Ελληνική Εταιρεία Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης

9ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης

ΜΕ ΤΗΝ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ

EMAS EUROPEAN MENOPAUSE AND ANDROPAUSE SOCIETY (EMAS)

ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

10-12 Δεκεμβρίου 2021

«Το Συνέδριο αξιολογείται με είκοσι δύο (22) Μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης (CME-CPD Credits) από τον Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο»

ΟΡΓΑΝΩΣΗ - ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ: Projector Company
Αλεξανδρουπόλεως 8 & Δερβενίων, 144 52 Μεταμόρφωση
E-mail: emmino2021@projector-company.gr

Ελληνική Εταιρεία Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης

9ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης

Διαδικτυακό Συνέδριο

Με την επιστημονική υποστήριξη της
European Menopause and Andropause Society (EMAS)

10-12 Δεκεμβρίου 2021

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Χαιρετισμός 4

Διοικητικό Συμβούλιο 5

Οργανωτική Επιτροπή 6

Επιτημονικό Πρόγραμμα 7

Ευρετήριο Ομιλητών 24

Ομιλητές Ελεύθερων Ανακοινώσεων 25

Ευρετήριο Ομιλητών δορυφορικών διαλέξεων 29

Κείμενα Ομιλητών 30

Περιλήψεις Ομιλιών 58

Χρήσιμες Πληροφορίες 147

Ευχαριστίες Λογότυπα 148

Καταχωρήσεις 149

FORSTEO®
teriparatide injection

ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ
Κάθε δόση 80 μικρόλιτρα περιέχει 20 μικρογραμμάρια τεριπαρατίδης. Μία προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας των 2,4 ml περιέχει 600 μικρογραμμάρια τεριπαρατίδη που αντιστοιχούν σε 250 μικρογραμμάρια ανά ml.

Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος.
Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας κατόπιν αιτήσεως.

Lilly ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
15ο χλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας,
14564 Κηφισιά τ210 6294600 f 210 6294610
Για παραγγελίες: τ210 6294629 f210 6294630
e-mail orders@lilly.gr **www.lilly.gr**

FOR AD_2_2021

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Αναφέρετε **ΟΛΕΣ** τις ανεπιθύμητες ενέργειες για **ΟΛΑ** τα φάρμακα Συμπληρώνοντας την **«κίτρινη κάρτα»**

Ελληνική Εταιρεία Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης

9ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης

Διαδικτυακό Συνέδριο

Με την επιστημονική υποστήριξη της
European Menopause and Andropause Society (EMAS)

10-12 Δεκεμβρίου 2021

ΧΑΙΡΕΤΙΣΜΟΣ

Αγαπητοί φίλοι και συνάδελφοι,

Η πανδημία COVID-19 άλλαξε τις ζωές όλων μας, τόσο σε προσωπικό όσο και σε κοινωνικό και επαγγελματικό επίπεδο. Εντούτοις, η ανάγκη για επιμόρφωση και ανταλλαγή της γνώσης συνεχίζει να είναι υπαρκτή και επιτακτική. Οι αλλαγές προτεραιοτήτων στην υγεία έχουν προκαλέσει προβλήματα στην καθημερινή κλινική διαχείριση χρόνιων ή μη απειλητικών για τη ζωή νοσημάτων. Παράλληλα, οι επιστημονικές εξελίξεις στον τομέα της υγείας της γυναίκας μετά την αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να διαμοιραστούν και να συζητηθούν με όλους τους συναδέλφους που υπηρετούν το αντικείμενο αυτό.
Για όλους αυτούς τους λόγους η Εταιρεία μας αποφάσισε τη διοργάνωση ενός διαδικτυακού συνεδρίου, έτσι ώστε να διευκολύνουμε τη μετάδοση της γνώσης και την ανταλλαγή των απόψεων χωρίς να θέσουμε σε κίνδυνο την υγεία των συνέδρων, δεδομένης της τρέχουσας έξαρσης της πανδημίας. Η διαδικτυακή μορφή του συνεδρίου μας δίνει τη δυνατότητα να εμπλουτίσουμε το πρόγραμμα με διεθνείς συμμετοχές σε αρκετά μεγαλύτερο βαθμό, συγκριτικά με ένα συνέδριο με μόνο φυσική παρουσία.
Ελπίζουμε να σας καλωσορίσουμε στο συνέδριό μας!

Ειρήνη Λαμπρινουδάκη

Πρόεδρος Ελληνικής Εταιρείας Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης
Επιστημονική Διευθύντρια, European Menopause and Andropause Society (EMAS)

Ελληνική Εταιρεία Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης

9ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης

Διαδικτυακό Συνέδριο

Με την επιστημονική υποστήριξη της
European Menopause and Andropause Society (EMAS)

10-12 Δεκεμβρίου 2021

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

Ειρήνη Λαμπρινουδάκη
Σοφία Καλανταρίδου
Κωνσταντίνος Πανουλής
Αρετή Αυγουλέα
Δημήτριος Γουλής
Νεοκλής Γεωργόπουλος
Κωνσταντίνος Σαμαράς

ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Πρόεδρος
Λαμπρινουδάκη Ειρήνη
Ενδοκρινολόγος, Καθηγήτρια Ενδοκρινολογίας Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α.

Αντιπρόεδρος
Καλανταρίδου Σοφία
Μαιευτήρας - Γυναικολόγος, Καθηγήτρια Μαιευτικής-Γυναικολογίας Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α.

Γενικός Γραμματέας
Πανουλής Κωνσταντίνος
Μαιευτήρας - Γυναικολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α.

Ταμίας
Αυγουλέα Αρετή
Μαιευτήρας - Γυναικολόγος, Πανεπιστημιακή Υπότροφος Β' Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α

ΜΕΛΗ
Αρμένη Ελένη
Ενδοκρινολόγος Διαβητολόγος

Γεωργόπουλος Νεοκλής
Ενδοκρινολόγος, Καθηγητής Ενδοκρινολογίας Πανεπιστημίου Πατρών

Γουλής Δημήτριος
Ενδοκρινολόγος, Καθηγητής Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

Πάσχου Σταυρούλα
Ενδοκρινολόγος, Επίκουρη Καθηγήτρια Ενδοκρινολογίας, Θεραπευτική Κλινική, Νοσοκομείο Αλεξάνδρα, Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α.

Σαμαράς Κωνσταντίνος
Μαιευτήρας - Γυναικολόγος

Ελληνική Εταιρεία Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης

9ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης

Διαδικτυακό Συνέδριο

Με την επιστημονική υποστήριξη της
European Menopause and Andropause Society (EMAS)

10-12 Δεκεμβρίου 2021

Επιστημονικό Πρόγραμμα

Διαδικτυακό Συνέδριο

Με την επιστημονική υποστήριξη της European Menopause and Andropause Society (EMAS)

10-12 Δεκεμβρίου 2021

Παρασκευή 10 Δεκεμβρίου 2021

12:30 –14:30 **Ελεύθερες Ανακοινώσεις**
Προεδρείο: Αυγουλέα Αρετή

ΕΑ01 Ποιότητα ζωής σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες με προσθετικές εργασίας και οδοντικά εμφυτεύματα.

Στέφος Σπυρίδων,[1] Βρεκούσης Θωμάς[2], Κούρτης Στέφανος[3], Αυγουλέα Αρετή[4], Λαμπρινουδάκη Ειρήνη[5], Καλανταρίδου Σοφία[6]

[1] Χειρουργός Οδοντίατρος-Προσθετολόγος, Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.
[2] Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης.
[3] Εργαστήριο Προσθετικής, Οδοντιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ)
[4] Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ).
[5] Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ).
[6] Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ).

ΕΑ02 Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της αντι-μυλλέριου ορμόνης και του κινδύνου αθηροσκληρωτικής νόσου σε προ-εμμηνοπαυσικές γυναίκες;

Λαμπρινουδάκη Ειρήνη[1], Στεργιώτης Στέφανος[1], Χατζηβασιλείου Παναγιώτα[1], Αυγουλέα Αρετή[1], **Αναγνωστής Παναγιώτης[2],** Αρμένη Ελένη[1], Ρίζος Δημήτριος[3], Καπάρος Γεώργιος[3], Αλεξάνδρου Ανδρέας[1], Γεωργιόπουλος Γεώργιος[4], Κοντογιάννης Χρήστος[4], Σταματελόπουλος Κίμων[4].

[1] Β΄ Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Αρεταίειο», Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα
[2] Τμήμα Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής, Α΄ Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη
[3] Εργαστήριο Βιοχημείας, Νοσοκομείο «Αρεταίειο», Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα
[4] Μονάδας Αγγειολογίας και Παθοφυσιολογίας του Ενδοθηλίου της Θεραπευτικής Κλινικής, Νοσοκομείο «Αλεξάνδρα», Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

Παρασκευή 10 Δεκεμβρίου 2021

ΕΑ03 Η επίδραση της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης στον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου δέρματος: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση μελετών παρατήρησης

Λάλλας Κωνσταντίνος[1], Θεοχάρης Πάτροκλος[2], Μπουρέκα Ειρήνη[3], Βακιρλής Ευστράτιος[1], Κυργίδης Αθανάσιος[3], Παπαζήσης Γεώργιος[3], Λάλλας Αιμίλιος[1], Αναγνωστής Παναγιώτης[1]

1. Α' Πανεπιστημιακή Δερματολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης
2. Α' Πανεπιστημιακή Ψυχιατρική Κλινική, Γ.Ν.Θ Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη
3. Α' Πανεπιστημιακή ΩΡΛ κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης
4. Τμήμα Κλινικής Φαρμακολογίας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης
5. Μονάδα Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής,, Α' Πανεπιστημιακή Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

ΕΑ04 Η παρουσία σακχαρώδους διαβήτη και κεντρικής παχυσαρκίας σχετίζεται με την ένταση των κλιμακτηριακών συμπτωμάτων

Στέλιος Κοπανός[1], Ελένη Αρμένη[1,3], Ελένη Βερυκούκη[2], Σταυρούλα Πάσχου[1], Αρετή Αυγουλέα[1], Γιώργος Καπαρός[4], Κωνσταντίνος Πανουλής[1], Νικόλαος Βλάχος[1], Άννα-Μπετίνα Χάιδιτς, Δημήτριος Γουλής[3], Ειρήνη Λαμπρινουδάκη[1]

1. Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα
2. Τμήμα Βιοστατιστικής, Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη
3. Department of Diabetes and Endocrinology, University College London Hospital, London, UK
4. Βιοχημικό Εργαστήριο, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

ΕΑ05 Αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας ενός δομημένου προγράμματος διαχείρισης του στρες, στη μείωση του στρες και των κλιμακτηριακών συμπτωμάτων σε περί και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Παλαιολόγου Αναστασία[1], Αυγουλέα Αρετή[1], Χρηστίδη Φωτεινή[2], Αρμένη Ελένη[1], Σουρέτη Αναστασία[1], Αλεξάνδρου Ανδρέας[3], Πανουλής Κωνσταντίνος[1], Χρούσος Γεώργιος[4], Ζέρβας Ιωάννης[2], Λαμπρινουδάκη Ειρήνη[1]

1. Β΄ Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Αθήνα, Ελλάδα
2. Τμήμα Ψυχικής Υγείας Γυναικών, Α΄ Ψυχιατρική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Αθήνα, Ελλάδα
3. Α' Χειρουργικό Τμήμα Αγγειοχειρουργικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα
4. Α΄ Τμήμα Παιδιατρικής, Τμήμα Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Διαβήτη, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, Παιδιατρικό Νοσοκομείο « Η Αγία Σοφία»

Παρασκευή 10 Δεκεμβρίου 2021

ΕΑ06 Εκπαίδευση ιατρών σε θέματα γυναικολογικής ενδοκρινολογίας και εμμηνόπαυσης.

Νικολέττα Μήλη[1], Ελένη Αρμένη[1,2], Ειρήνη Λαμπρινουδάκη[1]

[1] Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Αθήνα, Ελλάδα
[2] Department of Diabetes and Endocrinology, University College Hospital, London UK

14:30 – 14:45 **Χαιρετισμοί**
Θάνος Δημόπουλος, Ειρήνη Λαμπρινουδάκη, Γεώργιος Κρεατσάς, Γεώργιος Χριστοδουλάκος

14:45 – 16:30 **Στρογγυλό τραπέζι: Περιεμμηνόπαυση**
Συντονιστές: Αλέξανδρος Ροδολάκης, Ανδρομάχη Βρυωνίδου

Αντισύλληψη κατά την περιεμμηνόπαυση
Χαράλαμπος Συριστατίδης

Μητρορραγίες κατά την περιεμμηνόπαυση
Θεόδωρος Πανοσκάλτσης

Έλεγχος σκελετικής υγείας κατά την περιεμμηνόπαυση
Εύα Καισή

16:30 – 17:15 **Δορυφορική διάλεξη**

17:15 – 18:15 **Διατήρηση γονιμότητας για κοινωνικούς λόγους με κατάψυξη ωαρίων**
Συντονιστές: Νικόλαος Βλάχος, Χαράλαμπος Συριστατίδης

Υπέρ
Θεόδωρος Καλαμπόκας

Κατά
Ευστράτιος Κολυμπιανάκης

18:15 – 18:45 **Διάλειμμα**

18:45 – 21:00 **Round table: Premature ovarian failure**
Chairpersons: Sophia Kalandaridou, Irene Lambrinoudaki

Causes and diagnosis
Nick Panay

Hormone Replacement Therapy
Irene Lambrinoudaki

Management of infertility
Sophia Kalandaridou

Long-term consequences
Stephanie Faubion

Διαδικτυακό Συνέδριο

Με την επιστημονική υποστήριξη της European Menopause and Andropause Society (EMAS)

10-12 Δεκεμβρίου 2021

Σάββατο 11 Δεκεμβρίου 2021

08:00 - 10:00 **Ελευθερές Ανακοινώσεις**
Προεδρείο: Αυγουλέα Αρετή

ΕΑ07 Παράγοντες που επηρεάζουν την επίπτωση της αρτηριακής υπέρτασης και συσχέτιση με τους δομικούς και λειτουργικούς αγγειακούς δείκτες πρώιμης αθηρωμάτωσης στις μετεμμηνοπαυσικές γυναίκες.

Αποστολάκης Μιχαήλ[1], Σταματελόπουλος Κίμων[2], Αυγουλέα Αρετή[1], Πάσχου Σταυρούλα[2], Αρμένη Ελένη[1], Πανουλής Κωνσταντίνος[1], Βάκας Παναγιώτης[1], Γεωργιόπουλος Γεώργιος[2], Καπαρός Γεώργιος[3], Ρίζος Δημήτριος[3], Λαμπρινουδάκη Ειρήνη[1]

1. Β΄ Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ
2. Θεραπευτική Κλινική Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ
3. Ορμονολογικό και Βιοχημικό Εργαστήριο Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ

ΕΑ08 Γονιμότητα στην περιεμμηνόπαυση: Εξελικτικές τάσεις των γεννήσεων από γυναίκες ηλικίας ≥45 ετών στην Ελλάδα.

Βλαχάδης Νικόλαος[1], Σιώρη Μαρία[2]

1. Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Μεσσηνίας, Καλαμάτα
2. Γενικός Ιατρός, Αθήνα

ΕΑ09 Επίδραση των περιγεννητικών διατροφικών προτύπων στις σκελετικές ιδιότητες σε ενήλικους απογόνους αρουραίων Wistar.

Νικολέττα Μήλη[1], Μακάριος Ελευθεριάδης[1,2], Σταυρούλα Πάσχου[1], Νικόλαος Σύγγελος[1], Αρετή Αυγουλέα[1], Ελένη Αρμένη[1,3], Γεώργιος Καπαρός[4], Ευθύμιος Κουερίνης[1], Αναστασία Παλαιολόγου[1], Κωνσταντίνος Πανουλής[1], Homeira Vafaei[5], Ισμήνη Δοντά[6], Κατερίνα Μαρίνου[7] Γεώργιος Βάγγος[8], Παναγιώτα Ράπτου[6], Νικόλαος Βλάχος[1], Ειρήνη Λαμπρινουδάκη[1*], Κύπρος Χ Νικολαΐδης[2*]
* Equal contribution

1. Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Αθήνα, Ελλάδα
2. Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine, King's College Hospital, London, UK
3. Department of Diabetes and Endocrinology, University College Hospital, London UK
4. Βιοχημικό Εργαστήριο, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Αθήνα, Ελλάδα
5. Department of Obstetrics and Gynecology, Faghihi Hospital, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
6. Εργαστήριο Έρευνας Μυοσκελετικού Συστήματος, Θ. Γαροφαλίδης, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Νοσοκομείο ΚΑΤ, Κηφισιά, Αττική, Ελλάδα
7.
8. Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Άρτας, Άρτα, Ελλάδα

Σάββατο 11 Δεκεμβρίου 2021

ΕΑ10 Η ένταση των εμμηνοπαυσιακών εξάψεων συσχετίζεται με τις τιμές του δείκτη ηπατικής στεάτωσης (Hepatics Steatosis Index).

Ε. Αρμένη [1,2], Α. Αυγουλέα[1], Σ. Α. Πάσχου[1], Η. Καραγκούνη[1], **Ν. Μήλη**[1], Λ. Κοντού[1], Γ. Καπάρος[3], Δ. Ρίζος[3], Θ. Πανοσκάλτσης[1], Νικόλαος Βλάχος[1], Ε. Λαμπρινουδάκη[1]

[1] Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα
[2] Department of Diabetes and Endocrinology, University College London Hospital, London, UK
[3] Ορμονικό και Βιοχημικό Εργαστήριο, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

ΕΑ11 Πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια απότοκη χημειοθεραπείας για non-hodgkin λέμφωμα.

Μπαλοδήμου Χρυσάνθη, Παπαδημητρίου Κασιανή, Αναγνωστής Παναγιώτης, Μπογδάνου Δήμητρα, Κιντιράκη Ευαγγελία, Τσαμέτης Χρήστος, Γουλής Γ. Δημήτριος

Μονάδα Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής, Α' Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

ΕΑ12 Πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια και πρώιμη εμμηνόπαυση: Συννοσηρότητες και δυνατότητες αναπαραγωγής.

Παπαδημητρίου Κασιανή*, Μπαλοδήμου Χρυσάνθη*
Αναγνωστής Παναγιώτης, Μπογδάνου Δήμητρα, Κιντιράκη Ευαγγελία, Τσαμέτης Χρήστος, Γουλής Γ. Δημήτριος

Μονάδα Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής, Α' Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης
* Ορίζονται και οι δύο ως πρώτοι συγγραφείς της παρούσας εργασίας.

10:00 - 12:00 Στρογγυλό τραπέζι: Ουρογεννητικό σύνδρομο εμμηνόπαυσης
Συντονιστές: Παναγιώτης Βάκας, Κωνσταντίνος Πανουλής

Επιδημιολογία και Διάγνωση
Νικόλ Μήλη

Τοπική και συστηματική θεραπεία
Αρετή Αυγουλέα

Θεραπεία με κολπικό laser
Σταύρος Αθανασίου

Διαδικτυακό Συνέδριο

Με την επιστημονική υποστήριξη της European Menopause and Andropause Society (EMAS)

10-12 Δεκεμβρίου 2021

Σάββατο 11 Δεκεμβρίου 2021

Ακράτεια ούρων στην εμμηνόπαυση
Παναγιώτης Βάκας

12:00 – 12:30 **EMAS Lecture**
Chairpersons: Irene Lambrinoudaki, Neoklis Georgopoulos

Global consensus recommendations on menopause in the workplace
Margaret Rees

12:30 – 13:30 **Διάλειμμα**

13:30 – 14:00 **Δορυφορική Διάλεξη**

14:00 – 15:00 **European Menopause and Andropause Society (EMAS) Lectures**
Chairpersons: Antonio Cano, Dimitrios G. Goulis

HRT after gynecological cancer
Antonio Cano

Consensus statement: Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions
Angela Maas

15:00 – 16:00 **Διακοπή**

16:00 – 18:00 **Στρογγυλό τραπέζι: Οστική υγεία σε γυναίκες και άντρες**
Συντονιστές: Γεώργιος Τροβάς, Καλλιόπη Κώτσα

Διάγνωση και συστήματα εκτίμησης καταγματικού κινδύνου
Συμεών Τουρνής

Θεραπεία οστεοπόρωσης: σύγχρονες και μελλοντικές θεραπείες
Παναγιώτης Αναγνωστής

Οστική υγεία σε γυναίκες με καρκίνο μαστού
Αθανάσιος Αναστασιλάκης

Οστική υγεία σε υπογοναδικούς άντρες με καρκίνο προστάτη
Μιχαήλ Λιόντος

Διαδικτυακό Συνέδριο

Με την επιστημονική υποστήριξη της European Menopause and Andropause Society (EMAS)

10-12 Δεκεμβρίου 2021

Σάββατο 11 Δεκεμβρίου 2021

18:00 – 18:30 **Διάλειμμα**

18:30 – 20:30 **EMAS session: Hot topics in menopause**
Chairpersons: Margaret Rees, Dimitrios G. Goulis

Estrogens, menopause and COVID-19
Angelo Cagnacci

New technology for the management of menopause
Tommaso Simoncini

Novel Menopause – related risk factors for cardiovascular disease
Rebecca Thurston

HRT: By-passing medicine shortages
Haitham Hamoda

Κυριακή 12 Δεκεμβρίου 2021

08:00—09:30 **Ελεύθερες Ανακοινώσεις**
Προεδρείο: Χατζηβασιλείου Παναγιώτα

ΕΑ13 Η επίδραση του προεμμηνορυσιακού συνδρόμου (PMS) σε δόκιμους και λειτουργικούς δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου.

Χατζηβασιλείου Παναγιώτα[1], Πανουλής Κωνσταντίνος[1], Αραβαντινός Λέων[1], Σταματελόπουλος Κίμων[2], Αρμένη Έλενα[1], Αυγουλέα Αρετή[2], Καπαρός Γεώργιος[3], Μπάκα Σταυρούλα[3], Βλάχος Νικόλαος[1], Λαμπρινουδάκη Ειρήνη[1]

[1] Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Αρεταίειο Νοσοκομείο Αθηνών, ΕΚΠΑ
[2] Θεραπευτική Κλινική, Νοσοκομείο Αλεξάνδρας, ΕΚΠΑ
[3] Εργαστήριο Βιοπαθολογίας, Αρεταίειο Νοσοκομείο Αθηνών, ΕΚΠΑ

ΕΑ14 Συσχέτιση μεταξύ διαιτητικών συνηθειών και δεικτών αγγειακής αθηροκλήρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Η. Καραγκούνη,[1] Δ. Δελιαλής[2], Μ. Γιαννακούλια[3], Ε. Αρμένη[1], Χ. Παπαβαγγέλης[1], Α. Αυγουλέα[1], Γ. Μαυραγάνης[2], Δ. Μπαμπατσιάς[2], Θ. Πανοσκάλτσης[1], Ν. Βλάχος[1], Κ. Σταματελόπουλος[2], Ε. Λαμπρινουδάκη[2]

[1] Τμήμα Κλιμακτηρίου – Εμμηνόπαυσης, Β' Μαιευτική - Γυναικολογική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αρεταίειο Νοσοκομείο
[2] Αγγειολογικό Εργαστήριο, Θεραπευτική Κλινική, ΠΓΝΑ Αλεξάνδρα, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
[3] Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας – Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

ΕΑ15 Συσχέτιση της δεσμευτικής πρωτεΐνης της ρετινόλης τύπου 4 με την αρτηριακή σκλήρυνση σε πρόσφατα μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Αρμένη Ελένη[1], Νιγδέλης Μελέτιος[2], Χόνδρου Ασημίνα[1], Αυγουλέα Αρέτη[1], **Σιλιόγκα Ελίνα**[1], Κοντού Λωραίνα[1], Καπαρός Γεώργιος[3], Αλεξάνδρου Αλέξανδρος[1], Γουλής Δημήτριος[2], Πάτρας Ραφαήλ[4], Αιβαλιώτη Ευμορφία[4], Σταματελόπουλος Κίμων[4], Λαμπρινουδάκη Ειρήνη[1]

[1] Ιατρείο Εμμηνόπαυσης, Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Αθήνα
[2] Τμήμα Αναπαραγωγικής Ενδοκρινολογίας, Ιατρική Σχολή, Α' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη
[3] Βιοχημικό Τμήμα, Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Αθήνα
[4] Μονάδα Θεραπευτικής και Παθοφυσιολογίας του Ενδοθηλίου, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Νοσοκομείο Αλεξάνδρας, Αθήνα

Κυριακή 12 Δεκεμβρίου 2021

ΕΑ16 Συσχέτιση της φυσικής δραστηριότητας με χαμηλότερη αρτηριακή κλήρυνση σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες φυσιλογικού βάρους.

Αρμένη Ελένη[1], Νικόλαος Τσόλτος[1], Πάσχου Σταυρούλα[1], Αυγουλέα Αρετή[1], **Σιλιόγκα Ελίνα**[1], Κουερίνης Ευθύμιος[1], Καπαρός Γεώργιος[2], Καραγκούνη Ηλιάνα[1], Δελιάλης Δημήτριος[3], Ιωάννου Σοφία[3], Αποστολάκης Μιχαήλ[1], Μακράκης Ευάγγελος[4], Σταματελόπουλος Κίμων[3], Βλάχος Νικόλαος[1], Λαμπρινουδάκη Ειρήνη[1]

1. Ιατρείο Εμμηνόπαυσης, Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Αθήνα
2. Βιοχημικό Τμήμα, Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Αθήνα
3. Μονάδα Θεραπευτικής και Παθοφυσιολογίας του Ενδοθηλίου, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Νοσοκομείο Αλεξάνδρας, Αθήνα
4. Γ' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Εθνική και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Αθήν

ΕΑ17 Ο πιθανός ρόλος της πρωτεΐνης θερμικού σοκ (Heat schock protein) 60 και των ανδρογόνων στην λειτουργία του αγγειακού ενδοθηλίου στις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Αναστασία Σουρέτη[1], Αρμένη Ελένη[1], Αυγουλέα Αρετή[1], Χόνδρου Ασημίνα[1], Ρίζος Δημήτριος[2], Καπαρός Γεώργιος[2], Δελιάλης Δημήτριος[3], Στέφος Σπύρος[1], Αγγελιδάκης Λασθένης[3], Σιανής Αλέξανδρος[3], Δημοπούλου Αγγελική-Μαρία[3], Αλεξάνδρου Ανδρέας[1], Βάκα Σταυρούλα[1], Αραβαντινός Λέων[1], Σταματελόπουλος Κίμων[3*], Λαμπρινουδάκη Ειρήνη[1*]
*Equal last senior authorship

1. Β μαιευτική και γυναικολογική κλινική, Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών,,Αρεταίειο Νοσοκομείο,Αθήνα,Ελλάδα.
2. Ορμονολογικό και Βιοχημικό τμήμα, , Β μαιευτική και γυναικολογική κλινική , Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αρεταίειο Νοσοκομείο,Αθήνα,Ελλάδα.
3. Εργαστήριο Θεραπευτικής και αγγειακών παθήσεων, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών,Αλεξάνδρας Νοσοκομείο, Αθήνα, Ελλάδα.

