γλυκόζη και την ινσουλίνη. Από την άλλη πλευρά, δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στους ίδιους δείκτες με άλλα αθλητικά πρότυπα ³¹¹. Μια μελέτη που διεξήχθη σε ποντίκια Sprague-Dawley για πρώτη φορά έδειξε ότι η υψηλής έντασης διαλείπουσα άσκηση 280'' για 8 ημέρες προκαλεί μεγάλη ποσότητα έκφρασης GLUT-4 και μεταφορά γλυκόζης στους σκελετικούς μυς σε σύγκριση με χαμηλής έντασης, μακροχρόνια άσκηση. (6 ώρες) Είναι το μεγαλύτερο ερέθισμα έκφρασης GLUT-4 ³¹².

4.5 Σωματική δραστηριότητα, υγεία και ποιότητα ζωής την περί και μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο

4.5.α Μελέτες ευνοϊκής επίδρασης της σωματικής δραστηριότητας σε διάφορους τύπους καρκίνου.

Ορισμένοι οργανισμοί εκτιμούν ότι το ένα τρίτο των καρκίνων στις δυτικές κοινωνίες υψηλού εισοδήματος προκαλούνται από παράγοντες που σχετίζονται με τη διατροφή και την άσκηση. Η ανάπτυξη του καρκίνου παρουσιάζει μια περίοδο επώασης κατά την οποία δεν επιτρέπει στους παραπάνω παράγοντες να συσχετιστούν με κάποια μορφή καρκίνου ¹¹¹. Ο επιπολασμός της καθιστικής ζωής στον παγκόσμιο πληθυσμό εκτιμάται ότι είναι κοντά στο 39%, και το ποσοστό του καρκίνου του

μαστού είναι 10%. Οι οδηγίες του ΠΟΥ συνιστούν στους ενήλικες να κάνουν τουλάχιστον 150 λεπτά μέτριας έως 75 λεπτά έντονης άσκησης κάθε εβδομάδα ²⁴³. Μελέτες παρατήρησης έχουν δείξει ότι μετά τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού, του μαστού ή του εντέρου, οι δραστήριοι αθλητές έχουν στατιστικά υψηλότερες πιθανότητες επιβίωσης, σε σύγκριση με εκείνους που κάνουν καθιστική ζωή, ενώ η πιθανότητα επιβίωσης είχε σχεδόν διπλασιαστεί. Η χημειοθεραπεία αυξάνει τον κίνδυνο φλεγμονής, απώλειας μυϊκής μάζας και μειωμένης υγείας λόγω αδράνειας. Η κόπωση δεν εμφανίζεται μόνο σε ασθενείς με ενεργό ή αναπτυσσόμενο καρκίνο, αλλά και σε ασθενείς που λαμβάνουν ριζική θεραπεία. Αυτή η κατάσταση μπορεί να επηρεάσει την ποιότητα ζωής των ασθενών και η άσκηση θεωρείται ένας μη επεμβατικός τρόπος που επιτρέπει στους ασθενείς να επιστρέψουν στην κανονική ζωή και να βελτιώσουν τον τρόπο ζωής τους ³¹³.

Μοριακά μονοπάτια της σωματικής δραστηριότητας και καρκίνος

Οι ενδοκυτταρικές οδοί σηματοδότησης επηρεάζονται από εξωτερικούς παράγοντες. Η άσκηση είναι ένα εξωτερικό ερέθισμα που επηρεάζει τη φυσιολογία (αυξημένη ροή αίματος, διάτμηση αγγειακής στιβάδας, ρύθμιση pH, θερμογένεση, ενεργοποίηση συμπαθητικού) και την ενδοκρινολογία (μυοκίνες, ορμόνη του στρες). Αυτοί οι παράγοντες ρυθμίζουν την ανάπτυξη του όγκου, την κινητική των μεταστάσεων, τον μεταβολισμό του όγκου και τα ανοσογενετικά χαρακτηριστικά του όγκου ³¹⁴. Η άσκηση ρυθμίζει τον όγκο, ο ρυθμός ανάπτυξής του μπορεί να μειωθεί κατά 67%. Μελέτες έχουν δείξει ότι η άσκηση από μόνη της δεν μπορεί να εξαλείψει τους όγκους. Μελέτες *in vitro* με χρήση ορού άσκησης για την καλλιέργεια καρκινικών κυττάρων από διαφορετικά συστήματα (καρκίνος του μαστού, καρκίνος του προστάτη και καρκίνος του πνεύμονα) εξέτασαν την ανασταλτική επίδραση της άσκησης στους όγκους.

Οι εκτιμήσεις του πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων έδειξαν μείωση 10-15% σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, αλλά σε σύγκριση με τα αρχικά ευρήματα, δεν παρατηρήθηκε σαφής εκκρίωση των κυττάρων ³¹⁵. Κατά τη διάρκεια της άσκησης, ο μεταβολισμός των κυττάρων ρυθμίζεται σε μεγάλο βαθμό. Ορμόνες όπως η επινεφρίνη, η νορεπινεφρίνη, η γλυκαγόνη και η ινσουλίνη ρυθμίζουν το

μεταβολισμό του σώματος μέσω αλλαγών στη γλυκόζη, τα λιπίδια και τα αμινοξέα στους μύες, το συκώτι και άλλους ιστούς. Η συστηματική αύξηση της ενέργειας κατά τη διάρκεια της άσκησης μπορεί να οδηγήσει σε ανεπαρκή κυτταρική ενέργεια, η οποία απενεργοποιεί την οξειδωτική φωσφορυλίωση και τις οδούς διατήρησης της ενέργειας (όπως η σηματοδότηση AMPK). Το AMPK είναι ένας σημαντικός αισθητήρας κυτταρικής ενέργειας που ενεργοποιεί μονοπάτια παραγωγής ενέργειας και αναστέλλει τη βιοσύνθεση και τις αναβολικές οδούς. Αυτό οδηγεί σε άμεση ρύθμιση της ανάπτυξης των καρκινικών κυττάρων ³¹⁶. Κατά τη μετάβαση από την ηρεμία στην άσκηση, η ζήτηση ATP αυξήθηκε 200 φορές. Οι υψηλές ενεργειακές απαιτήσεις που απαιτούνται για την υδρόλυση του ATP για τη διατήρηση της ομοιόστασης ενεργοποιούν ετεροτριμερή σύμπλοκα όπως η AMPK. Το σύμπλεγμα ανιχνεύει αλλαγές στη γλυκόζη, το γλυκογόνο, την AMP και την ADP. Η άσκηση θα αυξήσει τη συγκέντρωση του AMP και του ADP στους σκελετικούς μύες και τον καρδιακό μυ, ενώ θα εξαντλήσει το γλυκογόνο που είναι αποθηκευμένο στους σκελετικούς μύες. Η AMPK είναι ο κύριος μεσολαβητής της προσαρμογής των σκελετικών μυών στην άσκηση αντοχής. Πρόσφατες μελέτες έχουν συνδέσει το AMPK με τους διαμορφωτές YAP συνδέοντας τις κινήσεις άσκησης με τη σηματοδότηση Hippo ³¹⁷. Το δίκτυο σήματος μεταγωγέα Hippo σχετίζεται με το μόριο του σήματος κίνησης. Ρυθμίζει επίσης τη λειτουργία και την προσαρμοστικότητα των γονιδίων που σχετίζονται με την άσκηση. Ωστόσο, λίγες μελέτες αναφέρουν τον ρόλο του Hippo στην αθλητική έρευνα ³¹⁸. Σε μια μελέτη, δύο κατεχολαμίνες, η επινεφρίνη και η νορεπινεφρίνη, ρυθμίζουν άμεσα την οδό Hippo. Μειώνουν τη βιοδιαθεσιμότητα των καρκινικών κυττάρων και μειώνουν τον όγκο του σώματος. Με μια σειρά καρκινικών κυττάρων που διεγείρονται από την άσκηση και τις κατεχολαμίνες, οι λιγότερο επιθετικές κυτταρικές σειρές είναι πιο ευαίσθητες στην ενεργοποίηση της οδού Hippo μέσω της άσκησης ³¹⁹.

Σωματική δραστηριότητα και διάφοροι τύποι καρκίνου.

Μια μεγάλη μελέτη συνέλεξε και μελέτησε δεδομένα από 22 διαφορετικές τοποθεσίες καρκίνου, 725074 περιπτώσεις καρκίνου και 42428 θανάτους. Στην κύρια ανάλυση της μελέτης κοόρτης, η σωματική δραστηριότητα συσχετίστηκε αρνητικά με

επτά σημεία καρκίνου (καρκίνος εντέρου, καρκίνος μαστού, καρκίνος ενδομητρίου, καρκίνος πνεύμονα, καρκίνος οισοφάγου, καρκίνος παγκρέατος και μηνιγγιώματα) και ήταν στατιστικά σημαντική ($P < 0,05$). Ωστόσο, μια ισχυρή συσχέτιση βρέθηκε μόνο στα έντερα και τους μαστούς³¹⁹. Η σωματική δραστηριότητα είναι ένας παράγοντας του τρόπου ζωής και βασικός ρυθμιστής των ορμονών και των μεταβολικών οδών. Φαίνεται να μειώνει τον κίνδυνο καρκίνου του ενδομητρίου επειδή σχετίζεται με τη διαχείριση του βάρους.

Μια συγκεντρωτική ανάλυση εννέα μελετών κοόρτης στην Ευρώπη και τις Ηνωμένες Πολιτείες, στις οποίες συμμετείχαν 1,44 εκατομμύρια συμμετέχοντες, διαπίστωσε ότι ο κίνδυνος καρκίνου του ενδομητρίου που σχετίζεται με ψυχαγωγικές και αθλητικές δραστηριότητες μειώθηκε κατά 21%³²⁰. Σε 13 από τους 26 τύπους, ένα υψηλότερο επίπεδο σωματικής δραστηριότητας σχετίζεται με χαμηλότερο επίπεδο σωματικής δραστηριότητας από ένα χαμηλότερο επίπεδο σωματικής δραστηριότητας. Παρόμοια με τον καρκίνο του ενδομητρίου, βρέθηκε ότι μειώνονται κατά 20% σε 7 καρκίνους. Στον ελεύθερο χρόνο, τα υψηλά επίπεδα σωματικής δραστηριότητας συνδέονται με 7% μείωση του κινδύνου καρκίνου. Τα αποτελέσματα μιας μεγάλης μελέτης που περιελάμβανε τα αποτελέσματα 305 μελετών διαπίστωσαν ότι υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ διαφορετικών μορφών άσκησης και διαφορετικών τύπων καρκίνου. Υπάρχουν σημαντικές διαφορές στη συχνότητα, τη διάρκεια και την ένταση των κοινών μορφών άσκησης. Η άσκηση περιλαμβάνει αερόβια άσκηση και αντίσταση από διάφορα πρωτόκολλα. Καθώς και συνδυασμοί, γιόγκα, Tai Chi, χορός, προοδευτικές ασκήσεις αντίστασης και στοχευμένες θεραπευτικές ασκήσεις. Αυτά τα σχέδια εκτελούνται σε διαφορετικές τοποθεσίες, συμπεριλαμβανομένων σπιτιών, νοσοκομείων και μονάδων φροντίδας εξωτερικών ασθενών. Υπάρχει παρακολούθηση πολλαπλών σταδίων, καθώς η τάση βελτίωσης της εικόνας αυξάνεται κατά την άσκηση υπό επίβλεψη. Πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία του καρκίνου, τα αποτελέσματα της άσκησης φαίνεται να βελτιώνουν ένα ευρύ φάσμα λειτουργικών, ψυχολογικών και φυσιολογικών δεικτών ενός ατόμου. Η χρυσή τομή δεν βρίσκεται στη βιβλιογραφία κατάλληλο χρόνο άσκησης, ποια ένταση, ποια διάρκεια και ποια συχνότητα. Το κύριο επίκεντρο της προσοχής είναι το στάδιο του καρκίνου και οι παρενέργειες της θεραπείας, ανάλογα με την υγεία του ατόμου³²¹.

Παρεμβάσεις της σωματικής δραστηριότητας στον καρκίνο του μαστού

Το υπερβολικό βάρος, η παχυσαρκία και ο καθιστικός τρόπος ζωής αυξάνουν τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ο οποίος πιθανώς οφείλεται στον αυξημένο λιπώδη ιστό που οδηγεί σε αυξημένες σεξουαλικές ορμόνες [291]. Σε μελέτες παρατήρησης, τα χαμηλά επίπεδα σωματικού λίπους και τα υψηλά επίπεδα σωματικής δραστηριότητας σχετίζονται με χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων και ανδρογόνων μετά την εμμηνόπαυση και υψηλά επίπεδα SHBG, μειώνοντας έτσι τη βιοδιαθεσιμότητά τους ³²².

Από τη δεκαετία του 1980, η σωματική δραστηριότητα έχει αποδειχθεί επιστημονικά ότι προλαμβάνει τον καρκίνο του μαστού. Μια μετα-ανάλυση 31 προοπτικών μελετών 63.786 περιπτώσεων καρκίνου διαπίστωσε ότι οι επαγγελματικές και οι μη επαγγελματικές δραστηριότητες συσχετίστηκαν με μείωση του κινδύνου καρκίνου του μαστού.

Υπάρχει γραμμική συσχέτιση μεταξύ της άσκησης και του καρκίνου. Για κάθε 25 MET/ώρα αύξηση σε μη επαγγελματικές δραστηριότητες κάθε εβδομάδα, ο κίνδυνος μειώνεται κατά 2%, για κάθε 10 MET/ώρα αύξηση στις δραστηριότητες αναψυχής, ο κίνδυνος μειώνεται κατά 3 %, και κάθε 2 ώρες μειώνεται κατά 5% κάθε εβδομάδα με μέτριες ή έντονες δραστηριότητες ³²³. Ανάλογα με τον τύπο, τη συχνότητα και τη δραστηριότητα, ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού φαίνεται να μειώνεται. Η μεγαλύτερη μείωση παρατηρήθηκε στη μελέτη των ψυχαγωγικών και οικογενειακών δραστηριοτήτων (21% κατά μέσο όρο), ακολουθούμενη από το περπάτημα και το ποδήλατο (18%) και την εργασία 13%. Η μέτρια άσκηση μειώνει τον κίνδυνο κατά 15%, και η έντονη άσκηση τον μειώνει κατά 18%. Όταν κάνετε 2-3 ώρες δραστηριότητας την εβδομάδα, η αύξηση της διάρκειας της δραστηριότητας μπορεί να βοηθήσει στη μείωση του κινδύνου κατά 9%, και όταν πραγματοποιεί κάποιος άσκηση 6 ώρες ή περισσότερες την εβδομάδα, ο κίνδυνος μειώνεται κατά 30%. Άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι το ποσοστό μείωσης της άσκησης μετά τα 50 είναι ακόμη υψηλότερο, στο 17% και 8% στην έναρξη της εφηβείας ³²⁴.

4.5.β Μελέτες σωματικής δραστηριότητας και βελτίωσης ποιότητας ζωής της εμμηνόπαυσιακής γυναίκας

Οι συστάσεις της American Heart Association (AHA) και της American Society of Sports Medicine (ACSM) για τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες χωρίζονται σε τέσσερις κατευθύνσεις. Αερόβια άσκηση, μυϊκή ενδυνάμωση, ευλυγισία και ισορροπία. Οι αερόβιες ασκήσεις περιλαμβάνουν περπάτημα, κολύμπι, τένις, χορό και ποδηλασία, οι οποίες χρησιμοποιούν το μεγάλο μυϊκό σύστημα και πρέπει να διαρκούν τουλάχιστον 10 λεπτά. Ο ίδιος οργανισμός συνιστά 30 λεπτά μέτριας έντασης αερόβια άσκηση τουλάχιστον 5 ημέρες την εβδομάδα ή τουλάχιστον 20 λεπτά έντονης άσκησης 3 ημέρες την εβδομάδα. Η μυϊκή ενδυνάμωση πρέπει να πραγματοποιείται για τουλάχιστον δύο ημέρες, όχι συνεχώς, και η ένταση κάθε άσκησης είναι 60-75% της μέγιστης προσπάθειας, επαναλαμβανόμενη 0-15 φορές.

Οι συμμετέχοντες θα πρέπει να ασκούν μεγάλες μυϊκές ομάδες, κοιλιακούς μύες, ώμους, πόδια, χέρια και γλουτούς. Η ευελιξία βελτιώνει την καθημερινή άσκηση και τη σταθερότητα της ισορροπίας και μειώνει τις πτώσεις. Σε αυτό το στάδιο, η πιο μελετημένη μορφή άσκησης για τη βελτίωση της φυσικής κατάστασης είναι κυρίως η γυναικεία αερόβια άσκηση. Ωστόσο, η διαλειμματική άσκηση υψηλής έντασης, το Pilates, το Tai Chi και η γιόγκα έχουν μελετηθεί σε γυναίκες αυτής της ηλικίας ³²⁵. Η άσκηση θεωρείται η πιο εύκολη, αποτελεσματική και ασφαλέστερη μέθοδος παρέμβασης για τη βελτίωση και τη διατήρηση της δημόσιας υγείας και τη θεραπεία πολλών χρόνιων ασθενειών που προκαλούνται από τον τρόπο ζωής. Η συνεχής, μέτρια ή έντονη δραστηριότητα θα οδηγήσει σε διάφορες μεταβολικές, ενδοκρινικές, καρδιακές και αγγειακές προσαρμογές που είναι ευεργετικές για την καρδιά, τους πνεύμονες και τις μεταβολικές λειτουργίες. Η προπόνηση με αντιστάσεις μπορεί να αυξήσει τη μάζα των σκελετικών μυών, τη δύναμη, τη δύναμη και την ενεργοποίηση της οστικής πυκνότητας ³²⁶. Αν και η άσκηση έχει ένα ευρύ φάσμα πλεονεκτημάτων για τα σωματικά και ψυχολογικά συμπτώματα, δεν έχει βρεθεί σημαντική βελτίωση στα αγγειοκινητικά και σεξουαλικά συμπτώματα ²⁸². Το μόνο που μένει είναι να δημιουργηθεί η καλύτερη σχέση μεταξύ του προγραμματισμού των βασικών παραμέτρων της άσκησης (όπως η μέθοδος, η ένταση, η συχνότητα και η διάρκεια) και οι χρήσιμες προσαρμογές ³²⁷. Μεσήλικες γυναίκες που ακολουθούν τις οδηγίες σωματικής δραστηριότητας στον ελεύθερο χρόνο τους αναφέρουν βελτιώσεις στην εμμηνόπαυση και τη γενική ποιότητα ζωής

1. Blumel, J.E., et al., Menopause or climacteric, just a semantic discussion or has it clinical implications? *Climacteric*, 2014. 17(3): p. 235-41.
2. Mishra, G.D., R. Cooper, and D. Kuh, A life course approach to reproductive health: theory and methods. *Maturitas*, 2010. 65(2): p. 92-7.
3. Soules, M.R., et al., Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Fertil Steril*, 2001. 76(5): p. 874-8.
4. Harlow, S.D., et al., Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012. 97(4): p. 1159-68.
5. Loutfy, I., et al., Women's perception and experience of menopause: a community-based study in Alexandria, Egypt. *East Mediterr Health J*, 2006. 12 Suppl 2: p. S93-106.
6. Davis, S.R., et al., Menopause. *Nat Rev Dis Primers*, 2015. 1: p. 15004.
7. Millonig, V.L., Menopause. Health promotion opportunities for the occupational health nurse. *AAOHN J*, 1996. 44(12): p. 585-95; quiz 596-8.
8. Κρεατσάς, Γ., ed. Σύγχρονη γυναικολογία και μαιευτική. Vol. 17. 2009, Πασχαλίδης: Αθήνα. 436-448.
9. Stepaniak, U., et al., Age at natural menopause in three central and eastern European urban populations: the HAPIEE study. *Maturitas*, 2013. 75(1): p. 87-93.
10. Gold, E.B., The timing of the age at which natural menopause occurs. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2011. 38(3): p. 425-40.
11. Schoenaker, D.A., et al., Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents. *Int J Epidemiol*, 2014. 43(5): p. 1542-62.
12. Whitcomb, B.W., et al., Cigarette Smoking and Risk of Early Natural Menopause. *Am J Epidemiol*, 2018. 187(4): p. 696-704.
13. Julian, C.G. and L.G. Moore, Human Genetic Adaptation to High Altitude: Evidence from the Andes. *Genes (Basel)*, 2019. 10(2).
14. Kapoor, A.K. and S. Kapoor, The effects of high altitude on age at menarche and menopause. *Int J Biometeorol*, 1986. 30(1): p. 21-6.

15. Castelo-Branco, C., et al., Age at menopause in Latin America. *Menopause*, 2006. 13(4): p. 706-12.
16. Taneri, P.E., et al., Association of alcohol consumption with the onset of natural menopause: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 2016. 22(4): p. 516-28.
17. Lu, Y., et al., TNFRSF11A and TNFSF11 are associated with age at menarche and natural menopause in white women. *Menopause*, 2010. 17(5): p. 1048-54.
18. Daan, N.M. and B.C. Fauser, Menopause prediction and potential implications. *Maturitas*, 2015. 82(3): p. 257-65.
19. Gold, E.B., et al., Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: study of women's health across the nation. *Am J Public Health*, 2006. 96(7): p. 1226-35.
20. Giannouli, P., et al., Determinants of quality of life in Greek middle-age women: a population survey. *Maturitas*, 2012. 71(2): p. 154-61.
21. Koukouliata, A., et al., Correlation of age at natural menopause with occupational status and other epidemiologic factors in women from Prefecture of Kavala, Greece. *Hippokratia*, 2017. 21(1): p. 32-37.
22. Adamopoulos, D.A., et al., Age at menopause and prevalence of its different types in contemporary Greek women. *Menopause*, 2002. 9(6): p. 443-8.
23. Gold, E.B., et al., Factors related to age at natural menopause: longitudinal analyses from SWAN. *Am J Epidemiol*, 2013. 178(1): p. 70-83.
24. Burger, H.G., The endocrinology of the menopause. *Maturitas*, 1996. 23(2): p. 129-36.
25. Ottinger, M.A., Mechanisms of reproductive aging: conserved mechanisms and environmental factors. *Ann N Y Acad Sci*, 2010. 1204: p. 73-81.
26. Downs, J.L. and P.M. Wise, The role of the brain in female reproductive aging. *Mol Cell Endocrinol*, 2009. 299(1): p. 32-8.
27. Ganong's review of medical physiology. 2010, McGraw-Hill Medical: New York.
28. Lamberts, S.W., A.W. van den Beld, and A.J. van der Lely, The endocrinology of aging. *Science*, 1997. 278(5337): p. 419-24.
29. Santoro, N., C.N. Epperson, and S.B. Mathews, Menopausal Symptoms and Their Management. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2015. 44(3): p. 497-515.

30. Nelson, H.D., et al., Management of menopause-related symptoms. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*, 2005(120): p. 1-6.
31. Shanafelt, T.D., et al., Pathophysiology and treatment of hot flashes. *Mayo Clin Proc*, 2002. 77(11): p. 1207-18.
32. Archer, D.F., et al., Menopausal hot flushes and night sweats: where are we now? *Climacteric*, 2011. 14(5): p. 515-28.
33. Gibson-Helm, M., H. Teede, and A. Vincent, Symptoms, health behavior and understanding of menopause therapy in women with premature menopause. *Climacteric*, 2014. 17(6): p. 666-73.
34. Morrow, P.K., D.N. Mattair, and G.N. Hortobagyi, Hot flashes: a review of pathophysiology and treatment modalities. *Oncologist*, 2011. 16(11): p. 1658-64.
35. Freedman, R.R., Menopausal hot flashes: mechanisms, endocrinology, treatment. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2014. 142: p. 115-20.
36. Baker, F.C., et al., Sleep and Sleep Disorders in the Menopausal Transition. *Sleep Med Clin*, 2018. 13(3): p. 443-456.
37. Pengo, M.F., C.H. Won, and G. Bourjeily, Sleep in Women Across the Life Span. *Chest*, 2018. 154(1): p. 196-206.
38. Campos Costa, I., H. Nogueira Carvalho, and L. Fernandes, Aging, circadian rhythms and depressive disorders: a review. *Am J Neurodegener Dis*, 2013. 2(4): p. 228-46.
39. Turek, F.W. and M.U. Gillette, Melatonin, sleep, and circadian rhythms: rationale for development of specific melatonin agonists. *Sleep Med*, 2004. 5(6): p. 523-32.
40. Kloss, J.D., et al., Sleep, sleep disturbance, and fertility in women. *Sleep Med Rev*, 2015. 22: p. 78-87.
41. Dunneram, Y., D.C. Greenwood, and J.E. Cade, Diet, menopause and the risk of ovarian, endometrial and breast cancer. *Proc Nutr Soc*, 2019. 78(3): p. 438-448.
42. Neves, E.C.M., et al., EMAS position statement: The ten point guide to the integral management of menopausal health. *Maturitas*, 2015. 81(1): p. 88-92.
43. Rueda, C., et al., The efficacy and safety of estriol to treat vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: a systematic literature review. *Climacteric*, 2017. 20(4): p. 321-330.

44. Gandhi, J., et al., Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management. *Am J Obstet Gynecol*, 2016. 215(6): p. 704-711.
45. Witkowski, S. and C. Serviente, Endothelial dysfunction and menopause: is exercise an effective countermeasure? *Climacteric*, 2018. 21(3): p. 267-275.
46. Rosano, G.M., et al., Menopause and cardiovascular disease: the evidence. *Climacteric*, 2007. 10 Suppl 1: p. 19-24.
47. Newson, L., Menopause and cardiovascular disease. *Post Reprod Health*, 2018. 24(1): p. 44-49.
48. Naftolin, F., et al., Cardiovascular health and the menopausal woman: the role of estrogen and when to begin and end hormone treatment. *F1000Res*, 2019. 8.
49. Hernlund, E., et al., Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*, 2013. 8: p. 136.
50. Vannucci, L., et al., Calcium Intake in Bone Health: A Focus on Calcium-Rich Mineral Waters. *Nutrients*, 2018. 10(12).
51. Tobeiha, M., et al., RANKL/RANK/OPG Pathway: A Mechanism Involved in Exercise-Induced Bone Remodeling. *Biomed Res Int*, 2020. 2020: p. 6910312.
52. Lane, N.E., Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol*, 2006. 194(2 Suppl): p. S3-11.
53. Kanis, J.A., et al., European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*, 2019. 30(1): p. 3-44.
54. Kanis, J.A., Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int*, 1994. 4(6): p. 368-81.
55. Lewiecki, E.M., et al., Official positions of the international society for clinical densitometry. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. 89(8): p. 3651-5.
56. Pisani, P., et al., Major osteoporotic fragility fractures: Risk factor updates and societal impact. *World J Orthop*, 2016. 7(3): p. 171-81.
57. Johansson, H., et al., FRAX- vs. T-score-based intervention thresholds for osteoporosis. *Osteoporos Int*, 2017. 28(11): p. 3099-3105.

58. Kanis, J.A., et al., A systematic review of intervention thresholds based on FRAX : A report prepared for the National Osteoporosis Guideline Group and the International Osteoporosis Foundation. *Arch Osteoporos*, 2016. 11(1): p. 25.
59. Florencio-Silva, R., et al., Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells. *Biomed Res Int*, 2015. 2015: p. 421746.
60. Lemma, S., et al., Energy metabolism in osteoclast formation and activity. *Int J Biochem Cell Biol*, 2016. 79: p. 168-180.
61. Mundy, G.R., Osteoporosis and inflammation. *Nutr Rev*, 2007. 65(12 Pt 2): p. S147-51.
62. Eghbali-Fatourehchi, G., et al., Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. *J Clin Invest*, 2003. 111(8): p. 1221-30.
63. Clarke, B., Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008. 3 Suppl 3: p. S131-9.
64. Roodman, G.D., Cell biology of the osteoclast. *Exp Hematol*, 1999. 27(8): p. 1229-41.
65. Roeder, E., B.G. Matthews, and I. Kalajzic, Visual reporters for study of the osteoblast lineage. *Bone*, 2016. 92: p. 189-195.
66. Fakhry, M., et al., Molecular mechanisms of mesenchymal stem cell differentiation towards osteoblasts. *World J Stem Cells*, 2013. 5(4): p. 136-48.
67. Lee, W.C., et al., Energy Metabolism of the Osteoblast: Implications for Osteoporosis. *Endocr Rev*, 2017. 38(3): p. 255-266.
68. Karner, C.M. and F. Long, Wnt signaling and cellular metabolism in osteoblasts. *Cell Mol Life Sci*, 2017. 74(9): p. 1649-1657.
69. Chen, X., et al., Osteoblast-osteoclast interactions. *Connect Tissue Res*, 2018. 59(2): p. 99-107.
70. Everts, V., et al., The bone lining cell: its role in cleaning Howship's lacunae and initiating bone formation. *J Bone Miner Res*, 2002. 17(1): p. 77-90.
71. Boyle, W.J., W.S. Simonet, and D.L. Lacey, Osteoclast differentiation and activation. *Nature*, 2003. 423(6937): p. 337-42.
72. Kearns, A.E., S. Khosla, and P.J. Kostenuik, Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocr Rev*, 2008. 29(2): p. 155-92.

73. Anagnostis, P., et al., Sarcopenia in post-menopausal women: Is there any role for vitamin D? *Maturitas*, 2015. 82(1): p. 56-64.
74. Cooper, C., et al., Tools in the assessment of sarcopenia. *Calcif Tissue Int*, 2013. 93(3): p. 201-10.
75. Cruz-Jentoft, A.J., et al., Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*, 2019. 48(4): p. 601.
76. Burton, L.A. and D. Sumukadas, Optimal management of sarcopenia. *Clin Interv Aging*, 2010. 5: p. 217-28.
77. Erim, Z., et al., Effects of aging on motor-unit control properties. *J Neurophysiol*, 1999. 82(5): p. 2081-91.
78. Almada, A.E. and A.J. Wagers, Molecular circuitry of stem cell fate in skeletal muscle regeneration, ageing and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2016. 17(5): p. 267-79.
79. Schaap, L.A., et al., Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength. *Am J Med*, 2006. 119(6): p. 526 e9-17.
80. Kob, R., et al., Sarcopenic obesity: molecular clues to a better understanding of its pathogenesis? *Biogerontology*, 2015. 16(1): p. 15-29.
81. Buehring, B. and N. Binkley, Myostatin--the holy grail for muscle, bone, and fat? *Curr Osteoporos Rep*, 2013. 11(4): p. 407-14.
82. Malmstrom, T.K., et al., SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2016. 7(1): p. 28-36.
83. Ibrahim, K., et al., A feasibility study of implementing grip strength measurement into routine hospital practice (GRIMP): study protocol. *Pilot Feasibility Stud*, 2016. 2: p. 27.
84. Cawthon, P.M., et al., Cutpoints for low appendicular lean mass that identify older adults with clinically significant weakness. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2014. 69(5): p. 567-75.
85. Shafiee, G., et al., Prevalence of sarcopenia in the world: a systematic review and meta- analysis of general population studies. *J Diabetes Metab Disord*, 2017. 16: p. 21.
86. Yamada, Y., et al., Developing and Validating an Age-Independent Equation Using Multi-Frequency Bioelectrical Impedance Analysis for Estimation of

Appendicular Skeletal Muscle Mass and Establishing a Cutoff for Sarcopenia. *Int J Environ Res Public Health*, 2017. 14(7).

87. Beudart, C., et al., Assessment of Muscle Function and Physical Performance in Daily Clinical Practice : A position paper endorsed by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Calcif Tissue Int*, 2019. 105(1): p. 1-14.
88. Cruz-Jentoft, A.J., et al., Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*, 2010. 39(4): p. 412-23.
89. Johnson Stoklossa, C.A., et al., Prevalence of Sarcopenic Obesity in Adults with Class II/III Obesity Using Different Diagnostic Criteria. *J Nutr Metab*, 2017. 2017: p. 7307618.
90. Rodriguez, J., et al., Myostatin and the skeletal muscle atrophy and hypertrophy signaling pathways. *Cell Mol Life Sci*, 2014. 71(22): p. 4361-71.
91. Yang, Z.Z., et al., Physiological functions of protein kinase B/Akt. *Biochem Soc Trans*, 2004. 32(Pt 2): p. 350-4.
92. Schiaffino, S. and C. Mammucari, Regulation of skeletal muscle growth by the IGF1-Akt/PKB pathway: insights from genetic models. *Skelet Muscle*, 2011. 1(1): p. 4.
93. Hay, N. and N. Sonenberg, Upstream and downstream of mTOR. *Genes Dev*, 2004. 18(16): p. 1926-45.
94. White, T.A. and N.K. LeBrasseur, Myostatin and sarcopenia: opportunities and challenges - a mini-review. *Gerontology*, 2014. 60(4): p. 289-93.
95. Wrighton, K.H., X. Lin, and X.H. Feng, Phospho-control of TGF-beta superfamily signaling. *Cell Res*, 2009. 19(1): p. 8-20.
96. Leger, B., et al., Human sarcopenia reveals an increase in SOCS-3 and myostatin and a reduced efficiency of Akt phosphorylation. *Rejuvenation Res*, 2008. 11(1): p. 163-175B.
97. Gonzalez-Cadavid, N.F., et al., Organization of the human myostatin gene and expression in healthy men and HIV-infected men with muscle wasting. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998. 95(25): p. 14938-43.
98. Clarke, B.A., et al., The E3 Ligase MuRF1 degrades myosin heavy chain protein in dexamethasone-treated skeletal muscle. *Cell Metab*, 2007. 6(5): p. 376-85.

99. Gumucio, J.P. and C.L. Mendias, Atrogin-1, MuRF-1, and sarcopenia. *Endocrine*, 2013. 43(1): p. 12-21.
100. Fielding, R.A., et al., Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*, 2011. 12(4): p. 249-56.
101. Cohen, S., et al., During muscle atrophy, thick, but not thin, filament components are degraded by MuRF1-dependent ubiquitylation. *J Cell Biol*, 2009. 185(6): p. 1083-95.
102. Jackman, R.W. and S.C. Kandarian, The molecular basis of skeletal muscle atrophy. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2004. 287(4): p. C834-43.
103. Acharyya, S., et al., Dystrophin glycoprotein complex dysfunction: a regulatory link between muscular dystrophy and cancer cachexia. *Cancer Cell*, 2005. 8(5): p. 421-32.
104. Suzuki, N., et al., NO production results in suspension-induced muscle atrophy through dislocation of neuronal NOS. *J Clin Invest*, 2007. 117(9): p. 2468-76.
105. Sayer, A.A., et al., The developmental origins of sarcopenia. *J Nutr Health Aging*, 2008. 12(7): p. 427-32.
106. Maltais, M.L., J. Desroches, and I.J. Dionne, Changes in muscle mass and strength after menopause. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2009. 9(4): p. 186-97.
107. Arthur, S.T. and I.D. Cooley, The effect of physiological stimuli on sarcopenia; impact of Notch and Wnt signaling on impaired aged skeletal muscle repair. *Int J Biol Sci*, 2012. 8(5): p. 731-60.
108. Francula-Zaninovic, S. and I.A. Nola, Management of Measurable Variable Cardiovascular Disease' Risk Factors. *Curr Cardiol Rev*, 2018. 14(3): p. 153-163.
109. Joseph, P., et al., Reducing the Global Burden of Cardiovascular Disease, Part 1: The Epidemiology and Risk Factors. *Circ Res*, 2017. 121(6): p. 677-694.
110. Tzoulaki, I., et al., Worldwide Exposures to Cardiovascular Risk Factors and Associated Health Effects: Current Knowledge and Data Gaps. *Circulation*, 2016. 133(23): p. 2314-33.
111. Wiseman, M., The second World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research expert report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. *Proc Nutr Soc*, 2008. 67(3): p. 253-6.
112. Ambrose, J.A. and R.S. Barua, The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol*, 2004. 43(10): p. 1731-7.

113. Peters, S.A., R.R. Huxley, and M. Woodward, Smoking as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 81 cohorts, including 3,980,359 individuals and 42,401 strokes. *Stroke*, 2013. 44(10): p. 2821-8.
114. Mehta, L.S., et al., Acute Myocardial Infarction in Women: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 2016. 133(9): p. 916-47.
115. Lv, X., et al., Risk of all-cause mortality and cardiovascular disease associated with secondhand smoke exposure: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*, 2015. 199: p. 106-15.
116. Lucas, D.L., et al., Alcohol and the cardiovascular system: research challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol*, 2005. 45(12): p. 1916-24.
117. Hines, L.M. and E.B. Rimm, Moderate alcohol consumption and coronary heart disease: a review. *Postgrad Med J*, 2001. 77(914): p. 747-52.
118. Fauchier, L., A. Bisson, and N. Clementy, Alcohol and Cardiac Structure: Less Is Better. *J Am Coll Cardiol*, 2018. 72(13): p. 1463-1465.
119. Casas, R., et al., Nutrition and Cardiovascular Health. *Int J Mol Sci*, 2018. 19(12).
120. Torres, N., et al., Nutrition and Atherosclerosis. *Arch Med Res*, 2015. 46(5): p. 408-26.
121. Kohl, H.W., 3rd, et al., The pandemic of physical inactivity: global action for public health. *Lancet*, 2012. 380(9838): p. 294-305.
122. Booth, F.W., et al., Role of Inactivity in Chronic Diseases: Evolutionary Insight and Pathophysiological Mechanisms. *Physiol Rev*, 2017. 97(4): p. 1351-1402.
123. Warburton, D.E. and S.S. Bredin, Reflections on Physical Activity and Health: What Should We Recommend? *Can J Cardiol*, 2016. 32(4): p. 495-504.
124. Fletcher, G.F., et al., Promoting Physical Activity and Exercise: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol*, 2018. 72(14): p. 1622-1639.
125. Agnoli, C., et al., Metabolic syndrome and breast cancer risk: a case-cohort study nested in a multicentre italian cohort. *PLoS One*, 2015. 10(6): p. e0128891.
126. Gupta, A. and V. Gupta, Metabolic syndrome: what are the risks for humans? *Biosci Trends*, 2010. 4(5): p. 204-12.
127. Marchi, R., et al., Prevalence of metabolic syndrome in pre- and postmenopausal women. *Arch Endocrinol Metab*, 2017. 61(2): p. 160-166.

128. Slopien, R., et al., Menopause and diabetes: EMAS clinical guide. *Maturitas*, 2018. 117: p. 6-10.
129. Bentley-Lewis, R., K. Koruda, and E.W. Seely, The metabolic syndrome in women. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2007. 3(10): p. 696-704.
130. Paschou, S.A., et al., Therapeutic strategies for type 2 diabetes mellitus in women after menopause. *Maturitas*, 2019. 126: p. 69-72.
131. Wang, N., et al., Follicle-stimulating hormone associates with prediabetes and diabetes in postmenopausal women. *Acta Diabetol*, 2016. 53(2): p. 227-36.
132. Kim, J.H., H.T. Cho, and Y.J. Kim, The role of estrogen in adipose tissue metabolism: insights into glucose homeostasis regulation. *Endocr J*, 2014. 61(11): p. 1055-67.
133. Roberts, C.K., A.L. Hevener, and R.J. Barnard, Metabolic syndrome and insulin resistance: underlying causes and modification by exercise training. *Compr Physiol*, 2013. 3(1): p. 1-58.
134. Onyango, A.N., Cellular Stresses and Stress Responses in the Pathogenesis of Insulin Resistance. *Oxid Med Cell Longev*, 2018. 2018: p. 4321714.
135. Eckel, R.H., S.M. Grundy, and P.Z. Zimmet, The metabolic syndrome. *Lancet*, 2005. 365(9468): p. 1415-28.
136. Ashwell, M., P. Gunn, and S. Gibson, Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*, 2012. 13(3): p. 275-86.
137. Kopin, L. and C. Lowenstein, Dyslipidemia. *Ann Intern Med*, 2017. 167(11): p. ITC81-ITC96.
138. Wenger, N.K., et al., Hypertension Across a Woman's Life Cycle. *J Am Coll Cardiol*, 2018. 71(16): p. 1797-1813.
139. Ferrucci, A., et al., Hypertension in premenopausal women: is there any difference? *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 2014. 21(3): p. 195-9.
140. Heianza, Y. and L. Qi, Impact of Genes and Environment on Obesity and Cardiovascular Disease. *Endocrinology*, 2019. 160(1): p. 81-100.
141. Reilly, M.P., et al., Identification of ADAMTS7 as a novel locus for coronary atherosclerosis and association of ABO with myocardial infarction in the presence of coronary atherosclerosis: two genome-wide association studies. *Lancet*, 2011. 377(9763): p. 383-92.