ΕΑ18 PALLADIA. Εμμηνοπαυσιακή νοσηρότητα και θνησιμότητα: Προοπτική μελέτη 20ετίας της συχνότητας και των παραγόντων κινδύνου καρδιαγγειακών νοσημάτων και διαταραχών μεταβολισμού της γλυκόζης που σχετίζονται με την μετάβαση στην εμμηνόπαυση.

Ν. Παπανικόλα[1], Α. Αγγελοπούλου[2], Γ. Μαυραγάνης[3], Σ. Πάσχου[4], Π.Χατζηβασιλείου[5], Μ. Ελευθεριάδης[5], Κ. Σταματελόπουλος[3], Ε. Λαμπρινουδάκη[5]

Κυριακή 12 Δεκεμβρίου 2021

[1] Τμήμα Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού –Διαβητολογικό Κέντρο, Γ.Ν. Ε.Ε.Σ.- Κοργιαλλένειο – Μπενάκειο, Αθήνα, Ελλάδα
[2] Νοσοκομειακή Μονάδα Άργους, Ελλάδα
[3] Αγγειολογικό εργαστήριο, Θεραπευτική Κλινική, ΠΓΝΑ Αλεξάνδρας, ΕΚΠΑ
[4] Θεραπευτική Κλινική Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Αλεξάνδρα
[5] Β ' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Αρεταίειο

09:30 – 11:30 **Οι ειδικευόμενοι ρωτούν, οι ειδικοί απαντούν**
Συντονίστριες: Μελπομένη Πέππα, Ευτυχία Κούκκου
10 σύντομα ερωτήματα και 10 σύντομες απαντήσεις
Κανέλλα Καντρέβα, Καραλή Δήμητρα, Ιωάννα Μαυροειδή, Νικολέττα Μήλη, Κωνσταντίνα Μπαρούτη, Νεκταρία Παπανικόλα
Σχολιασμός: Νεοκλής Γεωργόπουλος, Δημήτριος Γουλής, Σοφία Καλανταρίδου, Ευτυχία Κούκκου, Ειρήνη Λαμπρινουδάκη, Μελπομένη Πέππα

11:30 – 12:30 **Debate: Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών: Είναι παράγοντας κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου στην εμμηνόπαυση;**
Συντονιστές: Βασίλειος Ταρλατζής, Κίμων Σταματελόπουλος

ΝΑΙ Δημήτριος Γουλής
ΟΧΙ Ευανθία Διαμάντη

12:30 – 13:00 **Διάλειμμα**

13:00 – 15:00 **Ορμονική θεραπεία υποκατάστασης σε γυναίκες με υποκείμενα νοσήματα**
Συντονιστές: Γεώργος Μαστοράκος, Κωνσταντίνος Τσίγκος

Παχυσαρκία και σακχαρώδης διαβήτης
Σταυρούλα Πάσχου

Δυσλιπιδαιμία και NAFLD
Στέργιος Πολύζος

Υπέρταση και καρδιαγγειακή νόσος
Νεοκλής Γεωργόπουλος

Οστεοπόρωση
Έλενα Αρμένη

15:00 – 16:00 **Συμπεράσματα**
Ειρήνη Λαμπρινουδάκη

Διαδικτυακό Συνέδριο

Με την επιστημονική υποστήριξη της European Menopause and Andropause Society (EMAS)

10-12 Δεκεμβρίου 2021

ΕΡΕΥΤΗΡΙΟ ΟΜΙΛΗΤΩΝ

Cagnacci Angelo	Full professor in Obstetrics and Gynecology Chief of the Obstetrics and Gynecology Clinic University Hospital San Martino Genova
Cano Antonio	Full Professor in Obstetrics and Gynecology, University of Valencia, Valencia, Spain.
Faubion S. Stephanie	MD, MBA, FACP, NCMP, IF Professor and Chair, Department of Medicine Mayo Clinic, Florida Director, Mayo Clinic Center for Women's Health Medical Director, The North American Menopause Society
Haitham Hamoda	MD FRCOG, Consultant Gynaecologist, Subspecialist in Reproductive Medicine and Surgery, Clinical Lead Menopause Service, Clinical Lead Gynaecology Ambulatory Service, King's College Hospital, Chairman British Menopause Society
Maas Angela	"MD PhD FESC Professor in Women's Cardiac Health Radboud University Medical Center Department Cardiology, The Netherlands
Panay Nick	Queen Charlotte's & Chelsea and Westminster Hospitals Professor of Practice, Imperial College London President Elect, International Menopause Society Director, International Centre for Hormone Health
Rees Margaret	Professor ,MA DPhil FRCOG Editor in Chief Case Reports in Women's Health Executive Director EMAS: European Menopause and Andropause Society

ΕΡΕΥΤΗΡΙΟ ΟΜΙΛΗΤΩΝ

	Reader Emeritus in Reproductive Medicine, and Supernumerary Fellow, St Hilda's College, University of Oxford Visiting Professor, Faculty of Medicine, University of Glasgow and Adjunct Associate Professor Rutgers Robert Wood Johnson Medical School
Simoncini Tommaso	"Professor of Obstetrics and Gynecology Past President, European Menopause and Andropause Society Chair, Division of Obstetrics and Gynecology President, University degree course in Midwifery Director, Residency program in Obstetrics and Gynecology President, University Master in Multidisciplinary Pelvic Floor Surgery Department of Clinical and Experimental Medicine University of Pisa
Thurston Rebecca C.	PhD Pittsburgh Foundation Chair in Women's Health and Dementia Professor of Psychiatry, Psychology, Epidemiology, and Clinical and Translational Science Director, Women's Biobehavioral Health Research Program Training Director, Cardiovascular Behavioral Medicine Research Training Program University of Pittsburgh
Αθανασίου Σταύρος	Μαιευτήρας - Γυναικολόγος - Ουρογυναικολόγος, Καθηγητής Πανεπιστημίου Αθηνών, Πρόεδρος Ευρωπαϊκής Ένωσης Ουρογυναικολογίας (EUGA), Πρόεδρος Ελληνικής Εταιρείας Αποκατάστασης του πυελικού εδάφους

ΕΡΕΥΤΗΡΙΟ ΟΜΙΛΗΤΩΝ

Αναγνωστής Παναγιώτης Γ.	M.D, MSc, Ph.D, FRSPH, Ενδοκρινολόγος, Υπεύθυνος Ενδοκρινολογικού Τμήματος ΕΛ.ΑΣ., Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής ΑΠΘ, Επιστημονικός Συνεργάτης Α' Μαιευτικής-Γυναικολογικής Κλινικής ΑΠΘ
Αναστασιλάκης Αθανάσιος	"Γενικός Αρχίατρος, Ενδοκρινολόγος, Επιμελητής Ενδοκρινολογικού Τμήματος 424 ΓΣΝΕ, Θεσσαλονίκη"
Αρμένη Έλενα	Δρ M.D, Ph.D Ενδοκρινολόγος Διαβητολόγος
Αυγουλέα Αρετή	Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Ακαδημαϊκή Υπότροφος Ε.Κ.Π.Α., Β΄ Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Τμήμα Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης, Νοσοκομείο «ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ»
Βάκας Παναγιώτης	Καθηγητής Μαιευτικής Γυναικολογίας, Β' Μαιευτική - και Γυναικολογική Κλινική, Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Νοσοκομείο «ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ»
Βλάχος Νικόλαος	Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας, Β΄ Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α, Νοσοκομείο «ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ»
Βρυωνίδου Μπομποτά Ανδρομάχη	Συντονίστρια Διευθύντρια Τμήματος Ενδοκρινολογίας & Μεταβολισμού - Διαβητολογικό Κέντρο, Νοσοκομείο "Κορυαλένειο-Μπενάκειο" Ε.Ε.Σ., Αθήνα
Γεωργόπουλος Νεοκλής	Καθηγητής Ενδοκρινολογίας, Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής, Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Πατρών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών

ΕΡΕΥΤΗΡΙΟ ΟΜΙΛΗΤΩΝ

Γουλής Γ. Δημήτριος	MD, PhD | Καθηγητής Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής | Μονάδα Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής | Α' Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική | Τμήμα Ιατρικής | Σχολή Επιστημών Υγείας | Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης | President-Elect, European Menopause and Andropause Society (2019 - 2021) | Treasurer, International Society of Andrology (2020 - 2025)
Δημόπουλος Αθανάσιος	Καθηγητής Θεραπευτικής-Ογκολογίας-Αιματολογίας, Πρύτανης Ε.Κ.Π.Α.
Διαμάντη Κανδαράκη Ευανθία	Ενδοκρινολόγος-Διαβητολόγος, Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Διευθύντρια Τμήματος Ενδοκρινολογίας και Διαβήτη Ομίλου «ΥΓΕΙΑ», Αθήνα
Καλαμπόκας Θεόδωρος	Μαιευτήρας-Χειρουργός-Γυναικολόγος , Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών , British Fertility Society Certified IVF Specialist
Καλανταρίδου Σοφία	Καθηγήτρια Μαιευτικής-Γυναικολογίας και Στείρωσης της Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ Διευθύντρια ΠΜΣ ""Παθολογία της Κύησης"" της Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ
Καντρέβα Κανέλλα	Ειδικευόμενη Ενδοκρινολόγος, Νοσοκομείο Αλεξάνδρα
Καραλή Δήμητρα	Ειδικευόμενη Ενδοκρινολόγος, Νοσοκομείο Αττικό
Κασσή Ευανθία	Καθηγήτρια Βιοχημείας-Ενδοκρινολογίας, Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α.

ΕΡΕΥΤΗΡΙΟ ΟΜΙΛΗΤΩΝ

Κολυμπιανάκης Ευστράτιος	MD MSc (Res) MSc (HCM) PhDΚαθηγητής Μαιευτικής Γυναικολογίας και Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης Υπεύθυνος Μονάδας Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής, Α Μ/Γ Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης
Κούκκου Ευτυχία	Ενδοκρινολόγος, Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Συντονίστρια Διευθύντρια, Τμήμα Ενδοκρινολογίας, Διαβήτη & Μεταβολισμού, Περιφερειακό Γενικό Νοσοκομείο-Μαιευτήριο «ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ»
Κρεατσάς Γεώργιος	FACS FRCOG FACOG, Ομότιμος Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας Ε.Κ.Π.Α.
Κώτσα Καλλιόπη	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ενδοκρινολογίας Ιατρικής Σχολής Α.Π.Θ., Τμήμα Ενδοκρινολογίας, Διαβήτη και Μεταβολισμού, Π.Γ.Ν.Θ. "ΑΧΕΠΑ"
Λαμπρινουδάκη Ειρήνη	Καθηγήτρια Ενδοκρινολογίας, Β ' Μαιευτική -Γυναικολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Νοσοκομείο «Αρεταίειο», Πρόεδρος Ελληνικής Εταιρείας Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης, Επιστημονική Διευθύντρια της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Εμμηνόπαυσης και Ανδρόπαυσης (EMAS)
Λιόντος Μιχαήλ	Επίκουρος Καθηγητής Θεραπευτικής-Ογκολογίας (εκλεγμένος), Θεραπευτική Κλινική, Νοσοκομείο Αλεξάνδρα, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ
Μαστοράκος Γεώργιος	Καθηγητής Ενδοκρινολογίας ΕΚΠΑ, Μονάδα Ενδοκρινολογίας, Σακχαρώδη Διαβήτη και Μεταβολισμού, Αρεταίειο Νοσοκομείο

ΕΡΕΥΤΗΡΙΟ ΟΜΙΛΗΤΩΝ

Μαυροειδή Ιωάννα	Ειδική Ενδοκρινολόγος
Μήλη Νικολέττα	Ειδικευόμενη Μαιευτήρας - Γυναικολόγος, Νοσοκομείο Αρεταίειο
Μπαρούτη Κωνσταντίνα	Ειδικευόμενη Ενδοκρινολόγος, Νοσοκομείο Αλεξάνδρα
Πανοσκάλτσης Θεόδωρος	MD, PhD, FRCOG Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας και Γυναικολογικής Ενδοσκοπικής Χειρουργικής, Τμήμα Γυναικολογικής Ογκολογίας, Β' Παν/κή Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική, Νοσοκομείο «ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ»
Πανουλής Κωνσταντίνος	Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας, Β΄ Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α.
Παπανικόλα Νεκταρία	Ειδικευόμενη Ενδοκρινολόγος, Νοσοκομείο Ερυθρός
Πάσχου Σταυρούλα	Επίκουρη Καθηγήτρια Ενδοκρινολογίας, Θεραπευτική Κλινική, Νοσοκομείο Αλεξάνδρα, Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α.
Πέππα Μελπομένη	MD, PhD, Καθηγήτρια Ενδοκρινολογίας ΕΚΠΑ Υπεύθυνη Μονάδος Ενδοκρινολογίας και Μεταβολικών Παθήσεων των Οστών, Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική & Μονάδα 'Ερευνας Π.Γ.Ν. ""ΑΤΤΙΚΟΝ""
Πολύζος Στέργιος	Ενδοκρινολόγος, Επίκουρος Καθηγητής Φαρμακολογίας-Μεθοδολογίας της Έρευνας, Τμήμα Ιατρικής Σχολής Α.Π.Θ.
Ροδολάκης Αλέξανδρος	Καθηγητής Γυναικολογικής Ογκολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ», Αθήνα

ΕΡΕΥΤΗΡΙΟ ΟΜΙΛΗΤΩΝ

Σταματελόπουλος Κίμων	Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Θεραπευτική Κλινική, Ιατρικη Σχολή Ε.Κ.Π.Α., Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών "ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ"
Συριστατίδης Χάρης	Καθηγητής Μαιευτικής & Γυναικολογίας – Αναπαραγωγικής Ιατρικής Β΄ Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο «Αρεταίειο» Ιατρική Σχολή Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
Ταρλατζής Βασίλειος	Ομότ. Καθηγητής ΑΠΘ Πρόεδρος EBCOG Καθηγητής Μαιευτικής - Γυναικολογίας και Ανθρώπινης Αναπαραγωγής, Διευθυντής Α' Μαιευτικής -Γυναικολογικής Κλινικής Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, τ. Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης,Αναπληρωτής Πρόεδρος του Συμβουλίου του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Πρόεδρος Ελληνικής Μαιευτικής και Γυναικολογικής Εταιρείας"
Τουρνής Συμεών	Ενδοκρινολόγος, Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Εργαστήριο Έρευνας Παθήσεων Μυοσκελετικού Συστήματος, Τμήμα Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «ΚΑΤ», Αθήνα
Τροβάς Γεώργιος	Ενδοκρινολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης Εργαστηρίου Έρευνας Μυοσκελετικών Παθήσεων «Θ.ΓΑΡΟΦΑΛΙΔΗΣ» , Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α., Μέλος Δ.Σ. (ΕΛΙΟΣ), Αθήνα
Τσίγκος Κωνσταντίνος	MD, PhD, Καθηγητής Ενδοκρινολογίας, Διατροφής και Μεταβολισμού, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο
Χριστοδουλάκος Γεώργιος	Αναπληρωτής Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α.

ΟΜΙΛΗΤΕΣ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΩΝ

VAFEI H.	ΕΑ 09
ΑΓΓΕΛΙΔΑΚΗΣ Λ.	ΕΑ 17
ΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΥ Α.	ΕΑ 18
ΑΪΒΑΛΙΩΤΗ Ε.	ΕΑ 15
ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΥ Α.	ΕΑ 02 ΕΑ 05 ΕΑ 15 ΕΑ 17
ΑΝΑΓΝΩΣΤΗΣ Π.	ΕΑ 02 ΕΑ 03 ΕΑ 12
ΑΠΟΣΤΟΛΑΚΗΣ Μ.	ΕΑ 07 ΕΑ 16
ΑΡΑΒΑΝΤΙΝΟΣ Λ.	ΕΑ 13 ΕΑ 17
ΑΡΜΕΝΗ Ε.	ΕΑ 02 ΕΑ 04 ΕΑ 05 ΕΑ 06 ΕΑ 07 ΕΑ 09 ΕΑ 10 ΕΑ 13 ΕΑ 14 ΕΑ 15 ΕΑ 16 ΕΑ 17
ΑΥΓΟΥΛΕΑ Α.	ΕΑ 01 ΕΑ 02 ΕΑ 04 ΕΑ 05 ΕΑ 07 ΕΑ 09 ΕΑ 10 ΕΑ 13 ΕΑ 14 ΕΑ 16 ΕΑ 17
ΒΑΓΓΟΣ Γ.	ΕΑ 09
ΒΑΚΑ Σ.	ΕΑ 17
ΒΑΚΑΣ Π.	ΕΑ 07
ΒΑΚΙΡΛΗΣ Ε.	ΕΑ 03
ΒΕΡΥΚΟΥΚΗ Ε.	ΕΑ 04
ΒΛΑΧΑΔΗΣ Ν.	ΕΑ 08
ΒΛΑΧΟΣ Ν.	ΕΑ 04 ΕΑ 09 ΕΑ 10 ΕΑ 13 ΕΑ 14 ΕΑ 16

ΟΜΙΛΗΤΕΣ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΩΝ

ΒΡΕΚΟΥΣΗΣ Θ.	ΕΑ 01
ΓΕΩΡΓΙΟΠΟΥΛΟΣ Γ.	ΕΑ 02 ΕΑ 07
ΓΙΑΝΝΑΚΟΥΛΙΑ Μ.	ΕΑ 14
ΓΟΥΛΗΣ Δ.	ΕΑ 04 ΕΑ 11 ΕΑ 12 ΕΑ 15
ΔΕΛΙΑΛΗΣ Δ.	ΕΑ 14 ΕΑ 16 ΕΑ 17
ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΥ Α.-Μ.	ΕΑ 17
ΔΟΝΤΑ Ι.	ΕΑ 09
ΕΛΕΥΘΕΡΙΑΔΗΣ Μ.	ΕΑ 09 ΕΑ 18
ΖΕΡΒΑΣ Ι.	ΕΑ 05
ΘΕΟΧΑΡΗΣ Π.	ΕΑ 03
ΙΩΑΝΝΟΥ Σ.	ΕΑ 16
ΚΑΛΑΝΤΑΡΙΔΟΥ Σ.	ΕΑ 01
ΚΑΠΑΡΟΣ Γ.	ΕΑ 02 ΕΑ 04 ΕΑ 13 ΕΑ 07 ΕΑ 09 ΕΑ 10 ΕΑ 15 ΕΑ 16 ΕΑ 17
ΚΑΡΑΓΚΟΥΝΗ Η.	ΕΑ 10 ΕΑ 14 ΕΑ 16
ΚΙΝΤΙΡΑΚΗ Ε.	ΕΑ 11 ΕΑ 12
ΚΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗΣ Χ.	ΕΑ 02
ΚΟΝΤΟΥ Λ.	ΕΑ 10 ΕΑ 15
ΚΟΠΑΝΟΣ Σ.	ΕΑ 04
ΚΟΥΕΡΙΝΗΣ Ε.	ΕΑ 09 ΕΑ 16
ΚΟΥΡΤΗΣ Σ.	ΕΑ 01
ΚΥΡΓΙΔΗΣ Α.	ΕΑ 03
ΛΑΛΛΑΣ Α.	ΕΑ 03
ΛΑΛΛΑΣ Κ.	ΕΑ 03

ΟΜΙΛΗΤΕΣ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΩΝ

ΛΑΜΠΡΙΝΟΥΔΑΚΗ Ε.	ΕΑ 01 ΕΑ 02 ΕΑ 04 ΕΑ 05 ΕΑ 06 ΕΑ 07 ΕΑ 09 ΕΑ 10 ΕΑ 13 ΕΑ 14 ΕΑ 15 ΕΑ 16 ΕΑ 17 ΕΑ 18
ΜΑΚΡΑΚΗΣ Ε.	ΕΑ 16
ΜΑΡΙΝΟΥ Κ.	ΕΑ 09
ΜΑΥΡΑΓΑΝΗΣ Γ.	ΕΑ 14 ΕΑ 18
ΜΗΛΗ Ν.	ΕΑ 06 ΕΑ 09 ΕΑ 10
ΜΠΑΚΑ Σ.	ΕΑ 13
ΜΠΑΛΟΔΗΜΟΥ Χ.	ΕΑ 11 ΕΑ 12
ΜΠΑΜΠΑΤΣΙΑΣ Δ.	ΕΑ 14
ΜΠΟΓΔΑΝΟΥ Δ.	ΕΑ 11 ΕΑ 12
ΜΠΟΥΡΕΚΑ Ε.	ΕΑ 03
ΝΙΓΔΕΛΗΣ Μ.	ΕΑ 15
ΝΙΚΟΛΑΪΔΗΣ Κ.-Χ.	ΕΑ 09
ΝΙΚΟΛΑΟΣ Τ.	ΕΑ 16
ΠΑΛΑΙΟΛΟΓΟΥ Α.	ΕΑ 05 ΕΑ 09
ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ Α.	ΕΑ 11
ΠΑΝΟΣΚΑΛΤΣΗΣ Θ.	ΕΑ 10 ΕΑ 14
ΠΑΝΟΥΛΗΣ Κ.	ΕΑ 04 ΕΑ 05 ΕΑ 07 ΕΑ 09 ΕΑ 13
ΠΑΠΑΒΑΓΓΕΛΗΣ Χ.	ΕΑ 14
ΠΑΠΑΔΗΜΗΤΡΙΟΥ Κ.	ΕΑ 11 ΕΑ 12
ΠΑΠΑΖΗΣΗΣ Γ.	ΕΑ 03
ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑ Ν.	ΕΑ 18
ΠΑΣΧΟΥ Σ.	ΕΑ 04 ΕΑ 07 ΕΑ 09 ΕΑ 10 ΕΑ 16 ΕΑ 18

ΟΜΙΛΗΤΕΣ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΩΝ

ΠΑΤΡΑΣ Ρ.	ΕΑ 15
ΡΑΠΤΟΥ Π.	ΕΑ 09
ΡΙΖΟΣ Δ.	ΕΑ 02 ΕΑ 07 ΕΑ 10 ΕΑ 17
ΣΙΑΝΗΣ Α.	ΕΑ 17
ΣΙΛΙΟΓΚΑ Ε.	ΕΑ 15 ΕΑ 16
ΣΙΩΡΗ Μ.	ΕΑ 08
ΣΟΥΡΕΤΗ Α.	ΕΑ 05 ΕΑ 17
ΣΤΑΜΑΤΕΛΟΠΟΥΛΟΣ Κ.	ΕΑ 02 ΕΑ 07 ΕΑ 13 ΕΑ 14 ΕΑ 15 ΕΑ 16 ΕΑ 17 ΕΑ 18
ΣΤΕΡΓΙΩΤΗΣ Σ.	ΕΑ 02
ΣΤΕΦΟΣ Σ.	ΕΑ 01 ΕΑ 17
ΣΥΓΓΕΛΟΣ Ν.	ΕΑ 09
ΤΣΑΜΕΤΗΣ Χ.	ΕΑ 11 ΕΑ 12
ΧΑΙΔΙΤΣ Μ.-Α.	ΕΑ 04
ΧΑΤΖΗΒΑΣΙΛΕΙΟΥ Π.	ΕΑ 02 ΕΑ 13 ΕΑ 18
ΧΟΝΔΡΟΥ Α.	ΕΑ 15 ΕΑ 17
ΧΡΗΣΤΙΔΗ Φ.	ΕΑ 05
ΧΡΟΥΣΟΣ Γ.	ΕΑ 05

ΔΟΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ

Παρασκευή 10 Δεκεμβρίου 2021

16:30 –17:15 **Δορυφορική Διάλεξη**

Η διαχείριση της παχυσαρκίας στην κλινική πράξη – Ο ρόλος της λιραγλουτίδης 3,0mg

Προεδρείο: Χανδακάς Στέφανος

Μαιευτήρας – Γυναικολόγος – Ενδοσκοπικός Χειρουργός Αναπαραγωγής

Ομιλία: Πέππα Μελπομένη

Καθηγήτρια Ενδοκρινολογίας ΕΚΠΑ,
Υπεύθυνη Μονάδος Ενδοκρινολογίας και Μεταβολικών Παθήσεων των Οστών,
Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική & Μονάδα Έρευνας Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Σάββατο 11 Δεκεμβρίου 2021

13:30-14:00 **Δορυφορική Διάλεξη**

Νεότερες εξελίξεις στην αντιμετώπιση του Ουρογεννητικού Συνδρόμου της Εμμηνόπαυσης

Προεδρείο: Λαμπρινουδάκη Ειρήνη

Καθηγήτρια Ενδοκρινολογίας, Β΄ Μαιευτική -Γυναικολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Νοσοκομείο «Αρεταίειο», Πρόεδρος Ελληνικής Εταιρείας Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης, Επιστημονική Διευθύντρια της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Εμμηνόπαυσης και Ανδρόπαυσης (EMAS)

Ομιλία: Αθανασίου Σταύρος

Μαιευτήρας - Γυναικολόγος - Ουρογυναικολόγος,
Καθηγητής Πανεπιστημίου Αθηνών, Πρόεδρος Ευρωπαϊκής Ένωσης Ουρογυναικολογίας (EUGA), Πρόεδρος Ελληνικής Εταιρείας Αποκατάστασης του πυελικού εδάφους

Διαδικτυακό Συνέδριο

Με την επιστημονική υποστήριξη της
European Menopause and Andropause Society (EMAS)

10-12 Δεκεμβρίου 2021

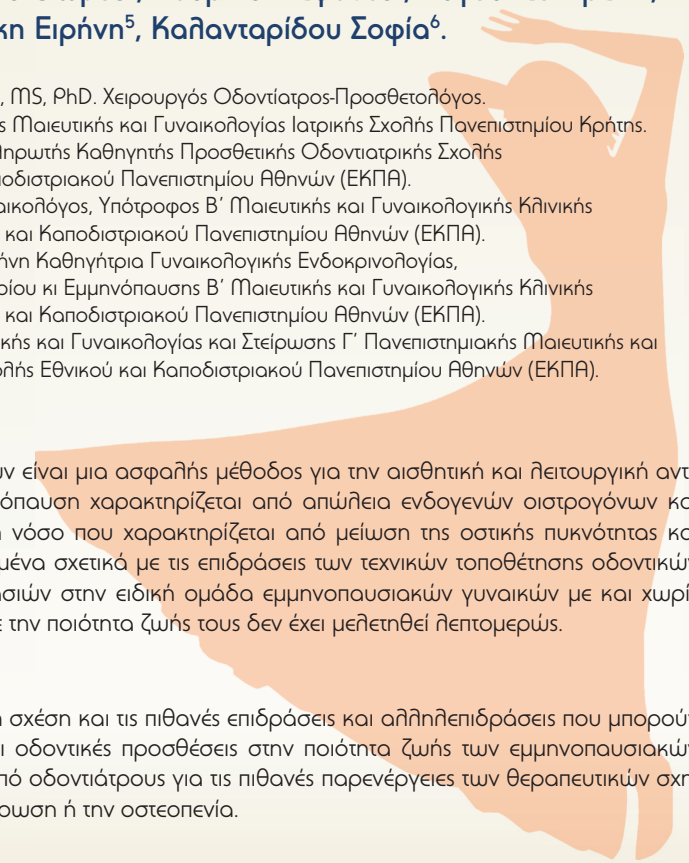
Ελεύθερες Ανακοινώσεις

Ελληνική Εταιρεία Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης
9ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης
Διαδικτυακό Συνέδριο
Με την επιστημονική υποστήριξη της
European Menopause and Andropause Society (EMAS)
10-12 Δεκεμβρίου 2021

Ποιότητα ζωής σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες με προσθετικές εργασίες και οδοντικά εμφυτεύματα

Στέφος Σπυρίδων[1*], Βρεκούσης Θωμάς[2], Κούρτης Στέφανος[3], Αυγουλέα Αρετή[4], Λαμπρινουδάκη Ειρήνη[5], Καλανταρίδου Σοφία[6].

[1*] Στέφος Σπυρίδων DDS, MS, PhD. Χειρουργός Οδοντίατρος-Προσθετολόγος.
[2] Βρεκούσης Θωμάς Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης.
[3] Κούρτης Στέφανος Αναπληρωτής Καθηγητής Προσθετικής Οδοντιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ).
[4] Αυγουλέα Αρετή, Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Υπότροφος Β' Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ).
[5] Λαμπρινουδάκη Ειρήνη Καθηγήτρια Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας, Διευθύντρια του Τμήματος Κλιμακτηρίου κι Εμμηνόπαυσης Β' Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ).
[6] Καλανταρίδου Σοφία Καθηγήτρια Μαιευτικής και Γυναικολογίας και Στείρωσης Γ' Πανεπιστημιακής Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ).



Εισαγωγή:

Η τοποθέτηση οδοντικών εμφυτευμάτων είναι μια ασφαλής μέθοδος για την αισθητική και λειτουργική αντιμετώπιση της απώλειας δοντιών. Η εμμηνόπαυση χαρακτηρίζεται από απώλεια ενδογενών οιστρογόνων και οστεοπόρωση, μια συστηματική σκελετική νόσο που χαρακτηρίζεται από μείωση της οστικής πυκνότητας και τάση για κατάγματα. Υπάρχουν λίγα δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις των τεχνικών τοποθέτησης οδοντικών εμφυτευμάτων και των προσθετικών εργασιών στην ειδική ομάδα εμμηνοπαυσιακών γυναικών με και χωρίς οστεοπόρωση, όπως και η σχέση αυτών με την ποιότητα ζωής τους δεν έχει μελετηθεί λεπτομερώς.

Σκοπός:

Αυτή η πολυκεντρική μελέτη εξέτασε τη σχέση και τις πιθανές επιδράσεις και αλληλεπιδράσεις που μπορούν να έχουν τα οδοντικά εμφυτεύματα και οι οδοντικές προσθέσεις στην ποιότητα ζωής των εμμηνοπαυσιακών γυναικών, καθώς και την πληροφόρηση από οδοντιάτρους για τις πιθανές παρενέργειες των θεραπευτικών σχημάτων στην εμμηνόπαυση και την οστεοπόρωση ή την οστεοπενία.

Υλικά και Μέθοδοι:

Επιλεγμένες ερωτήσεις ποιότητας ζωής βασισμένες σε συγκεκριμένες ιατρικές και οδοντιατρικές (κυρίως προσθετικές) ερωτήσεις, οι οποίες περιλαμβάνονταν σε ερωτηματολόγιο, χορηγήθηκαν σε 100 εμμηνοπαυσιακές / μετεμμηνοπαυσιακές Ελληνίδες με οστεοπενία, ή με ή χωρίς οστεοπόρωση, με οδοντικά εμφυτεύματα και επιεμ-

φυτευματικές ή συμβατικές προσθετικές αποκαταστάσεις που προέρχονται από δύο Πανεπιστημιακά Νοσοκομεία.

Αποτελέσματα:

1) Οι συμμετέχουσες είχαν στατιστικά σημαντικά καλύτερη «λειτουργική» και «ψυχολογική» αίσθηση μετά την προσθετική αποκατάσταση με και χωρίς εμφυτεύματα.

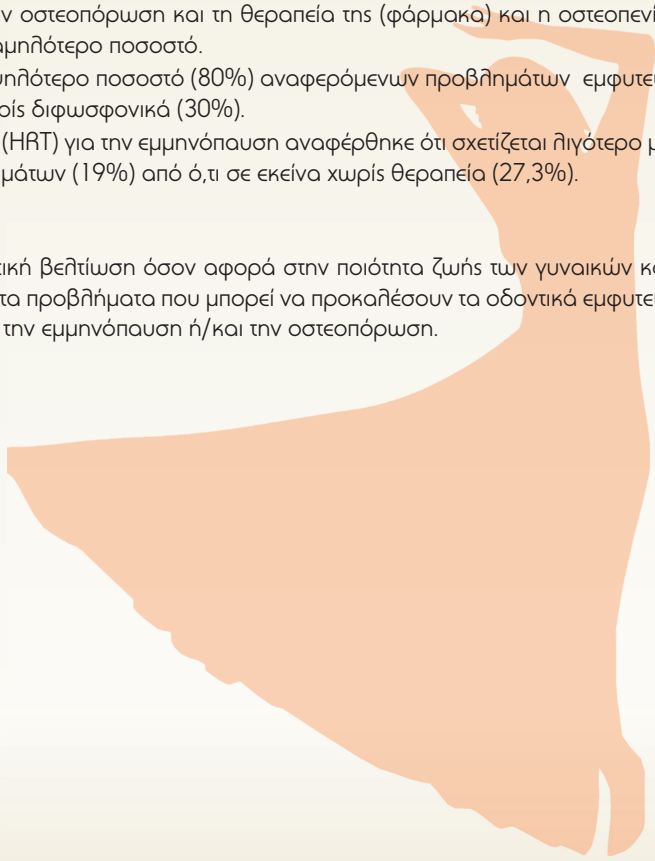
2) Τρεις στις τέσσερις ανέφεραν ότι ο οδοντίατρός τους τις ενημέρωσε για τα πιθανά προβλήματα εμφυτευμάτων που μπορεί να προκύψουν από την οστεοπόρωση και τη θεραπεία της (φάρμακα) και η οστεοπενία ως πρόβλημα συσχετίστηκε με πολύ χαμηλότερο ποσοστό.

3) Η θεραπεία με διφωσφονικά είχε το υψηλότερο ποσοστό (80%) αναφερόμενων προβλημάτων εμφυτευμάτων σε σύγκριση με τη θεραπεία χωρίς διφωσφονικά (30%).

4) Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (HRT) για την εμμηνόπαυση αναφέρθηκε ότι σχετίζεται λιγότερο με προβλήματα στην τοποθέτηση εμφυτευμάτων (19%) από ό,τι σε εκείνα χωρίς θεραπεία (27,3%).

Συμπέρασμα:

Τα ερωτηματολόγια αποκάλυψαν σημαντική βελτίωση όσον αφορά στην ποιότητα ζωής των γυναικών και καλά τεκμηριωμένες πληροφορίες σχετικά με τα προβλήματα που μπορεί να προκαλέσουν τα οδοντικά εμφυτεύματα και οι αποκαταστάσεις τους σε σχέση με την εμμηνόπαυση ή/και την οστεοπόρωση.



Ελληνική Εταιρεία Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης
9ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης
Διαδικτυακό Συνέδριο
Με την επιστημονική υποστήριξη της
European Menopause and Andropause Society (EMAS)
10-12 Δεκεμβρίου 2021

Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της αντι-μυλλέρου ορμόνης και του κίνδυνου αθηροσκληρωτικής νόσου σε προ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες;

Λαμπρινουδάκη Ειρήνη[1], Στεργιώτης Στέφανος[1] Χατζηβασιλείου Παναγιώτα[1], Αυγουλέα Αρετή[1], **Αναγνωστής Παναγιώτης**[2], Αρμένη Ελένη[1], Ρίζος Δημήτριος[1], Καπάρος Γεώργιος[1], Αλεξάνδρου Ανδρέας1, Γεωργιόπουλος Γεώργιος[4], Κοντογιάννης Χρήστος[4], Σταματελόπουλος Κίμων[4]

[1]Β΄ Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Αρεταίειο», Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα
[2] Τμήμα Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής, Α΄ Μαιευτική - Γυναικολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη
[3] Εργαστήριο Βιοχημείας, Νοσοκομείο «Αρεταίειο», Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα
[4] Μονάδας Αγγειολογίας και Παθοφυσιολογίας του Ενδοθηλίου της Θεραπευτικής Κλινικής, Νοσοκομείο «Αλεξάνδρα», Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

Εισαγωγή:
Η αντι-μυλλέριος ορμόνη (ΑΜΗ), η οποία εκκρίνεται από τα κύτταρα της κοκκιώδους στιβάδας των ωοθυλακίων προ-άντρου και άντρου, αποτελεί δείκτη ωοθηκικής εφεδρείας. Η συσχέτιση της με την εμφάνιση υποκλινικής αθηροκληρωτικής νόσου (ΥΑΝ) στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας δεν έχει τεκμηριωθεί.

Σκοποί:
Η διερεύνηση της συσχέτισης των συγκεντρώσεων της ΑΜΗ με τους δείκτες ΥΑΝ σε υγιείς προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Υλικό-Μέθοδοι:
Μελέτη χρονικής στιγμής, στην οποία εκτιμήθηκε η αγγειακή δομή και λειτουργία, με τη μέτρηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα (intima-media thickness - IMT) των καρωτίδων και των μηριαίων αρτηριών, της διάτασης διαμέσου ροής (flow-mediated dilation), της καρωτιδο-μηριαίας ταχύτητα διάδοσης σφυγμικού κύματος (pulse wave velocity) και του δείκτη επαύξησης (augmentation index) των ανακλώμενων κυμάτων πίεσης. Επίσης, έγινε προσδιορισμός του λιπιδαιμικού προφίλ και των συγκεντρώσεων της ΑΜΗ στον ορό.

Αποτελέσματα:
Συμπεριλήφθηκαν 70 προ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, μέσης ηλικίας 32,7±6,5 ετών, με δείκτη μάζας σώματος

24,2±4,4 kg/m2. Οι συγκεντρώσεις της AMH ήταν χαμηλότερες στις καπνίστριες σε σύγκριση με τις μη-καπνίστριες (2,55±2,54 έναντι 3,88±2,75 ng/ml, αντίστοιχα, ρ=0,048). Επίσης, βρέθηκε αρνητική συσχέτιση της AMH με την ολική χοληστερόλη (r-coefficient: -0,263, ρ=0,037) και το IMT σε όλα τα σημεία [r-coefficient για το συνολικό IMT, κοινής καρωτίδας, καρωτιδικού βολβού, έσω-καρωτίδας και μηριαίας αρτηρίας: -0,428 (ρ<0,001), -0,31 (ρ=0,009), -0,455 (ρ<0,001), -0,304 (ρ=0,012) και -0,312 (ρ=0,010), αντίστοιχα]. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, η σημαντικότητα διατηρήθηκε για το συνολικό και το IMT του καρωτιδικού βολβού. Δε βρέθηκε συσχέτιση με τους υπόλοιπους δείκτες YAN.

Συμπεράσματα:

Οι συγκεντρώσεις της AMH στον ορό υγιών ωοθυλακιορρηκτικών γυναικών σχετίζονται αρνητικά με την ύπαρξη YAN, ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες καρδιαγγειακής νόσου.

Ελληνική Εταιρεία Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης
9ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης
Διαδικτυακό Συνέδριο
Με την επιστημονική υποστήριξη της
European Menopause and Andropause Society (EMAS)
10-12 Δεκεμβρίου 2021

Η επίδραση της θεραπείας ορμονικής υποκατάσταση στον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου δέρματος: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση μελετών παρατήρησης.

Λάλλας Κωνσταντίνος[1], Θεοχάρης Πάτροκλος[2], Μπουρέκα Ειρήνη[3], Βακιρλής Ευστράτιος[1], Κυργίδης Αθανάσιος[3], Παπαζήσης Γεώργιος[4], Λάλλας Αιμίλιος[1], Αναγνωστής Παναγιώτης[5]

[1] Α' Πανεπιστημιακή Δερματολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης
[2] Α' Πανεπιστημιακή Ψυχιατρική Κλινική, Γ.Ν.Θ Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη
[3] Α' Πανεπιστημιακή ΩΡΛ κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης
[4] Τμήμα Κλινικής Φαρμακολογίας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης
[5] Μονάδα Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής,, Α' Πανεπιστημιακή Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Περίληψη

Θεωρητικό υπόβαθρο: Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (ΘΟΥ) έχει συσχετιστεί με μικρή αύξηση του κινδύνου ορισμένων τύπων νεοπλασμάτων, όπως ο καρκίνος του μαστού και του ενδομητρίου. Παρ' όλα αυτά, τα δεδομένα σχετικά με την επίδραση της ΘΟΥ στον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του δέρματος παραμένουν αντικρουόμενα.

Σκοπός:
Η διερεύνηση της συσχέτισης της χορήγησης ΘΟΥ και του κινδύνου εμφάνισης μελανώματος και όγκων από κερατινοκύτταρα (ΚΚ), σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Υλικό και μέθοδοι:
Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση μελετών παρατήρησης σχετικά με την επίδραση της ΘΟΥ στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου δέρματος σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Τα αποτελέσματα εκφράστηκαν ως αναλογία κινδύνου (hazard ratio, HR) με 95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ). Η ετερογένεια μεταξύ των μελετών υπολογίστηκε με το δεκτη I2. Επίσης, πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις υπο-ομάδων σχετικά με τον τύπο της ΘΟΥ (μονοθεραπεία με οιστρογόνο ή συνδυασμένη θεραπεία με προγεσταγόνα), τη διάρκεια και το χρόνο χορήγησής της, καθώς και τον ιστολογικό υπότυπο του όγκου.

Αποτελέσματα:
Εικοσι-οκτώ μελέτες συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση και 17 στη μετα-ανάλυση, 12 από τις

οποίες παρείχαν δεδομένα για το μελάνωμα και πέντε για το ΚΚ. Ο συνολικός αριθμός συμμετεχόντων στη μετα-ανάλυση ήταν 2.506.444 γυναίκες, στις 28.459 από τις οποίες είχε τεθεί η διάγνωση κακοήθους όγκου δέρματος (17.983 περιπτώσεις μελανώματος).

Η χορήγηση ΘΟΥ συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνος εμφάνισης μελανώματος (HR 1.15, 95% ΔΕ 1.11 - 1.19, I2 31%). Ο κίνδυνος ήταν μεγαλύτερος για την πρόσφατη σε σχέση με την προηγηθείσα χρήση (HR 1.13, 95% ΔΕ 1.04 - 1.22, I2 0%). Τόσο η μονοθεραπεία με οιστρογόνο (HR 1.21, 95% ΔΕ 1.13 – 1.28, I2 0%) όσο και η συνδυασμένη θεραπεία με προγεσταγόνο (HR 1.10, 95% ΔΕ 1.04 - 1.16, I2 14%), σχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο.

Όσον αφορά τον ιστολογικό υπότυπο, η ΘΟΥ συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης τόσο επιφανειακώς επεκτεινόμενου μελανώματος (SSM) όσο και μελανώματος τύπου κακοήθους φακής (LMM) [HR 1.20 (95% ΔΕ 1.13 – 1.27, I2 0%) και 1.51 (95% ΔΕ 1.07 – 2.13, I2 38%), αντίστοιχα].

Επιπλέον, η χορήγηση ΘΟΥ συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΚΚ (HR 1.11, 95% ΔΕ 1.05 – 1.17, I2 76%). Μάλιστα, ο κίνδυνος ήταν μεγαλύτερος για το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (HR 1.22, 95% ΔΕ 1.12 – 1.32, I2 29%). Τέλος, η χορήγηση ΘΟΥ για >5 χρόνια (σε σύγκριση με <5 χρόνια) (HR 1.21, 95% ΔΕ 1.06 – 1.29), η τρέχουσα (σε σύγκριση με την παρελθούσα) χρήση (HR 1.21, 95% ΔΕ 1.12 – 1.30) και η μονοθεραπεία με οιστρογόνο (σε σύγκριση με γυναίκες που δεν έλαβαν ΘΟΥ) (HR 1.20, 95% ΔΕ 1.10-1.30) συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΚΚ, γεγονός που αποδιδόταν κυρίως στο βασικοκυτταρικό καρκίνωμα.

Συμπέρασμα:

Η χρήση ΘΟΥ στις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μελανώματος και ΚΚ. Ο κίνδυνος αυτός διαφέρει ανάλογα με τη συνολική διάρκεια, το χρόνο χορήγησης και το είδος της ΘΟΥ, καθώς και τους ιδιαίτερους ιστολογικούς χαρακτήρες του όγκου.

Ελληνική Εταιρεία Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης
9ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης
Διαδικτυακό Συνέδριο
Με την επιστημονική υποστήριξη της
European Menopause and Andropause Society (EMAS)
10-12 Δεκεμβρίου 2021

Η παρουσία σακχαρώδους διαβήτη και κεντρικής παχυσαρκίας σχετίζεται με την ένταση των κλιμακτηριακών συμπτωμάτων

Στέλιος Κοπανός[1], Ελένη Αρμένη[1,3], Ελένη Βερυκούκη[2], Σταυρούλα Πάσχου[1], Αρετή Αυγουλέα[1], Γιώργος Καπαρός[4], Κωνσταντίνος Πανουλής[1], Νικόλαος Βλάχος[1], Άννα-Μπετίνα Χάιδιτς, Δημήτριος Γουλής[3], Ειρήνη Λαμπρινουδάκη[1]

[1] Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα
[2] Τμήμα Βιοστατιστικής, Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη
[3] Department of Diabetes and Endocrinology, University College London Hospital, London, UK
[4] Βιοχημικό Εργαστήριο, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

Σκοπός:
Η αξιολόγηση της σχέσης συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης και παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, σε περι- και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που παρακολουθούνται σε Κλινική Εμμηνόπαυσης.

Μέθοδοι:
Η παρούσα μελέτη αποτελείται από 2.793 υγιείς γυναίκες με φυσική εμμηνόπαυση, που δεν λαμβάνουν ορμονική θεραπεία, με ηλικία εμμηνόπαυσης έως 15 χρόνια. Οι γυναίκες ταξινομήθηκαν σε πρώιμη έναντι όψιμης μετεμμηνόπαυσης (ηλικία εμμηνόπαυσης 1-6 έτη έναντι ≥ 7 ετών, αντίστοιχα) ή περιεμμηνόπαυση, χρησιμοποιώντας τα κριτήρια STRAW + 10 της αναπαραγωγικής γήρανσης. Η σοβαρότητα των συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας την κλίμακα Greene climacteric scale (GCS). Πραγματοποιήθηκε κλινική αξιολόγηση, εκτίμηση ανθρωπομετρικών, βιοχημικών παραμέτρων [δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ), λόγος μέσης προς ισχίο (WHR)].

Αποτελέσματα:
Οι γυναίκες είχαν μέση ηλικία 53,8±7,7 ετών. Κατά την έναρξη της μελέτης, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔτ2) ήταν εμφανής στο 5,2% των γυναικών. Σε μεικτό μοντέλο παλινδρόμησης, ο ΔΜΣ συσχετίστηκε θετικά με το συνολικό GCS (β-coefficient=0,12, 95% CI 0,04 έως 0,20; ρ=0,003), το σκορ ψυχολογικού (β-coefficient -0,10, 95%CI: -0,16 έως -0,04; ρ=0,002), καθώς και σωματικού τομέα (β- coefficient=0,06, 95% CI 0,03 έως 0,09; ρ<0,001). Η πιθανότητα εκδήλωσης ΣΔτ2 συσχετίζεται θετικά με το συνολικό GCS (β-coefficient=2,10, 95% CI 0,06 έως 4,15, ρ=0,044). Η κεντρική παχυσαρκία συσχετίζεται θετικά με το σκορ σωματικού (β-coefficient=0,18, 95% CI 0,02 έως 0,34; ρ=0,023), και σεξουαλικού τομέα (Incidence Rate Ratio 1,18, 95% CI 1,00 έως 1,39; ρ=0,046).

Συμπεράσματα:
Η βαρύτητα των εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων σχετίζεται με την παρουσία ΣΔτ2 και των δεικτών παχυσαρκίας σε ένα δείγμα μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών που παρακολουθούνται σε πανεπιστημιακή κλινική εμμηνόπαυσης. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για διερεύνηση αυτών των ευρημάτων.

Ελληνική Εταιρεία Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης
9ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης
Διαδικτυακό Συνέδριο
Με την επιστημονική υποστήριξη της
European Menopause and Andropause Society (EMAS)
10-12 Δεκεμβρίου 2021

Αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας ενός δομημένου προγράμματος διαχείρισης του στρες στη μείωση του στρες και των κληρμακτηριακών συμπτωμάτων σε περί - και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες

Παλαιολόγου Αναστασία[1], Αυγουλέα Αρετή[1], Χρηστίδη Φωτεινή[2], Αρμένη Ελένη[1], Σουρέτη Αναστασία[1], Αλεξάνδρου Ανδρέας[3], Πανουλής Κωνσταντίνος[1], Χρούσος Γεώργιος[4], Ζέρβας Ιωάννης[2], Λαμπρινουδάκη Ειρήνη[1]

[1] Β΄ Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Αθήνα, Ελλάδα
[2] Τμήμα Ψυχικής Υγείας Γυναικών, Α΄ Ψυχιατρική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Αθήνα, Ελλάδα
[3] Α' Χειρουργικό Τμήμα Αγγειοχειρουργικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα
[4] Α΄ Τμήμα Παιδιατρικής, Τμήμα Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Διαβήτη, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, Παιδιατρικό Νοσοκομείο « Η Αγία Σοφία»

Περίληψη εργασίας

Εισαγωγή:
Το στρες και η ψυχολογία μπορεί να επηρεάσουν την εμπειρία των κλιμακτηριακών συμπτωμάτων και αυτά με τη σειρά τους μπορεί να επηρεάσουν τα επίπεδα στρες.

Σκοπός:
Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας ενός προγράμματος διαχείρισης του στρες, για τη μείωση του στρες και των κλιμακτηριακών συμπτωμάτων σε Ελληνίδες μέσης ηλικίας.

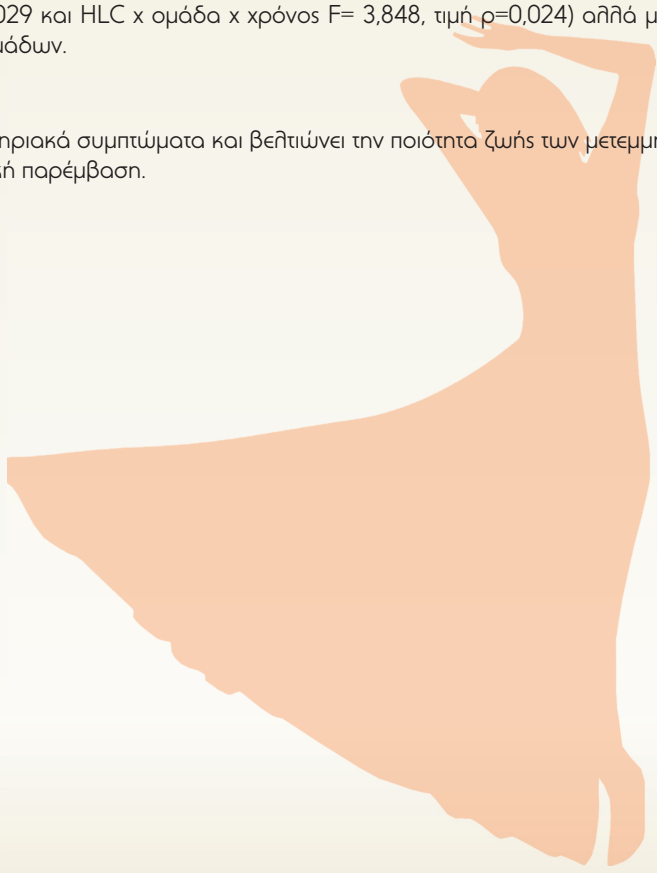
Υλικό και Μέθοδος:
Στη μελέτη μας, συμπεριλήφθηκαν 61 περιεμμηνοπαυσιακές και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ηλικίας 40-65 χρόνων με κλιμακτηριακά συμπτώματα και συμπτώματα στρες. Οι γυναίκες τυχαιοποιήθηκαν σε πρόγραμμα διαχείρισης στρες διάρκειας 8 εβδομάδων (ομάδα παρέμβασης, N=31) και σε ομάδα ελέγχου (N=30). Το ίδιο ερωτηματολόγιο αξιολόγησης συμπτωμάτων εμμηνόπαυσης και στρες χορηγήθηκε στην αρχή και στο τέλος της μελέτης, και στις δύο ομάδες.