142. Catapano, A.L., et al., 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*, 2016. 37(39): p. 2999-3058.
143. Locke, A.E., et al., Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*, 2015. 518(7538): p. 197-206.
144. Zhu, D., et al., Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Public Health*, 2019. 4(11): p. e553-e564.
145. Hildreth, K.L., et al., Vascular dysfunction across the stages of the menopausal transition is associated with menopausal symptoms and quality of life. *Menopause*, 2018. 25(9): p. 1011-1019.
146. Godo, S. and H. Shimokawa, Endothelial Functions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017. 37(9): p. e108-e114.
147. Boese, A.C., et al., Sex differences in vascular physiology and pathophysiology: estrogen and androgen signaling in health and disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2017. 313(3): p. H524-H545.
148. Miller, V.M. and S.P. Duckles, Vascular actions of estrogens: functional implications. *Pharmacol Rev*, 2008. 60(2): p. 210-41.
149. Napoli, C., et al., Nitric oxide and atherosclerosis: an update. *Nitric Oxide*, 2006. 15(4): p. 265-79.
150. Packer, L., E. Cadenas, and K.J. Davies, Free radicals and exercise: an introduction. *Free Radic Biol Med*, 2008. 44(2): p. 123-5.
151. Forstermann, U., N. Xia, and H. Li, Roles of Vascular Oxidative Stress and Nitric Oxide in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Circ Res*, 2017. 120(4): p. 713-735.
152. George, J. and A.D. Struthers, Role of urate, xanthine oxidase and the effects of allopurinol in vascular oxidative stress. *Vasc Health Risk Manag*, 2009. 5(1): p. 265-72.
153. Wang, Y., et al., Macrophage mitochondrial oxidative stress promotes atherosclerosis and nuclear factor-kappaB-mediated inflammation in macrophages. *Circ Res*, 2014. 114(3): p. 421-33.
154. Forstermann, U. and W.C. Sessa, Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J*, 2012. 33(7): p. 829-37, 837a-837d.
155. Konukoglu, D. and H. Uzun, Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Adv Exp Med Biol*, 2017. 956: p. 511-540.

156. Villablanca, A.C., M. Jayachandran, and C. Banka, Atherosclerosis and sex hormones: current concepts. *Clin Sci (Lond)*, 2010. 119(12): p. 493-513.
157. Camare, C., et al., Angiogenesis in the atherosclerotic plaque. *Redox Biol*, 2017. 12: p. 18-34.
158. Ferrucci, L. and E. Fabbri, Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol*, 2018. 15(9): p. 505-522.
159. Park, K.H. and W.J. Park, Endothelial Dysfunction: Clinical Implications in Cardiovascular Disease and Therapeutic Approaches. *J Korean Med Sci*, 2015. 30(9): p. 1213-25.
160. Hage, F.G., C-reactive protein and hypertension. *J Hum Hypertens*, 2014. 28(7): p. 410-5.
161. Tomiyama, H. and A. Yamashina, Non-invasive vascular function tests: their pathophysiological background and clinical application. *Circ J*, 2010. 74(1): p. 24-33.
162. van Sloten, T.T., et al., Local stiffness of the carotid and femoral artery is associated with incident cardiovascular events and all-cause mortality: the Hoorn study. *J Am Coll Cardiol*, 2014. 63(17): p. 1739-47.
163. O'Leary, D.H. and M.L. Bots, Imaging of atherosclerosis: carotid intima-media thickness. *Eur Heart J*, 2010. 31(14): p. 1682-9.
164. Ebrahim, S., et al., Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. *Stroke*, 1999. 30(4): p. 841-50.
165. Inaba, Y., J.A. Chen, and S.R. Bergmann, Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis*, 2012. 220(1): p. 128-33.
166. Naqvi, T.Z. and M.S. Lee, Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2014. 7(10): p. 1025-38.
167. Nezu, T., et al., Carotid Intima-Media Thickness for Atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*, 2016. 23(1): p. 18-31.
168. Stein, J.H., et al., Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr*, 2008. 21(2): p. 93-111; quiz 189-90.

169. Duprez, D.A., Aorta pulse wave velocity and augmentation index: can it be simpler? *J Hum Hypertens*, 2014. 28(8): p. 461-2.
170. Corretti, M.C., et al., Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol*, 2002. 39(2): p. 257-65.
171. Stamatelopoulos, K., et al., Reactive Vasodilation Predicts Mortality in Primary Systemic Light-Chain Amyloidosis. *Circ Res*, 2019. 125(8): p. 744-758.
172. Thijssen, D.H., et al., Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011. 300(1): p. H2-12.
173. Benjamin, E.J., et al., Clinical correlates and heritability of flow-mediated dilation in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2004. 109(5): p. 613-9.
174. Townsend, R.R., et al., Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*, 2015. 66(3): p. 698-722.
175. Niiranen, T.J., et al., Aortic-Brachial Arterial Stiffness Gradient and Cardiovascular Risk in the Community: The Framingham Heart Study. *Hypertension*, 2017. 69(6): p. 1022-1028.
176. Janic, M., M. Lunder, and M. Sabovic, Arterial stiffness and cardiovascular therapy. *Biomed Res Int*, 2014. 2014: p. 621437.
177. Ben-Shlomo, Y., et al., Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol*, 2014. 63(7): p. 636-646.
178. Tomiyama, H., et al., Brachial -- ankle pulse wave velocity is a simple and independent predictor of prognosis in patients with acute coronary syndrome. *Circ J*, 2005. 69(7): p. 815-22.
179. Vlachopoulos, C., et al., Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with brachial-ankle elasticity index: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension*, 2012. 60(2): p. 556-62.
180. Ankle Brachial Index, C., et al., Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*, 2008. 300(2): p. 197-208.

181. Chirinos, J.A., et al., Arterial wave reflections and incident cardiovascular events and heart failure: MESA (Multiethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*, 2012. 60(21): p. 2170-7.
182. Nelson, M.R., et al., Noninvasive measurement of central vascular pressures with arterial tonometry: clinical revival of the pulse pressure waveform? *Mayo Clin Proc*, 2010. 85(5): p. 460-72.
183. Laurent, S., et al., Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*, 2006. 27(21): p. 2588-605.
184. Mikael, L.R., et al., Vascular Aging and Arterial Stiffness. *Arq Bras Cardiol*, 2017. 109(3): p. 253-258.
185. Zahner, G.J., et al., Characterizing the relationship between flow-mediated vasodilation and radial artery tonometry in peripheral artery disease. *J Surg Res*, 2018. 224: p. 121-131.
186. Ikonomidis, I., G. Makavos, and J. Lekakis, Arterial stiffness and coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol*, 2015. 30(4): p. 422-31.
187. Hallal, P.C., et al., Global physical activity levels: surveillance progress, pitfalls, and prospects. *Lancet*, 2012. 380(9838): p. 247-57.
188. Lee, I.M., et al., Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet*, 2012. 380(9838): p. 219-29.
189. Bruning, R.S. and M. Sturek, Benefits of exercise training on coronary blood flow in coronary artery disease patients. *Prog Cardiovasc Dis*, 2015. 57(5): p. 443-53.
190. Orri, J.C., et al., Is Vigorous Exercise Training Superior to Moderate for CVD Risk after Menopause? *Sports Med Int Open*, 2017. 1(5): p. E166-E171.
191. Pinckard, K., K.K. Baskin, and K.I. Stanford, Effects of Exercise to Improve Cardiovascular Health. *Front Cardiovasc Med*, 2019. 6: p. 69.
192. Morss, G.M., et al., Dose Response to Exercise in Women aged 45-75 yr (DREW): design and rationale. *Med Sci Sports Exerc*, 2004. 36(2): p. 336-44.
193. Zeiher, J., et al., Correlates and Determinants of Cardiorespiratory Fitness in Adults: a Systematic Review. *Sports Med Open*, 2019. 5(1): p. 39.
194. Lavie, C.J., et al., Exercise and the cardiovascular system: clinical science and cardiovascular outcomes. *Circ Res*, 2015. 117(2): p. 207-19.

195. Gaskill, S.E., et al., Familial resemblance in ventilatory threshold: the HERITAGE Family Study. *Med Sci Sports Exerc*, 2001. 33(11): p. 1832-40.
196. Green, D.J. and K.J. Smith, Effects of Exercise on Vascular Function, Structure, and Health in Humans. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2018. 8(4).
197. Arca, E.A., et al., Aquatic exercise is as effective as dry land training to blood pressure reduction in postmenopausal hypertensive women. *Physiother Res Int*, 2014. 19(2): p. 93-8.
198. Yuan, W.X., et al., Effects of 8-week swimming training on carotid arterial stiffness and hemodynamics in young overweight adults. *Biomed Eng Online*, 2016. 15(Suppl 2): p. 151.
199. Ashor, A.W., et al., Effects of exercise modalities on arterial stiffness and wave reflection: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*, 2014. 9(10): p. e110034.
200. Yoshizawa, M., et al., Effect of 12 weeks of moderate-intensity resistance training on arterial stiffness: a randomised controlled trial in women aged 32-59 years. *Br J Sports Med*, 2009. 43(8): p. 615-8.
201. Figueroa, A., et al., Combined resistance and endurance exercise training improves arterial stiffness, blood pressure, and muscle strength in postmenopausal women. *Menopause*, 2011. 18(9): p. 980-4.
202. Perissiou, M., et al., Effects of exercise intensity and cardiorespiratory fitness on the acute response of arterial stiffness to exercise in older adults. *Eur J Appl Physiol*, 2018. 118(8): p. 1673-1688.
203. Rush, J.W., S.G. Denniss, and D.A. Graham, Vascular nitric oxide and oxidative stress: determinants of endothelial adaptations to cardiovascular disease and to physical activity. *Can J Appl Physiol*, 2005. 30(4): p. 442-74.
204. Halliwill, J.R., J.A. Taylor, and D.L. Eckberg, Impaired sympathetic vascular regulation in humans after acute dynamic exercise. *J Physiol*, 1996. 495 (Pt 1): p. 279-88.
205. Romero, S.A., C.T. Minson, and J.R. Halliwill, The cardiovascular system after exercise. *J Appl Physiol (1985)*, 2017. 122(4): p. 925-932.
206. MacDonald, J.R., Potential causes, mechanisms, and implications of post exercise hypotension. *J Hum Hypertens*, 2002. 16(4): p. 225-36.

207. Rodrigues, L.B., et al., A single bout of resistance exercise does not modify cardiovascular responses during daily activities in patients with peripheral artery disease. *Blood Press Monit*, 2014. 19(2): p. 64-71.
208. Queiroz, A.C., et al., Gender influence on post-resistance exercise hypotension and hemodynamics. *Int J Sports Med*, 2013. 34(11): p. 939-44.
209. Lynn, B.M., J.L. McCord, and J.R. Halliwill, Effects of the menstrual cycle and sex on postexercise hemodynamics. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2007. 292(3): p. R1260-70.
210. Fiuza-Luces, C., et al., Exercise benefits in cardiovascular disease: beyond attenuation of traditional risk factors. *Nat Rev Cardiol*, 2018. 15(12): p. 731-743.
211. Mirza FS, Padhi ID, Raisz LG, Lorenzo JA. Serum Sclerostin levels negatively correlate with Parathyroid hormone levels and free estrogen index in Postmenopausal women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010 Apr;95(4):1991–7.
212. Galea GL, Sunter A, Meakin LB, Zaman G, Sugiyama T, Lanyon LE, Price JS. Sostdown-regulation by mechanical strain in human osteoblastic cells involves PGE2 signaling via EP4. *FEBS Letters*. 2011 Jun 28;585(15):2450–4.
213. Carlson RW, Allred DC, Anderson BO, Burstein HJ, Carter WB, Edge SB, Erban JK, et al. NCCN Breast Cancer Clinical Practice Guidelines Panel. Breast cancer. Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7:122-92.
214. Polyzos SA, Anastasilakis AD, Bratengeier C, Woloszczuk W, Papatheodorou A, Terpos E. Serum sclerostin levels positively correlate with lumbar spinal bone mineral density in postmenopausal women—the six-month effect of risedronate and teriparatide. *Osteoporosis International*. 2011 Jan 11;23(3):1171–6.
215. Arasu A, Cawthon PM, Lui L-Y, Do TP, Arora PS, Cauley JA, Ensrud KE, Cummings SR. Serum Sclerostin and risk of hip fracture in older Caucasian women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012 Jun;97(6):2027–32.
216. Garnero P, Sornay-Rendu E, Munoz F, Borel O, Chapurlat RD. Association of serum sclerostin with bone mineral density, bone turnover, steroid and parathyroid hormones, and fracture risk in postmenopausal women: The OFELY study. *Osteoporosis International*. 2012 Apr 14;24(2):489–94.
217. Kim W, Chung Y, Kim SH, Park S, Bae JH, Kim G, Lee SJ, Kim JE, Park B-W, Lim S-K, Rhee Y. Increased Sclerostin levels after further ablation of remnant estrogen by Aromatase inhibitors. *Endocrinology and Metabolism*. 2015;30(1):58.

218. de Kretser, D. M., Hedger, M. P., Loveland, K. L., & Phillips, D. J. Inhibins, activins and follistatin in reproduction. *Human reproduction update*, 2002, 8(6), 529-541.
219. Nakamura, T., Takio, K., Eto, Y., Shibai, H., Titani, K., & Sugino, H. Activin-binding protein from rat ovary is follistatin. *Science*, 1990, 247(4944), 836-838.
220. Mayes, B. A., Mc Connell, E. E., Neal, B. H., Brunner, M. J., Hamilton, S. B., Peters, A. C., ... & Moore Jr, J. A. Comparative carcinogenicity in Sprague-Dawley rats of the polychlorinated biphenyl mixtures Aroclors 1016, 1242, 1254, and 1260. *Toxicological Sciences*, 1998, 41(1), 62-76.
221. Messinis, I. E., Messini, C. I., & Dafopoulos, K. Novel aspects of the endocrinology of the menstrual cycle. *Reproductive biomedicine online*, 2014, 28(6), 714-722.
222. Carnac, G., Ricaud, S., Vernus, B., & Bonnieu, A. Myostatin: biology and clinical relevance. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 2006, 6(7), 765-770.
223. Joulia-Ekaza, D., & Cabello, G. The myostatin gene: physiology and pharmacological relevance. *Current opinion in pharmacology*, 2007, 7(3), 310-315.
224. Tsuchida K. "Targeting myostatin for therapies against muscle-wasting disorders". *Current Opinion in Drug Discovery & Development*. 2008, 11 (4): 487–94.
225. McPherron AC, Lawler AM, Lee SJ. "Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member". *Nature*. 1997, 387 (6628): 83–90.
226. Kambadur R, Sharma M, Smith TP, Bass JJ. "Mutations in myostatin (GDF8) in double-musled Belgian Blue and Piedmontese cattle". *Genome Research*. 1997, 7 (9): 910–16.
227. Clop A, Marcq F, Takeda H, Pirottin D, Tordoir X, Bibé B, Bouix J, Caiment F, Elsen JM, Eychenne F, Larzul C, Laville E, Meish F, Milenkovic D, Tobin J, Charlier C, Georges M. "A mutation creating a potential illegitimate microRNA target site in the myostatin gene affects muscularity in sheep". *Nature Genetics*. 2006, 38 (7): 813–18.
228. Mosher DS, Quignon P, Bustamante CD, Sutter NB, Mellersh CS, Parker HG, Ostrander EA "A mutation in the myostatin gene increases muscle mass and enhances racing performance in heterozygote dogs". *PLOS Genetics*. 2007, 3 (5): e79.
229. Gina Kolota. "A Very Muscular Baby Offers Hope Against Diseases", *nytimes.com*, June 24, 2004.

230. Growth/Differentiation factor 8 preproprotein [Homo sapiens] - Protein – NCBI
231. Ge G, Greenspan DS. "Developmental roles of the BMP1/TLD metalloproteinases". *Birth Defects Research. Part C, Embryo Today*, 2006, 78 (1): 47–68.
232. Sartori R, Gregorevic P, Sandri M. "TGF β and BMP signaling in skeletal muscle: potential significance for muscle-related disease". *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2014, 25 (9): 464–71.
233. Grobet L, Martin LJ, Poncelet D, Pirottin D, Brouwers B, Riquet J, Schoeberlein A, Dunner S, M nissier F, Massabanda J, Fries R, Hanset R, Georges M. "A deletion in the bovine myostatin gene causes the double-musled phenotype in cattle". *Nature Genetics*. 1997, 17 (1): 71–74.
234. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, et al. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism* 2012; 61: 1725-38.
235. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012; 481: 463-68.
236. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, et al. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism* 2012; 61: 1725-38.
237. Kraemer RR, Shockett P, Webb ND, Shah U, Castracane VD. A Transient Elevated Irisin Blood Concentration in Response to Prolonged, Moderate Aerobic Exercise in Young Men and Women. *Horm Metab Res* 2013; Epub ahead of print.
238. Timmons JA, Baar K, Davidsen PK, Atherton PJ. Is irisin a human exercise gene? *Nature* 2012; 488: 9-10.
239. Besse-Patin A, Montastier E, Vinel C, et al. Effect of endurance training on skeletal muscle myokine expression in obese men: identification of apelin as a novel myokine. *Int J Obes (Lond)* 2013; Epub ahead of print.
240. Aydin S, Aydin S, Kuloglu T, et al. Alterations of irisin concentrations in saliva and serum of obese and normal-weight subjects, before and after 45 min of Turkish bath or running. *Peptides* 2013; 50: 13-8.

241. Smith, G. I., Yoshino, J., Reeds, D. N., Bradley, D., Burrows, R. E., Heisey, H. D., ... & Mittendorfer, B. Testosterone and progesterone, but not estradiol, stimulate muscle protein synthesis in postmenopausal women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2014, 99(1), 256-265.
242. Ortmeyer, H. K., Goldberg, A. P., & Ryan, A. S. Exercise with weight loss improves adipose tissue and skeletal muscle markers of fatty acid metabolism in postmenopausal women. *Obesity*, 2017, 25(7), 1246-1253.
243. in *Global Recommendations on Physical Activity for Health*. 2010: Geneva.
244. Egan, B. and J.R. Zierath, Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. *Cell Metab*, 2013. 17(2): p. 162-84.
245. Booth, F.W., C.K. Roberts, and M.J. Laye, Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Compr Physiol*, 2012. 2(2): p. 1143-211.
246. McArdle, W.D., F.I. Katch, and V.L. Katch, *Essentials of exercise physiology*. Fifth edition. ed. 2016, Philadelphia: Wolters Kluwer. xx, 702 pages.
247. Arem, H., et al., Leisure time physical activity and mortality: a detailed pooled analysis of the dose-response relationship. *JAMA Intern Med*, 2015. 175(6): p. 959-67.
248. Artioli, G.G., et al., Determining the contribution of the energy systems during exercise. *J Vis Exp*, 2012(61).
249. Gastin, P.B., Energy system interaction and relative contribution during maximal exercise. *Sports Med*, 2001. 31(10): p. 725-41.
250. Parolin, M.L., et al., Regulation of skeletal muscle glycogen phosphorylase and PDH during maximal intermittent exercise. *Am J Physiol*, 1999. 277(5): p. E890-900.
251. Hawley, J.A., et al., Integrative biology of exercise. *Cell*, 2014. 159(4): p. 738-49.
252. Hawley, J.A., M. Hargreaves, and J.R. Zierath, Signalling mechanisms in skeletal muscle: role in substrate selection and muscle adaptation. *Essays Biochem*, 2006. 42: p. 1-12.
253. Gabriel, B.M. and J.R. Zierath, *The Limits of Exercise Physiology: From Performance to Health*. *Cell Metab*, 2017. 25(5): p. 1000-1011.
254. Patel, H., et al., Aerobic vs anaerobic exercise training effects on the cardiovascular system. *World J Cardiol*, 2017. 9(2): p. 134-138.

223. Chamari, K. and J. Padulo, 'Aerobic' and 'Anaerobic' terms used in exercise physiology: a critical terminology reflection. *Sports Med Open*, 2015. 1(1): p. 9.
255. Hochberg, M.C., *Rheumatology*. Sixth edition. ed. 2015, Philadelphia, PA: Mosby/Elsevier.
256. Sardinha, L.B., et al., Fitness but not weight status is associated with projected physical independence in older adults. *Age (Dordr)*, 2016. 38(3): p. 54.
257. Rikli, R.E. and C.J. Jones, Development and validation of criterion-referenced clinically relevant fitness standards for maintaining physical independence in later years. *Gerontologist*, 2013. 53(2): p. 255-67.
258. Guerra, R.S. and T.F. Amaral, Comparison of hand dynamometers in elderly people. *J Nutr Health Aging*, 2009. 13(10): p. 907-12.
259. Mendes, M.A., et al., Metabolic equivalent of task (METs) thresholds as an indicator of physical activity intensity. *PLoS One*, 2018. 13(7): p. e0200701.
260. Jette, M., K. Sidney, and G. Blumchen, Metabolic equivalents (METs) in exercise testing, exercise prescription, and evaluation of functional capacity. *Clin Cardiol*, 1990. 13(8): p. 555-65.
261. Franklin, B.A., et al., Using Metabolic Equivalents in Clinical Practice. *Am J Cardiol*, 2018. 121(3): p. 382-387.
262. Ainsworth, B.E., et al., 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. *Med Sci Sports Exerc*, 2011. 43(8): p. 1575-81.
263. Arrieta, H., et al., Physical activity and fitness are associated with verbal memory, quality of life and depression among nursing home residents: preliminary data of a randomized controlled trial. *BMC Geriatr*, 2018. 18(1): p. 80.
264. Rikli, R.E. and C.J. Jones, *Senior fitness test manual*. 2nd ed. 2013, Champaign, IL: Human Kinetics. xiii, 176 p.
265. Acosta-Manzano, P., et al., Association of sedentary time and physical fitness with ideal cardiovascular health in perimenopausal women: The FLAMENCO project. *Maturitas*, 2019. 120: p. 53-60.
266. Stookey, A.D., et al., The short physical performance battery as a predictor of functional capacity after stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014. 23(1): p. 130-5.
267. Yasuda, T., et al., Short Physical Performance Battery for cardiovascular disease inpatients: implications for critical factors and sarcopenia. *Sci Rep*, 2017. 7(1): p. 17425.

268. Guralnik, J.M., et al., A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol*, 1994. 49(2): p. M85-94.
269. Leong, D.P., et al., Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Lancet*, 2015. 386(9990): p. 266-73.
270. Sousa-Santos, A.R. and T.F. Amaral, Differences in handgrip strength protocols to identify sarcopenia and frailty - a systematic review. *BMC Geriatr*, 2017. 17(1): p. 238.
271. Lee, P.H., et al., Validity of the International Physical Activity Questionnaire Short Form (IPAQ-SF): a systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Act*, 2011. 8: p. 115.
272. Colpani, V., et al., Physical activity in climacteric women: comparison between self-reporting and pedometer. *Rev Saude Publica*, 2014. 48(2): p. 258-65.
273. Papathanasiou, G., et al., Reliability measures of the short International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) in Greek young adults. *Hellenic J Cardiol*, 2009. 50(4): p. 283-94.
274. Craig, C.L., et al., International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*, 2003. 35(8): p. 1381-95.
275. Bairey Merz, C.N., et al., Physical activity and functional capacity measurement in women: a report from the NHLBI-sponsored WISE study. *J Womens Health Gen Based Med*, 2000. 9(7): p. 769-77.
276. Sternfeld, B. and S. Dugan, Physical activity and health during the menopausal transition. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2011. 38(3): p. 537-66.
277. Kim, M.J., et al., Association between physical activity and menopausal symptoms in perimenopausal women. *BMC Womens Health*, 2014. 14: p. 122.
278. Sternfeld, B., et al., Efficacy of exercise for menopausal symptoms: a randomized controlled trial. *Menopause*, 2014. 21(4): p. 330-8.
279. Daley, A.J., et al., Aerobic exercise as a treatment for vasomotor menopausal symptoms: randomised controlled trial protocol. *Maturitas*, 2013. 76(4): p. 350-6.
280. Cramer, H., W. Peng, and R. Lauche, Yoga for menopausal symptoms-A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*, 2018. 109: p. 13-25.
281. Luoto, R., et al., Effect of aerobic training on hot flushes and quality of life--a randomized controlled trial. *Ann Med*, 2012. 44(6): p. 616-26.

282. Stojanovska, L., et al., To exercise, or, not to exercise, during menopause and beyond. *Maturitas*, 2014. 77(4): p. 318-23.
283. Consitt, L.A., C. Dudley, and G. Saxena, Impact of Endurance and Resistance Training on Skeletal Muscle Glucose Metabolism in Older Adults. *Nutrients*, 2019. 11(11).
284. Phu, S., D. Boersma, and G. Duque, Exercise and Sarcopenia. *J Clin Densitom*, 2015. 18(4): p. 488-92.
285. Gomes, M.J., et al., Skeletal muscle aging: influence of oxidative stress and physical exercise. *Oncotarget*, 2017. 8(12): p. 20428-20440.
286. Hansen, M., Female hormones: do they influence muscle and tendon protein metabolism? *Proc Nutr Soc*, 2018. 77(1): p. 32-41.
287. Tower, J., L.C.D. Pomatto, and K.J.A. Davies, Sex differences in the response to oxidative and proteolytic stress. *Redox Biol*, 2020. 31: p. 101488.
288. Drescher, C., et al., Loss of muscle mass: current developments in cachexia and sarcopenia focused on biomarkers and treatment. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2015. 6(4): p. 303-11.
289. Goodpaster, B.H., et al., Effects of physical activity on strength and skeletal muscle fat infiltration in older adults: a randomized controlled trial. *J Appl Physiol* (1985), 2008. 105(5): p. 1498-503.
290. Hamaguchi, K., et al., The effects of low-repetition and light-load power training on bone mineral density in postmenopausal women with sarcopenia: a pilot study. *BMC Geriatr*, 2017. 17(1): p. 102.
291. Bouchard, D.R., et al., Impact of resistance training with or without caloric restriction on physical capacity in obese older women. *Menopause*, 2009. 16(1): p. 66-72.
292. Andreoli, A., et al., Long-term effect of exercise on bone mineral density and body composition in post-menopausal ex-elite athletes: a retrospective study. *Eur J Clin Nutr*, 2012. 66(1): p. 69-74.
293. Troy, K.L., et al., Exercise Early and Often: Effects of Physical Activity and Exercise on Women's Bone Health. *Int J Environ Res Public Health*, 2018. 15(5).
294. Keaveny, T.M., et al., Age-dependence of femoral strength in white women and men. *J Bone Miner Res*, 2010. 25(5): p. 994-1001.

295. Lombardi, G., E. Ziemann, and G. Banfi, Physical Activity and Bone Health: What Is the Role of Immune System? A Narrative Review of the Third Way. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019. 10: p. 60.
296. Galea, G.L., L.E. Lanyon, and J.S. Price, Sclerostin's role in bone's adaptive response to mechanical loading. *Bone*, 2017. 96: p. 38-44.
297. Kilic, G., et al., Effects of Exercise on Low Density Lipoprotein Receptor Related Protein 5 Gene Expression in Patients With Postmenopausal Osteoporosis. *Arch Rheumatol*, 2016. 31(4): p. 314-320.
298. Pichler, K., et al., RANKL is downregulated in bone cells by physical activity (treadmill and vibration stimulation training) in rat with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Histol Histopathol*, 2013. 28(9): p. 1185-96.
299. Mezil, Y.A., et al., Response of Bone Turnover Markers and Cytokines to High-Intensity Low-Impact Exercise. *Med Sci Sports Exerc*, 2015. 47(7): p. 1495-502.
300. Bergstrom, I., et al., Physical training increases osteoprotegerin in postmenopausal women. *J Bone Miner Metab*, 2012. 30(2): p. 202-7.
301. Marques, E.A., et al., Effects of resistance and aerobic exercise on physical function, bone mineral density, OPG and RANKL in older women. *Exp Gerontol*, 2011. 46(7): p. 524-32.
302. Zhao, R., M. Zhao, and Z. Xu, The effects of differing resistance training modes on the preservation of bone mineral density in postmenopausal women: a meta-analysis. *Osteoporos Int*, 2015. 26(5): p. 1605-18.
303. Howe, T.E., et al., Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(7): p. CD000333.
304. Nikander, R., et al., Targeted exercise against osteoporosis: A systematic review and meta-analysis for optimising bone strength throughout life. *BMC Med*, 2010. 8: p. 47.
305. Vainionpaa, A., et al., Effect of impact exercise and its intensity on bone geometry at weight-bearing tibia and femur. *Bone*, 2007. 40(3): p. 604-11.
306. Hsieh, Y.F., et al., Mechanical loading of diaphyseal bone in vivo: the strain threshold for an osteogenic response varies with location. *J Bone Miner Res*, 2001. 16(12): p. 2291-7.
307. Jull, J., et al., Lifestyle interventions targeting body weight changes during the menopause transition: a systematic review. *J Obes*, 2014. 2014: p. 824310.

308. Sugiyama, K., et al., Oxygen uptake, heart rate, perceived exertion, and integrated electromyogram of the lower and upper extremities during level and Nordic walking on a treadmill. *J Physiol Anthropol*, 2013. 32(1): p. 2.
309. Colberg, S.R., et al., Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement executive summary. *Diabetes Care*, 2010. 33(12): p. 2692-6.
310. Mandrup, C.M., et al., Effects of high-intensity training on cardiovascular risk factors in premenopausal and postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*, 2017. 216(4): p. 384 e1-384 e11.
311. Connolly, L.J., et al., Low-volume high-intensity swim training is superior to high-volume low-intensity training in relation to insulin sensitivity and glucose control in inactive middle-aged women. *Eur J Appl Physiol*, 2016. 116(10): p. 1889-97.
312. Terada, S., et al., Effects of high-intensity swimming training on GLUT-4 and glucose transport activity in rat skeletal muscle. *J Appl Physiol (1985)*, 2001. 90(6): p. 2019-24.
313. Pedersen, B.K. and B. Saltin, Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports*, 2015. 25 Suppl 3: p. 1-72.
314. Hojman, P., et al., Molecular Mechanisms Linking Exercise to Cancer Prevention and Treatment. *Cell Metab*, 2018. 27(1): p. 10-21.
315. Dethlefsen, C., et al., Exercise regulates breast cancer cell viability: systemic training adaptations versus acute exercise responses. *Breast Cancer Res Treat*, 2016. 159(3): p. 469-79.
316. Pedersen, L., J.F. Christensen, and P. Hojman, Effects of exercise on tumor physiology and metabolism. *Cancer J*, 2015. 21(2): p. 111-6.
317. Gabriel, B.M., et al., The Hippo signal transduction network for exercise physiologists. *J Appl Physiol (1985)*, 2016. 120(10): p. 1105-17.
318. Dethlefsen, C., et al., Exercise-Induced Catecholamines Activate the Hippo Tumor Suppressor Pathway to Reduce Risks of Breast Cancer Development. *Cancer Res*, 2017. 77(18): p. 4894-4904.
319. Rezende, L.F.M., et al., Physical activity and cancer: an umbrella review of the literature including 22 major anatomical sites and 770 000 cancer cases. *Br J Sports Med*, 2018. 52(13): p. 826-833.

320. Borch, K.B., et al., Physical activity and risk of endometrial cancer in the Norwegian Women and Cancer (NOWAC) study. *Int J Cancer*, 2017. 140(8): p. 1809-1818.
321. Stout, N.L., et al., A Systematic Review of Exercise Systematic Reviews in the Cancer Literature (2005-2017). *PM R*, 2017. 9(9S2): p. S347-S384.
322. Bianchini, F., R. Kaaks, and H. Vainio, Weight control and physical activity in cancer prevention. *Obes Rev*, 2002. 3(1): p. 5-8.
323. Chan, M.F., et al., Usual physical activity and endogenous sex hormones in postmenopausal women: the European prospective investigation into cancer-norfolk population study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2007. 16(5): p. 900-5.
324. Wu, Y., D. Zhang, and S. Kang, Physical activity and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat*, 2013. 137(3): p. 869-82.
325. Friedenreich, C.M., Physical activity and breast cancer: review of the epidemiologic evidence and biologic mechanisms. *Recent Results Cancer Res*, 2011. 188: p. 125-39.
326. Mendoza, N., et al., Benefits of physical exercise in postmenopausal women. *Maturitas*, 2016. 93: p. 83-88.
327. Lucas, R.A., Is exercise an effective therapy for menopause and hot flashes? *Menopause*, 2016. 23(7): p. 701-3.
328. Mansikkamaki, K., et al., Physical activity and menopause-related quality of life - a population-based cross-sectional study. *Maturitas*, 2015. 80(1): p. 69-74.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή

1.1. Εμμηνόπαυση και σύσταση του σώματος

Η γήρανση των ωοθηκών και η επακόλουθη μεταβολή των επιπέδων οιστρογόνων σχετίζονται με την ανακατανομή του σωματικού λίπους της γυναίκας μετά την εμμηνόπαυση ¹¹. Η μελέτη Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) διερεύνησε τις μεταβολές κατανομής σωματικού λίπους κατά την προεμμηνοπαυσιακή περίοδο ¹². Κατά συνέπεια, η συνολική μάζα λίπους (total fat mass, TFM) και η άλιπη μάζα σώματος (lean body mass, LBM) αυξάνονται πριν από την μετάβαση στην εμμηνόπαυση. Ωστόσο, στην αρχή της μετάβασης, το ποσοστό λίπους σχεδόν διπλασιάζεται και το LBM μειώνεται, ενώ οι αλλαγές συνεχίζονται για δύο χρόνια μετά την τελευταία έμμηνο ρύση ¹². Συνολικά, η μετάβαση στη μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο σχετίζεται με αύξηση της λιπώδους μάζας κατά 5,49%, μείωση του συνολικού λίπους των ποδιών κατά 3,19% ¹³ και απώλεια LBM κατά 0,5% ετησίως ¹².

Η γήρανση αλλά και η εμμηνοπαυσιακή μετάβαση, με τις επαγόμενες μεταβολές στο ορμονολογικό προφίλ, συμβάλλουν στις αλλαγές της μυϊκής μάζας. Οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες χαρακτηρίζονται από προοδευτική εκφύλιση των μυών, όσον αφορά τη λειτουργική ικανότητα και την ποιότητα ¹⁴. Η σαρκοπενία μετά την εμμηνόπαυση ορίζεται ως τιμή μυϊκής μάζας χαμηλότερη από το εύρος αναφοράς, κατά περισσότερο από δύο τυπικές αποκλίσεις ¹⁵. Η απώλεια μυών φαίνεται να επιταχύνεται με τη γήρανση και εκτιμάται ότι μειώνεται κατά 0,5- 1%

ετησίως, μετά από τα 70 έτη της ηλικίας¹⁶. Ο επιπολασμός της σαρκοπενίας διαφέρει μεταξύ των ηλικιακών ομάδων και φαίνεται να κυμαίνεται από 2,7% σε γυναίκες ηλικίας κάτω των 60 ετών έως 12,5% σε γυναίκες ηλικίας τουλάχιστον 80 ετών^{17,18}.

Παραδοσιακά, η σαρκοπενία διαγιγνώσκεται χρησιμοποιώντας δαπανηρό εξοπλισμό, στον οποίο μερικές συχνά η πρόσβαση είναι δύσκολη για φορείς πρωτοβάθμιας περίθαλψης. Τέτοιες τεχνικές εκτίμησης της σαρκοπενίας περιλαμβάνουν όπως την αξονική τομογραφία, ακτινογραφία διπλής ενέργειας, απορροφησιομετρία, απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού και ανάλυση βιοηλεκτρικής σύνθετης αντίστασης¹⁵. Εναλλακτικά, οι μη επεμβατικοί υποκλινικοί δείκτες είναι χρήσιμοι δείκτες υπολογισμού των αλλαγών στη σύσταση του σώματος, και ειδικότερα του LBM και του TFM σε πληρώθια ασθενών. Μελέτες αναφέρουν τη χρησιμότητα κάποιων από τους εν λόγω παραμέτρων σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, όπως η περιφέρεια του μέσου βραχίονα (MAMC) και το πάχος της πτυχής δέρματος του τρικεφάλου (TSF), αντίστοιχα¹⁹. Επιπλέον, απλές παράμετροι όπως η περιφέρεια του μέσου άνω βραχίονα¹⁵ (MUAC) και TSF μπορούν να θεωρηθούν πιθανά υποκατάστατα για τον έλεγχο της μυϊκής μάζας²⁰. Είναι ενδιαφέρον ότι το MUAC έχει θεωρηθεί ως παράμετρος που σχετίζεται στενά με τη θνησιμότητα στον ηλικιωμένο γυναικείο πληθυσμό (ο κίνδυνος θνησιμότητας είναι 2.26 φορές υψηλότερος για κάθε αύξηση του MUAC ανά τυπική απόκλιση)²¹. Επιπλέον, το MUAC έχει αποδειχθεί ότι είναι παράμετρος ενδεικτική του καρδιομεταβολικού κινδύνου, καθώς παρατηρήθηκε ότι είναι αυξημένο σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο²².

Η αλληλεπίδραση μεταξύ μυών και λιπώδους μάζας διαμεσολαβείται από διάφορα μόρια γνωστά ως μυοκίνες και η ιρισίνη είναι μία από τις πιο μελετημένες μυοκίνες²³. Οι κύριοι στόχοι του εν λόγω μορίου είναι μόρια που ανευρίσκονται στο

λιπώδη ιστό και το μυοσκελετικό σύστημα, με τα οποία αλληλεπιδρούν μέσω των $\alpha\text{V}/\beta 5$ ιντεγκρινών²⁴. Άλλες μελέτες υπέδειξαν το ρόλο της ιρισίνης στη διατήρηση της ομοιόστασης της γλυκόζης σκελετικών μυών, αύξηση της θερμογένεσης και μείωση της συσσώρευσης λιπιδίων^{25,26}. Επιπλέον, πρόσφατα δεδομένα έδειξαν πιθανό ρόλο της ιρισίνης στην αγγειακή λειτουργία και τις επιπλοκές, ιδιαίτερα στην αγγειακή αντιδραστικότητα²⁷. Τέλος, πρόσφατα δεδομένα πρότειναν τη χρήση ιρισίνη ως πιθανό υποκατάστατο δείκτη για τη διάγνωση της σαρκοπενίας σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες²⁸.

1.2. Η καρδιομεταβολική επιβάρυνση μετά την εμμηνόπαυση

Οι καρδιαγγειακές παθήσεις (CVD) αποτελούν τον πιο σημαντικό παράγοντα κινδύνου κατά της υγιούς γήρανσης και της μακροζωίας²⁹. Η μετάβαση στην εμμηνόπαυση επιβαρύνει ακόμα περισσότερο το γυναικείο καρδιαγγειακό προφίλ³⁰. Ένας μεγάλος όγκος δεδομένων σε γυναίκες μέσης ηλικίας έχει καταδείξει διακριτά πρότυπα ορμονολογικών αλλοιώσεων και την αύξηση του επιπολασμού καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου, συμπεριλαμβανομένης της δυσλιπιδαιμίας, της υπέρτασης και του μεταβολικού συνδρόμου^{30,31}. Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (NAFLD), που θεωρείται επίσης ως ισοδύναμο μεταβολικού συνδρόμου, εκτιμάται ότι εμφανίζεται επίσης αρκετά συχνά σε γυναίκες κατά τη μετάβαση στην εμμηνόπαυση^{32,33}.

Σήμερα, οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης στρέφονται συχνότερα σε στρατηγικές πρόληψης για τη μείωση του επιπολασμού των παραγόντων του καρδιαγγειακού κινδύνου και την επιβράδυνση της εξέλιξης CVD³⁰. Σε αυτό το πλαίσιο, ο ρόλος των μη επεμβατικών δεικτών για την αξιολόγηση της ηπατικής λειτουργίας έχει θεωρηθεί ως μια οικονομικά αποδοτική προσέγγιση και μπορεί να ολοκληρωθεί με επιτυχία χρησιμοποιώντας απλές βιοχημικές παραμέτρους^{30,31}. Η

βαθμολογία ίνωσης-4 (Fib-4) και η βαθμολογία ίνωσης NAFLD (NFS) έχουν αναδειχθεί ως βασικά εργαλεία, τα οποία έχει αποδειχθεί ότι ξεχωρίζουν για την ικανότητά τους να εκτιμούν τον κίνδυνο για το πιο προχωρημένο στάδιο ηπατικής δυσλειτουργίας, δηλαδή κίρρωση του ήπατος ³⁴. Επιπλέον, βάση προηγούμενων μελετών, έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα της βαθμολογίας Fib-4 για την επιβεβαίωση ή αποκλεισμό προχωρημένης ίνωσης με ακρίβεια 89% ³⁵. Από την άλλη πλευρές, οι τιμές αποκοπής του NFS, δηλαδή -1,455 και 0,676, σχετίζονται με ευαισθησία 90% και ειδικότητα 97% για προχωρημένη ίνωση, αντίστοιχα ³⁶⁻³⁸.