Αποτελέσματα:
Η οργανωμένη ψυχολογική παρέμβαση οδήγησε σε βελτίωση των αποτελεσμάτων σε όλες τις παραμέτρους. Μικτό μοντέλο ANOVA έδειξε σημαντική αλληλεπίδραση του χρόνου x ομάδας x GCS (εντός ομάδων: F=

23,830, τιμή ρ<0,001, μεταξύ ομάδων: F= 39,078, τιμή ρ<0,001). Όσον αφορά στις βαθμολογίες DASS, υπήρξε μια σημαντική επίδραση μεταξύ των ομάδων παρέμβασης και ελέγχου (F = 10,258, τιμή ρ = 0,003) αλλά όχι στατιστικά σημαντική επίδραση εντός των ομάδων. Όσον αφορά στο PSQI, η ανάλυση έδειξε σημαντικές επιδράσεις εντός των ομάδων (PSQI x ομάδα x χρόνος: F=4,691, τιμή ρ=0,003) και μη στατιστικά σημαντικές επιδράσεις μεταξύ των ομάδων. Τέλος, σχετικά με το RSS και HLC υπήρχε στατιστικά σημαντική επίδραση εντός των ομάδων (RSS x ομάδα x χρόνος, F= 4,183, τιμή ρ=0,029 και HLC x ομάδα x χρόνος F= 3,848, τιμή ρ=0,024) αλλά μη στατιστικά σημαντική επίδραση μεταξύ των ομάδων.

Συμπεράσματα:

Η διαχείριση του στρες μειώνει τα κλιμακτηριακά συμπτώματα και βελτιώνει την ποιότητα ζωής των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών χωρίς φαρμακολογική παρέμβαση.



Ελληνική Εταιρεία Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης
9ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης
Διαδικτυακό Συνέδριο
Με την επιστημονική υποστήριξη της
European Menopause and Andropause Society (EMAS)
10-12 Δεκεμβρίου 2021

Εκπαίδευση ιατρών σε θέματα γυναικολογικής ενδοκρινολογίας και εμμηνόπαυσης

Νικολέττα Μήλη[1], Ελένη Αρμένη[1,2], Ειρήνη Λαμπρινουδάκη[1]

[1] Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Αθήνα, Ελλάδα
[2]Department of Diabetes and Endocrinology, University College Hospital, London UK

Εισαγωγή:
Με την αύξηση του προσδόκιμου ζωής οι γυναίκες περνούν ένα μεγάλο κομμάτι της ζωής του στην εμμηνόπαυση. Η εμμηνοπαυσιακή ηλικία παρουσιάζει προκλήσεις που πολλές φορές δεν αντιμετωπίζονται με την πρέπουσα σημασία από τους επαγγελματίες υγείας καθώς δεν είναι επαρκώς εξοικειωμένοι με τα θέματα αυτά.

Σκοπός:
Στοχεύσαμε να αξιολογήσουμε την εκπαίδευση των φοιτητών και των νέων ιατρών στο αντικείμενο της γυναικολογικής ενδοκρινολογίας.

Υλικό και Μέθοδοι:
Αναζητήσαμε στο πρόγραμμα σπουδών των έξι ιατρικών σχολών της Ελλάδας και στον κανονισμό των ιατρικών ειδικοτήτων, τον χρόνο εκπαίδευσης των φοιτητών και νέων ιατρών κατά την διάρκεια της ειδικότητας της ενδοκρινολογίας, της μαιευτικής γυναικολογίας και της εσωτερικής παθολογίας στα θέματα της γυναικολογικής ενδοκρινολογίας και της εμμηνόπαυσης.

Αποτελέσματα:
Η γυναικολογία αποτελεί κομμάτι της υποχρεωτικής εκπαίδευσης όλων των ιατρικών σχολών της Ελλάδας. Στα πλαίσια των θεωρητικών μαθημάτων, συμπεριλαμβάνεται μικρός αριθμός μαθημάτων σχετικά με την γυναικολογική ενδοκρινολογία. Η κλινική άσκηση στην ενδοκρινολογία αποτελεί μάθημα επιλογής σε ορισμένες ιατρικές σχολές ενώ σε κάποιες δεν αποτελεί μέρος της προπτυχιακής εκπαίδευσης. Τα σχετικά μαθήματα επιλογής είναι περιορισμένα και εστιάζουν στην εφηβική και την αναπαραγωγική ηλικία παρά στην εμμηνόπαυση. Κατά τη διάρκεια της ειδικότητας τόσο της Μαιευτικής/Γυναικολογίας όσο και της Ενδοκρινολογίας δεν προβλέπεται χρόνος εκπαίδευσης σε ειδικό ιατρείο γυναικολογικής ενδοκρινολογίας, ενώ κατά τη διάρκεια ειδίκευσης στην εσωτερική παθολογία δίνεται η δυνατότητα παρακολούθησης κλινικών συναφών ειδικοτήτων.

Συμπεράσματα:
Από το προπτυχιακό επίπεδο σπουδών καθώς και κατά τη διάρκεια της ιατρικής ειδικότητας δεν υπάρχουν πολλές ευκαιρίες εξοικείωσης και βαθύτερης εκπαίδευσης σε θέματα γυναικολογικής ενδοκρινολογίας και εμμηνόπαυσης.

Ελληνική Εταιρεία Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης
9ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης
Διαδικτυακό Συνέδριο
Με την επιστημονική υποστήριξη της
European Menopause and Andropause Society (EMAS)
10-12 Δεκεμβρίου 2021

Παράγοντες που επηρεάζουν την επίπτωση της αρτηριακής υπέρτασης και συσχέτιση με τους δόκιμους και λειτουργικούς αγγειακούς δείκτες πρώιμης αθηρωμάτωσησ στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες

Αποστολάκης Μιχαήλ[1], Σταματελόπουλος Κίμων[2], Αυγουλέα Αρετή[1], Πάσχου Σταυρούλα[2], Αρμένη Ελένη[2], Πανουλής Κωνσταντίνος[1], Βάκας Παναγιώτης[1], Γεωργιόπουλος Γεώργιος[2], Καπαρός Γεώργιος[3], Ρίζος Δημήτριος[3], Λαμπρινουδάκη Ειρήνη[1]

[1] Β΄ Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ
[2] Θεραπευτική Κλινική Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ
[3] Ορμονολογικό και Βιοχημικό Εργαστήριο Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ

Εισαγωγή

Η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί το πρώτο αίτιο θανάτου παγκοσμίως. Με την πάροδο των χρόνων στη ζωή μιας γυναίκας, αλλά και πιο συγκεκριμένα μετά την εμμηνόπαυση, συμβαίνουν διάφορες μεταβολές στον οργανισμό, οι οποίες σε κάποιες από τις γυναίκες προδιαθέτουν για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου.

Σκοπός

Σκοπός της μελέτης ήταν να ερευνήσουμε την επίπτωση της υπέρτασης και να προσδιορίσουμε τους πιθανούς παράγοντες κινδύνου σε υγιείς, μετεμμηνοπαυσιακές, μη διαβητικές Ελληνίδες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Υλικό και μέθοδοι

Αξιολογήσαμε 141 πρόσφατα μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες στην πρώτη επίσκεψη κι έκτοτε ετησίως (συνολικός χρόνος παρακολούθησης: 1 έως 8 έτη). Τα δείγματα αίματος ελήφθησαν και οι υπερηχογραφικοί έλεγχοι εκτελέσθηκαν κατά την πρώτη επίσκεψη. Ένα λεπτομερές ιατρικό ιστορικό, ανθρωπομετρικές παράμετροι, μια πίεση αίματος και καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου καταγράφηκαν για κάθε γυναίκα σε κάθε επίσκεψη. Ως επεισόδιο αρτηριακής υπέρτασης ορίστηκε το πρώτο περιστατικό συστολικής ή διαστολικής πίεσης αίματος, που μετρήθηκε σε 2 διαφορετικές επισκέψεις μέσα σε 2 μήνες ή το ιστορικό έναρξης ενός αντιυπερτασικού φαρμάκου.

Αποτελέσματα

Επεισόδιο υπέρτασης εντοπίστηκε σε 30 από τις 141 γυναίκες (21.3%). Ο μέσος χρόνος της διάγνωσης

ήταν 3.5 έτη. Η παχυσαρκία, τα υψηλά επίπεδα χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων, η αντίσταση ινσουλίνης και η τεκνοποίηση συνδέθηκαν θετικά με την εμφάνιση υπέρτασης. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, εντούτοις, η παχυσαρκία και η αντίσταση ινσουλίνης ήταν οι μόνες στατιστικά σημαντικές μεταβλητές που συσχετίστηκαν 3 φορές και 2 φορές αντίστοιχα με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αρτηριακής υπέρτασης.

Συμπέρασμα

Ένα μεγάλο ποσοστό των γυναικών που εισέρχονται στην εμμηνόπαυση εμφανίζουν αρτηριακή υπέρταση γεγονός που συνδέεται περισσότερο με την παχυσαρκία και την αντίσταση ινσουλίνης.

ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ ΣΤΗΝ ΠΕΡΙΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ: ΕΞΕΛΙΚΤΙΚΕΣ ΤΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΓΕΝΝΗΣΕΩΝ ΑΠΟ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΗΛΙΚΙΑΣ ≥45 ΕΤΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Βλαχάδης Νικόλαος[1], Σιώρη Μαρία[2]

[1] Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Μεσσηνίας, Καλαμάτα
[2] Γενικός Ιατρός, Αθήνα

Εισαγωγή:
Η χρονική περίοδος πριν την εμμηνόπαυση χαρακτηρίζεται από την έκπτωση της αναπαραγωγικής ικανότητας, λόγω της μείωσης της ωοθηκικής εφεδρείας και της παράλληλης πτώσης της ποιότητας των εναπομεινάντων ωαρίων.

Σκοπός:
Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η παρουσίαση των γεννήσεων από γυναίκες σε περιεμμηνοπαυσιακή ηλικία (ηλικίας ≥45 ετών) στον Ελληνικό πληθυσμό κατά τις τελευταίες 3 δεκαετίες.

Υλικό:
Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση και στατιστική ανάλυση των επίσημων εθνικών δεδομένων για τις γεννήσεις ζώντων στην Ελλάδα την περίοδο 1990-2019 κατά ηλικία της μητέρας και κατά σειρά τόκου.
Μέθοδοι: Για κάθε έτος καταγράφονται ο αριθμός των γεννήσεων ζώντων από μητέρες ≥45 ετών και το (%) ποσοστό επί του συνόλου των γεννήσεων, και ο αριθμός και το (%) ποσοστό των πρώτων γεννήσεων από γυναίκες ≥45 ετών. Οι διαχρονικές τάσεις προσδιορίστηκαν με μοντέλα παλινδρόμησης και υπολογίστηκαν οι ετήσιοι ρυθμοί μεταβολής APC (Annual Percent Change).

Αποτελέσματα:
Κατά την περίοδο 1990-2019, σε σύνολο 3.058.570 γεννήσεων καταγράφονται 13.107 γεννήσεις από γυναίκες ηλικίας ≥45 ετών (ποσοστό 0,4%), εκ των οποίων οι 5.753 ήταν πρώτες γεννήσεις (43,9%). Ο αριθμός των παιδιών από γυναίκες ≥45 ετών αυξήθηκε από 115 το 1990 σε 1.078 το 2019. Το ποσοστό των γεννήσεων από μητέρες ≥45 ετών επί του συνόλου των γεννήσεων υπερδεκαπλασιάστηκε (από 0,1% σε 1,3%) με σταθερό ετήσιο ρυθμό αύξησης (APC=9,3, 95%CI: 8,6 ως 10,1, ρ<0,001). Το ποσοστό των πρωτοτόκων μητέρων ηλικίας ≥45 ετών παρουσιάζει ήπια συνεχή σταθερή ανοδική τάση (APC=0,4, 95%CI: 0,1 ως 0,8, ρ=0,015), φτάνοντας το 45,1% το 2019.

Συμπεράσματα:
Η σταθερή τάση αναβολής της ηλικίας μητρότητας και αύξησης της χρήσης της τεχνολογίας υποβοηθούμενης αναπαραγωγής οδηγούν σε συνεχή αύξηση των γεννήσεων από γυναίκες που βρίσκονται στο τέλος του αναπαραγωγικού τους βίου.

Ελληνική Εταιρεία Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης
9ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης
Διαδικτυακό Συνέδριο
Με την επιστημονική υποστήριξη της
European Menopause and Andropause Society (EMAS)
10-12 Δεκεμβρίου 2021

Επίδραση των περιγεννητικών διατροφικών προτύπων στις σκελετικές ιδιότητες σε ενήλικους απογόνους αρουραίων Wistar

Νικολέττα Μήλη[1], Μακάριος Ελευθεριάδης[1,2], Σταυρούλα Πάσχου[1], Νικόλαος Σύγγελος[1], Αρετή Αυγουλέα[1], Ελένη Αρμένη[1,3], Γεώργιος Καπαρός[4], Ευθύμιος Κουερίνης[1], Αναστασία Παλαιολόγου[1], Κωνσταντίνος Πανουλής[1], Homeira Vafaei[5], Ισμήνη Δοντά[6], Κατερίνα Μαρίνου[7], Γεώργιος Βάγγος[8], Παναγιώτα Ράπτου[6], Νικόλαος Βλάχος[1], Ειρήνη Λαμπρινουδάκη[1*], Κύπρος Χ Νικολαΐδης[2*], * Equal contribution

[1] Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Αθήνα, Ελλάδα
[2] Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine, King's College Hospital, London, UK
[3] Department of Diabetes and Endocrinology, University College Hospital, London UK
[4] Βιοχημικό Εργαστήριο, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Αθήνα, Ελλάδα
[5] Department of Obstetrics and Gynecology, Faghihi Hospital, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
[6] Εργαστήριο Έρευνας Μυοσκελετικού Συστήματος, Θ. Γαροφαλίδης, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Νοσοκομείο ΚΑΤ, Κηφισιά, Αττική, Ελλάδα
[8] Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Άρτας, Άρτα, Ελλάδα

Εισαγωγή:
Ο αντίκτυπος της διατροφής στη σκελετική απόκτηση και τον μεταβολισμό φαίνεται να ξεκινά από την ενδομήτριο ζωή.

Σκοπός:
Στοχεύσαμε να αξιολογήσουμε τα αποτελέσματα διαφορετικών περιγεννητικών διατροφικών προτύπων στη σκελετική ανάπτυξη και τη ρύθμιση της ινσουλίνης σε επίμυες Wistar ενός έτους.

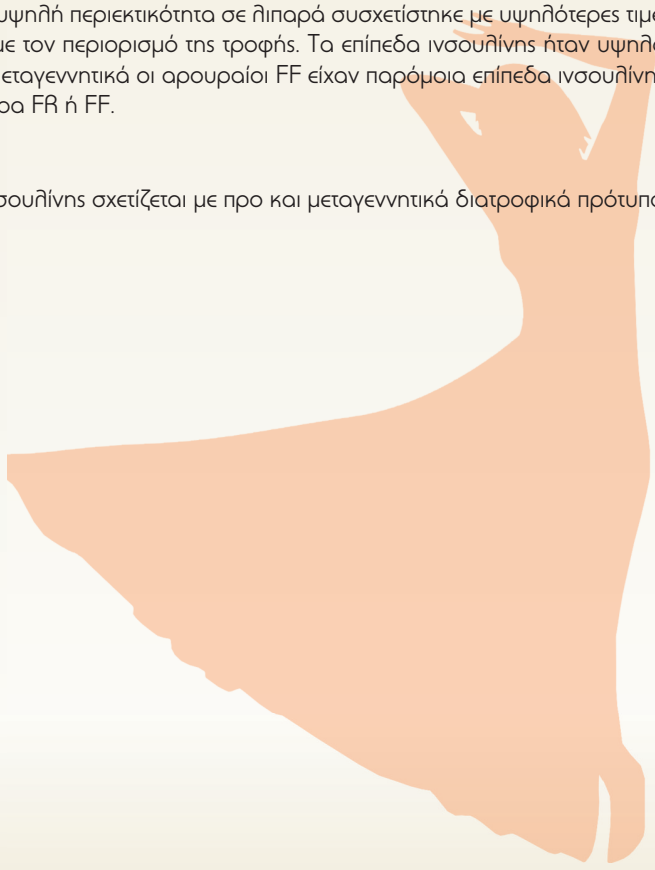
Υλικό και Μέθοδοι:
Τρία διαφορετικά διατροφικά πρότυπα [Δίαιτα Ελέγχου (CD), περιορισμού (FR) ή πλούσια σε λίπος (FF)] δόθηκαν τυχαία σε 67 πρωτοτόκους επίμυες από την 12η-21η ημέρα κύησης, την οποία γέννησαν, και καθ' όλη την 25ήμερη περίοδο γαλουχίας. Οι απόγονοι FR-μητέρων ταξινομήθηκαν ως περιορισμένης ανάπτυξης (FGR) και μη-FGR. Τα νεογνά γαλουχήθηκαν από ανάδοχες μητέρες, και έλαβαν διατροφή FR ή FF ή CD. Ο απογαλακτισμός στο πρόγραμμα διατροφής ανάδοχης μητέρας έγινε την 26η ημέρα και ακολουθήθηκε καθ' όλη τη διάρκεια του πρώτου έτους. Αξιολογήσαμε τα σκελετικά χαρακτηριστικά με χρήση περιφερικής ποσοτικής αξονικής τομογραφίας και μετρήσαμε επίπεδα ινσουλίνης πλάσματος.

Αποτελέσματα:

Η ολική οστική πυκνότητα και συνολική/υποφλοιώδης επιφάνεια ήταν χαμηλότερα σε αρουραίους FF/FF έναντι CD/CD. Απόγονοι των FF-επιμύων, που στη συνέχεια τρέφονταν με λίπος (FF/FF) παρουσίασαν υψηλότερη υποφλοιώδη πυκνότητα σε σύγκριση με εκείνους που στη συνέχεια έλαβαν περιορισμένη τροφή (FF/FR). Οι τιμές των μετρούμενων σκελετικών χαρακτηριστικών ήταν χαμηλότερες σε αρουραίους FGR/CD έναντι CD/CD. Στην μη-FGR ομάδα, μεταγεννητική δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά συσχετίστηκε με υψηλότερες τιμές σε όλες τις σκελετικές ιδιότητες σε σύγκριση με τον περιορισμό της τροφής. Τα επίπεδα ινσουλίνης ήταν υψηλότερα σε FGR/FF παρά FF/FR αρουραίους. Μεταγεννητικά οι αρουραίοι FF είχαν παρόμοια επίπεδα ινσουλίνης, ανεξάρτητα από το εάν γεννήθηκαν από μητέρα FR ή FF.

Συμπεράσματα:

Η σκελετική ανάπτυξη και η παραγωγή ινσουλίνης σχετίζεται με προ και μεταγεννητικά διατροφικά πρότυπα.



Ελληνική Εταιρεία Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης
9ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης
Διαδικτυακό Συνέδριο
Με την επιστημονική υποστήριξη της
European Menopause and Andropause Society (EMAS)
10-12 Δεκεμβρίου 2021

Η ένταση των εμμηνοπαυσιακών εξάψεων συσχετίζεται με τις τιμές του δείκτη ηπατικής στεάτωσης (Heapatic steatosis index)

Ε. Αρμένη[1,2], Α. Αυγουλέα[1], Σ. Α. Πάσχου[1], Η. Καραγκούνη[1], **Ν. Μήλη**[1], Λ. Κοντού[1], Γ. Καπάρος[3], Δ. Ρίζος[3], Θ. Πανοσκάλτσης[1], Νικόλαος Βλάχος[1], Ε. Λαμπρινουδάκη[1]

[1] Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα
[2] Department of Diabetes and Endocrinology, University College London Hospital, London, UK
[3] Ορμονικό και Βιοχημικό Εργαστήριο, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

Εισαγωγή:
Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος, καθώς αποτελεί μια ξεχωριστή εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου, φαίνεται να συμβάλλει επιπλέον στην αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου στις προσβεβλημένες εμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Σκοπός:
Η εκτίμηση της πιθανής συσχέτισης μεταξύ της έντασης των εξάψεων και των δεικτών στεάτωσης ή ίνωσης του ήπατος, χρησιμοποιώντας το Fibrosis-4 score (Fib4) και τον δείκτη HSI (hepatic steatosis index).

Υλικό και Μέθοδοι:
Πέντε χιλιάδες εννιακόσιες ενενήντα πέντε (5,995) μη-παχύσαρκες νέες εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, που παρακολουθούνται από το ιατρείο κλιμακτηρίου και εμμηνόπαυσης, Αρεταίειου Νοσοκομείου συμμετείχαν σε αυτήν τη μελέτη διασταύρωσης. Πραγματοποιήσαμε ορμονολογικό/βιοχημικό έλεγχο, και εκτίμηση ανθρωπομετρικών παραγόντων.

Αποτελέσματα:
Η μέση ηλικία ήταν 56,7±7,5 έτη. Το ένα πέμπτο (20,1%) των γυναικών είχε τιμές Fib-4>1,45 (φυσιολογικό) και 0,3% των γυναικών είχαν τιμές Fib-4> 3,25, ενδεικτικό πιθανής υποκείμενης ίνωσης. Το 75,5% των γυναικών είχε τιμές HSI>36. Το 18,3% του συνολικού δείγματός μας περιγράφει μέτριες/σοβαρές εξάψεις . Ο δείκτης HSI αυξήθηκε γραμμικά με την αυξανόμενη ένταση των εξάψεων, ενώ το Fib4 μειώθηκε γραμμικά (ένταση εξάψεων: καμία vs ήπια vs μέτρια/σοβαρές και τιμές HSI, 34.6±4.1 vs 34.7±4.1 vs 35.6±4.4; Fib4, 1.17±0.45 vs 1.14±0.43 vs 1,08±0,41, p-value <0,001 ANOVA για γραμμική συσχέτιση). Οι μέτριες/σοβαρές εξάψεις συσχετίστηκαν με τη μέση τιμή HSI (OR=1,060, p-value=0,002) και την ηλικία εμμηνόπαυσης (OR=0,884, p<0,001) σε βηματική ανάλυση παλινδρόμησης που περιελάμβανε επίσης βασικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Δεν παρατηρήθηκαν γραμμικές ή διχοτομικές συσχετίσεις μεταξύ των τιμών Fib4 και της έντασης των εξάψεων.

Συμπέρασμα:
Η ένταση των εξάψεων συσχετίστηκε με τις μέσες τιμές του δείκτη HSI, υποδεικνύοντας ενδεχομένως κοινό παθοφυσιολογικό υπόστρωμα.

Πρώιμη νοσηκική ανεπάρκεια απότοκη χημειοθεραπείας για Non - Hodgkin λέμφωμα

Μπαλοδήμου Χρυσάνθη, Παπαδημητρίου Κασιανή, Αναγνωστής Παναγιώτης, Μπογδάνου Δήμητρα, Κιντιράκη Ευαγγελία, Τσαμέτης Χρήστος, Γουλής Γ. Δημήτριος

Μονάδα Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής, Α' Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Εισαγωγή:
Γυναίκα, 22 ετών, προσήλθε για παρακολούθηση λόγω δευτεροπαθούς αμηνόρροιας από τριετίας. Προ πέντε ετών διαγνώσθηκε με non-Hodgkin λέμφωμα, για το οποίο υπεβλήθη σε χημειοθεραπεία (ΧΜΘ), ακτινοθεραπεία τραχηλικής χώρας και μεταμόσχευση μυελού των οστών (ένα έτος μετά τη διάγνωση). Στο ιστορικό της αναφέρεται οζώδης νόσος του θυρεοειδούς.

Σκοπός:
Η συσχέτιση μεταξύ τοξικών παραγόντων, όπως η ΧΜΘ, και πρώιμης νοσηκικής ανεπάρκειας (ΠΩΑ), και η παρουσίαση ενός πιθανού προτύπου παρακολούθησης ασθενών με ΠΩΑ.

Υλικό - Μέθοδοι:
Η παρακολούθηση της ασθενούς περιλαμβάνει την κλινική εκτίμηση ανοχής στην ΘΟΥ και πιθανών συμπτωμάτων υποοιστρογοναιμίας, τη διενέργεια αιματολογικού ελέγχου, test Pap, υπερηχογραφημάτων μαστών και θυρεοειδούς και τον προσδιορισμό οστικής πυκνότητας με διπλή φωτονιακή απορροφησιομέτρηση (DXA).