Η απώλεια μυϊκής δύναμης συνδέεται αναμφίβολα με τη γήρανση ³⁹. Πρόσφατα δεδομένα έχουν επισημάνει ότι το μοτίβο των ορμονικών εναλλαγών κατά τη μετάβαση στην εμμηνόπαυση και τη μετεμμηνόπαυσιακή περίοδο δεν σχετίζεται σημαντικά με μείωση της μυϊκής δύναμης και τον κίνδυνο εκδήλωσης δυναπενίας ⁴⁰, υπονοώντας ότι η επίδραση της ηλικίας φαίνεται να είναι πιο επιζήμια από την εμμηνόπαυση αυτή καθαυτή ⁴¹. Η πιθανή συσχέτιση μεταξύ της μυϊκής δύναμης και των εργαστηριακών τιμών της ηπατικής λειτουργίας έχει διερευνηθεί σε εφήβους ^{42,43} και σε μεικτούς μεσήλικες πληθυσμούς χρησιμοποιώντας διαθέσιμες βαθμολογίες δείκτη NAFLD ⁴⁴⁻⁴⁶. Τα περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυσιακή μετάβαση υποδηλώνουν ότι η μετεμμηνόπαυσιακή απώλεια μυϊκής δύναμης σχετίζεται με τη συσσώρευση χαρακτηριστικών του μεταβολικού συνδρόμου ⁴⁷. Ωστόσο, η πιθανή συσχέτιση ανάμεσα στη μυϊκή ισχύ και τους δείκτες ηπατικής λειτουργίας έχει λάβει περιορισμένη προσοχή, ενώ η εμμηνόπαυσιακή κατάσταση δεν ελήφθη ειδικά υπόψη ⁴⁴⁻⁴⁶.

1.3. Σκοπός

Η διακοπή της εμμήνου ρύσεως σχετίζεται με την αλλαγή της σύστασης του σώματος, με μια προοδευτική μείωση της μυϊκής ισχύος αλλά και με μια προοδευτική

συσσώρευση παραμέτρων καρδιομεταβολικού κινδύνου. Λαμβάνοντας υπόψη την παραπάνω αλληλεπίδραση, υποθέσαμε ότι οι μεταβολές της μυϊκής μάζας ενδεχομένως να σχετίζονται ποσοτικά ή / και ποιοτικά με μεταβολές της σύστασης του σώματος, την αρτηριακή σκληρία ή την παρουσία καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου.

- Σε ένα πρώτο επίπεδο, στόχος μας ήταν να αξιολογήσουμε την πιθανή σχέση μεταξύ των μετρήσεων δύναμης λαβής χειρός και των τιμών της βαθμολογίας ίνωσης-4 και του NFS σε ένα δείγμα υγιών μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών.
- Σε ένα δεύτερο επίπεδο, αυτή η μελέτη είχε ως στόχο να αξιολογήσει τη σχέση μεταξύ του μυϊκού μεταβολισμού, με υποκλινικούς δείκτες σύστασης του σώματος (MUAC, MAMC, και TSF) και της αρτηριακής σκληρίας σε δείγμα υγιών μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών.

2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

2.1. Δείγμα της μελέτης

Αυτή η συγχρονική μελέτη στρατολόγησε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που παρακολουθούνταν στα εξωτερικά ιατρεία εμμηνόπαυσης του Αρεταίειου Νοσοκομείου στην Αθήνα. Η εμμηνόπαυση χαρακτηρίστηκε από την απουσία εμμήνου ρύσεως για τουλάχιστον δώδεκα συνεχόμενους μήνες, σε γυναίκες με επίπεδα της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης ορού (FSH) > 25 mIU/mL και το επίπεδο, οιστραδιόλης (E2) < 50 pg/mL. Αποκλείσαμε γυναίκες με κλινικά εμφανή ή θεραπευμένα καρδιαγγειακά νοσήματα (CVD), οξείες ή χρόνιες φλεγμονώδεις ασθένειες, σακχαρώδη διαβήτη οποιουδήποτε τύπου είτε διαγνωσμένο είτε θεραπευτικό, ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια, δυσλειτουργία του θυρεοειδούς, ιστορικό πρόσφατης χειρουργικής επέμβασης για οποιονδήποτε λόγο ή παρουσία όγκου οποιασδήποτε προέλευσης. Επιπλέον, αποκλείσαμε τις γυναίκες υπό θεραπεία με οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα είτε κατά τη στιγμή της έναρξης της μελέτης είτε 6 μήνες πριν από αυτό: α) Νιτρώδη ή στεροειδή, β) Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης ή εκλεκτικοί ρυθμιστές υποδοχέων οιστρογόνων, γ) Αντιοστεοπορωτικά φάρμακα (π.χ. διφωσφονικά ή/και denosumab) ή τεριπαρατίδη. Συνολικά 122 γυναίκες που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Όλοι οι συμμετέχοντες παρείχαν ενημερωμένη συγκατάθεση και η Τοπική Επιτροπή Δεοντολογίας ενέκρινε το ερευνητικό πρωτόκολλο της παρούσας μελέτης.

2.2. Διαδικασίες Πρωτοκόλλου Μελέτης

Κατά τη στιγμή κάθε επίσκεψης στα εξωτερικά ιατρεία, ένα λεπτομερές προσωπικό και οικογενειακό ιατρικό καταγράφηκε για κάθε γυναίκα. Όλα τα δεδομένα καταγράφονται σε ηλεκτρονικά αρχεία ασθενών. Το αρχείο δεδομένων περιλαμβάνει δημογραφικούς δείκτες και δείκτες μυϊκής μάζας, τρόπο ζωής, σωματική

δραστηριότητα, αναπαραγωγικό ιστορικό και άλλα προβλήματα υγείας. Η πρόσληψη φαρμάκων, εάν υπάρχει, είναι επίσης καταγεγραμμένη. Στη συνέχεια, συνιστάται σε όλες τις γυναίκες η αξιολόγηση ρουτίνας να περιλαμβάνει α) εξέταση αίματος νηστεία για νεφρική/θυρεοειδική/ηπατική λειτουργία. β) μαστογραφία, γ) πυκνότητα οστικής μάζας, δ) γυναικολογική εξέταση με επίχρισμα Παπανικολάου όπως ενδείκνυται. Το δεύτερο μέρος της αξιολόγησης περιλάμβανε εξέταση αίματος, πριν από την οποία όλες οι γυναίκες είχαν νηστεψει όλη τη νύχτα και δεν είχαν καπνίσει. Μετά από 5 λεπτά ανάπαυσης στην καθιστή θέση, η αρτηριακή πίεση εκτιμήθηκε ως ο μέσος όρος δύο επαναλαμβανόμενων μετρήσεων. Μετρήσαμε δείκτες μυϊκής μάζας κατά τη διάρκεια της ίδιας διαβούλευσης, με στόχο τον υπολογισμό του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) (kg/m^2) και ο λόγος περιφέρειας μέσης προς γοφούς (WHR), η MUAC και η TSF, εκτιμήθηκαν όπως περιγράφηκε προηγουμένως⁴⁸. Επιπλέον, η μυϊκή περιφέρεια του μέσου βραχίονα (MAMC) εκτιμάται ως εξής: $\text{MAMC} = \text{MUAC} - 0,314 \times \text{TSF}$ ⁴⁹. Δείγματα αίματος νηστείας συλλέχθηκαν το ίδιο πρωί, φυγοκεντρήθηκαν όταν ήταν απαραίτητο και αποθηκεύτηκαν στους -80°C μέχρι την αξιολόγηση.

2.3. Αξιολόγηση σύστασης του σώματος και κατάστασης των οστών

Η σύσταση του σώματος προσδιορίστηκε με απορροφησιμετρία ακτίνων X διπλής ενέργειας (DXA; General Electric Lunar Corporation, Μάντισον, Ουισκόνσιν, ΗΠΑ), με περιφερειακές σαρώσεις και σαρώσεις ολόκληρου του σώματος, σύμφωνα με το πρωτόκολλο του κατασκευαστή. Η κατανομή του σωματικού λίπους προσδιορίστηκε ως το ποσοστό του σωματικού λίπους και η απόλυτη τιμή της άλιπης μάζας (Kg).

2.4. Αξιολόγηση Σωματικής Δραστηριότητας

Η σωματική δραστηριότητα αξιολογήθηκε με τη χρήση του δείκτη International Physical Activity Questionnaire (IPAQ), ο οποίος έχει ήδη επικυρωθεί για τον

ελληνικό πληθυσμό, όπως περιγράφηκε προηγουμένως ⁵⁰⁻⁵¹. Ο δείκτης IPAQ ταξινομεί την έκταση της σωματικής δραστηριότητας με βάση τον χρόνο που αφιερώθηκε στις ακόλουθες δραστηριότητες κατά τις προηγούμενες επτά ημέρες: περπάτημα ή μέτρια σωματική δραστηριότητα έναντι σωματικής δραστηριότητας υψηλής έντασης ⁵⁰. Υπολογίστηκαν λεπτά MET (μεταβολικό ισοδύναμο της εργασίας) για κάθε κατηγορία σωματικής δραστηριότητας και υπολογίστηκαν τα συνολικά λεπτά MET ανά εβδομάδα ⁵⁰⁻⁵².

Κατά συνέπεια, ορίστηκε έντονη σωματική δραστηριότητα για εκείνους τους συμμετέχοντες που πληρούσαν οποιοδήποτε από τα ακόλουθα κριτήρια:

- ≥ 3 ημέρες δραστηριότητα υψηλής έντασης, επιτυγχάνοντας τουλάχιστον 1.500 λεπτά MET την εβδομάδα.
- ≥ 7 ημέρες συνδυασμένης δραστηριότητας, που συνίσταται σε δραστηριότητα έντονης ή μέτριας έντασης ή βόδιση, επιτυγχάνοντας ελάχιστο σύνολο τουλάχιστον 3.000 λεπτών MET την εβδομάδα.

Η μέτρια σωματική δραστηριότητα ορίστηκε για τους συμμετέχοντες που πληρούσαν τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα κριτήρια:

- ≥ 3 ημέρες δραστηριότητας ή ≥ 20 λεπτά την ημέρα.
- ≥ 5 ημέρες δραστηριότητα μέτριας έντασης ή/και περπάτημα για ≥ 30 λεπτά ημερησίως.
- ≥ 5 ημέρες οποιουδήποτε συνδυασμού βόδισης, μέτριας ή δραστηριότητας ή έντονης έντασης, επιτυγχάνοντας τουλάχιστον ≥ 600 MET-minutes την εβδομάδα.

Καθιστική ζωή ή χαμηλή σωματική δραστηριότητα ορίστηκε για εκείνους τους συμμετέχοντες που δεν πληρούσαν κανένα από τα παραπάνω κριτήρια.

2.5. Αξιολόγηση Μυοσκελετικής Κατάστασης

Για το σκοπό αυτό, χρησιμοποιήσαμε τον δείκτη δύναμης λαβής χειρός (HGS) χρησιμοποιώντας υδραυλικό δυναμόμετρο χειρός (Jamar®, Sammons Preston, Ιλινόις, ΗΠΑ). Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν με τους συμμετέχοντες σε καθιστή θέση, τον αγκώνα σε κάμψη 90°, το αντιβράχιο σε ουδέτερη θέση και τον καρπό μεταξύ 0 και 30° έκτασης. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε η έννοια των τριών διαδοχικών μετρήσεων σε κάθε χέρι (συντελεστής συσχέτισης 0,94-0,98 ανάλογα με την εξεταζόμενη πλευρά)^{53,55}. Τα μέτρα HGS κάτω από το όριο των 16 κιλών θεωρήθηκαν διαγνωστικά της δυναπένιας, ενώ εκείνα με υψηλότερα μέτρα HGS θεωρήθηκαν ότι έχουν φυσιολογική μυϊκή ισχύ¹⁵.

2.6. Βιοχημικές και Ορμονικές Δοκιμασίες

Πραγματοποιήθηκαν βιοχημικές δοκιμές στο σύστημα Architect c 8000 (Διαγνωστικά Της Abbott). Η γλυκόζη ορού μετρήθηκε με τη μεθοδολογία της εξακινάσης/G-6-PDH (Abbott, συντελεστής διακύμανσης, CV ≤ 5%). Η ολική χοληστερόλη (TC) μετρήθηκε με ενζυματική δοκιμασία (Abbot; CV ≤ 3%) και τριγλυκερίδια με την ενζυματική μεθοδολογία οξειδάσης φωσφορικής γλυκερόλης (Abbott; Βιογραφικό σημείωμα ≤ 5%). Τα επίπεδα χοληστερόλης λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας (HDL-C) αξιολογήθηκαν με μεθοδολογία επιλεκτικού απορρυπαντικού επιταχυντή (δοκιμασία ultra-HDL, Abbott) (CV ≤ 4%) και χοληστερόλη λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL-C) με μεθοδολογία εξάλειψης (multigent direct LDL, Abbott; C_v < 4%). Τα επίπεδα της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) μετρήθηκαν χρησιμοποιώντας το κιτ Ανθρώπινης AST ELISA (Abcam), με ευαισθησία 43 pg/mL. Η αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) μετρήθηκε χρησιμοποιώντας το κιτ ELISA της ανθρώπινης αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (Abcam), με ευαισθησία 1.875 mIU/mL. Πραγματοποιήθηκαν ορμονικές δοκιμασίες ορού στον αναλυτή Architect i1000SR (Abbott Diagnostics) με

ανοσοδοκιμασία μικροσωματιδίων χημειοφωταύγειας (CMIA; Abbott) και περιλαμβάνονται: ινσουλίνη ($CV \leq 7\%$) και 25 (OH) βιταμίνη D ($CV \leq 4,6\%$) επίπεδα.

Τα επίπεδα ιρισίνης μετρήθηκαν στον ορό χρησιμοποιώντας το κιτ ELISA ιρισίνης (BioVendor, Check Republic) για ποσοτικό προσδιορισμό, με δοκιμασία εύρους 0,001 $\mu\text{g/mL}$ – 5 $\mu\text{g/mL}$ και ευαισθησία 1ng/mL.

Η αξιολόγηση της αντίστασης στην ινσουλίνη από το μοντέλο ομοιόστασης (HOMA-IR) υπολογίστηκε ως εξής: ινσουλίνη νηστείας ($\mu\text{U/mL}$) \times γλυκόζη νηστείας (mmol/L)/22,5. Οι τιμές Fib-4 και η NFS ορίστηκαν χρησιμοποιώντας τις προηγούμενες καθορισμένες εξισώσεις πίνακα ^{56,57}. Τα επίπεδα ελεύθερων ανδρογόνων (free androgen index, FAI) εκτιμήθηκαν ως τεστοστερόνη (νανογραμμάρια ανά χιλιοστόλιτρο) \times 347 /SHBG (νανογραμμομόρια ανά λίτρο).

2.7. Αξιολόγηση ταχύτητας παλμικού κύματος

Υπολογίσαμε την ταχύτητα παλμικού κύματος (PWV) μετρώντας το χρόνο διέλευσης του παλμού και την απόσταση που ταξίδεψε μεταξύ δύο σημείων καταγραφής. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιήσαμε μια επικυρωμένη μη επεμβατική συσκευή που επιτρέπει την ηλεκτρονική καταγραφή παλμικών κυμάτων και τον αυτόματο υπολογισμό PWV (Complior, Artech Ιατρική). Επιλέξαμε την κοινή καρωτιδική αρτηρία και την κοινή μηριαία αρτηρία ως τα σημεία καταγραφής για τη μέτρηση του PWV, η οποία εκτιμήθηκε ως η απόσταση (m) διαιρούμενη διά της διαμετακόμισης χρόνου (δευτ.). Λεπτομέρειες σχετικά με τη μέτρηση του PWV περιγράφηκαν αλλού ⁴⁸. Το PWV της καρωτίδας- μηριαίων αρτηριών αποτελούν σήμερα τον χρυσό δείκτη για την *in vivo* αξιολόγηση της αορτικής δυσκαμψία και αντανακλούν την αρτηριακή γήρανση ⁴⁸.

2.8. Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το SPSS έκδοση 27.0. Τα ποιοτικά δεδομένα εκφράζονται ως συχνότητες (ποσοστιαίες τιμές), ενώ τα ποσοτικά δεδομένα εκφράζονται ως μέσες τιμές και τυπική απόκλιση (μέση \pm SD). Για συνεχείς μεταβλητές, η κανονικότητα της κατανομής αποτυπώθηκε γραφικά με ιστογράμματα και διαγράμματα Q-Q.

Στα πλαίσια της μονοπαραγοντικής ανάλυσης, η συσχέτιση μεταξύ μεταβλητών εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας τον συντελεστή συσχέτισης Pearson για παραμέτρους με κανονική κατανομή και συντελεστή συσχέτισης Spearman για παραμέτρους με μη κανονική κατανομή. Οι διαφορές μεταξύ των συνεχών μεταβλητών αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας τα ανεξάρτητα δείγματα t-test (για αρχικές παρατηρήσεις) ή τη μονόδρομη ανάλυση της διακύμανσης (ANOVA). Για το σκοπό της σύγκρισης, αξιολογήσαμε δείκτες μυϊκής μάζας, τις τιμές των κύριων βιοχημικών παραμέτρων και επίπεδα ορμονών φύλου στον ορό ανάλογα με τα επίπεδα ιρισίνης, χρησιμοποιώντας τη διάμεση τιμή 18,4 ng/dL ως αποκοπή, χρησιμοποιώντας t-test για ανεξάρτητες τιμές. Οι διαφορές μεταξύ των διχοτομικών μεταβλητών αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας βαθμολογίες Chi-square. Οι τιμές της βαθμολογίας Fib-4 θα αξιολογηθούν ως συνεχής μεταβλητή, ενώ οι τιμές της βαθμολογίας NAFLD θα αξιολογηθούν τόσο ως συνεχής όσο και ως διχοτομική μεταβλητή.

Στη συνέχεια, η γραμμική και λογιστική ανάλυση παλινδρόμησης χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση της πιθανής συσχέτισης μεταξύ της βαθμολογίας Fib-4 ή NFS ή δυναπένια ως εξαρτώμενων μεταβλητών και δεικτών ηπατικής ίνωσης ως ανεξάρτητων μεταβλητών, προσαρμόζοντας για διάφορους καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου. Παράλληλα, πραγματοποιήθηκε πολυμεταβλητή ανάλυση σταδιακής παλινδρόμησης για την αξιολόγηση πιθανής συσχέτισης μεταξύ δεικτών σαρκοπενίας, αρτηριακής δυσκαμψίας και επιπέδων των αξιολογημένων μορίων

μυοκίνης και ιρισίνης. Τα μοντέλα παλινδρόμησης περιελάμβαναν πιθανούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (traditional risk factors, TRFs: ηλικία, LDL-χοληστερόλη, HOMA-IR) καθώς και FAI και σωματική δραστηριότητα. Χρησιμοποιήσαμε παράγοντες διακύμανσης-πληθωρισμού για να εκτιμήσουμε τη συνδιαγραμμικότητα μεταξύ ανεξάρτητων μεταβλητών στα μοντέλα παλινδρόμησης, όλοι οι παράγοντες εκτιμήθηκαν ως < 2 , γεγονός που υποδηλώνει ότι η πολυσυλλεκτικότητα δεν προκαταλαμβάνει τα μοντέλα παλινδρόμησης.

3. Αποτελέσματα

3.1. Περιγραφική ανάλυση

Ο Πίνακας 1α παρουσιάζει τα αποτελέσματα της περιγραφικής ανάλυσης για τις 122 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες της μελέτης μας. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα του NFS, το 58% των γυναικών είχαν βαθμολογίες ενδεικτικές σταδίου ίνωσης F0 έως F2, το 39% είχε απροσδιόριστη βαθμολογία και μόνο το 3% είχε μετρήσεις ενδεικτικές πιο προχωρημένης ίνωσης, δηλαδή F3 έως F4.