Αποτελέσματα:
Κατά την προσέλευση, ο εργαστηριακός έλεγχος ήταν συμβατός με υπεργοναδοτροπικό υπογοναδισμό. Η ασθενής ετέθη σε θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (ΘΟΥ) με διαδερμικά σκευάσματα οιστραδιόλης και νορεθιστερόνης. Ένα έτος μετά την έναρξη της ΘΟΥ, η οιστραδιόλη ορού βρισκόταν εντός των ορίων αναφοράς. Λόγω μη εμπορικής διαθεσιμότητας, η αγωγή τροποποιήθηκε σε διαδερμικό σκεύασμα οιστραδιόλης και προγεστερόνη per os, η οποία αντικαταστάθηκε από δυδρογεστερόνη, λόγω μη καλής ανοχής. Η ασθενής αναφέρει έμμηνο ρύση σε μηναία βάση, χωρίς συμπτώματα υποοιστρογοναιμίας. Η οστική πυκνότητα παραμένει εντός των ορίων αναφοράς και στο υπερηχογράφημα των μαστών δεν απεικονίζονται παθολογικά ευρήματα.

Συμπεράσματα
Τοξικοί παράγοντες, όπως η ΧΜΘ, μπορεί να αποτελέσουν αίτια εμφάνισης ΠΩΑ. Η αντιμετώπιση της ΠΩΑ βασίζεται στη ΘΟΥ με οιστρογόνα και προγεσταγόνα. Η προσαρμογή της ΘΟΥ ανάλογα με την κλινική και εργαστηριακή εικόνα αποτελεί προϋπόθεση για τη μακροχρόνια συμμόρφωση της ασθενούς.

Ελληνική Εταιρεία Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης
9ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης
Διαδικτυακό Συνέδριο
Με την επιστημονική υποστήριξη της
European Menopause and Andropause Society (EMAS)
10-12 Δεκεμβρίου 2021

Πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια και πρώιμη εμμηνόπαυση: Συννοσηρότητες και δυνατότητες αναπαραγωγής

Παπαδημητρίου Κασιανή*, Μπαλοδήμου Χρυσάνθη* Αναγνωστής Παναγιώτης, Μπογδάνου Δήμητρα, Κιντιράκη Ευαγγελία, Τσαμέτης Χρήστος, Γουλής Γ. Δημήτριος

Μονάδα Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής, Α' Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης
*Ορίζονται και οι δύο ως πρώτοι συγγραφείς της παρούσας εργασίας.

Εισαγωγή:
Η πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια (ΠΩΑ) και η πρώιμη εμμηνόπαυση (early menopause) συνυπάρχουν με άλλα νοσήματα που επηρεάζουν την αντιμετώπισή τους. Η ανάγκη για αναπαραγωγή σε αυτές τις γυναίκες είναι συχνά επιτακτική.

Σκοπός:
Η περιγραφή της συννοσηρότητας και της δυνατότητας αναπαραγωγής σε γυναίκες με ΠΩΑ και πρώιμη εμμηνόπαυση.

Υλικό – Μέθοδοι:
Κατά τη δεκαετία 2011-2020 στη Μονάδα Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής ΑΠΘ αντιμετωπίστηκαν 183 ασθενείς (161 με ΠΩΑ, 22 με πρώιμη εμμηνόπαυση). Στο ηλεκτρονικό σύστημα καταγραφής αναζητήθηκαν παράμετροι όπως η ηλικία εμφάνισης των νοσημάτων, η ύπαρξη συννοσηροτήτων, η χρήση θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης (ΘΟΥ), η ανεπάρκεια βιταμινών D και B12, οι καπνιστικές συνήθειες, η οστική πυκνότητα (DXA) και οι μέθοδοι επίτευξης γονιμότητας.

Αποτελέσματα:
Η μέση ηλικία εμφάνισης ΠΩΑ και πρώιμης εμμηνόπαυσης ήταν τα 30 και τα 41 έτη, αντίστοιχα. Η πιο συχνή συννοσηρότητα ήταν οι θυρεοειδοπάθειες (39,8%) με κυρίαρχη τη θυρεοειδίτιδα Hashimoto) (56%). Το 77% των ασθενών έλαβε ΘΟΥ (20,5% διαδερμική , 45,3% per os, 34,0% συνδυασμός διαδερμικής και per os αγωγής). Το 38,2% των γυναικών ήταν καπνίστριες. Το 29% εμφάνισε ανεπάρκεια βιταμίνης D και το 3,2% ανεπάρκεια βιταμίνης B12. Οστεοπενία και οστεοπόρωση διαγνώσθηκαν στο 16,3% και 9,2% των ασθενών, αντίστοιχα. Στο 42,8% επετεύχθη σύλληψη με δότρια ωαρίου, στο 20,0% με ωοθηκική διέγερση και στο 26,5% με αυτόματη σύλληψη (φυσικός κύκλος). Στο 8,6% δεν επετεύχθη τεκνοποίηση, ενώ το 3% προχώρησε σε υιοθεσία.

Συμπεράσματα:
Η θυρεοειδίτιδα Hashimoto αποτελεί τη συχνότερη συννοσηρότητα σε ασθενείς με ΠΩΑ και πρώιμη εμμηνόπαυση. Η αναπαραγωγή σε αυτές της γυναίκες είναι εφικτή, με συχνότερη μέθοδο την υποβοηθούμενη αναπαραγωγή με δότρια ωαρίου.

Ελληνική Εταιρεία Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης
9ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης
Διαδικτυακό Συνέδριο
Με την επιστημονική υποστήριξη της
European Menopause and Andropause Society (EMAS)
10-12 Δεκεμβρίου 2021

Η επίδραση του προεμμηνορυσιακού συνδρόμου (PMS) σε δομικούς και λειτουργικούς δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου

Χατζηβασιλείου Παναγιώτα[1], Πανουλής Κωνσταντίνος[1], Αραβαντινός Λέων[1], Σταματελόπουλος Κίμων[2], Αρμένη Έλενα[1], Αυγουλέα Αρετή[1], Καπαρός Γεώργιος[3], Μπάκα Σταυρούλα[3], Βλάχος Νικόλαος[1], Λαμπρινουδάκη Ειρήνη[1]

[1] Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Αρεταίειο Νοσοκομείο Αθηνών, ΕΚΠΑ
[2] Θεραπευτική Κλινική, Νοσοκομείο Αλεξάνδρας, ΕΚΠΑ
[3] Εργαστήριο Βιοπαθολογίας, Αρεταίειο Νοσοκομείο Αθηνών, ΕΚΠΑ

Εισαγωγή:
Το προεμμηνορυσιακό σύνδρομο (PMS) χαρακτηρίζεται από σωματικές και συναισθηματικές μεταβολές πριν και κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως, αυξάνοντας πιθανώς τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Σκοπός:
Αξιολογήθηκε η επίδραση του προεμμηνορρυσιακού συνδρόμου σε δομικούς και λειτουργικούς αγγειακούς δείκτες και συσχετίστηκε η υποκλινική αγγειακή νόσος με τους πολυμορφισμούς C242T και G894T των γονιδίων CYBA και NOS3 αντίστοιχα.

Υλικό και Μέθοδος:
70 υγιείς γυναίκες ηλικίας 18-45 ετών με φυσιολογικό καταμήνιο κύκλο εξετάστηκαν κατά την όψιμη ωοθυλακική και ωχρινική φάση. Πραγματοποιήθηκαν μέτρηση της αρτηριακής πίεσης, σωματομετρικές, αιματολογικές και αγγειολογικές μετρήσεις. Αύξηση της προεμμηνορυσιακής δυσφορίας κατά 30% μεταξύ 1ης και 2ης επίσκεψης ορίστηκε ως διαγνωστική για το PMS.

Αποτελέσματα:
Στις γυναίκες με PMS παρατηρήθηκαν χαμηλότερη αρτηριακή πίεση κατά την ωοθυλακική φάση και χαμηλότερες τιμές προλακτίνης κατά την ωχρινική φάση. Οι ομοζυγώτες (TT) για τον C242T είχαν χαμηλότερες τιμές συνδυασμένου και ICA-IMT και FMD, ενώ η παρουσία του T αλληλίου του NOS3 σχετίστηκε με υψηλότερες τιμές CB-IMT και PWV. Επιπλέον, παρατηρήθηκε σταδιακή αύξηση του PWV σε ταυτόχρονη παρουσία και των δύο πολυμορφισμών.

Συμπεράσματα:
Το προεμμηνορυσιακό σύνδρομο επιφέρει μεταβολές στην αρτηριακή πίεση, ενώ η αθροιστική παρουσία των πολυμορφισμών C242T και G894T φάνηκε να επηρεάζει δυσμενώς τις δομικές και λειτουργικές αγγειακές ιδιότητες.

Ελληνική Εταιρεία Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης
9ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης
Διαδικτυακό Συνέδριο
Με την επιστημονική υποστήριξη της
European Menopause and Andropause Society (EMAS)
10-12 Δεκεμβρίου 2021

Συσχέτιση μεταξύ διαιτητικών συνηθειών και δεικτών αγγειακής αθηροσκλήρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες

Η. Καραγκούνη[1] , Δ. Δελιαλής[2], Μ. Γιαννακούλια[3], Ε. Αρμένη[1], Χ. Παπαβαγγέλης[1], Α. Αυγουλέα[1], Γ. Μαυραγάνης[2], Δ. Μπαμπατσιάς[2], Θ. Πανοσκάλτσης Μπαμπατσιάς[1], Ν. Βλάχος[1], Κ. Σταματελόπουλος[2], Ε. Λαμπρινουδάκη[1]

[1] Τμήμα Κλιμακτηρίου – Εμμηνόπαυσης, Β' Μαιευτική - Γυναικολογική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αρεταίειο Νοσοκομείο
[2] Αγγειολογικό Εργαστήριο, Θεραπευτική Κλινική, ΠΓΝΑ Αλεξάνδρα, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
[3] Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας – Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Εισαγωγή – Σκοπός:

Η εμμηνόπαυση φαίνεται να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου. Η διατροφή σχετίζεται σημαντικά με την προοδευτική εξέλιξη της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας. Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η εκτίμηση της σχέσης μεταξύ δίαιτας και δεικτών αγγειακής λειτουργίας και δομής σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Υλικό - Μέθοδος:

Δείγμα αποτέλεσαν 310 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ελεύθερο ιστορικό κλινικά έκδηλης καρδιαγγειακής νόσου, που προσήλθαν στο εξωτερικό ιατρείο Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης του Αρεταίειου Νοσοκομείου. Η εκτίμηση της διαιτητικής πρόσληψης ολοκληρώθηκε μέσω έγκυρου ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων. Η συμβατότητα των διατροφικών επιλογών με τη Μεσογειακή δίαιτα αξιολογήθηκε βάσει του MedDietScore. Πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση ανθρωπομετρικών δεικτών (περίμετρος μέσου βραχίονα, δερματοπτυχή τρικεφάλου και λόγος μέσης/ισχίων) και βιοχημικών παραμέτρων, συμπεριλαμβάνοντας το δείκτη Triglyceride-glucose(TyG) index, καθώς και της φυσικής δραστηριότητας (International Physical Activity Questionnaire). Υπερηχογραφικός έλεγχος καρωτίδων και μηριαίων αρτηριών έλαβε χώρα αμέσως μετά, για αξιολόγηση της ταχύτητας σφυγμικού κύματος (pulse wave velocity, PWV), καθώς και δομικών δεικτών, όπως το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων (intima media thickness, IMT) και της παρουσίας αθηρωματικών πλακών.

Αποτελέσματα:

Σύμφωνα με τα μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης, η κατανάλωση ξηρών καρπών και δημητριακών ολικής άλεσης σχετίστηκε με το συνολικό πάχος κοινής καρωτίδας (b-coefficient=-0.091, ρ=0.03) και το πάχος στο διχασμό της κοινής καρωτίδας (b-coefficient= -0.105, ρ=0.02), αντίστοιχα, έπειτα από σχετική προσαρμογή για ηλικία, φυσική δραστηριότητα, LDL-χοληστερόλη, συστολική αρτηριακή πίεση, κάπνισμα, ημερήσια ενεργειακή πρόσλη-

ψη και τιμές TyG-index. Οι τιμές PWV σχετίστηκαν αρνητικά με την κατανάλωση τσαγιού (b-coefficient=-0,371,ρ= 0,03) και γαλακτοκομικών προϊόντων (b-coefficient= -0.943; ρ=0.02). Υψηλότερη κατανάλωση κόκκινου κρέατος σχετίστηκε με υψηλότερες τιμές TyG-index (b-coefficient=1.348; ρ=0.01). Ο αυξημένος βαθμός προσκόλλησης στο Μεσογειακό διαιτητικό πρότυπο, φάνηκε να, σχετίζεται με καλύτερες τιμές ανθρωπομετρικών δεικτών, όπως περίμετρος μέσου βραχίονα και δερματοπτυχή τρικεφάλου.

Συμπεράσματα:

Διαιτητικές παράμετροι φαίνεται να σχετίζονται με μεταβολικούς δείκτες και υποκλινική αθηροσκλήρωση σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Ελληνική Εταιρεία Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης
9ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης
Διαδικτυακό Συνέδριο
Με την επιστημονική υποστήριξη της
European Menopause and Andropause Society (EMAS)
10-12 Δεκεμβρίου 2021

Συσχέτιση της δεσμευτικής πρωτεΐνης της ρετινόλης τύπου 4 με την αρτηριακή σκλήρυνση σε πρόσφατα μετεμμηνοπαυσικές γυναίκες

Αρμένη Ελένη[1], Νιγδέλης Μελέτιος[2], Χόνδρου Ασημίνα[1], Αυγουλέα Αρέτη[1], **Σιλιόγκα Ελίνα**[1], Κοντού Λωραίνα[1], Καπαρός Γεώργιος[3], Αλεξάνδρου Αλέξανδρος[1], Γουλής Δημήτριος[2], Πάτρας Ραφαήλ[4], Αιβαλιώτη Ευμορφία[4], Σταματελόπουλος Κίμων[4], Λαμπρινουδάκη Ειρήνη[1]

[1] Ιατρείο Εμμηνόπαυσης, Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Αθήνα
[2] Τμήμα Αναπαραγωγικής Ενδοκρινολογίας, Ιατρική Σχολή, Α' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη
[3] Βιοχημικό Τμήμα, Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Αθήνα
[5] Μονάδα Θεραπευτικής και Παθοφυσιολογίας του Ενδοθηλίου, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Νοσοκομείο Αλεξάνδρας, Αθήνα

Εισαγωγή:
Η δεσμευτική πρωτεΐνη της ρετινόλης τύπου-4 (RBP4, retinol-binding protein4), έχει συσχετιστεί με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Πρόσφατα δεδομένα στις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες δεν αναδεικνύουν κάποια σχέση μεταξύ των επιπέδων RBP4 και υποκλινικής αθηροσκλήρυνσης. Ωστόσο, οι συσχετίσεις με την αρτηριακή σκληρία δεν έχουν διερευνηθεί.

Σκοπός:
Η αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ RBP4 και καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, συμπεριλαμβανομένης της ομοκυστεΐνης και της αρτηριακής σκληρίας σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Μέθοδοι:
Πρόκειται για μία συγχρονική μελέτη 123 υγιών πρόσφατα μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών (≤10 χρόνια) άνευ ορμονικής/αντιυπερτασικής/υπολιπιδαιμικής θεραπείας. Εκτός των βιοχημικών/ορμονικών μετρήσεων, πραγματοποιήθηκε υπερηχογραφική αξιολόγηση της ταχύτητας του καρωτιδο-μηριαίου σφυγμικού κύματος PWV, pulse wave velocity) και του δείκτη αρτηριακής σκλήρυνσης καρωτίδων (SI, stiffness index).

Αποτελέσματα:
Μονοπαραγοντική ανάλυση ανέδειξε συσχέτιση RBP4 με την ηλικία, την LDL-χοληστερόλη και τα επίπεδα

οιστραδιόλης. Υπήρξε μία τάση συσχέτισης του δείκτη SI-index και της PWV με τα επίπεδα ομοκυστείνης και τριγλυκεριδίων. Οι τιμές RBP4 διέφεραν ανάλογα με το PWV, χρησιμοποιώντας τη μέση τιμή PWV ως όριο (RBP4, PWV<8,1 vs >8,1m/s: 10,09±2,05 vs 10,85±1,91 ng/ml; P-value=0,014, προσαρμοσμένο για ηλικία, ηλικία εμμηνόπαυσης, τιμές οιστραδιόλης και πίεσης παλμού). Η γραμμική παλίνδρομη ανάλυση ανέδειξε ότι η PWV σχετίζεται ανεξάρτητα με τα επίπεδα της RBP4. Αύξηση μίας τυπικής απόκλισης των επιπέδων RBP4 (2,24 ng/ml) σχετίστηκε με αύξηση της τάξης των 0,577 m/s στην PWV.

Συμπεράσματα:

Τα επίπεδα RBP4 στον ορό σχετίζονται με την αρτηριακή σκλήρυνση σε ένα δείγμα υγιών μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Αν αυτή η σχέση αποδειχθεί αιτιολογική, η RBP4 θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως βιοδείκτης αρτηριακής σκλήρυνσης. Εντούτοις, απαιτούνται επιπλέον προοπτικές μελέτες, προκειμένου να διερευνηθεί η σημασία αυτών των ευρημάτων.

Ελληνική Εταιρεία Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης
9ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης
Διαδικτυακό Συνέδριο
Με την επιστημονική υποστήριξη της
European Menopause and Andropause Society (EMAS)
10-12 Δεκεμβρίου 2021

Ο πιθανός ρόλος της πρωτεΐνης θερμικού σοκ (Heat schock protein) 60 και των ανδρογόνων στην λειτουργία του αγγειακού ενδοθηλίου στις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες

Αναστασία Σουρέτη [1] MD cPhD; Ελένη Αρμένη[1] MD, PhD; Αρετή Αυγουλέα[1], MD,MSc, PhD; Ασημίνα Χόνδρου[1], MD; Δημήτριος Ρίζος[2] PhD; Γεώργιος Καπαρός[2] PhD; Δημήτριος Δελιάλης[3] MD; Σπύρος Στέφος[1] MD; Λασθένης Αγγελιδάκης[3] MD; Αλέξανδρος Σιανής[3] MD; Αγγελική-Μαρία Δημοπούλου[3] MD, PhD; Ανδρέας Αλεξάνδρου[1] MD, PhD; Σταυρούλα Βάκα[1] MD, PhD; Λέων Αραβαντινός[1] MD, PhD; Κίμων Σταματελόπουλος[3]* MD, PhD; Ειρήνη Λαμπρινουδάκη[1]* MD, PhD.
*Equal last senior authorship

[1] Β μαιευτική και γυναικολογική κλινική, Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Αρεταίειο Νοσοκομείο,Αθήνα,Ελλάδα.
[2] Ορμονολογικό και Βιοχημικό τμήμα, Β Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αρεταίειο Νοσοκομείο,Αθήνα,Ελλάδα.
[3] Εργαστήριο Θεραπευτικής και αγγειακών παθήσεων, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αλεξάνδρας Νοσοκομείο, Αθήνα, Ελλάδα.

Εισαγωγη:
Πειραματικά δεδομένα υποστηρίζουν το ρόλο της HSP60 (πρωτείνη θερμικού σοκ) στην πλακουντιακή και μιτοχονδριακή στερεοιδογένεση, καθιστώντας πιθανή τη σχέση των μορίων αυτών με τις ορμόνες του φύλου. Κάτω από στρεσσογόνες συνθήκες, η HSP60 μεταφέρεται προς την κυτταρική μεμβράνη των ενδοθηλιακών κυττάρων αλλά και στον εξωκυττάριο χώρο, προωθώντας την διαδικασία της αθηρωμάτωσης.

Σκοπός:
Η διερεύνηση της σχέσης ανάμεσα στα μόρια HSP60 και τη λειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων, σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, λαμβάνοντας υπ όψιν την πιθανή δράση των ανδρογόνων.

Μέθοδος:
Αυτή η μελέτη αποτελείται από 160 φαινομενικά υγιείς εμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Εξαιρέσαμε γυναίκες με υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, υπό αγωγή με ορμονική θεραπεία κατά τη διάρκεια των τελευταίων 6 μηνών, γνωστή

περιφερική αγγειοπάθεια ή καρδιαγγειακή νόσο. Πραγματοποιήσαμε βιοχημική/ορμονολογική αξιολόγηση και εκτίμηση της HSP60. Υπερηχογραφική αξιολόγηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας έλαβε χώρα αμέσως μετά, με τη μέτρηση του δείκτη ροο-εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής (flow mediated dilation, FMD).

Αποτελεσματα:

Στη μονοπαραγοντική ανάλυση οι τιμές log-HSP60 διέφεραν μεταξύ γυναικών ανάλογα με το FMD (FMD < διάμεσο 5.12% έναντι >5.12%, HSP60 τιμές: 2.01±1.16ng/mL προς 3.22±1.17ng/mL, p-τιμή=0.031). Στην πολυπαραγοντική ανάλυση η LogHSP60 συσχετίστηκε με FMD (b-coefficient=0.244, p-τιμή=0.031), προσαρμόζοντας για τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου. Περαιτέρω προσαρμογή για HOMA-IR και τεστοστερόνη ή DHEAS κατέστησε το αποτέλεσμα μη σημαντικό. Παράλληλα, η DHEAS φαίνεται να συσχετίζεται με FMD (b-coefficient= -0.199, p-τιμή=0.039), διορθώνοντας για τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου.

Συζήτηση:

Τα αποτελέσματα της μελέτης επαληθεύουν τη σχέση ανάμεσα στα ανδρογόνα και την ενδοθηλιακή λειτουργία, ανεξάρτητα από τα HSP60 μόρια, στις γυναίκες με χαμηλή αντίσταση στην ινσουλίνη και υπεράνδρογοναιμία. Περαιτέρω προοπτικές μελέτες χρειάζονται για να αναζητήσουν τα αποτελέσματά μας.

Ελληνική Εταιρεία Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης
9ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης
Διαδικτυακό Συνέδριο
Με την επιστημονική υποστήριξη της
European Menopause and Andropause Society (EMAS)
10-12 Δεκεμβρίου 2021

PALLADIA. Εμμηνοπαυσιακή νοσηρότητα και θνησιμότητα: Προοπτική μελέτη 20ετίας της συχνότητας και των παραγόντων κινδύνου καρδιαγγειακών νοσημάτων και διαταραχών μεταβολισμού της γλυκόζης που σχετίζονται με την μετάβαση στην εμμηνόπαυση.

Ν. Παπανικόλα[1], Α. Αγγελοπούλου[2], Γ. Μαυραγάνης[3], Σ. Πάσχου[4], Π.Χατζηβασιλείου[5], Μ. Ελευθεριάδης[5], Κ. Σταματελόπουλος[3], Ε. Λαμπρινουδάκη[5]

[1] Τμήμα Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού –Διαβητολογικό Κέντρο, Γ.Ν. Ε.Ε.Σ.- Κοργιαλλένειο – Μπενάκειο, Αθήνα, Ελλάδα
[2] Νοσοκομειακή Μονάδα Άργους, Ελλάδα
[3] Αγγειολογικό εργαστήριο, Θεραπευτική Κλινική, ΠΓΝΑ Αλεξάνδρας, ΕΚΠΑ
[4] Θεραπευτική Κλινική Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Αλεξάνδρα
[5] Β΄ Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Αρεταίειο

Σκοπός:

Ανάδειξη της σχετιζόμενης με την εμμηνόπαυση νοσηρότητας και θνησιμότητας σε διάστημα παρακολούθησης 20 ετών και ο εντοπισμός παραγόντων κινδύνου κατά την πρώτη επίσκεψη, έτσι ώστε να μπορεί να σχεδιαστεί στοχευμένη πρόληψη.

Σχεδιασμός Μελέτης:

- 4000 εμμηνοπαυσιακές γυναίκες
- Οι γυναίκες αυτές επισκέφθηκαν το ιατρείο εμμηνόπαυσης τουλάχιστον μια φορά κατά το διάστημα 20ετίας (περίπου 1998 – 2018).
- Σε κάθε μια από αυτές τις γυναίκες θα πραγματοποιηθεί τηλεφωνική συνέντευξη, κατά τη διάρκεια της οποίας θα συμπληρωθεί ειδικό ερωτηματολόγιο, αφότου ληφθεί η συγκατάθεση τους για την καταγραφή του ιστορικού τους.

Από το ατομικό ιστορικό του συνόλου των συμμετεχόντων θα καταγραφούν:

- **Το ιατρικό ιστορικό χρόνιων παθήσεων.**
- **Παθήσεις της αθηρωματικής καρδιαγγειακής νόσου:** η στεφανιαία καρδιακή νόσος (στηθάγχη, οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, καρδιακή ανεπάρκεια αιφνίδιος καρδιακός θάνατος), η αγγειακή εγκεφαλική νόσος, παθήσεις της αορτής, η περιφερική αρτηριακή νόσος, η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και η πνευμονική εμβολή.
- **Διαταραχές του γλυκαιμικού προφίλ:** διαγνωσμένος διαβήτης είτε προδιαβήτης.
- **Επιπλέον:** το ιστορικό οστεοπόρωσης, άνοιας, καταθλιπτικής διαταραχής υπό φαρμακευτική αγωγή , καρκίνου μαστού ή οποιασδήποτε άλλης κακοήθειας.