Table 1a. Descriptive characteristics of the study population (N=122)

	Mean±SD	Minimum	Maximum
Anthropometric parameters			
Age (years)	59.3±6.9	41	77
YSM (years)	10.1±6.3	1	29.0
SBP (mmHg)	116.9±16.3	80.0	150.0
DBP (mmHg)	71.7±9.1	50.0	90.0
Hypertension (%)	22.2%		
Anti-hypertensive agents (%)	18.3%		
Current smoking (%)	21.4%		
BMI (kg/m ²)	27.4±4.3	18.6	39.5
Total METs	753.7±816.1	20.0	5460.0
Total energy (kcal)	2,733.9±502.9	1,450.9	4,116.0
Biochemical parameters			
Cholesterol (mg/dL)	212.4±31.7	127.0	308.0
Triglycerides (mg/dL)	91.4±37.1	39.2	227.4
HDL-cholesterol (mg/dL)	64.9±14.4	26.0	103.7
LDL-cholesterol (mg/dL)	133.4±29.1	67.0	199.0
Dyslipidaemia (%)	44.0%		
Hypolipidemic agents (%)	36.5%		
HOMA-IR	1.6±0.4	0.6	5.3
Hypoglycemic agents (%)	0.1%		
Liver function			
Fib-4 score	1.1±0.4	0.3	3.1
NAFLD score	-1.7±1.2	-6.8	2.6
● < -1.455, F0 – F2 (%)	58.0%		
● -1.455 to 0.675, Indeterminant score (%)	39.0%		
● > 0.675, F3 - F4 (%)	3.0%		
Aspartate aminotransferase (IU/L)	19.2±5.5	12.0	47.0
Alanine aminotransferase (IU/L)	19.3±9.7	6.0	66
Musculoskeletal parameters			
Handgrip strength (kg)	19.9±4.8	9.5	31.8
Dynapenia (%)	15.7%		
Body composition			
% Fat mass	47.3±6.3	34.0	61.0
Lean mass (kg)	34.6±3.8	22.2	42.5

YSM=years since menopause; SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure; BMI=body mass index; HDL-C=high density lipoprotein cholesterol; LDL-C=low density cholesterol; HOMA-IR = homeostasis model assessment of insulin resistance

Hypertension was defined as a history of antihypertensive treatment or systolic arterial blood pressure ≥ 140 mmHg and/or diastolic arterial blood pressure ≥ 90 mmHg measured on at least three different occasions; Hyperlipidemia was defined as a history of hypolipidemic treatment or total blood cholesterol level above 200 mg/dL or LDL-cholesterol levels higher than 160 mg/dL and/or plasma triglycerides higher than 200mg/dL; Dynapenia is defined as handgrip strength levels < 16 kg.

Ο Πίνακας 1β απεικονίζει τα επίπεδα καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου καθώς και τις τιμές αξιολόγησης μυοσκελετικών παραμέτρων και το δείκτη αρτηριακής σκληρίας

Πίνακας 1β	Mean \pm SD	Minimum	Maximum
Biochemical/hormonal parameters			
Glucose (mg/dL)	101.9 \pm 10.6	79.0	127.0
Insulin (mIU/dL)	9.6 \pm 3.9	3.3	24.3
25 hydroxy vitamin D (ng/dL)	26.8 \pm 10.9	11.0	67.0
Irisin (ng/dL)	19.0 \pm 5.7	10.2	49.6
FAI	0.8 \pm 0.6	0.1	3.5
Testosterone (ng/dL)	0.4 \pm 0.3	0.0	1.51
SHBG (nmol/L)	80.7 \pm 44.5	17.0	194.7
TSH (μ U/mL)	1.4 \pm 1.8	0.0	11.97
Musculoskeletal assessment			
MUAC (mm)	31.4 \pm 3.0	25.0	43.0
Triceps skinfold (mm)	32.4 \pm 5.8	19.0	44.0
MAMC (mm)	21.1 \pm 2.6	17.3	31.0
Vascular function indices			
PWV (m/s)	8.7 \pm 0.8	5.9	12.4
YSM=years since menopause; SBP=systolic blood pressure; DBP=diastolic blood pressure; BMI=body mass index; FAI=free androgen index; SHBG = sex hormone binding globulin; DHEAS=dehydroepiandrosterone; TSH=thyroid stimulating hormone; MUAC=mid upper arm circumference; MAMC= Mid arm muscle circumference; PWV=pulse wave velocity			

3.2. Ανάλυση συσχετίσεων ανάμεσα σε μυοσκελετικές παραμέτρους και τους δείκτες NFS, NAFLD

Στον Πίνακα 2 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της ανάλυσης συσχέτισης μεταξύ της βαθμολογίας Fib - 4, NFS και μυοσκελετικών και ανθρωπομετρικών/βιοχημικών παραμέτρων. Κατά συνέπεια παρατηρήσαμε ότι τα μέτρα βαθμολογίας Fib-4 συσχετίστηκαν θετικά με την ηλικία (συντελεστής $r = 0,501$, τιμή $p < 0,001$), την ηλικία της εμμηνόπαυσης (συντελεστής $r = 0,373$, τιμή $p < 0,001$), την LDL-C (συντελεστής $r = -0,302$, τιμή $p = 0,002$), HGS (συντελεστής $r = -0,213$, τιμή $p = 0,034$), δυναπένια (συντελεστής $r = 0,232$, τιμή $p = 0,020$). Τα μέτρα NFS συσχετίζονται με την ηλικία (συντελεστής $r = 0,421$, τιμή $p < 0,001$), την ηλικία της εμμηνόπαυσης (συντελεστής $r = 0,293$, τιμή $p = 0,003$), τον ΔΜΣ (συντελεστής $r = 0,361$, τιμή $p < 0,001$), τα τριγλυκερίδια (συντελεστής $r = 0,231$, τιμή $p = 0,022$), LDL-C (συντελεστής $r = -0,223$, τιμή $p = 0,027$), HGS (συντελεστής $r = -0,247$, τιμή $p = 0,015$), δυναπένια (συντελεστής $r = 0,219$, τιμή $p = 0,032$).

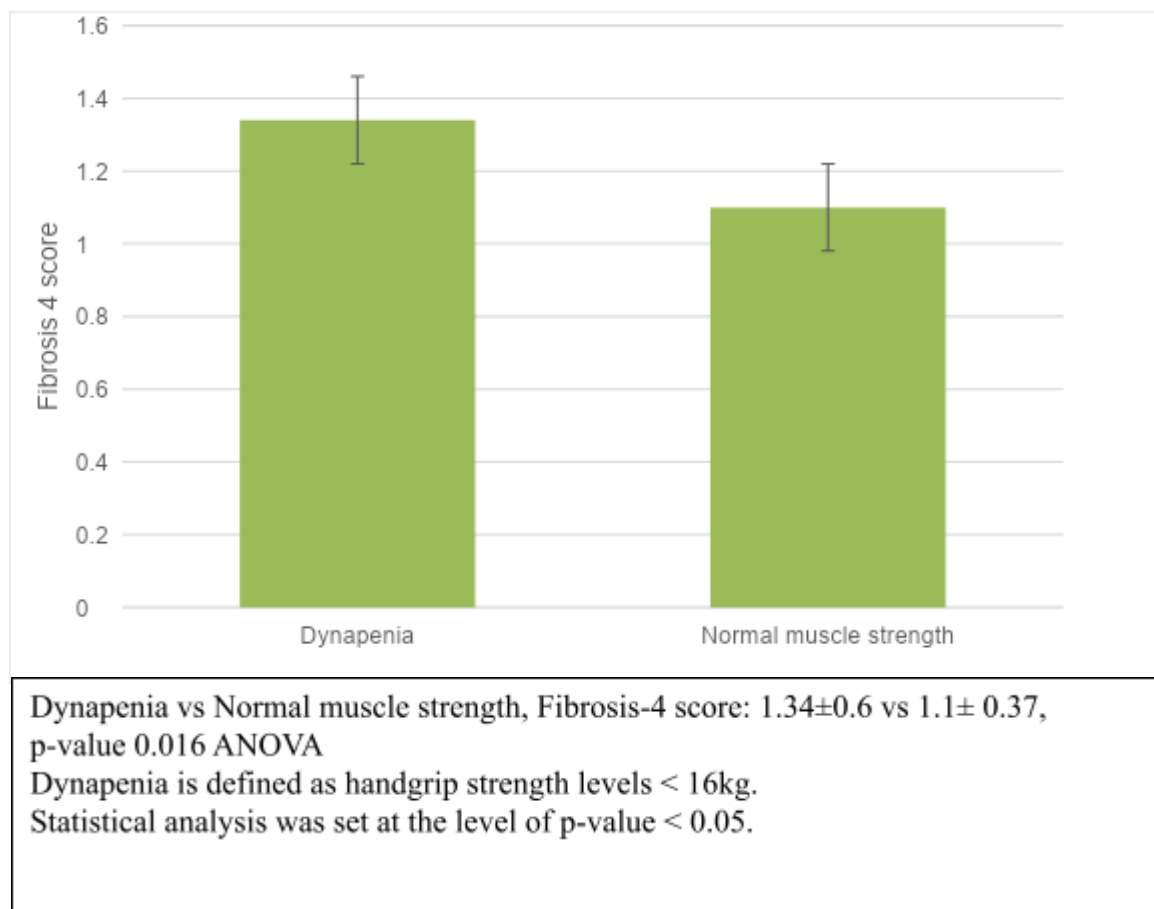
Table 2. Correlation analysis between Fibrosis-4 score and musculoskeletal parameters and anthropometric/biochemical parameters.

Anthropometric parameters	Fibrosis-4 score		NAFLD score	
	r-coefficient	p-value	r-coefficient	P-value
Age (years)	0.501	<0.001	0.421	<0.001
YSM (years)	0.373	<0.001	0.293	0.003
SBP (mmHg)	0.128	0.202	0.129	0.204
DBP (mmHg)	-0.003	0.974	0.042	0.677
BMI (kg/m ²)	-0.002	0.986	0.361	<0.001
Total METs	-0.031	0.761	-0.117	0.286
Total Energy (kcal)	0.078	0.435	-0.013	0.899
Biochemical parameters				
Cholesterol (mg/dL)	-0.174	0.084	-0.180	0.076
Triglycerides (mg/dL)	0.009	0.931	0.231	0.022
HDL-C (mg/dL)	0.156	0.120	-0.101	0.319
LDL-C (mg/dL)	-0.302	0.002	-0.223	0.027
HOMA-IR	-0.131	0.189	-0.407	0.214
Musculoskeletal parameters				
Handgrip strength (Kg)	-0.213	0.034	-0.247	0.015
Dynapenia*	0.232	0.020	0.219	0.032
Body composition				
% Fat mass	-0.110	0.298	0.187	0.079
Lean mass (kg)	0.061	0.569	-0.001	0.991

YSM=years since menopause; SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure;
BMI=body mass index; HDL-C=high density lipoprotein cholesterol; LDL-C=low density
lipoprotein cholesterol; HOMA-IR = homeostasis model assessment of insulin resistance
*Dynapenia is defined as handgrip strength levels < 16kg.
Statistical significance was set at the level of p-value < 0.05

Προχωρήσαμε στη σύγκριση των τιμών της βαθμολογίας Fib-4 μεταξύ των γυναικών με δυναπένια και εκείνων με φυσιολογική μυϊκή δύναμη. Όπως φαίνεται στο Σχήμα 1α, παρατηρήσαμε ότι οι γυναίκες με δυναπένια είχαν υψηλότερες τιμές Fib-4 σε σύγκριση με τις γυναίκες με φυσιολογική μυϊκή δύναμη, $1,34 \pm 0,6$ έναντι $1,1 \pm 0,37$, τιμή $p = 0,016$ (ANOVA).

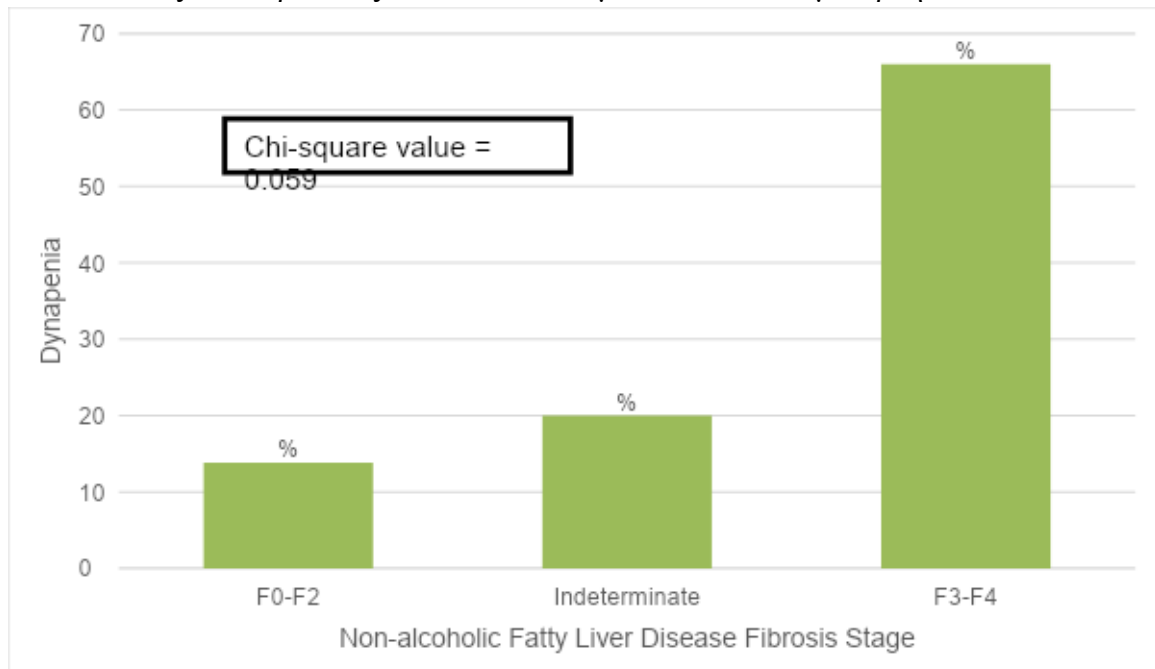
Figure 1a. Fibrosis-4 values between women with dynapenia and those with normal muscle strength.



Επιπλέον, οι γυναίκες με χαμηλότερες τιμές NFS ενδεικτικές των πρώιμων σταδίων της ίνωσης είχαν χαμηλότερο επιπολασμό δυναπενίας σε σύγκριση με γυναίκες με πιο προχωρημένα στάδια ίνωσης (Ίνωση, F0-F2 vs απροσδιόριστη vs F3- F4: 13,8% έναντι 20% έναντι 66%, τιμή $p = 0,059$ chi-square, Σχήμα 1β).

Figure 1b. Prevalence of dynapenia according to Non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score classification.

Ο Πίνακας 3 παρουσιάζει τα αποτελέσματα των πολυμεταβλητών αναλύσεων



παλινδρόμησης. Τα μοντέλα ανάλυσης γραμμικής παλινδρόμησης περιελάμβαναν τη βαθμολογία Fib- 4 ή NFS ως ανεξάρτητη μεταβλητή και τη δυναπένια ως ανεξάρτητη μεταβλητή. Τα μοντέλα των αναλύσεων λογιστικής παλινδρόμησης περιελάμβαναν τη δυναπένια ως εξαρτημένη μεταβλητή και είτε τη βαθμολογία Fib-4 είτε την NFS ως ανεξάρτητη μεταβλητή. Όλα τα μοντέλα προσαρμόστηκαν για την ηλικία, την LDL-C, το HOMA-IR, τον ΔΜΣ, τη συνολική κατανάλωση ενέργειας, τη σωματική δραστηριότητα. Παρατηρήσαμε ότι η βαθμολογία Fib-4 συσχετίστηκε σημαντικά με τη δυναπένια (συντελεστής $b = 0,230$, τιμή $p = 0,022$), αλλά όχι με NFS. Η δυναπένια

συσχετίστηκε σημαντικά με τη βαθμολογία Fib-4 (OR = 5,58, τιμή $p = 0,010$), αλλά όχι με NFS.

Table 3. Regression analysis models to evaluate the association between dynapenia (or handgrip strength) and noninvasive scores of liver function (Fibrosis 4 score or NFS).

Linear regression model	Independent variable: Dynapenia*	
	b-coefficient	p-value
Dependent variable: Fibrosis 4 score	0.230	0.022
Dependent variable: NFS	0.157	0.106
Logistic regression model	Independent variable: Fib4 score	
	OR	p-value
Dependent variable: Dynapenia*	5.580	0.010
	Independent variable: NFS	
	OR	p-value
Dependent variable: Dynapenia*	0.678	0.410
Both models were adjusted for age, low-density lipoprotein cholesterol, homeostasis model assessment of insulin resistance, body mass index, total energy consumption, physical activity NFS=non alcoholic fatty liver disease fibrosis score *Dynapenia is defined as handgrip strength levels < 16kg (reference category, normal muscle strength defined as handgrip strength \geq 16kg Statistical significance was set at the level of p -value < 0.05		

3.3. Ανάλυση συσχετίσεων ανάμεσα σε περιγραφικές παραμέτρους του μυοσκελετικού συστήματος, την ιρισίνη, το ορμονολογικό προφίλ και την αρτηριακή σκληρία

Ο Πίνακας 4 παρουσιάζει τα αποτελέσματα της ανάλυσης συσχέτισης μεταξύ δεικτών μυϊκής μάζας και ανθρωπομετρίας, ορμονικές/βιοχημικές παράμετροι, επίπεδα PWV και ιρισίνης. Κατά συνέπεια, η MAMC συσχετίζεται θετικά με τα επίπεδα γλυκόζης ($r=0,273$, τιμή $p=0,025$), τα επίπεδα ιρισίνης ($r=0,284$, τιμή $p=0,016$) και αρνητικά με 25 υδροξυβιταμίνη D ($r = -0,342$, τιμή $p = 0,003$). MUAC συσχετίζεται θετικά με επίπεδα γλυκόζης ($r = 0,290$, τιμή $p = 0,017$), επίπεδα ιρισίνης ($r = 0,382$, τιμή $p = 0,001$), SHBG ($r = 0,252$, τιμή $p = 0,033$) και αρνητικά με PWV ($r = -0,233$, τιμή $p = 0,036$). TSF συσχετίζεται θετικά με τα επίπεδα ιρισίνης ($r = 0,238$, τιμή $p = 0,045$).

Πίνακας 4. Correlation analysis between muscle mass indices, as well as anthropometric, demographic, and biochemical/hormonal parameters

	MAMC		MUAC		Triceps skinfold	
	r-coefficient	p-value	r-coefficient	p-value	r-coefficient	p-value
Age (years)	-0.104	0.391	-0.216	0.073	-0.218	0.070
YSM (years)	-0.131	0.366	0.038	0.794	0.246	0.084
SBP (mmHg)	0.055	0.709	0.052	0.723	0.010	0.946
DBP (mmHg)	-0.035	0.796	-0.057	0.675	-0.047	0.733
Waist (cm)	-0.036	0.776	-0.110	0.383	-0.136	0.279
BMI (kg/m ²)	0.144	0.228	0.137	0.251	0.025	0.832
Glucose (mg/dL)	0.273	0.025	0.290	0.017	0.093	0.454
Insulin (mIU/dL)	0.119	0.318	0.102	0.394	0.002	0.989
HOMA-IR	0.111	0.338	0.115	0.320	0.012	0.921
25 hydroxy vitamin D (ng/dL)	-0.342	0.003	-0.223	0.060	0.113	0.347
Irisin (ng/dL)	0.284	0.016	0.382	0.001	0.238	0.045
Testosterone (ng/dL)	-0.074	0.548	-0.145	0.233	-0.130	0.288
SHBG (nmol/L)	0.220	0.064	0.252	0.033	0.110	0.357
TSH (μU/mL)	-0.155	0.193	-0.061	0.614	0.119	0.321
PWV (m/s)	-0.179	0.110	-0.233	0.036	-0.196	0.099

YSM = years since menopause; SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure; BMI = body mass index; SHBG = sex hormone binding globulin; TSH = thyroid stimulating hormone; PWV = pulse wave velocity; HOMA-IR = homeostasis model assessment of insulin resistance
Bold indicates statistical significance, which was set at the level of p-value < 0.05

Ο Πίνακας 5 παρουσιάζει τα αποτελέσματα της σύγκρισης των ανθρωπομετρικών παραμέτρων, των επιπέδων ορμονών φύλου στον ορό και τιμών PWV σύμφωνα με τα επίπεδα της ιρισίνης, στρωματοποιημένα σύμφωνα με τη διάμεση τιμή ιρισίνης 18,4 ng/dL, με τη χρήση δοκιμής t για ανεξάρτητα δείγματα. Κατά συνέπεια, υψηλές έναντι χαμηλών τιμών ιρισίνη σχετίζονται με υψηλότερες τιμές γλυκόζης (104,8±8,6mg/dL έναντι 100,0±11,4mg/dL, τιμή p = 0,048), χαμηλότερη FAI (0,5±0,4 έναντι 0,9±0,7, τιμή p = 0,002), υψηλότερη SHBG (97,2±48,2nmol/L έναντι 69,4±38,4nmol/L, τιμή p=0,007).