- Η παρουσία **παραγόντων κίνδυνου** για καρδιαγγειακή νόσο και διαταραχές μεταβολισμού γλυκόζης: η ηλικία, η δυσλιπιδαιμία, η αρτηριακή υπέρταση, το κάπνισμα, η λήψη αλκοόλ, η μειωμένη σωματική δραστηριότητα και η παχυσαρκία.
- Άλλα καρδιαγγειακά νοσήματα πχ. καρδιακές αρρυθμίες (κολπική μαρμαρυγή) και βαλβιδοπάθειες.
- Διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων.
- Η ύπαρξη **αγγειοκινητικών συμπτωμάτων** περιεμμηνοπαυσιακά.
- Ο χρόνος και η μέθοδος διάγνωσης των εν λόγω παθήσεων, η αντιμετώπισή τους (φαρμακευτική, χειρουργική, ελάχιστα επεμβατική) και εν τέλει η έκβαση τους.
- Το **γυναικολογικό ιστορικό** των συμμετεχόντων: ηλικία εμμηναρχής και εμμηνόπαυσης, αριθμός κυήσεων, ιστορικό επιπλοκών κύησης και το βάρος των νεογνών.
- Το είδος , η οδός και η χρονική διάρκεια λήψης **ορμονικής θεραπείας** για την αντιμετώπιση των εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων και της ουρογεννητικής ατροφίας.
- **Το μορφωτικό επίπεδο** των συμμετεχόντων.
- Το **οικογενειακό ιστορικό**: η ύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη και αθηρωματικής καρδιαγγειακής νόσου σε συγγενείς πρώτου βαθμού.
- **Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά:** δείκτης μάζας σώματος (BMI) και λόγος περιμέτρου μέσης προς περίμετρο ισχίων (WHR).
- Η τιμή μέτρησης της **αρτηριακής πίεσης** κατά την εξέταση στο ιατρείο.
- **Εργαστηριακός έλεγχος:**
  Κρεατινίνη, Καλίο, Νατρίο, Ασβέστιο, Φωσφόρος, Αλβουμίνη, Μαγνήσιο, Γλυκόζη ορού νηστείας και 2 ώρες μετά δοκιμασίας ανοχής με 75γρ άνυδρης γλυκόζης (αν υπάρχει), Γενική αίματος (Hb, Hct), Ουρικό οξύ, Λιπιδίων (LDL, HDL, ολική χοληστερόλη, τριγλυκερίδια), ηπατικά (SGOT, SGPT) και χολοστατικά ενζύμων (γGT, ALP), Προλακτίνη ορού, Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη, Ινσουλίνη και HbA1c.
- **Αγγειολογικός έλεγχος**, υπερηχογραφική μέτρηση πάχους του έσω μέσου χιτώνα αγγειακού τοιχώματος (intima-media thickness, IMT) των καρωτίδων.

Στατιστική Ανάλυση

Θα αποτυπωθούν και θα αναλυθούν τα ακόλουθα:

- **Επίπτωση καρδιαγγειακών νοσημάτων κατά το διάστημα παρακολούθησης:**
  Στεφανιαία νόσος, αγγειακή εγκεφαλική νόσος, περιφερική αρτηριοπάθεια, παθήσεις της αορτής, εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση και πνευμονική εμβολή και αρτηριακή υπέρταση .
- **Επίπτωση διαταραχών μεταβολισμού γλυκόζης κατά το διάστημα παρακολούθησης:** προδιαβήτης και διαβήτης τύπου ΙΙ.
- **Θνητότητα** των ανωτέρω αναφερθέντων χρόνιων νοσημάτων της εμμηνόπαυσης.
- **Παράγοντες κινδύνου** από τα στοιχεία ιστορικού κατά την πρώτη επίσκεψη (ιστορικό, κλινική εξέταση, παρακλινικές εξετάσεις) που σχετίζονται με τη νοσηρότητα και τη θνητότητα των καρδιαγγειακών νοσημάτων και των διαταραχών μεταβολισμού γλυκόζης κατά την εμμηνόπαυση.

Ελληνική Εταιρεία Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης

9ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης

Διαδικτυακό Συνέδριο

Με την επιστημονική υποστήριξη της
European Menopause and Andropause Society (EMAS)

10-12 Δεκεμβρίου 2021

Περιλήψεις Ομιλιών

Αντισύλληψη κατά την περιεμμηνόπαυση

Συριστατίδης Χαράλαμπος
Μαιευτήρας – Χειρουργός Γυναικολόγος
Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών
Μονάδα Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής
Β' Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινική Νοσοκομείο Αρεταίειο

Αν και ο κίνδυνος εγκυμοσύνης είναι χαμηλότερος στην περιεμμηνόπαυση λόγω της μειωμένης γονιμότητας και της μειωμένης συχνότητας συνουσίας των γυναικών, η ακούσια εγκυμοσύνη εμφανίζεται σε αναλογίες παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται σε νεαρές ηλικίες. Αυτές μάλιστα διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για μητρικές επιπλοκές και φτωχή έκβαση. Έτσι, όλες οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες θα πρέπει να λαμβάνουν ειδικοί συμβουλευτική από τον γυναικολόγο τους όσον αφορά σεξουαλικές συνήθειες και αντισύλληψη. Η χρήση της αντισύλληψης ποικίλει ανάλογα με τη χώρα και το κοινωνικό και μορφωτικό επίπεδο των γυναικών.

Γενικά συνιστάται η επίτευξη ισορροπίας μεταξύ κινδύνου-οφέλους κατά τη σύσταση αντισύλληψης μετά την ηλικία των 40 ετών, λαμβάνοντας υπόψη παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την ηλικία. Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να έχουν προκύψει από μελέτες για την επίσημη αντένδειξη της αντισύλληψης μόνο με βάση την ηλικία.

Η αντισύλληψη με χρήση οιστρογόνου-προγεσταγόνου μπορεί να χρησιμοποιηθεί μετά από την ηλικία των 40 ετών χωρίς αντένδειξη, ενώ μπορεί να προσφέρει σημαντικά μη αντισυλληπτικά οφέλη. Επιπρόσθετα, πρέπει να υπόκειται σε ετήσια επαναξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου σε κάθε επίσκεψη στον κλινικό.

Αντίθετα, η χρήση του DMPA ως θεραπείας πρώτης γραμμής δεν συνιστάται λόγω της δυνητικής αρνητικής επίδρασης στο επίπεδο των αγγείων, τους υδατάνθρακες και τα οστά. Ειδικά, σε γυναίκες με παράγοντες αγγειακού κινδύνου, αποτελούν αντένδειξη και σε όσες έχουν παράγοντες κινδύνου οστεοπόρωσης σχετική αντένδειξη.

Η χρήση ενδομήτριου σπειράματος αποτελεί μία ενδιαφέρουσα πρόταση και μπορεί να προσφέρεται σε γενικευμένη βάση για μεγάλο χρονικό διάστημα. Η δε επιλογή μεταξύ χαλκού και λεβονοργεστρέλης γίνεται σύμφωνα με το κλινικό πλαίσιο της ασθενούς και τις επιθυμίες της γυναίκας. Το σπιράλ λεβονοργεστρέλης είναι ένα αποτελεσματικό και καλά ανεκτό αντισυλληπτικό, ιδιαίτερα κατάλληλο για τη θεραπεία της μηνορραγίας ή/και της δυσμηνόρροιας της περιεμμηνόπαυσης.

Οι φυσικές μέθοδοι είναι αναξιόπιστες στις γυναίκες μετά τα 40, επειδή βασίζονται στη γνώση και την αντίληψη της περιόδου της ωορρηξίας, η οποία γίνεται τυχαία με τα χρόνια.

Η διακοπή της αντισύλληψης θα στηριχθεί σε δύο σημεία: 1. Οι γυναίκες των οποίων η αντισύλληψη είναι μη ορμονική, μπορεί να σταματήσουν κάθε αντισύλληψη μετά από 1 χρόνο αμηνόρροιας πέραν της ηλικίας των 50 ετών. 2. Γυναίκες των οποίων η αντισύλληψη είναι ορμονική, η διακοπή της αντισύλληψης είναι πιο δύσκολη. Σε χρήση οιστρογόνων-προγεσταγόνων θα πρέπει να σταματήσουν να το χρησιμοποιούν. Θα πρέπει να προταθεί ένα θεραπευτικό παράθυρο διατηρώντας παράλληλα την αντισύλληψη με μέθοδο φραγμού. Σε περίπτωση απουσίας εμμηνόπαυσης, πρέπει στη συνέχεια να εφαρμοστεί μια αλλαγή σε μη ορμονική αντισύλληψη. Σε

όσες χρησιμοποιούν αντισύλληψη μόνο με προγεστίνη (από του στόματος, υποδόρια, ενδομήτρια), μπορεί να προσφερθεί ένα θεραπευτικό παράθυρο για να επιβεβαιωθεί η επιμονή της δραστηριότητας των ωοθηκών. Εάν επιβεβαιωθεί, το προγεσταγόνο θα συνεχιστεί μέχρι την ηλικία των 55 ετών.

Τα προφυλακτικά συνιστώνται για προσωπική προστασία από σεξουαλικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις σε νέες σχέσεις. Η κλασσική θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης δεν είναι μέθοδος αντισύλληψης.

Καμία μέθοδος αντισύλληψης δεν αντενδείκνυται μόνο με βάση την ηλικία. Ωστόσο, επειδή η ηλικία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για αγγειακές και μεταβολικές παθήσεις, η συνδυασμένη ορμονική αντισύλληψη και το DMPA – ειδικά σε γυναίκες με παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση - δεν θα πρέπει να συνταγογραφούνται σαν επιλογή πρώτης γραμμής. Ακόμη, δεν συνιστάται η μέτρηση των ορμονικών επιπέδων κατά τη χρήση ορμονικής αντισύλληψης. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ένα διάστημα χωρίς ορμονική αντισύλληψη, ενώ χρησιμοποιείται η μέθοδος αντισύλληψης φραγμού.

Θα πρέπει να χρησιμοποιείται αξιόπιστη αντισύλληψη έως ότου επιβεβαιωθεί η εμμηνόπαυση είτε με διακοπή της εμμήνου ρύσεως για 2 χρόνια πριν από την ηλικία των 50 ετών, για 1 χρόνο μετά την ηλικία των 50 ετών, είτε με δύο αυξημένες τιμές της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) ≥20–30 IU/l ενώ είναι εκτός λειτουργίας ορμονικές μεθόδους για τουλάχιστον 2 εβδομάδες. Η στειρότητα δεν μπορεί να θεωρηθεί τουλάχιστον μέχρι την ηλικία των 60 ετών, επειδή έχουν αναφερθεί αυτόματες εγκυμοσύνες σε γυναίκες ηλικίας έως 59 ετών.

Οι μακροχρόνιες αναστρέψιμες μέθοδοι αντισύλληψης προσφέρουν σε πολλές γυναίκες μια εναλλακτική λύση σε μια χειρουργική διαδικασία στείρωσης μακροπρόθεσμα.

Συμπερασματικά, μια γυναίκα πρέπει να λαμβάνει υπόψη την ηλικία της, την κατάσταση της υγείας της, το ιστορικό εμμήνης ρύσης, τη σεξουαλικότητα, τον κίνδυνο σεξουαλικά μεταδιδόμενων ασθενειών, την προηγούμενη χρήση αντισύλληψης, τον τρόπο ζωής, το μαιευτικό ιστορικό και τη στάση της απέναντι στη διακοπή κύησης όταν επιλέγει μια μέθοδο αντισύλληψης στην περιεμμηνόπαυση. Οι επιλογές μπορεί να περιλαμβάνουν στείρωση ανδρών ή γυναικών, συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά, χάπι μόνο με προγεσταγόνο, Depo-Provera, IUD, γυναικείο φραγμό (διάφραγμα, αυχενικό κάλυμμα, αντισυλληπτικό σφουγγάρι και γυναικείο προφυλακτικό), προφυλακτικά, σπερματοκτόνα και αντισύλληψη μετά τη συνουσία. Υποθέτοντας ότι τα σημάδια της βλέννας μπορούν να προσδιοριστούν αξιόπιστα, ο φυσικός οικογενειακός προγραμματισμός είναι μια εναλλακτική λύση για ορισμένες γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας. Η διακοπή της συνουσίας μπορεί να είναι αγχωτική για τις μεγαλύτερες γυναίκες, επειδή δεν είναι εύκολο να γίνει διάκριση μεταξύ μιας πιθανής εγκυμοσύνης και μιας ακανόνιστης έμμηνης ρύσης.

Ελληνική Εταιρεία Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης
9ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης
Διαδικτυακό Συνέδριο
Με την επιστημονική υποστήριξη της
European Menopause and Andropause Society (EMAS)
10-12 Δεκεμβρίου 2021

Πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια

Ειρήνη Λαμπρινουδάκη[1], Σοφία Καλανταρίδου[2], Ευάγγελος Μακράκης[2]
Ελίνα Σιλιόγκα[1], Νικολέττα Μήλη[1], Stephanie Faubion[3], Nick Panay[4].

[1] Β΄ Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Αρεταίειο Νοσοκομείο
[2] Γ΄ Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Αττικό Νοσοκομείο
[3] Mayo Clinic Center for Women's Health, Division of General Internal Medicine, Mayo Clinic, Jacksonville, Florida, United States
[4] Queen Charlotte's & Chelsea and Chelsea and Westminster Hospitals, Imperial College, London, UK

Εισαγωγή

Η Πρώιμη Ωοθηκική Ανεπάρκεια (ΠΩΑ) αναφέρεται στην απώλεια της ωοθηκικής λειτουργίας, γεγονός που οδηγεί σε αμηνόρροια και μείωση των επιπέδων των οιστρογόνων στο αίμα, η οποία επέρχεται πριν από την ηλικία των 40 ετών. Σε γυναίκες με ΠΩΑ, βέβαια, ενδέχεται να υπάρχει διαλείπουσα ωοθηκική δραστηριότητα σε ποσοστό περίπου 25%. Η διάγνωση της ΠΩΑ σε μία νέα γυναίκα ενδέχεται να επιφέρει αρκετές σωματικές και συναισθηματικές αλλαγές στη ζωή της που μπορεί να επηρεάζουν σημαντικά τόσο την ίδια όσο και την οικογένειά της. Για αυτό το λόγο, είναι πρωτεύουσας σημασίας η έγκαιρη και σωστή διάγνωση αυτής της διαταραχής.

Εντούτοις, είναι αξιοσημείωτο πως υπάρχουν πολλές αποκλίσεις μεταξύ ειδικών και εταιρειών τόσο στην περιγραφή αυτής της κατάστασης όσο και στις συστάσεις διαχείρισης των ασθενών και παροχής θεραπείας. Έτσι, συχνά, υπάρχει μία καθυστέρηση στη διάγνωση και συνεπώς στην αποτελεσματική θεραπεία της ΠΩΑ.

Παράλληλα, είναι εξίσου σημαντικό μία τέτοια διάγνωση να μη γίνεται λανθασμένα, καθώς αυτό μπορεί να έχει καταστροφικές συνέπειες στη συναισθηματική υγεία των γυναικών. Κρίνεται, επομένως, ιδιαιτέρως σημαντική η πλήρης κατανόηση αυτής της πάθησης με καλή γνώση των δημογραφικών και αιτιολογικών παραγόντων, της παθοφυσιολογίας της ΠΩΑ, της κλινικής εικόνας, της διερεύνησης και διάγνωσης καθώς και της κατάλληλης διαχείρισης, θεραπείας και παρακολούθησης των γυναικών που βιώνουν αυτήν την κατάσταση.[1]

Δημογραφικά και αιτιολογικά δεδομένα

Ως Πρώιμη Ωοθηκική Ανεπάρκεια (ΠΩΑ) ορίζεται, όπως αναφέραμε, η απώλεια της ωοθηκικής λειτουργίας σε γυναίκες κάτω των 40 ετών. Χρησιμοποιείται ως όριο τα 40 έτη καθώς αυτό αντιπροσωπεύει[2] τυπικές αποκλίσεις κάτωθεν της μέσης ηλικίας εμφάνισης της εμμηνόπαυσης. Εκτιμάται ότι η ΠΩΑ προσβάλει περίπου στο 1% του πληθυσμού[2], αλλά το ποσοστό αυτό μπορεί να διαφέρει σημαντικά μεταξύ των διαφόρων χωρών. Στη Σουηδία η επίπτωση ανέρχεται σε 1, 9% με το 0,2% να οφείλεται σε ιατρογενείς παρεμβάσεις[3] ενώ μία πρόσφατη παγκόσμια μελέτη επιπολασμού της ΠΩΑ ανέδειξε το ποσοστό σε 3, 7% (95% C.I. =3,1-4,3) με τον επιπολασμό να βρίσκεται υψηλότερα σε χώρες με μέσο ή χαμηλό δείκτη ανθρώπινης ανάπτυξης (HDI)4. Η ΠΩΑ παρατηρείται σε 1/1000 γυναίκες κάτω των 30 ετών και 1/10000 κάτω των 20 ετών[5]. Η αιτιολογία, ωστόσο, είναι άγνωστη στο 70-90%6 των διαγνωσμένων γυναικών. Γνωστά αίτια μπορεί να είναι γενετικά (εξαρτώμενα από το Χ χρω-

μόσωμα ή αυτοσωμικά), αυτοάνοσα, λοιμώδη, μεταβολικά, τοξικά και ιατρογενή (συμπεριλαμβανομένων της χημειοθεραπείας , ακτινοθεραπείας και χειρουργείων στην περιοχή της πυέλου).[7]

Παθοφυσιολογία ΠΩΑ

Κατά τη γέννηση, οι γυναίκες έχουν περίπου 700.000-1.000.000 ωοκύτταρα εντός των αρχέγονων ωοθυλακίων. Η διάρκεια ζωής αυτής της εφεδρείας καθορίζει και το αναπαραγωγικό φάσμα των 400 περίπου ωοθυλακιορρηκτικών κύκλων. Η ΠΩΑ επέρχεται εξαιτίας της απώλειας αυτών των ωοθυλακίων με συνέπεια την υπογονιμότητα και τη μειωμένη παραγωγή οιστρογόνων. Αίτια της ΠΩΑ περιλαμβάνουν είτε μία μείωση της αποθήκης των αρχέγονων ωοθυλακίων μέσω επιταχυνόμενης ατρησίας ή καταστροφής είτε κάποιο πρόβλημα στην υποστήριξη, στρατολόγηση ή ωρίμανση των πρωτογενών ή αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων. Ένας συνδυασμός παραγόντων, όπως η γενετική, η χρήση ουσιών, αυτοάνοσες παθήσεις, χειρουργεία στην πύελο ή έκθεση σε χημικά μπορεί να πυροδοτήσουν αυτή τη διαταραχή.[8] Ωστόσο, σε μεγάλο μέρος των ασθενών τα αίτια παραμένουν άγνωστα. Ο όρος «Ιδιοπαθής ΠΩΑ» χρησιμοποιείται σε αυτές τις περιπτώσεις, αν και φαίνεται ότι πολλές από αυτές έχουν κάποια υποκείμενη γενετική συνιστώσα.

Το σύνδρομο της «Ανθεκτικής Ωοθήκης» είναι μια σπάνια διαταραχή που χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα FSH και LH, παρά τη φυσιολογική αντιμυλλέριο ορμόνη (antimullerian hormone, AMH) και το φυσιολογικό αριθμό των αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων (antral follicle count- AFC). Οι ωοθήκες, εν προκειμένω, δεν ανταποκρίνονται στην ενδογενή ή εξωγενή FSH λόγω γενετικής ή ανοσολογικής αδρανοποίησης του υποδοχέα της FSH ή LH.[9] Είναι, επίσης, πιθανό η ΠΩΑ να αποτελεί μέρος του «Συνδρόμου Πρόωρης Γήρανσης». Αναδυόμενα δεδομένα αναφέρουν ότι η επιγενετική γήρανση μπορεί να αρχίζει από νωρίς στους εμβρυικούς ιστούς ακόμα και μερικές εβδομάδες μετά τη σύλληψη.[10] Η πρόωρη γήρανση, που προηγουμένως θεωρούνταν ότι οφείλεται αποκλειστικά στην ορμονική ανεπάρκεια σε γυναίκες με ΠΩΑ, μπορεί, επομένως, να είναι μερικώς μόνο θεραπεύσιμη με την ορμονική υποκατάσταση. Και αυτό αποτελεί ένα μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας, δεδομένων των αναγνωρισμένων μακροπρόθεσμων συνεπειών της ΠΩΑ, όπως η οστεοπόρωση, η καρδιαγγειακή νόσος και η άνοια. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί, λοιπόν, της ΠΩΑ συμπεριλαμβανομένου του φαινομένου της επιγενετικής γήρανσης σε αναπτυσσόμενους ιστούς, όπως οι ωοθήκες, χρήζουν μεγαλύτερης διερεύνησης και επιστημονικής τεκμηρίωσης.

Αιτιολογία

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΠΩΑ	
ΑΥΤΟΜΑΤΗ	**ΙΑΤΡΟΓΕΝΗΣ**
Ιδιοπαθής	Αμοτερόπλευρη ωοθηκεκτομή/κυστεκτομή
- Γενετική: Χ εξαρτόμενη (μονοσωμία, τρισωμία, απαλοιφή, μετατόπιση, εύθραυστο x) - αυτοσωμική επικρατής	Χημειοθεραπεία (κυρίως με αλκυλιούντες παράγοντες / ανθρακυκλίνες)
Αυτοάνοση	Ακτινοθεραπεία (Εξωτερική / ενδοκοιλοτική)
Λοιμώδης (παρωτίτιδα, φυματίωση, ελονοσία, CMV, VZV, shigella)	Εμβολισμός πυελικών αγγείων

Πίνακας 1: Αίτια ΠΩΑ (Πρώιμης Ωοθηκικής Ανεπάρκειας)

1) Γενετικά αίτια

Πάνω από το 30% των γυναικών με ΠΩΑ έχουν οικογενειακό ιστορικό πρώιμης εμμηνόπαυσης ή ΠΩΑ, γεγονός που υποδηλώνει κάποια γενετική συνιστώσα.[11]

1.1) Χρωμοσώματα

Όταν είναι πιθανή η διάγνωση της αυτόματης ΠΩΑ, μία χρωμοσωμική ανάλυση θα πρέπει να συστήνεται σε όλες τις γυναίκες, δεδομένης της αυξημένης συχνότητας χρωμοσωμικών ανωμαλιών στην ΠΩΑ. Όταν υπάρχει πρωτοπαθής αμηνόρροια, 21% θα έχουν μία καρυοτυπική ανωμαλία σε σύγκριση με 11% αυτών με δευτεροπαθή αμηνόρροια.[12] Η μελέτη του καρυότυπου αποτελεί την εξέταση εκλογής για την αξιολόγηση των χρωμοσωμικών ανωμαλιών, παρότι πλέον υπάρχουν και νεότερες τεχνικές. Το σύνδρομο Turner (X0) είναι η πιο κοινή χρωμοσωμική ανωμαλία στην ΠΩΑ. Συμβαίνει σε 1/2500 γεννήσεις και περιλαμβάνει πλήρη ή μερική απώλεια ενός X χρωμοσώματος. Ο μωσαϊκισμός του συνδρόμου Turner μπορεί, επίσης, να οδηγήσει σε λιγότερο σοβαρή ΠΩΑ με αυξημένη πιθανότητα αυτόματης σύλληψης και εγκυμοσύνης. Η απώλεια X-συνδεδεμένων γονιδίων οδηγεί στη μειωμένη έκφραση σημαντικών προϊόντων γονιδίων που διαφεύγουν, βέβαια, την πλήρη απώλεια λειτουργίας τους από την ύπαρξη του άλλου X χρωμοσώματος.[13] Αν, επιπρόσθετα, ανιχνευτεί κάποιο υλικό από το Y χρωμόσωμα, αυτές οι γυναίκες θα πρέπει να συμβουλεύονται σχετικά με την πιθανότητα ανάπτυξης γοναδικού όγκου κι επομένως σε αυτές τις περιπτώσεις θα πρέπει να συστήνεται γοναδεκτομή.

1.2) Εύθραυστο X

Η πιο συχνή γενετική ανωμαλία στην ΠΩΑ περιλαμβάνει την προμετάλλαξη του γονιδίου FMR-1 (Fragile X Mental Retardation 1 gene). Το γονίδιο αυτό υπάρχει σε 1 στις 250 γυναίκες επηρεάζοντας τα αντίγραφα της τριπλέτας CGG αυτού του γονιδίου στην 5' περιοχή του X χρωμοσώματος. Ο φυσιολογικός αριθμός επαναλήψεων είναι 5-45. Όταν υπάρχουν 55-200 επαναλήψεις, γεγονός που αναφέρεται ως «προμετάλλαξη», υφίσταται 20% πιθανότητα ανάπτυξης ΠΩΑ. Για αυτό και σε αυτές τις περιπτώσεις, προτείνεται ο γονιδιακός έλεγχος για τη γυναίκα και την οικογένειά της, καθώς τα θηλυκά άτομα που είναι φορείς αυτού του γονιδίου ενδεχομένως χρειάζονται εξειδικευμένο προγεννητικό έλεγχο προκειμένου να αποφευχθεί η εμφάνιση πνευματικής καθυστέρησης στα νεογνά, ιδίως στα άρρενα.[14]

1.3) Αυτοσωμικές γονιδιακές μεταλλάξεις

Ένας μεγάλος αριθμός αυτοσωμικών γονιδίων έχουν προταθεί ως αιτιολογικοί παράγοντες της ΠΩΑ. Κάποιες μεταλλάξεις έχουν ήδη ταυτοποιηθεί, ενώ άλλες βρίσκονται υπό διερεύνηση. Γενετικές μεταλλάξεις στο X χρωμόσωμα, όπως ο BMP-15, DIAPH2 και ελλείμματα σε αυτοσωμικά γονίδια όπως ο GDF9, ESR1, NOBOX, FSHR, LHR, FSH, inhibinA, GALT, AIRE NOGGIN, POLG(μιτοχονδριακά νοσήματα) , CYP19A2, FOXL2 (σχετιζόμενα με βλεφαροφίμωση, πτώση, επίκανθο), FOXO3 και στεροειδογενετικός παράγοντας 1 είναι σπάνια αίτια της ΠΩΑ. Κάποιες άλλες σπάνιες μεταλλάξεις μπορεί να σχετίζονται με νευρολογικά, συνδρομικά νοσήματα και αυξημένο καρκινικό κίνδυνο έχοντας την ΠΩΑ ως μία πλευρά της εμφάνισής τους. Παραδείγματα αποτελούν η αταξία-τηλεαγγειεκτασία (που σχετίζεται με παρεγκεφαλιδική εκφύλιση, τηλεαγγειεκτασία, οφθαλμοκινητική

δυσλειτουργία και ανοοανεπάρκεια), το σύνδομο Bloom (χαμηλό ανάστημα, διάστικτα δερματικά εξανθήματα και πρόωρη γήρανση) και το σύνδρομο Perrault (νευροαισθητήρια βαρηκοΐα και ωοθηκική δυσγενεσία).[13] Σπανίως, υπεργοναδοτροφικός υπογοναδισμός μπορεί να προκληθεί από γενετικά αίτια μεταλλάξεων που σχετίζονται με τους υποδοχείς των γοναδοτροφινών. Μία αδρανοποιός παραλλαγή του LH γονιδίου καθώς και ελλείμματα στεροειδοπαραγωγών ενζύμων (μετάλλαξη StAR, CYP17, αρωματάση) εμποδίζουν την παραγωγή οιστραδιόλης, οδηγώντας σε χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων και υψηλά επίπεδα FSH παρά την υπάρχουσα μικρή θυλακική ανάπτυξη. Ωστόσο, ο έλεγχος για αυτοσωμικές γονιδιακές μεταλλάξεις δε μπορεί να συσταθεί ως εξέταση ρουτίνας, εκτός από κάποια εξειδικευμένα ερευνητικά πρωτόκολλα. Εντούτοις, αν τα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά μιας γυναίκας σχετίζονται με κάποια συγκεκριμένη γονιδιακή μετάλλαξη, τότε θα πρέπει να γίνει παραπομπή για γενετική συμβουλευτική και ενδεχόμενο γονιδιακό έλεγχο.[5]

Οι τεχνικές αλληλούχισης ολόκληρου του γονιδιώματος παρέχουν προοπτικές για μελλοντική ταυτοποίηση νέων γενωμικών αιτιολογικών παραγόντων που δεν έχουν ανιχνευθεί ακόμη με το στοχευμένο γονδιακό έλεγχο, συνεισφέροντας, έτσι, στην αιτιολογική κατάταξη σημαντικού ποσοστού γυναικών που διαγιγνώσκονται με ιδιοπαθή ΠΩΑ. Πιθανά σπάνια γονίδια που συνδέονται με ΠΩΑ αναφέρονται στον παρακάτω πίνακα.

ΓΕΝΕΤΙΚΗ		
Αναγνωρισμένες μεταλλάξεις	**Μη αναγνωρισμένες μεταλλάξεις**	**Υποθετικές μεταλλάξεις**
X: FMR1,2	X: AT2, ckit, SOX3	X: DIAPH2, DFFRX, XPNPEP2
αυτοσωματικά: ESR1, FSHR, LHR, FSHβ, inhibinA, GALT, AIRE, NOGGIN, POLG, CYP 19A1, FOXO3, steroidogenic factor 1	αυτοσωμικά: MIS	αυτοσωμικά: ATM

Πίνακας 2: Γενετικά αίτια ΠΩΑ

2) Αυτοάνοσα αίτια

Η επίπτωση των αυτοάνοσων διαταραχών στις γυναίκες με ΠΩΑ είναι υψηλότερη σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Η αυτόματη ΠΩΑ έχει συσχετιστεί σε 4-30% των περιπτώσεων με αυτοάνοσες παθήσεις, όπως είναι η θυρεοειδίτιδα Hashimoto, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, η επινεφριδιακή ανεπάρκεια, το σύνδρομο Sjogren, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, η πολλαπλή σκλήρυνση, η κοιλιοκάκη, η μυασθένεια Gravis και η αλωπεκία. Ωστόσο, δεν υπάρχουν ακόμη επαρκή δεδομένα που να υποστηρίζουν την αυτοάνοση φλεγμονώδη καταστροφή των ωοκυττάρων ως αίτιο της ΠΩΑ . Η ΠΩΑ μπορεί, ακόμη, να επέλθει σε περιπτώσεις κληρονομούμενων αυτοάνοσων καταστάσεων, όπως ο τύπος I και II (AIRE μετάλλαξη) πολυαδενικών αυτοάνοσων συνδρόμων. Η αυτοάνοση πολυενδοκρινοπάθεια τύπου I συνήθως παρουσιάζεται στην παιδική ηλικία με βλεννογονοδερματική μυκητίαση, νόσο του Addison και υποπαραθυρεοειδισμό. Προκαλείται από μεταλλάξεις στο αυτοσωμικό γονίδιο AIRE στο χρωμόσωμα [21]. Η ΠΩΑ που σχετίζεται με στεροειδογενετικά αυτοαντισώματα εναντίον πολλαπλών ενδοκρινικών και άλλων οργάνων μπορεί να οδηγήσει σε ωοθηκική λεμφοκυτταρική ωοθηκίτιδα σε 60% των ατόμων. Ο τύπος II εμπεριέχει επινεφριδιακή ανεπάρκεια, ΣΔ τύπου 1,

υποθυρεοειδισμό ή νόσο Graves, και σπανιότερα ΠΩΑ. Συνιστάται, συνεπώς, να διενεργείται έλεγχος συγκεκριμένων αυτοαντισωμάτων. Πάνω από 20% των γυναικών με αυτόματη ΠΩΑ έχουν ενδείξεις αδρενεργικής αυτοανοσίας μαζί με ιστολογικά δεδομένα αυτοάνοσης ωοθηκίτιδας, και 10-20% των γυναικών με νόσο Addison έχουν και ΠΩΑ.15 Αυτοαντισώματα κατά του επινεφριδιακού φλοιού ή της 21- υδροξυλάσης ανιχνεύονται περίπου στο 4% των γυναικών με ΠΩΑ. Αυτά τα αυτοαντισώματα θα πρέπει να ελέγχονται σε όλες τις γυναίκες με ΠΩΑ και αν αποβούν θετικά, τότε αυτές οι γυναίκες θα πρέπει να παραπέπονται σε ενδοκρινολόγο, προκειμένου να υποβληθούν σε πλήρη έλεγχο της επινεφριδιακής λειτουργίας. Θα πρέπει, βέβαια, να τονιστεί ότι η ΠΩΑ μπορεί να συμβεί πριν την ανάπτυξη σοβαρής επινεφριδιακής ανεπάρκειας., κι επομένως η έγκαιρη παραπομπή για περαιτέρω έλεγχο θα πρέπει να συστήνεται συστηματικά αν ανευρίσκονται τα συγκεκριμένα αυτοαντισώματα στην αρχική διαγνωστική προσπέλαση.[16]

Αυτοαντισώματα κατά της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης (TPO) και η θυρεοειδική λειτουργία θα πρέπει, εξίσου, να ελέγχονται λόγω της συχνής συνύπαρξης αυτοάνοσων θυρεοειδικών διαταραχών, όπως η θυρεοειδίτιδα Hashimoto. Άλλες συσχετιζόμενες αυτοάνοσες παθήσεις περιλαμβάνουν το Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1, ρευματοειδή αρθρίτιδα και φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου. Εντούτοις, υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα για σύσταση ελέγχου ρουτίνας ΣΔ τύπου 1 σε γυναίκες με ΠΩΑ. Επίσης, δε συστήνεται ο έλεγχος ωοθηκικών αυτοαντισωμάτων λόγω του υψηλού ποσοστού ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων.[15]

3) Λοιμώδη αίτια

Αν και η ΠΩΑ έχει συσχετιστεί με νοσήματα, όπως η παρωτίτιδα και η φυματίωση, στην κλινική πράξη αυτά τα λοιμώδη αίτια ΠΩΑ διαγιγνώσκονται αρκετά σπάνια. Πρόσφατα, βέβαια, έχει αναγνωρισθεί μία συσχέτιση με τον ιό HIV είτε λόγω των αντιρετροϊκών φαρμάκων είτε λόγω του ίδιου του ιού. Εντούτοις, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να υποστηρίζουν τον έλεγχο ρουτίνας αυτών των καταστάσεων σε γυναίκες με διαγνωσμένη ΠΩΑ, εκτός αν κάτι τέτοιο υπαγορεύεται από το ιστορικό ή τα κλινικά ευρήματα, όπως είναι, για παράδειγμα, η έκθεση στον ιό HIV.[17]

4) Τοξικά αίτια

Υπάρχει μία συσχέτιση μεταξύ ΠΩΑ και έκθεσης σε πολυκυκλικούς αρωματικούς υδρογονάνθρακες, όπως είναι αυτοί που ανευρίσκονται στον καπνό των τσιγάρων. Αν και αυτή η έκθεση δεν ελέγχεται συστηματικά στον κλινικό έλεγχο, εντούτοις ενισχύει τη συμβουλευτική για διακοπή και αποφυγή του καπνίσματος, ιδίως σε γυναίκες που επιθυμούν να βελτιστοποιήσουν τη γονιμότητά τους. Παράλληλα, θα πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλα επαγγελματικά μέτρα υγιεινής για την αποφυγή της έκθεσης σε περιβαλλοντικούς ρύπους, όπως οι φθαλικές ενώσεις και η δισφαινόλη Α, που ανευρίσκονται στην παραγωγή πλαστικών.[18]

5) Μεταβολικά αίτια

Αν και η γαλακτοζαιμία είναι μία σπάνια μεταβολική διαταραχή που επισυμβαίνει σε 1/30.000-60.000 νεογνά, εντούτοις υπάρχει μία καλά αναγνωρισμένη σχέση με την ΠΩΑ. Οφείλεται στην ανεπάρκεια ενός ενζύμου, GALT (galactose-1-phosphate iridylotransferase) και συσχετίζεται με συσσώρευση γαλακτόζης σε όργανα με υψηλή έκφραση του GALT (ήπαρ, νεφρούς, ωοθήκη, καρδιά). Έτσι, μπορεί να προκαλέσει υψηλά τοξικά επί-

πεδα γαλακτόζης στο ωοκύτταρο, οδηγώντας σε προεφηβική ΠΩΑ.19 Συνήθως, βέβαια, ελέγχεται συστηματικά στα πλαίσια του νεογνικού προσυμπτωματικού ελέγχου ή σε νεογέννητα με αναπτυξιακή καθυστέρηση ή μη ανοχή στο γάλα καθώς και σε εκείνα με οικογενειακό ιστορικό γαλακτοζαιμίας. Ο έλεγχος περιλαμβάνει είτε την ανίχνευση του ενζύμου GALT είτε του αντίστοιχου γονιδίου. Ωστόσο, ακόμη και με πλήρη αποχή από γαλακτοκομικά προϊόντα, η γαλακτοζαιμία μπορεί να οδηγήσει σε ΠΩΑ σε νέες γυναίκες λόγω κάποιας ενδογενούς παραγωγής γαλακτόζης. Υπάρχουν και κάποιες άλλες σπάνιες μεταβολικές διαταραχές που σχετίζονται με ΠΩΑ αλλά ενδεχομένως ξεπερνούν τους σκοπούς αυτής της ανασκόπησης.

6) Ιατρογενή αίτια

Το ποσοστό των νέων γυναικών με ιατρογενή ΠΩΑ ως αποτέλεσμα χημειοθεραπείας ή ακτινοθεραπείας, χειρουργικής ή άλλης ιατρικής παρέμβασης, αυξάνεται καθώς τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών με καρκίνο βελτιώνονται παράλληλα.[20] Η διαταραχή ή η ανάκαμψη του ωοθηκικού αποθέματος ύστερα από χημειοθεραπεία εξαρτάται από τον τύπο, τη δόση, το προηγούμενο ωοθηκικό απόθεμα και την ηλικία κατά τη χορήγηση. Οι γυναίκες οι οποίες έχουν λάβει ανθρακυκλίνες και αλκυλιούντες παράγοντες βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο, καθώς και εκείνες που έχουν υποβληθεί σε αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών βρίσκονται σε πολύ υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης ΠΩΑ (>90%).[21] Η ακτινοθεραπεία σε δόσεις 1Gy που χρησιμοποιείται σε ορισμένες παιδικές κακοήθειες, μπορεί, επίσης, να προκαλέσει ΠΩΑ. Χειρουργεία στην περιοχή της πυέλου ή διαδικασίες εμβολισμού μητριαίων αγγείων που ενδεχομένως επηρεάζουν την αιμάτωση των ωοθηκών μπορούν σπάνια να οδηγήσουν σε ΠΩΑ ή πρώιμη εμμηνόπαυση. Είναι, επομένως, σημαντικό οι γυναίκες να λαμβάνουν επαρκή συμβουλευτική σχετικά με τη γονιμότητα αλλά και αναφορικά με τις βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της οιστρογονικής ανεπάρκειας σε περιπτώσεις ιατρογενών παρεμβάσεων που πιθανώς να επηρεάσουν την ωοθηκική λειτουργία.

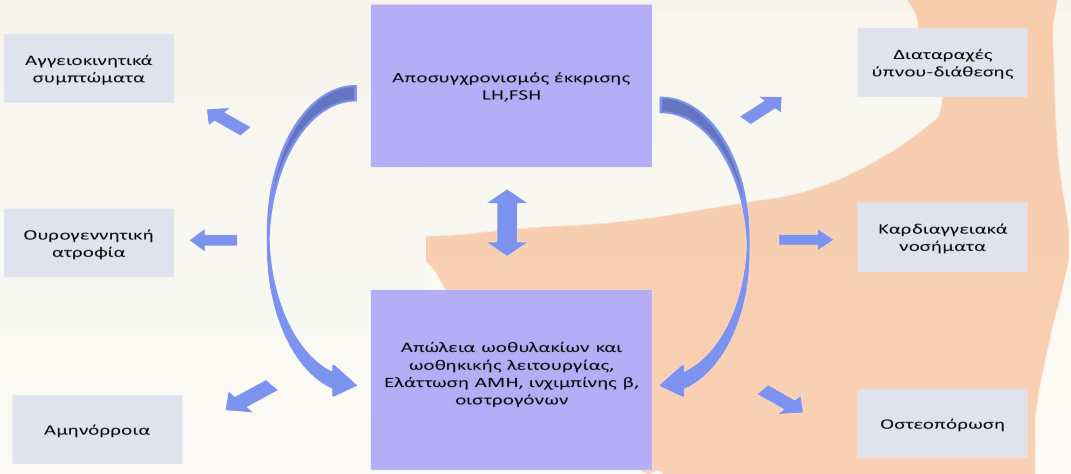
Διάγνωση

1) Ιστορικό εμμήνου ρύσης

Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να δοθεί προσοχή στην ηλικία εμμηναρχής και στην τακτικότητα του εμμηνορρυσιακού κύκλου. Η πρώιμη εμμηναρχή έχει συσχετιστεί με επακόλουθη ΠΩΑ. Πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής αμηνόρροια αποτελεί χαρακτηριστικό σύμπτωμα της ΠΩΑ. Η αρχική εμφάνιση μπορεί να είναι με διαταραχές εμμηνορρυσιακού κύκλου (πχ ολιγοαμηνόρροια ή συχνομηνόρροια), για αυτό είναι σημαντικό να μην υπερδιαγιγνώσκεται η ΠΩΑ σε γυναίκες με τακτικούς κύκλους και χωρίς ιστορικό εμμηνορρυσιακών διαταραχών. Αν και η αμηνόρροια διαγιγνώσκεται επίσημα μετά την πάροδο 6 μηνών από την απουσία περιόδου, υπάρχει μία γενικευμένη τάση να αρχίζει η διερεύνηση αν υπάρχει απουσία περιόδου για τουλάχιστον 3-4 μήνες. Αλλαγές στη διάρκεια, τη βαρύτητα ή τη συχνότητα του εμμηνορρυσιακού κύκλου θα πρέπει εξίσου να διερευνώνται, ανεξάρτητα από το αν αποτελούν συνυπάρχοντα συμπτώματα. Παράλληλα, δε θα πρέπει να ξεχνάμε και άλλα υποκείμενα αίτια αμηνόρροιας, όπως το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών, η υπερπρολακτιναιμία ή η υποθαλαμική δυσλειτουργία λόγω στρες ή απώλειας βάρους, τα οποία θα πρέπει να αποκλείονται κατά την περαιτέρω διερεύνηση.

2) Συμπτώματα ΠΩΑ

Η υπογονιμότητα και οι διαταραχές του κύκλου είναι συχνά οι πρώτες κλινικές διαταραχές που σχετίζονται με την ΠΩΑ. Τα συμπτώματα της οιστρογονικής ανεπάρκειας μπορεί να είναι παρόντα ή όχι και ενδέχεται να ποικίλλουν σημαντικά σε συχνότητα, είδος και βαρύτητα. Επίσης, μπορεί να είναι διαλείποντα λόγω της υπολειπόμενης απελευθέρωσης ωοθηκικών ορμονών. Τα κλασικά συμπτώματα της εμμηνόπαυσης είναι κυρίως αγγειοκινητικά, όπως εξάψεις και νυκτερινές εφιδρώσεις, αιδοιοκολπική ατροφία, κολπική ξηρότητα και δυσπαρευνία, καθώς και άλλα συμπτώματα όπως αυπνία, διαταραχές διάθεσης, νοητικά προβλήματα (όπως αδυναμία συγκέντρωσης, μνήμης), κόπωση, απώλεια σεξουαλικής διάθεσης και πρόσληψη βάρους.[22] Τα συμπτώματα μπορεί να είναι μεγαλύτερης βαρύτητας σε σχέση με τη φυσική εμμηνόπαυση, κυρίως στην περίπτωση της ιατρογενούς ΠΩΑ, λόγω της ταχείας απώλειας ωοθηκικών ορμονών, γεγονός που μπορεί να επιφέρει δυσμενείς ψυχοκοινωνικές και ψυχοσεξουαλικές επιπτώσεις.[1,22]



Σχήμα 1: Παθοφυσιολογικές συνέπειες ΠΩΑ

3) Οικογενειακό ιστορικό

Εξίσου σημαντική είναι η προσεκτική λήψη οικογενειακού ιστορικού. Η επίπτωση της αυτόματης ΠΩΑ στους συγγενείς πρώτου βαθμού υπολογίζεται σε ποσοστό περίπου 10-15%.[22] Ένα οικογενειακό ιστορικό ΠΩΑ ή πρώιμης εμμηνόπαυσης (<45 έτη) συχνά συνδέεται με γενετικές παθήσεις, όπως το σύνδρομο εύθραυστου Χ, το οποίο και πρέπει να διερευνάται.

Μία πρόσφατη ανασκόπηση καταλήγει ότι τα παρακάτω αποτελούν προβλεπτικούς παράγοντες ΠΩΑ:[23]

- Γενετικές ανωμαλίες
- Οικογενειακό ιστορικό ΠΩΑ ή πρώιμης εμμηνόπαυσης
- Απόγονος πολύδυμης κύησης
- Πρώιμη εμμηναρχή
- Ατοκία
- Κάπνισμα (δοσοεξαρτώμενη σχέση)
- Χαμηλό σωματικό βάρος

4) Βιοδείκτες

4.1) Ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη (FSH)

Γενικά υπάρχει μία απόκλιση στις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες των διαφόρων εταιρειών σε ότι αφορά το ακριβές βέλτιστο όριο των επιπέδων της FSH πέραν του οποίου επιβεβαιώνεται η διάγνωση της ΠΩΑ. Εντούτοις, όλες οι οδηγίες συγκλίνουν στο ότι η διάγνωση της ΠΩΑ θα πρέπει να τίθεται με τουλάχιστον 2 μετρήσεις της FSH με διαφορά 4-6 εβδομάδων μεταξύ τους.[5,24,25,26] Η διάγνωση δε θα πρέπει να στηρίζεται στα αποτελέσματα μιας και μόνο μέτρησης, λόγω των διακυμάνσεων των επιπέδων της FSH, ιδίως αν υπάρχει διαλείπουσα εμμηνορρυσία.

Το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο διαγνωστικό όριο για την FSH είναι FSH >40 IU/l,[24,25] αν και το NICE (UK National Institute for Health and Care Excellence) προτείνει το όριο των >30 IU/l,[26] ενώ η ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) προτείνει αντίστοιχα το όριο >25 IU/l.[5] Το χαμηλότερο αυτό όριο προτείνεται από την ESHRE με τη λογική ότι κάποιες γυναίκες με ΠΩΑ εκφράζουν χαμηλότερα επίπεδα FSH από τις τυπικές οριακές τιμές, ιδίως γυναίκες με αυτοαντισώματα. Συγκεκριμένα, οι γυναίκες με στεροειδογενετικά αυτοαντισώματα έχει βρεθεί να έχουν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα FSH (n=26, εύρος 26-64 miu/ml , μ.ο.=37 miu/ml), σε σχέση με την ιδιοπαθή ΠΩΑ (n=66, εύρος 26-64 miu/ml, μ.ο.=99 miu/ml) (P=0,0001).[27] Καθώς, λοιπόν, οι ασθενείς με αυτοάνοση ΠΩΑ θα πρέπει να συμπεριλαμβάνονται στη διάγνωση, οι οδηγίες της ESHRE συστήνουν ένα χαμηλότερο όριο για τη FSH, το οποίο είναι πάνω από το φυσιολογικό εύρος της FSH. Σε γυναίκες με αμηνόρροια λόγω υποθαλαμικής δυσλειτουργίασή υποφυσιακή ανεπάρκειας, τα επίπεδα τόσο της FSH, όσο και των οιστρογόνων είναι χαμηλά, ενώ στο Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών τα επίπεδα της FSH βρίσκονται εντός φυσιολογικών ορίων. Αν είναι ακόμη παρούσα περιστασιακή εμμηνορρυσία, τότε τα επίπεδα FSH, θα πρέπει να μετρούνται τη 2η-3η μέρα του εμμηνορρυσιακού κύκλου, όπου τα οιστρογόνα είναι χαμηλά, ούτως ώστε τα επίπεδα της FSH να μην καταστέλλονται από την αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση.

4.2) Αντιμυλλέριος ορμόνη (AMH)

Η αντιμυλλέριος ορμόνη παράγεται από τα αναπτυσσόμενα ωοθυλάκια . Υπάρχουν αρκετές διαφορετικές δοκιμασίες μέτρησης, για αυτό και η ερμηνεία των αποτελεσμάτων μπορεί να είναι δύσκολη, αλλά πλέον οι υπερευαίσθητες δοκιμασίες ανίχνευσης θεωρούνται το πιο αξιόπιστο εργαλείο μέτρησης της επηρεασμένης ωοθηκικής επάρκειας. Ωστόσο, αυτές οι δοκιμασίες δεν είναι ευρέως διαθέσιμες στην πρωτοβάθμια φροντίδα, ενώ μπορεί να είναι εξίσου δύσκολη η πρόσβαση σε αυτές ακόμη και σε δευτεροβάθμιο επίπεδο. Για αυτό το λόγο, η

μέτρηση της ΑΜΗ δε συστήνεται ως εξέταση ρουτίνας κατά τη διάρκεια της διερεύνησης της ΠΩΑ. Παρόλα αυτά, η ΑΜΗ μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε περιπτώσεις διαγνωστικής αμφιβολίας.[26] Οι γυναίκες που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία μπορούν, επίσης, να παρακολουθούνται με μετρήσεις της ΑΜΗ, εφόσον αναμένεται κάποιος βαθμός ωοθηκικής ανάκαμψης.[28]

5) Απεικόνιση πυέλου

Το υπερηχογράφημα πυέλου αποτελεί εξέταση ρουτίνας κατά τη διαγνωστική διαδικασία γυναικών με υποψία ΠΩΑ. Με αυτόν τον τρόπο, συλλέγονται πληροφορίες για τον όγκο των ωοθηκών καθώς και για τον αριθμό των αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων. Στην ΠΩΑ οι ωοθήκες είναι τυπικά μικρές σε μέγεθος με ελάχιστα ή καθόλου ωοθυλάκια. Αυτά τα ευρήματα συνδυάζονται συνήθως με αντίστοιχες τιμές FSH και ΑΜΗ, αλλά υπάρχουν περιπτώσεις στις οποίες διαφαίνονται αναπτυσσόμενα ωοθυλάκια παρά τα υψηλά επίπεδα FSH και πολύ χαμηλά επίπεδα ΑΜΗ. Η διέγερση με γοναδοτροφίνες σπανίως είναι επιτυχής σε αυτές τις περιπτώσεις.[29]

6) Γενετικός έλεγχος

Αν η διάγνωση της αυτόματης ΠΩΑ είναι πιθανή, τότε θα πρέπει να προτείνεται η μελέτη του καρυότυπου και ο γονιδιακός έλεγχος της προμετάλλαξης του γονιδίου FMR1. Όταν τα διαθέσιμα μέσα είναι περιορισμένα, οι γυναίκες με πολύ πρώιμη ΠΩΑ (<30 ετών), εκείνες με μαθησιακές δυσκολίες καθώς κι εκείνες με οικογενειακό ιστορικό ΠΩΑ θα πρέπει να τίθενται σε προτεραιότητα για γενετικό έλεγχο αν και ιδανικά όλες οι γυναίκες με ΠΩΑ θα πρέπει να υποβάλλονται σε αυτόν. Επιπρόσθετα γενετικά τεστ μπορούν να διεξαχθούν σε εξειδικευμένα κέντρα, ενώ η αλληλούχιση ολόκληρου του γονιδιώματος μπορεί να διευκολύνει την ταυτοποίηση νέων αιτιολογικών γενετικών παραγόντων.