Table 5. Anthropometric parameters, serum levels of sex hormones and pulse wave velocity according to the median values of irisin 18.4ng/dL.

Πίνακας 5	Irisin (ng/dL)		p-value
	< 18.4 ng/dL	≥ 18.4 ng/dL	
Age (years)	59.6±8.0	58.3±7.1	0.479
BMI (kg/m ²)	26.3±4.6	28.5±6.7	0.087
Glucose (mg/dL)	100.0±11.4	104.8±8.6	0.048
Insulin (mIU/dL)	9.5±4.2	9.7±3.5	0.842
HOMA-IR	2.3±1.1	2.5±0.9	0.521
25 hydroxy vitamin D (ng/dL)	27.3±11.7	25.9±9.9	0.593
FAI	0.9±0.7	0.5±0.4	0.002
Testosterone (ng/dL)	0.6±0.8	1.3±3.7	0.238
SHBG (nmol/L)	69.4±38.4	97.2±48.2	0.007
TSH (μU/mL)	1.5±2.1	1.3±1.4	0.640
PWV (m/s)	8.6±0.6	8.9±1.0	0.062
BMI=body mass index; HOMA-IR = homeostasis model assessment of insulin resistance; FAI = free androgen index; SHBG = sex hormone binding globulin; TSH = thyroid stimulating hormone; PWV = pulse wave velocity Bold indicates statistical significance, which was set at the level of p-value < 0.05			

Προχωρήσαμε σε μοντέλα προσαρμογής πολυμεταβλητής ανάλυσης γραμμικής παλινδρόμησης, προσαρμοσμένα για ιρισίνη και καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου. Τα μοντέλα (Πίνακας 6) συμπεριέλαβαν δείκτες μυϊκής μάζας ως εξαρτώμενες μεταβλητές και PWV ως ανεξάρτητες μεταβλητές. Το MAMC συσχετίστηκε με PWV (συντελεστής β = -0,254, τιμή p=0,044) και ιρισίνη (συντελεστής β = 0,271, τιμή p 0,020), σε ένα Μοντέλο 1, το οποίο ήταν προσαρμοσμένο για TRF, σωματική δραστηριότητα, FAI. Η περαιτέρω προσαρμογή του ΔΜΣ και της βιταμίνης D οδήγησε σε μοναδική σημαντική συσχέτιση μεταξύ MAMC και PWV (συντελεστής b = -0,450, τιμή p =0,039). Το TSF συσχετίστηκε μόνο με επίπεδα ιριδίνης (συντελεστής β = 0,287, τιμή p = 0,015), μετά την προσαρμογή για TRF, σωματική δραστηριότητα, FAI (Μοντέλο 1). Περαιτέρω προσαρμογή για ΔΜΣ και η βιταμίνη D οδήγησε σε ισχυρότερη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων TSF και ιριδίνης (συντελεστής β = 0,534, τιμή p=0,020). Το MUAC συσχετίστηκε με επίπεδα ιριδίνης (συντελεστής β = 0,386, τιμή p =0,001) και PWV

(συντελεστής $b = -0,315$, τιμή $p = 0,009$), σε μοντέλο προσαρμοσμένο για TRF, σωματική δραστηριότητα, FAI (Μοντέλο 1). Η περαιτέρω προσαρμογή για τον ΔΜΣ και τη βιταμίνη D οδήγησε σε ισχυρότερη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων MUAC και ιρισίνης (συντελεστής $\beta = -0,437$, τιμή $p=0,030$).

Πίνακας 6. Multivariable linear regression analysis models which included muscle mass indices as dependent variables and pulse wave velocity as independent variables, as well as significant cardiovascular co-founders (e.g. age, LDL-cholesterol, HOMA-IR, physical activity, FAI).

	Model R2	b-coefficient	p-value
MAMC			
Model 1	8.3%		
Age (years)		0.016	0.893
LDL-cholesterol (mg/dL)		-0.049	0.665
HOMA-IR		0.127	0.264
PWV (mg/dL)		-0.254	0.044
Irisin (ng/dL)		0.271	0.020
Physical activity		-0.065	0.559
FAI		-0.158	0.160
Model 2	13.9%		
Age (years)		-0.022	0.915
BMI (kg/m ²)		0.277	0.144
Vitamin D (ng/dL)		-0.123	0.520
LDL-cholesterol (mg/dL)		-0.002	0.990
HOMA-IR		0.011	0.953
PWV (mg/dL)		-0.450	0.039
Irisin (ng/dL)		0.291	0.146
Physical activity		-0.109	0.575
FAI		-0.181	0.322
Triceps skinfold			
Model 1	5.4%		
Age (years)		-0.115	0.356
LDL-cholesterol (mg/dL)		-0.087	0.451
HOMA-IR		0.019	0.872
PWV (mg/dL)		-0.203	0.110
Irisin (ng/dL)		0.287	0.015
Physical activity		-0.070	0.539
FAI		0.099	0.386
Model 2	3.4%		
Age (years)		0.120	0.594
BMI (kg/m ²)		-0.245	0.228
Vitamin D (ng/dL)		0.335	0.117
LDL-cholesterol (mg/dL)		-0.114	0.569
HOMA-IR		0.231	0.275
PWV (mg/dL)		-0.255	0.260
Irisin (ng/dL)		0.534	0.020
Physical activity		-0.164	0.437
FAI		0.006	0.974
MUAC			
Model 1	18.4%		
Age (years)		-0.035	0.760
LDL-cholesterol (mg/dL)		-0.110	0.305

HOMA-IR		0.127	0.239
PWV (mg/dL)		-0.315	0.009
Irisin (ng/dL)		0.386	0.001
Physical activity		-0.132	0.212
FAI		-0.080	0.451
Model 2	18.0%		
Age (years)		-0.039	0.846
BMI (kg/m ²)		0.266	0.150
Vitamin D (ng/dL)		-0.077	0.680
LDL-cholesterol (mg/dL)		-0.059	0.742
HOMA-IR		0.055	0.771
PWV (mg/dL)		-0.413	0.050
Irisin (ng/dL)		0.437	0.030
Physical activity		-0.131	0.489
FAI		0.017	0.922
BMI = body mass index; LDL = low density cholesterol; HOMA-IR = homeostasis model assessment of insulin resistance; PWV = pulse wave velocity; FAI = free androgen index Model 2 = Model 1 + BMI + Vitamin D Bold indicates statistical significance, which was set at the level of p-value < 0.05			

4. Συζήτηση

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας έδειξαν μια ανεξάρτητη αρνητική συσχέτιση μεταξύ των τιμών HGS και Fib-4 καθώς και των τιμών NFS. Οι τιμές της βαθμολογίας Fib-4 διέφεραν σημαντικά μεταξύ των γυναικών με δυναπένια σε σύγκριση με εκείνες με φυσιολογική μυϊκή ισχύ. Με βάση τις τιμές NFS, παρατηρήσαμε μια οριακή συσχέτιση μεταξύ των τιμών HGS και της σοβαρότητας της ηπατικής ίνωσης. Η πολυμεταβλητή ανάλυση έδειξε ότι μόνο οι βαθμολογίες Fib-4 συσχετίστηκαν θετικά με τη δυναπένια, κάτι που δεν ίσχυε για τις τιμές NFS, μετά την προσαρμογή για σημαντικούς καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου.

Από την άλλη πλευρά, η μελέτη μας έδειξε μια άμεση θετική συσχέτιση μεταξύ MAMC, MUAC και TSF, και επίπεδα ιρισίνης. Αυτές οι συσχετίσεις παρέμειναν σημαντικές ακόμη και μετά την προσαρμογή για καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου. Τα επίπεδα ιρισίνης συσχετίστηκαν με κυκλοφορούντα ανδρογόνα και SHBG σε αυτή την ομάδα μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, υποθέτοντας πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ του ορμονολογικού προφίλ και των επιδράσεων της ιρισίνης. Επιπλέον, παρατηρήσαμε μια συσχέτιση μεταξύ MAMC, MUAC και PWV, οι οποίες παρέμειναν σημαντικές ακόμη και στην πολυμεταβλητή ανάλυση.

4.1. Μυϊκή ισχύς και λιπώδης διήθηση ήπατος

Η πιθανή συσχέτιση μεταξύ των μετρήσεων των δεικτών HGS και NAFLD αξιολογήθηκε πρόσφατα σε διάφορους πληθυσμούς. Μια προηγούμενη συγχρονική μελέτη 538 ηλικιωμένων ενηλίκων (105 άνδρες και 432 γυναίκες) περιέγραψε μια αντίστροφη γραμμική συσχέτιση μεταξύ της αύξησης των επιπέδων HGS του NFS, καθώς και της βαθμολογίας Fib-4. Άτομα με τιμές HGS στο χαμηλότερο τριτημόριο σε σύγκριση τα άτομα με τιμές HGS στο υψηλότερο τριτημόριο είχαν υψηλότερες πιθανότητες υψηλότερης NFS αλλά συγκρίσιμες τιμές βαθμολογίας Fib-4 ⁴⁵. Μια

μεγάλη μελέτη 5272 μεσήλικων ενηλίκων (1678 άνδρες και 3594 γυναίκες), τα δεδομένα της οποίας ανακτήθηκαν από τις Εθνικές Έρευνες Υγείας και Διατροφικής Εξέτασης της Κορέας από το έντυπο 2014-2018, αξιολόγησε τη συγχρονική συσχέτιση μεταξύ του χαμηλού HGS (που ορίζεται ως τιμές < 25ου εκατοστημορίου) και του NAFLD (καθορίστηκε χρησιμοποιώντας την ολοκληρωμένη βαθμολογία NAFLD και τον δείκτη ηπατικής στεάτωσης)⁵⁸. Αυτή η μελέτη έδειξε για μεσήλικες και των δύο φύλων, ότι τα άτομα με χαμηλές τιμές HGS είχαν υψηλότερο κίνδυνο NAFLD⁴⁶. Μια ακόμη πανεθνική μελέτη 8001 ενηλίκων της Νότιας Κορέας (γυναίκες 55,5%) περιέγραψε ότι οι ενήλικες με χαμηλότερο HGS έχουν υψηλότερες πιθανότητες για NAFLD. Το τελευταίο αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας βιοχημικές και ανθρωπομετρικές παραμέτρους, με βάση τον δείκτη ηπατικής στεάτωσης⁴⁴. Αυτά τα αποτελέσματα συμφωνούν εν μέρει με τη μελέτη μας για τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. η κύρια διαφορά είναι ο ορισμός της δυναπένιας, ο οποίος στην παρούσα μελέτη βασίστηκε στις τελευταίες ευρωπαϊκές κατευθυντήριες γραμμές για τη σαρκοπενία¹⁵.

4.2. Μυϊκή ισχύς και ηπατική λειτουργία

Άλλοι διερεύνησαν τη σχέση μεταξύ των μέτρων HGS και της ηπατικής λειτουργίας στις διάφορες ομάδες ασθενών. Σε ένα δείγμα 1270 εφήβων (648 αγόρια, 622 κορίτσια), που ανακτήθηκε από την συγχρονική μελέτη κοορτής NHANES, περιέγραψε μόνο στα αγόρια μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των χαμηλών μετρήσεων HGS και των υψηλότερων τιμών γ-γλουταμυλοτρασπεπτιδάσης και AST. Τα αποτελέσματα παρέμειναν σημαντικά ακόμη και μετά την ομαλοποίηση των μετρήσεων του HGS για τις παραμέτρους της σύστασης του σώματος, όπως το σωματικό βάρος, το ολόσωμο λίπος και το λίπος του κορμού⁴³. Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρθηκαν από μια ακόμη μελέτη μικτού φύλου σε εφήβους⁴².

Μια επιπλέον μελέτη σε ασθενείς με ηπατική νόσο τελικού σταδίου ανέφερε ότι οι μετρήσεις HGS χαμηλότερες από 18,15 kg σε σύγκριση με υψηλότερες μετρήσεις, όπως αυτές εκτιμήθηκαν πριν από τη μεταμόσχευση ήπατος, αντιπροσωπεύουν έναν σημαντικό προγνωστικό παράγοντα κακής επιβίωσης ⁵⁹.

4.3. Μυϊκή ισχύς και δείκτες στεατοηπατίτιδας ή/και ίνωσης

Τα ευρήματά μας υπογραμμίζουν έναν ρόλο των βαθμολογιών Fib-4 αλλά όχι των τιμών NFS, σχετικά με την παρουσία δυναπενίας. Η συσχέτιση μεταξύ των περιεμμηνοπαυσιακή εναλλαγών στο ορμονικό προφίλ και του κινδύνου για NAFLD, και ενδεχομένως της προοδευτικής ηπατικής νόσου, φαίνεται να σχετίζεται με συσσώρευση καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου μετά την εμμηνόπαυση, όπως αναφέρθηκε από την προηγούμενη μελέτη της ομάδας μας ³² καθώς και άλλων ερευνητών ^{38,60}. Η συσσώρευση χαρακτηριστικών του μεταβολικού συνδρόμου έχει επίσης συνδεθεί με τη μετεμμηνοπαυσιακή απώλεια μυϊκής δύναμης ⁴⁷.

Προηγούμενες μετα-αναλύσεις τόνισαν τη διαγνωστική ακρίβεια τόσο της βαθμολογίας Fib-4 όσο και του NFS μεταξύ μη επεμβατικών δεικτών για την παρακολούθηση της ίνωσης σε ασθενείς με NAFLD ³⁴. Αυτή η επιλογή υποστηρίζεται επίσης από τις τελευταίες κατευθυντήριες γραμμές για τον αποκλεισμό της προχωρημένης κίρρωσης ⁶¹. Ειδικότερα, η βαθμολογία fib-4 έχει αποδειχθεί ότι αντιπροσωπεύει έναν χρήσιμο δείκτη για τον αποκλεισμό της προχωρημένης ίνωσης, ακόμη και σε άτομα με ή χωρίς στεατοηπατίτιδα ⁶², αλλά και στην ομάδα των ασθενών με NAFLD με φυσιολογικά επίπεδα ALT ^{63,64}. Η τελευταία υποομάδα ασθενών υπολογίζεται ως το 25% των ασθενών με NAFLD και το 19% των ασθενών με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα ⁶⁴.

4.4. Μυϊκή ισχύς και σαρκοπενία

Προηγούμενες μελέτες αναφέρουν αντικρουόμενα δεδομένα σχετικά με την πιθανή συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της ιρισίνης και τη διάγνωση σαρκοπενίας. Οι διάφοροι ορισμοί που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση της σαρκοπενίας, ιδίως πριν από τη δημοσίευση των πρώτων κατευθυντήριων οδηγιών της ευρωπαϊκής ομάδας εργασίας το 2010, περιπλέκουν τη σύγκριση των μελετών που αναφέρουν αποτελέσματα σχετικά με τη σαρκοπενία ^{52,53}. Μια θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων ίρισίνης και του επιπολασμού της σαρκοπενίας αναφέρθηκε σε δείγμα 153 ατόμων μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών από την Κορέα ⁴⁷. Αυτή η μελέτη όρισε τη σαρκοπενία με βάση το δείκτη μυϊκή μάζας δείκτη δηλαδή ο λόγος του τετρακεφάλου μυός διαιρούμενος με το σωματικό βάρος 54. Σε μια προηγούμενη μελέτη σε νεαρούς ενήλικες διερευνήθηκε η πιθανή σχέση μεταξύ ιρισίνης και σαρκοπενίας, που ορίζεται σύμφωνα με το λόγο του ASM (περιφερική σκελετική μάζα) διαιρούμενος με το ύψος στο τετράγωνο ωστόσο δεν μπορούσε να προσδιοριστεί ουσιαστική συσχέτιση ⁵⁵. Σύμφωνα με τις γνώσεις μας, η σχέση μεταξύ ιρισίνης και υποκατάστατων δεικτών σαρκοπενίας, όπως MUAC/TSF και MAMC, δεν έχει περιγραφεί σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ δεικτών ιρισίνης και μυϊκής μάζας έχει περιγραφεί προηγουμένως σε μια ομάδα ασθενών που υποβάλλονταν σε περιτοναϊκή κάθαρση, όπου τα επίπεδα ιρισίνης ήταν ανεξάρτητα με τα μέτρα MAMC ¹⁵.

4.5. Μυϊκή ισχύς και αρτηριακή σκληρία

Η μελέτη μας διερεύνησε επίσης την πιθανή σχέση μεταξύ της κατανομής λίπους και της αρτηριακής σκληρίας, σε αυτή την ομάδα μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, χωρίς διαγνωσμένη ή πιθανολογούμενη καρδιαγγειακή νόσο ή σχετιζόμενους παράγοντες κινδύνου. Συγκρίσιμα αποτελέσματα αναφέρθηκαν σε δύο ακόμη μελέτες που αξιολόγησαν μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η χαμηλότερη

μυϊκή μάζα συσχετίστηκε με μεγαλύτερη αρτηριακή σκληρία σε υπέρβαρες-παχύσαρκες γυναίκες και μια ομάδα γυναικών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ⁵⁷. Μια μετα- ανάλυση 6 συγχρονικών μελετών 5476 συμμετέχοντες και των δύο φύλων ανέφεραν ότι η σαρκοπενία σχετίζεται με μεγαλύτερη ακαμψία της αορτής ⁵⁸. Ομοίως, σε μια μελέτη από 2561 συμμετεχόντων, χωρίς κλινικά συμπτώματα, αναφέρθηκε ότι η χαμηλότερη μυϊκή μάζα έχει συσχετιστεί με αυξημένη αρτηριακή σκληρία ⁵⁹. Σε συμφωνία με τα ευρήματά μας, μια συγχρονική κινεζική μελέτη μικτού φύλου ανέφερε μια συσχέτιση μεταξύ χαμηλότερης σκελετικής μυϊκής μάζας και υψηλότερη PWV βραχιόνιου - αστραγάλου σε δείγμα 582 γυναικών ηλικίας, μέσης ηλικίας 72 ετών ⁶⁰. Εκτός από τον καθαρά μετεμμηνοπαυσιακό πληθυσμό, λίγες μικτες, διασταυρούμενες μελέτες σε δείγματα που ανακτήθηκαν από τον γενικό πληθυσμό υποστηρίζουν επίσης μια πιθανή συσχέτιση μεταξύ αρτηριακής σκληρίας και δεικτών μυϊκής μάζας σε ομάδες με ή χωρίς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου ⁶¹. Στο παρόν δείγμα υγιών μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, παρατηρήσαμε μια σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ MAMC και PWV και θετική συσχέτιση μεταξύ MAMC και επίπεδων ιρισίνης. Ωστόσο, η επίδραση της ιρισίνης χάθηκε μετά από μια πρόσθετη προσαρμογή για τον ΔΜΣ, υπονοώντας πιθανή μεσολαβητική επίδραση του βάρους στις αναφερόμενες αλληλεπιδράσεις.

Δεν μπορέσαμε να προσδιορίσουμε μια ουσιαστική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων των τιμών της ιρισίνης και του PWV, Ωστόσο, τα επίπεδα ιρισίνης σχετίζονται αρνητικά με κυκλοφορούντα ανδρογόνα. Το καρδιομεταβολικό επιδράσεις της ιρισίνης διερευνήθηκαν σε δείγμα ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου σε αιμο- ή περιτοναϊκή κάθαρση ⁶². Παρομοίως με τα ευρήματά μας στον μετεμμηνοπαυσιακό πληθυσμό, αυτή η μελέτη ανέφερε ότι ουραιμικοί ασθενείς

χαρακτηρίζονταν από ανεπάρκεια ιρισίνης, αλλά απέτυχαν να αναγνωρίσουν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της ανεπάρκειας ιρισίνης και της αγγειακής δυσκαμψίας, που αξιολογούνται από την καρωτίδο-μηριαία PWV. Άλλοι ανέφεραν θετική συσχέτιση μεταξύ ιρισίνης και καρωτιδικής αθηροσκλήρωσης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση ¹⁵. Όσον αφορά την παρατηρούμενη αλληλεπίδραση με την κυκλοφορία ανδρογόνων, προηγούμενα στοιχεία σε γυναίκες με διαφορετικές υπερανδρογοναιμικές καταστάσεις όπως πολυκυστικό συνδρόμο ωοθηκών περιέγραψε τόσο μια θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων ιρισίνης και ανδρογόνων, αλλά δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Ένα μεγάλο ποσοστό δεδομένων περιγράφει το ρόλο της ιρισίνης ως πιθανού ρυθμιστή της κατανάλωσης ενέργειας, καθώς φαίνεται να ελέγχει τη δραστηριότητα των λιποκυττάρων, των μυών και των οστικών κυττάρων ⁶⁴. Επιπλέον, η ιρισίνη έχει αποδειχθεί ότι ρυθμίζει τη χαμηλού βαθμού φλεγμονή, περιορίζοντας την έκταση οξειδωτικού στρες (reactive oxygen species) και αυτοφαγίας ⁶⁵. Κατά συνέπεια, η ιρισίνη θεωρείται παράγοντας που συμβάλλει στην επιβράδυνση της εξέλιξης της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας μέσω της πρωτεΐνης p38 που ενεργοποιείται με μιτογόνα οδό κινάσης ⁶⁶. Επιπλέον, η ενδοθηλιακή λειτουργία θεωρείται ένα από τα αρχικά στάδια της αγγειακής νόσου, που προηγείται της ανάπτυξης αρτηριακής σκλήρυνσης και αθηροσκλήρωσης ⁶⁷. Κατά συνέπεια, είναι εύλογο ότι η ιρισίνη εμπλέκεται ενεργά στην αθηροσκληρωτική και όχι αρτηριοσκληρωτική διαδικασία αγγειακής νόσου.

4.6. Περιορισμοί της μελέτης

Αυτή η μελέτη έχει ορισμένους περιορισμούς που πρέπει να αναφερθούν.

Πρώτον, το δείγμα είναι σχετικά μικρό. Δεύτερον, ο συγχρονικός σχεδιασμός

δεν επιτρέπει τον εντοπισμό αιτιώδους συνάφειας. Τρίτον, όλες οι γυναίκες που συμμετείχαν από διαδοχικά εξωτερικά ιατρεία πανεπιστημιακής κλινικής εμμηνόπαυσης, επομένως περισσότερο ευαισθητοποιημένες για την υγεία από τον γενικό μετεμμηνόπαυσιακό πληθυσμό. Τέταρτον, η χρήση των τιμών βαθμολογίας Fib-4 είναι πιθανό να οδηγήσει σε υπερεκτιμήσει της ίνωσης σε ηλικιωμένους ασθενείς ⁶⁵, βάση των πρόσφατων δεδομένων που συνιστούσαν τη χρήση ειδικών για την ηλικία ορίων. Καταφέραμε να ξεπεράσουμε αυτόν τον περιορισμό αξιολογώντας το Fib-4 μόνο ως συνεχή μεταβλητή. Πέμπτον, οι τιμές Fib-4 διαφέρουν ανάλογα με την εθνικότητα ^{66,67}, αλλά και αυτό το μειονέκτημα ελέγχθηκε από το κοινό εθνοτικό υπόβαθρο των συμμετεχόντων μας, οι οποίοι είναι όλοι γηγενείς Έλληνες. Πέμπτον, προσπαθήσαμε να αξιολογήσουμε τη σαρκοπενία χρησιμοποιώντας έμμεσους δείκτες, δηλαδή MAMC και MUAC.

4.7. Κλινική σημασία

Με βάση τα ευρήματά μας, η βαθμολογία Fib-4 μπορεί να θεωρηθεί ως ένας χρήσιμος δείκτης των μετρήσεων HGS, συμπεριλαμβανομένων των πιθανοτήτων για δυναπένια. Η βαθμολογία Fib-4 μπορεί εύκολα να υπολογιστεί, με βάση τις παραμέτρους που είναι διαθέσιμες στις ρυθμίσεις πρωτοβάθμιας περίθαλψης, δηλαδή τον αριθμό των αιμοπεταλίων, τα επίπεδα AST και ALT καθώς και την ηλικία ⁵⁷. Αυτός ο δείκτης μπορεί όχι μόνο να αποκλείσει την προχωρημένη ίνωση ⁶⁸ αλλά και να θεωρηθεί ως χρήσιμος δείκτης του HGS στον μετεμμηνόπαυσιακό πληθυσμό, σύμφωνα με τα ευρήματά μας. Εξάλλου, οι χαμηλότερες τιμές HGS έχουν αποδειχθεί ότι υποδηλώνουν υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακής θνησιμότητας και θνησιμότητας από καρκίνο ⁶⁹.

4.8. Συμπέρασμα

Συνοπτικά, αυτή η μελέτη βρήκε μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των τιμών των δεικτών NAFLD και του HGS, σε ένα δείγμα υγιών μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Μεταξύ των δύο πιο συχνά χρησιμοποιούμενων δεικτών, το Fib-4 φαίνεται να συνδέεται πιο σταθερά με τις μετρήσεις δυναπένιας και HGS. Εάν τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης επιβεβαιωθούν από διαχρονικές παρατηρήσεις, αυτός ο οικονομικό και μη επεμβατικός δείκτης θα αποδειχθεί πολύτιμος για την καθοδήγηση της αξιολόγησης της υγείας των ηλικιωμένων ατόμων, συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης της μυϊκής δύναμης .

Σε μια δεύτερη φάση, οι δείκτες μυϊκής μάζας και ειδικότερα οι MAMC και MUAC, σχετίζονται αρνητικά με αρτηριακή δυσκαμψία και θετικά με επίπεδα ιρισίνης σε αυτή την ομάδα μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Τα επίπεδα της ιρισίνης συσχετίστηκαν αρνητικά με τα επίπεδα ανδρογόνων στον ορό και θετικά με επίπεδα σφαιρίνης δέσμησης ορμονών φύλου, αλλά όχι με τιμές PWV. Είναι πιθανό ότι η ιρισίνη έχει αλληλεπίδραση με το αγγειακό ενδοθήλιο μέσω μιας σύνθετης αλληλεπίδρασης που μεσολαβείται από ανδρογόνα . Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για τη διαλεύκανση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών στους οποίους βασίζονται η αλληλεπίδραση μεταξύ δεικτών ιρισίνης και μυϊκής μάζας.

References

1. Napoli, C., et al., Nitric oxide and atherosclerosis: an update. *Nitric Oxide*, 2006. 15(4): p. 265-79.
2. Konukoglu, D. and H. Uzun, Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Adv Exp Med Biol*, 2017. 956: p. 511-540.
3. Tomiyama, H. and A. Yamashina, Non-invasive vascular function tests: their pathophysiological background and clinical application. *Circ J*, 2010. 74(1): p. 24-33.
4. Ankle Brachial Index, C., et al., Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*, 2008. 300(2): p. 197-208.
5. Laurent, S., et al., Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*, 2006. 27(21): p. 2588-605.
6. Fletcher, G.F., et al., Promoting Physical Activity and Exercise: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol*, 2018. 72(14): p. 1622-1639.
7. Lynn, B.M., J.L. McCord, and J.R. Halliwill, Effects of the menstrual cycle and sex on postexercise hemodynamics. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2007. 292(3): p. R1260-70.
8. Fiuza-Luces, C., et al., Exercise benefits in cardiovascular disease: beyond attenuation of traditional risk factors. *Nat Rev Cardiol*, 2018. 15(12): p. 731-743.
9. McArdle, W.D., F.I. Katch, and V.L. Katch, *Essentials of exercise physiology*. Fifth edition. ed. 2016, Philadelphia: Wolters Kluwer. xx, 702 pages.
10. Gabriel, B.M. and J.R. Zierath, *The Limits of Exercise Physiology: From Performance to Health*. *Cell Metab*, 2017. 25(5): p. 1000-1011.
11. El Khoudary, S.R., et al., The menopause transition and women's health at midlife: a progress report from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause*, 2019. 26(10): p. 1213-1227.
12. Greendale, G.A., et al., Changes in body composition and weight during the menopause transition. *JCI Insight*, 2019. 4(5).
13. Ambikairajah, A., et al., Fat mass changes during menopause: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*, 2019. 221(5): p. 393-409.e50.
14. Geraci, A., et al., Sarcopenia and Menopause: The Role of Estradiol. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021. 12: p. 682012.
15. Cruz-Jentoft, A.J., et al., Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*, 2019. 48(1): p. 16-31.
16. Mitchell, W.K., et al., Sarcopenia, dynapenia, and the impact of advancing age on human skeletal muscle size and strength; a quantitative review. *Front Physiol*, 2012. 3: p. 260.
17. Zanchetta, M.B., et al., Postmenopausal women with sarcopenia have higher prevalence of falls and vertebral fractures. *Medicina (B Aires)*, 2021. 81(1): p. 47-53.
18. Orprayoon, N., et al., Prevalence of pre-sarcopenia among postmenopausal women younger than 65 years. *Menopause*, 2021. 28(12): p. 1351-1357.
19. Noori, N., et al., Mid-arm muscle circumference and quality of life and survival in maintenance hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010. 5(12): p. 2258-68.

20. Hu, F.J., et al., Mid-Upper Arm Circumference as an Alternative Screening Instrument to Appendicular Skeletal Muscle Mass Index for Diagnosing Sarcopenia. *Clin Interv Aging*, 2021. 16: p. 1095-1104.
21. Wijnhoven, H.A., et al., Low mid-upper arm circumference, calf circumference, and body mass index and mortality in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2010. 65(10): p. 1107-14.
22. Shi, J., et al., Large mid-upper arm circumference is associated with metabolic syndrome in middle-aged and elderly individuals: a community-based study. *BMC Endocr Disord*, 2020. 20(1): p. 78.
23. Colaianni, G., et al., Irisin and musculoskeletal health. *Ann N Y Acad Sci*, 2017. 1402(1): p. 5-9.
24. Mancinelli, R., et al., Biological Aspects of Selected Myokines in Skeletal Muscle: Focus on Aging. *Int J Mol Sci*, 2021. 22(16).
25. Berezin, A.E., A.A. Berezin, and M. Lichtenauer, Myokines and Heart Failure: Challenging Role in Adverse Cardiac Remodeling, Myopathy, and Clinical Outcomes. *Dis Markers*, 2021. 2021: p. 6644631.
26. Perakakis, N., et al., Physiology and role of irisin in glucose homeostasis. *Nat Rev Endocrinol*, 2017. 13(6): p. 324-337.
27. Byun, K. and S. Lee, The Potential Role of Irisin in Vascular Function and Atherosclerosis: A Review. *Int J Mol Sci*, 2020. 21(19).
28. Park, H.S., et al., The novel myokine irisin: clinical implications and potential role as a biomarker for sarcopenia in postmenopausal women. *Endocrine*, 2019. 64(2): p. 341-348.
29. Nappi, R.E. and T. Simoncini, Menopause transition: a golden age to prevent cardiovascular disease. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021. 9(3): p. 135-137.
30. Maas, A., et al., Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. *Eur Heart J*, 2021. 42(10): p. 967-984.
31. El Khoudary, S.R., et al., Menopause Transition and Cardiovascular Disease Risk: Implications for Timing of Early Prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 2020. 142(25): p. e506-e532.
32. Pafili, K., et al., Non-alcoholic fatty liver disease through the female lifespan: the role of sex hormones. *J Endocrinol Invest*, 2022. 45(9): p. 1609-1623.
33. Yki-Järvinen, H., Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014. 2(11): p. 901-10.
34. Xiao, G., et al., Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology*, 2017. 66(5): p. 1486-1501.
35. Shah, A.G., et al., Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2009. 7(10): p. 1104-12.
36. Imajo, K., et al., Magnetic Resonance Imaging More Accurately Classifies Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Than Transient Elastography. *Gastroenterology*, 2016. 150(3): p. 626-637.e7.
37. Kaswala, D.H., M. Lai, and N.H. Afdhal, Fibrosis Assessment in Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in 2016. *Dig Dis Sci*, 2016. 61(5): p. 1356-64.

38. Musso, G., et al., Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med*, 2011. 43(8): p. 617-49.
39. García-Alfaro, P., et al., Handgrip strength, dynapenia, and related factors in postmenopausal women. *Menopause*, 2021. 29(1): p. 16-22.
40. García-Alfaro, P., et al., Relationship between handgrip strength and endogenous hormones in postmenopausal women. *Menopause*, 2023. 30(1): p. 11-17.
41. Keller, K. and M. Engelhardt, Strength and muscle mass loss with aging process. Age and strength loss. *Muscles Ligaments Tendons J*, 2013. 3(4): p. 346-50.
42. Lee, S.Y., et al., Relationship Between Handgrip Strength and Laboratory Values in Adolescents With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Densitom*, 2022. 25(4): p. 490-496.
43. López-Gil, J.F., et al., Low handgrip strength is associated with higher liver enzyme concentrations in US adolescents. *Pediatr Res*, 2022. 91(4): p. 984-990.
44. Lee, K., Relationship Between Handgrip Strength and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Nationwide Surveys. *Metab Syndr Relat Disord*, 2018. 16(9): p. 497-503.
45. Lee, I., et al., Association of hand-grip strength and non-alcoholic fatty liver disease index in older adults. *J Exerc Nutrition Biochem*, 2018. 22(4): p. 62-68.
46. Cho, J., et al., Relationships between Socioeconomic Status, Handgrip Strength, and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Middle-Aged Adults. *Int J Environ Res Public Health*, 2021. 18(4).
47. Nishikawa, H., et al., Dynapenia Rather Than Sarcopenia Is Associated with Metabolic Syndrome in Patients with Chronic Liver Diseases. *Diagnostics (Basel)*, 2021. 11(7).
48. Stamatelopoulos, K., et al., Dietary patterns and cardiovascular risk in postmenopausal women: Protocol of a cross-sectional and prospective study. *Maturitas*, 2018. 116: p. 59-65.
49. Tosato, M., et al., Measurement of muscle mass in sarcopenia: from imaging to biochemical markers. *Aging Clin Exp Res*, 2017. 29(1): p. 19-27.
50. Papathanasiou, G., et al., Reliability measures of the short International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) in Greek young adults. *Hellenic J Cardiol*, 2009. 50(4): p. 283-94.
51. Craig, C.L., et al., International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*, 2003. 35(8): p. 1381-95.
52. Stamatelopoulos, K., et al., Physical activity is associated with lower arterial stiffness in normal-weight postmenopausal women. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2020. 22(9): p. 1682-1690.
53. Sousa-Santos, A.R. and T.F. Amaral, Differences in handgrip strength protocols to identify sarcopenia and frailty - a systematic review. *BMC Geriatr*, 2017. 17(1): p. 238.
54. Velez, M.P., et al., Age at natural menopause and physical function in older women from Albania, Brazil, Colombia and Canada: A life-course perspective. *Maturitas*, 2019. 122: p. 22-30.
55. Fragala, M.S., et al., Strength and function response to clinical interventions of older women categorized by weakness and low lean mass using classifications

- from the Foundation for the National Institute of Health sarcopenia project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2015. 70(2): p. 202-9.
56. Sterling, R.K., et al., Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*, 2006. 43(6): p. 1317-25.
 57. Angulo, P., et al., The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*, 2007. 45(4): p. 846-54.
 58. Lee, Y.H., et al., Non-laboratory-based self-assessment screening score for non-alcoholic fatty liver disease: development, validation and comparison with other scores. *PLoS One*, 2014. 9(9): p. e107584.
 59. Lovesley, D., et al., Handgrip strength: A simple and effective tool to predict mortality after liver transplantation. *Clin Nutr ESPEN*, 2022. 51: p. 323-335.
 60. Younossi, Z.M., et al., Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*, 2016. 64(1): p. 73-84.
 61. Chalasani, N., et al., The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 2018. 67(1): p. 328-357.
 62. McPherson, S., et al., Are simple noninvasive scoring systems for fibrosis reliable in patients with NAFLD and normal ALT levels? *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2013. 25(6): p. 652-8.
 63. Yoneda, M., et al., Noninvasive scoring systems in patients with nonalcoholic fatty liver disease with normal alanine aminotransferase levels. *J Gastroenterol*, 2013. 48(9): p. 1051-60.
 64. Ma, X., et al., Proportion of NAFLD patients with normal ALT value in overall NAFLD patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*, 2020. 20(1): p. 10.
 65. Joo, S.K., et al., Steatosis severity affects the diagnostic performances of noninvasive fibrosis tests in nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int*, 2018. 38(2): p. 331-341.
 66. Yoneda, M., et al., Clinical strategy of diagnosing and following patients with nonalcoholic fatty liver disease based on invasive and noninvasive methods. *J Gastroenterol*, 2018. 53(2): p. 181-196.
 67. Shah, S., et al., FIB-4 cut-off of 1.3 may be inappropriate in a primary care referral pathway for patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*, 2020. 73(1): p. 216-217.
 68. Sumida, Y., et al., FIB-4 First in the Diagnostic Algorithm of Metabolic-Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease in the Era of the Global Metabodemic. *Life (Basel)*, 2021. 11(2).
 69. López-Bueno, R., et al., Thresholds of handgrip strength for all-cause, cancer, and cardiovascular mortality: A systematic review with dose-response meta-analysis. *Ageing Res Rev*, 2022. 82: p. 101778.

Το άρθρο της διατριβής έγινε δεκτό στο Biomedical Journal of Scientific and Technical Research 2023

2020- 2021 Impact Factor 0.05

Τίτλος: **Postmenopausal Women with Dynapenia Have Higher Values of Fibrosis-4 Score Index**

Συγγραφείς: Panagiota Chatzivasiliou^{1#}, Andreas Efstathiou^{1#}, Areti Augoulea¹, Anastasia Palaiologou¹, Lorena Kontou¹, Iliana Karagkouni¹, Virginia Lampropoulou¹, Achilleas Chatziioannou², George Kaparos³, Andreas Alexandrou¹, Eleni Armeni^{1,4\$} and Irene Lambrinou^{1\$*}

¹ Menopause Clinic, Second Department of Obstetrics and Gynecology, Aretaieio Hospital, University of Athens, Greece

² 1st Department of Radiology, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Aretaieio Hospital, Greece

³ Biochemical Laboratory, Aretaieio Hospital, University of Athens, Greece

⁴ Royal Free Hospital, NHS Foundation Trust, University College London Medical School, UK

#Equal first authors

\$Equal last authors

***Corresponding author:** Irene Lambrinou^{1\$*}, Menopause Clinic, Second Department of Obstetrics and Gynecology, Aretaieio Hospital, University of Athens,

Greece Tel: +30 210 6410944 Fax: +30 210 6410325

e-mail: ilambrinou@med.uoa.gr

Ακόμα εργασία που έχει παρουσιαστεί στο 49ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Σακχαρώδη διαβήτη με τίτλο

**«Η ΕΝΤΑΣΗ ΤΩΝ ΕΞΑΨΕΩΝ ΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ ΜΕ ΤΙΣ ΤΙΜΕΣ
ΣΚΛΗΡΟΣΤΙΝΗΣ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ»**

Ε. Αρμένη¹, Α. Αυγουλέα¹, Γ. Καπαρός², Α.Ευσταθίου. , Σ. Στεργιώτης¹, Ν. Τσόλτος¹, Η. Καραγκούνη¹, Μ. Χαρμαντά¹, Ν. Μήλη¹, Π. Χατζηβασιλείου¹, Δ. Ρίζος³, Ε. Λαμπρινουδάκη¹.

¹ Ιατρείο Εμμηνόπαυσης, Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Αθήνα

² Βιοχημικό Εργαστήριο, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Αθήνα

³ Ορμονολογικό Εργαστήριο, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Αθήνα

Εργασία που έχει γίνει αποδεκτή και θα παρουσιαστεί στο 14th Congress of the European Menopause and Andropause Society, τον Μάιο του 2023 στην Φλωρεντία.

«The association between muscle mass indices, irisin and arterial stiffness in postmenopausal women»

Eleni ARMENI , Areti Augoulea , George Kaparos , Nikoleta Mili , Piiana Karagkouni , Dimitrios Delialis , Nikolaos Tsoltos , Andreas Alexandrou , Andreas Efstathiou , Kimon Stamatelopoulos , Irene Lambrinouadaki

National and Kapodistrian University of Athens, 2nd Department of Obstetrics and Gynecology, Athens, Greece, Royal Free Hospital NHS Trust,

Department of Endocrinology and Diabetes, London, United Kingdom, National and Kapodistrian University of Athens, Biochemical Laboratory, Aretaieio

Hospital, Athens, Greece, National and Kapodistrian University of Athens, Department of Clinical Therapeutics, Athens, Greece

Category: 4.15: Midlife health and aging

2nd Category: 4.9: Endocrinology of aging