7) Ανοσολογικός έλεγχος

Στα πλαίσια της αυξημένης επίπτωσης αυτοάνοσων διαταραχών που συνυπάρχουν με ΠΩΑ, θα πρέπει να συστήνεται ένας έλεγχος αυτοαντισωμάτων. Η πιο σημαντική κλινική αυτοάνοση συσχέτιση με ΠΩΑ αφορά την επινεφριδιακή ανεπάρκεια, καθώς 2,5-20% των γυναικών με ΠΩΑ έχουν στοιχεία επινεφριδιακής αυτοανοσίας με ιστολογικές ενδείξεις αυτοάνοσης ωοθηκίτιδας, ενώ 10-20% των ασθενών με νόσο Addison έχουν ΠΩΑ. Ο έλεγχος αυτοαντισωμάτων κατά των επινεφριδιακού φλοιού ή της 21-υδροξυλάσης στο περιφερικό αίμα αποτελεί το πιο ευαίσθητο τεστ και θα πρέπει να διενεργείται σε όλες τις γυναίκες με ΠΩΑ. Αν αποβεί θετικός, τότε συστήνεται περαιτέρω διερεύνηση της επινεφριδιακής λειτουργίας. Τα αυτοαντισώματα εναντίον της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης (TPO) καθώς και η θυρεοειδική λειτουργία θα πρέπει να ελέγχονται συστηματικά λόγω της συχνής συνύπαρξης της ΠΩΑ με αυτοάνοσες παθήσεις του θυρεοειδούς. Αντίθετα, ο έλεγχος για ωοθηκικά αυτοαντισώματα δε συστήνεται λόγω της πτωχής συσχέτισης με τα κλινικά συμπτώματα και τους ορμονικούς βιοδείκτες καθώς και λόγω του υψηλού ποσοστού των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων.[15]

Διαγνωστική Διερεύνηση αιτιών ΠΩΑ	
1) Γενετικός έλεγχος	**- Καρυότυπος σύνδρομο εύθραυστού Χ** - Παραπομπή για περαιτέρω έλεγχο σε περίπτωση ατομικού / οικογενειακού ιστορικού με φαινότυπο γνωστού συνδρόμου
2) Ανοσολογικός έλεγχος	**- Αντισώματα επινεφριδιακού φλοιού / 21-υδροξυλάσης** + έλεγχος επινεφριδιακής λειτουργίας αν Abs (+) **- Αντισώματα αντι-TPO + έλεγχος θυρεοειδικής λειτουργίας (ανεξαρτήτως Abs)** -Άλλες αυτοάνοσες διαταραχές: μόνο αν αυπάρχει ένδειξη από το ατομό ή οικογενειακό ιστορικό
3) Απεικονιστικός έλεγχος	**- U/S +/-MRI:** για αξιλόγηση ωοθηκικής παρουσίας / μέγεθους / AFC / παθολογίας - Μπορεί να επιβεβαιώσουν ανεπάρκεια ή απουσία ωοθηκικού φλοιού λόγω συγγενών ή ιατρογενών παραγόντων π.χ. δυσγενεσία/σύνδορμο μη - ευαισθησίας σε ανδρογόνα/χειρουργείο ενδομητρίωσης
4) Μικροβιολογικός έλεγχος	Μόνο αν υπάρχουν ενδείξεις από το κλινικό ιστορικό
5) Τοξικολογικός έλεγχος	Μόνο αν υπάρχουν ενδείξεις από το κλινικό ιστορικό
6) Μεταβολικός έλεγχος	Μόνο αν υπάρχουν ενδείξεις από το κλινικό ιστορικό
6) Διερεύνηση ιατρογενών αιτιών	Μόνο αν υπάρχουν ενδείξεις από το κλινικό ιστορικό

Πίνακας 3: Διαγνωστική διερεύνηση αιτιών ΠΩΑ (τα **τονισμένα** στοιχεία είναι **υποχρεωτικά**)

8) Γενικός έλεγχος

Λόγω των αναγνωρισμένων καρδιομεταβολικών και οστικών επιπτώσεων της ΠΩΑ, η βέλτιστη διαχείριση αυτών των καταστάσεων θα πρέπει να περιλαμβάνει μία βασική μέτρηση ινσουλινικής αντίστασης (πχ HbA1c), ένα λιπιδαιμικό προφίλ και μία μέτρηση οστικής πυκνότητας. Η σημασία αυτών των ελέγχων καθώς και η συχνότητα με την οποία πραγματοποιούνται εξαρτάται από τα διαθέσιμα μέσα καθώς και το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό. Αν και τα δεδομένα κόστους-αποτελεσματικότητας αυτών των ελέγχων είναι ανεπαρκή, ο ετήσιος έλεγχος του καρδιομεταβολικού κινδύνου με βάση την ηλικία και τους ατομικούς παράγοντες κινδύνου αποτελεί μία λογική προσέγγιση. Η συχνότητα της μέτρησης της οστικής πυκνότητας θα πρέπει να καθορίζεται με βάση τους παράγοντες κινδύνου για χαμηλή οστική πυκνότητα και κάταγμα, την αρχική οστική πυκνότητα καθώς και τη μεταβολή της οστικής πυκνότητας με την πάροδο του χρόνου.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΠΩΑ - Παρατηρήσεις
- προσεκτική λήψη ατομικού + οικογενειακού ιστορικού
- κατάλληλη διερεύνηση δευτεροπαθών αιτιών: ΠΩΑ: πχ γενετικές, αυτοάνοσες, λοιμώδεις, ιατρογενείς διαταρα
- η αμηνόρροια μπορεί να είναι μόνιμη ή διαλείπουσα και μπορεί να επέλθει πριν (πρωτοπαθής) ή μετά (δευτεροπαθής) την εμμηναρχή
- απαιτούνται 2 μετρήσεις επιπέδων (>25 IU/L) με διαφορά τουλάχιστον 4 εβδομάδων προκειμένου να επιβεβαιωθεί η διάγνωση
- η διάγνωση της ΠΩΑ δε θα πρέπει να βασίζεται σε μία μόνο μέτρηση της FSH
- τα AFC και AMH μπορούν να παρέχουν επιπλέον πληροφορίες προς επίρρωση της διάγνωσης;

Πίνακας 4: Χρήσιμες παρατηρήσεις κατά τη διαδικασία διερεύνησης της ΠΩΑ

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

Γενικά

Η υποοιστρογοναιμία που οφείλεται στην ΠΩΑ μπορεί να επιφέρει συμπτώματα σχετιζόμενα με την ανεπάρκεια οιστρογόνων, όπως αγγειοκινητικά, αιδοιοκολπική ατροφία καθώς και υπογονιμότητα, τα οποία μπορεί να έχουν δυσμενείς επιπτώσεις σε μία νέα γυναίκα. Μακροπρόθεσμα, η ελάττωση της οστικής πυκνότητας καθώς και ο αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος κατέχουν εξίσου πρωτεύουσα σημασία. Συνεπώς, η ΠΩΑ φαίνεται να έχει πολυσυστηματική επίδραση με έντονες σωματικές και συναισθηματικές επιπτώσεις. Για αυτό και η θεραπευτική διαχείριση μίας τέτοιας κατάστασης θα πρέπει να είναι πολυπαραγοντική με συνεργασία πολλών διαφορετικών ειδικοτήτων. Εξειδικευμένοι επαγγελματίες υγείας για την οστεοπόρωση, την αναπαραγωγή και την ψυχολογία θα πρέπει να είναι διαθέσιμοι στην ίδια μονάδα παροχής φροντίδας. Παράλληλα, θα πρέπει να υπάρχει διασύνδεση με ενδοκρινολόγους, εφηβικούς γυναικολόγους, ογκολόγους, αιματολόγους, καρδιολόγους, φαρμακολόγους, γενετιστές, διατροφολόγους και κοινωνικές υπηρεσίες. Η αρχική διαχείριση των γυναικών με ΠΩΑ θα πρέπει να γίνεται ιδανικά σε κάποιο εξειδικευμένο κέντρο, και η περαιτέρω παρακολούθηση εξαρτάται από τις υπάρχουσες παρεχόμενες υπηρεσίες της κοινότητας. Αν αυτό δεν είναι εφικτό, τότε η μακροπρόθεσμη παρακολούθηση μπορεί να συνεχίζεται στο εξειδικευμένο κέντρο τουλάχιστον μέχρι τη μέση ηλικία της φυσιολογικής εμμηνόπαυσης.[30,31]

Οι γυναίκες με ΠΩΑ θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως οι ασθενείς με οποιαδήποτε ενδοκρινική ανεπάρκεια κι έτσι η φυσιολογική υποκατάσταση ωοθηκικών στεροειδών ορμονών (οιστρογόνα και προγεστερόνη) ενδείκνυται τουλάχιστον μέχρι την ηλικία της φυσιολογικής εμμηνόπαυσης. Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (ΘΟΥ), ωστόσο, θα πρέπει να εξατομικεύεται με βάση την ηλικία, τα χαρακτηριστικά, τις ανάγκες και τις προτιμήσεις των ασθενών.[15,30-33] Οι νεότερες γυναίκες ενδεχομένως απαιτούν υψηλότερη δόση οιστρογόνων σε σχέση με τις μεγαλύτερες ηλικιακά. Επιπλέον, για τη βελτιστοποίηση της σεξουαλικής λειτουργίας, ίσως είναι απαραίτητο να χορηγηθούν τοπικά κολπικά οιστρογόνα. Καθώς, επίσης, η ωοθήκη παράγει ανδρογόνα σε σημαντικές ποσό-

τητες κατά την αναπαραγωγική ζωή, ίσως θα πρέπει να συνεκτιμηθεί και η υποκατάσταση των ανδρογόνων σε γυναίκες με ΠΩΑ.

Η διαχείριση των νέων γυναικών που προσέρχονται με πρωτοπαθή αμηνόρροια απαιτεί στενή συνεργασία με παιδιατρικούς ενδοκρινολόγους. Σε αυτήν την περίπτωση, ίσως απαιτείται κατάλληλη πρόκληση ήβης με στόχο τη βέλτιστη δυνατή ανάπτυξη των μαστών και της μήτρας.[30] Μία αποτελεσματική στρατηγική αποτελεί η αρχική χορήγηση χαμηλής δόσης οιστρογόνων, με μετέπειτα προσθήκη προγεσταγόνων. Η κοινή πρακτική της χορήγησης συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών δισκίων δεν αποτελεί την κατάλληλη επιλογή για την πρόκληση ήβης και συνεπώς θα πρέπει να αποφεύγεται.[15,30,34]

Στα πλαίσια της γενικότερης υγείας, είναι ιδιαίτερα σημαντικό οι γυναίκες που διαγιγνώσκονται με ΠΩΑ να παροτρύνονται προς μία ισορροπημένη διατροφή , επαρκή σωματική άσκηση, διατήρηση φυσιολογικού σωματικού βάρους, αποφεύγοντας παράλληλα το κάπνισμα και την υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ. Αν και η συστηματική χορήγηση συμπληρωμάτων ασβεστίου δεν απαιτείται, εκτός αν υπάρχει ανεπάρκεια, η χορήγηση 800-1000 μονάδες/ημέρα βιταμίνης D3 μπορεί να συσταθεί παράλληλα με την κατανάλωση τροφών πλούσιων σε ασβέστιο και βιταμίνη D. Αυτές οι προσεγγίσεις σε συνδυασμό με κατάλληλη θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (ΘΟΥ) δύνανται να ελαττώσουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων και οστεοπόρωσης, αν και δεν υπάρχουν ακόμη συγκεκριμένα δεδομένα κλινικών μελετών.

Ορμονική Υποκατάσταση

Η σημασία της ΘΟΥ στην ΠΩΑ είναι πολυπαραγοντική. Αρχικά, η ΘΟΥ διευκολύνει την ανάπτυξη των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου σε προεφηβικά κορίτσια με πρωτοπαθή αμηνόρροια. Επιπλέον, δύναται να ελαττώνει αποτελεσματικά τα αγγειοκινητικά συμπτώματα, όπως οι εξάψεις, οι εφιδρώσεις και τα ουρογεννητικά προβλήματα λόγω ουρογεννητικής ατροφίας (πχ, κολπική ξηρότητα, δυσπαρευνία, έπειξη προς ούρηση, υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις). Επιπρόσθετα, μπορεί να έχει ευεργετικά αποτελέσματα και σε άλλα συμπτώματα που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής (όπως διαταραχές διάθεσης/συγκέντρωσης, κόπωση-αδυναμία, μυοσκελετικά άλγη). Ακόμη, η ΘΟΥ μπορεί να διαμορφώσει ένα ευνοϊκό ορμονικό περιβάλλον, κατάλληλο για την ανάπτυξη του εμβρύου αυξάνοντας έτσι τις πιθανότητες φυσικής εγκυμοσύνης. Τέλος, η ΘΟΥ δύναται να ελαχιστοποιήσει τις μακροπρόθεσμες επιπλοκές της ΠΩΑ, όπως τα καρδιαγγειακά προβλήματα και η οστεοπόρωση.[35]

Αρχές ΘΟΥ

Αν υποθέσουμε ότι αποκαθιστώντας το φυσιολογικό ορμονικό περιβάλλον όσο καλύτερα γίνεται επιτυγχάνονται τα καλύτερα αποτελέσματα για την ΠΩΑ, τότε οι αρχές της ΘΟΥ θα έπρεπε να είναι οι εξής:

1) Οι ορμόνες υποκατάστασης θα πρέπει να είναι πανομοιότυπες με αυτές που εκλείπουν
2) Οι εναλλακτικές οδοί χορήγησης οιστρογόνων (εκτός από του στόματος) έχουν πλεονεκτήματα σε ότι αφορά την παράκαμψη της πρώτης διόδου μεταβολισμού από το ήπαρ, ελαχιστοποιώντας έτσι την προθρομβωτική επίδραση των από του στόματος οιστρογόνων.
3) Οι δόσεις των οιστρογόνων που χορηγούνται θα πρέπει γενικά να είναι υψηλότερες από εκείνες που δίνονται σε γυναίκες με φυσιολογική εμμηνόπαυση

Βέβαια, στην καθημερινή κλινική πρακτική, η ΘΟΥ για γυναίκες με ΠΩΑ ποικίλει σημαντικά μεταξύ των διαφόρων χωρών και συστημάτων υγείας για τους ακόλουθους λόγους:

- Τα δεδομένα των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών σχετικά με τα οφέλη συγκεκριμένων θεραπευτικών παραγόντων στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των γυναικών με ΠΩΑ είναι ελάχιστα.
- Υπάρχουν ακόμα αντικρουόμενες απόψεις σχετικά με την επαρκή δόση προγεσταγόνων με στόχο την προστασία του ενδομητρίου σε σχέση με την υψηλή δόση οιστρογόνων που χρησιμοποιούνται στην ΠΩΑ.
- Η διαθεσιμότητα και το κόστος των διαφόρων ορμονικών σκευασμάτων μπορεί να διαφέρει από χώρα σε χώρα (ακόμα και εντός της ίδιας χώρας)
- Οι προτιμήσεις των ασθενών σχετικά με τα πιο «φιλικά» ηλικιακά σκευάσματα, όπως τα συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά δισκία σε αντίθεση με τη «μετεμμηνοπαυσιακή» ΘΟΥ αποτελεί μία πρόκληση στην καθημερινή κλινική πραγματικότητα

Για αυτούς τους λόγους, απαιτείται μία πραγματιστική προσέγγιση της ΘΟΥ σε γυναίκες με ΠΩΑ, η οποία δύναται να προσφέρει πολλαπλά οφέλη εντός ενός επαρκούς πλαισίου ασφαλείας. Αν και έχουν προταθεί μεμονωμένα κάποιες ασθενοκεντρικές προσεγγίσεις,[36] εντούτοις μόνο μία μεγάλης κλίμακας παγκόσμια καταγραφή αναλυτικών δεδομένων για κάθε ορμονική θεραπεία μπορεί να παρέχει καταληκτικά στοιχεία για μία βέλτιστη στρατηγική προσέγγισης.

Οιστρογόνα

Γενικά, σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας με ΠΩΑ, η ΘΟΥ με προκαθορισμένες ή χαμηλότερες δόσεις από του στόματος ή διαδερμικά οιστρογόνων και προγεσταγόνων, θα πρέπει να αποτελεί την αρχική επιλογή. Η δόση θα πρέπει να τιτλοποιείται με βάση όχι μόνο τα συμπτώματα αλλά και τα αναμενόμενα φυσιολογικά επίπεδα οιστρογόνων σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Ειδικότερα, 2-4 mg 17-β-οιστραδιόλης ή 0,625-1,25 mg συζευγμένων οιστρογόνων (CEE, conjugated equine estrogens) αποτελούν τις από του στόματος επιλογές, με το πρώτο να προτιμάται στο Ηνωμένο Βασίλειο και την Ευρώπη, λόγω μεγαλύτερης συγγένειας προς τις φυσιολογικές ανθρώπινες ορμόνες. Η διαδερμική 17-β-οιστραδιόλη 50-100 μg αποτελεί μία εναλλακτική επιλογή, διαθέσιμη σε αυτοκόλλητα ή γέλη.[15,30-33] Αυτές οι δόσεις επιτυγχάνουν σχετικά φυσιολογικά επίπεδα οιστρογόνων στο αίμα (120pg/ml). Η λογική των μεγαλύτερων δόσεων ΘΟΥ είναι ότι παράλληλα με την ανακούφιση των συμπτωμάτων επιτυγχάνονται μεγαλύτερα δοσοεξαρτώμενα οφέλη αναφορικά με τον κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων και οστεοπόρωσης. Αν και σε νέες γυναίκες χορηγούνται μεγαλύτερες δόσεις οιστρογόνων σε σχέση με τις γυναίκες που βρίσκονται σε φυσιολογική εμμηνόπαυση, ορισμένες από αυτές δεν τις ανέχονται καλά λόγω προβλημάτων μαστοδυνίας ή ημικρανίας. Συνεπώς, η δόση θα πρέπει να προσαρμόζεται στις δικές τους ανάγκες υπολογίζοντας παράλληλα τα οφέλη, τους κινδύνους και τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Στην πράξη, αρχικά ίσως χορηγούνται χαμηλότερες δόσεις προκειμένου να δοκιμαστεί η ανοχή και στη συνέχεια τιτλοποιούνται αναλόγως. Η συστηματική παρακολούθηση των επιπέδων οιστραδιόλης στο αίμα δεν είναι απαραίτητη, αλλά μπορεί να είναι χρήσιμη στην εκτίμηση της ανεπαρκούς ανακούφισης των συμπτωμάτων ή σε περίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών.

Τα συζευγμένα οιστρογόνα (CEE, conjugated equine estrogens) χρησιμοποιούνται πλέον λιγότερο συχνά λόγω του μεγαλύτερου κινδύνου υπέρτασης και θρομβώσεων σε σχέση με τη 17-β-οιστραδιόλη, η οποία είναι πιο φυσική ως ανθρώπινη ορμόνη.[42,43] Η 17-β-οιστραδιόλη είναι , επίσης, διαθέσιμη για διαδερμική χορήγηση, η οποία επιτρέπει μία καλύτερη πρόβλεψη των οιστρογονικών επιπέδων λόγω της σταθερότερης φαρμακοκινη-

τικής. Επίσης, επιτυγχάνει φυσιολογικά επίπεδα ορμονών στο αίμα με μικρότερη δοσολογία, ενώ παράλληλα παρακάμπτει την πρώτη δίοδο μεταβολισμού από το ήπαρ, γεγονός που σχετίζεται με μικρότερο κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων.

Τα τοπικά κολπικά οιστρογόνα μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως συμπλήρωμα της συστηματικής θεραπείας, ιδίως σε περιπτώσεις αιδοικολπικής ατροφίας, μία κατάσταση που περιγράφεται ως «ουρογεννητικό σύνδρομο της εμμηνόπαυσης». Η αιδοιοκολπική ατροφία παρουσιάζεται με διάφορα συμπτώματα, όπως κολπική ξηρότητα, ερεθισμό, κνησμό ή δυσπαρευνία. Οι κρέμες, οι ταμπλέτες και οι δακτύλιοι που περιέχουν οιστρογόνα φαίνεται να είναι εξίσου αποτελεσματικά για αυτό το σκοπό.[38,39] Μη ορμονικές θεραπείες περιλαμβάνουν βιοπροσροφητικά ενυδατικά σκευάσματα τα οποία είναι υδρόφιλα και ενυδατώνουν τον κολπικό βλεννογόνο παρέχοντας μία λογική εναλλακτική στα τοπικά οιστρογόνα (πχ σε γυναίκες με οιστρογονοεξαρτώμενο καρκίνο του μαστού). Άλλες μη-ορμονικές θεραπείες ουρογεννητικής ατροφίας περιλαμβάνουν την οσπεμιφαίνη καθώς και το κολπικό laser, τα οποία αν και δεν έχουν αξιολογηθεί πλήρως, ενδέχεται να αποτελούν εναλλακτικές λύσεις.[40]

ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ	
1) Από του στόματος	1φορά/ημέρα
- 17-β-οιστραδιόλη - Εστεροποιημένη οιστραδιόλη - Συζευγμένα ίππεια οιστρογόνα	
2) Διαδερμικά αυτοκόλλητα	2 φορές /εβδομάδα
- 17-β οιστραδιόλη	
3) Γέλη	1 φορά/ημέρα
-17-οιστραδιόλη	
4) Κολπικά οιστρογονα	
- Δακτύλιοι	1 φορά κάθε 3 μήνες
- Ταμπλέτες/κρέμες	Καθημερινά για 15-20 ημέρες και στη συνέεις 1-2 φορές / εβδομάδα

Πίνακας 5: Είδη οιστρογόνων στη ΘΟΥ (Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης)

Προγεσταγόνα

Η μονοθεραπεία με οιστρογόνα συστήνεται σε γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε υστερεκτομή. Σε γυναίκες με άθικτη μήτρα, θα πρέπει να προστίθεται κάποιο προγεσταγόνο ο;τως ώστε να παρεμποδίζεται η υπερπλασία του ενδομητρίου από τη δράση των οιστρογόνων. Η φυσική προγεστερόνη 200 mg , η διδυρογεστερόνη 10-20-mg, η από του στόματος νορεθιστερόνη 1-5 mg ή διαδερμική νορεθιστερόνη 0,25 mg αποτελούν τις παρεχόμενες επιλογές.[15,30-33] Τα από του στόματος προγεσταγόνα χορηγούνται μία ή δύο φορές ημερησίως για 10-14 ημέρες το μήνα, οδηγώντας σε τακτική εμμηνορρυσία. Η διαδερμική νορεθιστερόνη χορηγείται 2 φορές την εβδομάδα για

14 ημέρες το μήνα, οδηγώντας επίσης σε τακτική εμμηνορρυσία.[30,31] Ορισμένες γυναίκες προτιμούν να λαμβάνουν καθημερινά προγεσταγόνα ως μέρος συνεχούς συνδυασμένης αγωγής με απουσία εμμηνορρυσίας, οπότε σε αυτήν την περίπτωση χορηγούνται μικρότερες δόσεις. Αν και η συνεχής χορήγηση προγεσταγόνων παρέχει μεγαλύτερη προστασία στο ενδομήτριο, εντούτοις η κυκλική χορήγηση έχει συσχετιστεί με μικρότερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού και είναι αυτή που προτιμάται κυρίως. Η κυκλική χορήγηση προτιμάται, επίσης, σε γυναίκες που επιθυμούν να μεγιστοποιήσουν τις πιθανότητες αυτόματης εγκυμοσύνης (αν και ελάχιστα πιθανό) καθώς και σε εκείνες που σχεδιάζουν να πραγματοποιήσουν εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF).

Αν χρησιμοποιείται μικρότερη δόση ή διάρκεια προγεσταγόνων λόγω μη ανοχής, ή αν υπάρχουν απρόβλεπτα επεισόδια αιμορραγίας τότε προτείνεται η υπερηχογραφική παρακολούθηση του πάχους του ενδομητρίου συνοδευόμενη από υστεροσκόπηση με/χωρίς βιοψία εφόσον το ενδομήτριο είναι πεπαχυσμένο μετά την αιμορραγία εξ αποσύρσεως στην κυκλική χορήγηση προγεστερόνης ή οποιαδήποτε στιγμή στην περίπτωση της συνεχούς χορήγησης. Αν απαιτείται αντισύλληψη ή υπάρχουν προβλήματα κολπικής αιμόρροιας, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένα ενδομήτριο σπείραμα λεβονοργεστρέλης (σε συνδυασμό με διαδερμικά ή από του στόματος οιστρογόνα) το οποίο απελευθερώνει 20 μg την ημέρα για 5 χρόνια, παρέχοντας ενδομήτρια προστασία ακόμη και σε υψηλότερες δόσεις οιστρογόνων. Τα χαμηλότερης δόσης ενδομήτρια σπειράματα λεβονοργεστρέλης δεν έχουν αξιολογηθεί ακόμη για την προστασία του ενδομητρίου, αν και χορηγούμενα εμπειρικά σε συνδυασμό με υπερηχογραφική παρακολούθηση δύνανται να προσφέρουν μία εναλλακτική λύση σε γυναίκες μη ανεκτικές στα προγεσταγόνα.

ΠΡΟΓΕΣΤΑΓΟΝΑ	
ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ	ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ
- Από του στόματος - Διαδερμικά - Κολπικά	Συνεχώς (μόνο για μετεμμηνοπαυσιακές) ή Κυκλικά (10 - 14 ημέρες/μήνα)
- Ενδομήτρια συσκευή	Λεβονοργεστρέλη (συνεχής απελευθέρωση για 3-5 χρόνια

Πίνακας 6: Είδη προγεσταγόνων στη ΘΟΥ

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΟΡΜΟΝΙΚΗΣ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ (ΘΟΥ)	
ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ	**ΠΡΟΓΕΣΤΑΓΟΝΑ**
- 17 -β-οιστραδιόλη 50-100μg (διαδερμικά)	- Φυσική προγεστερόνη - 200mg (ρο) κυκλικά ή - 100mg (ρο) συνεχώς
- 17 -β-οιστραδιόλη 2-4mg (διαδερμικά)	- Διυδρογεστερόνη 10-20mg (ρο)
- CEE 0,625 - 1,2mg (ρο)	- Noreuister;onh 0,25mg (διαδερμικά)
- Τοπικά κολπικά (σε περίπτωση ουρογεννητικής ατροφίας)	- Νορεθστερόνη 1-5 mg (ρο)

Πίνακας 7: Συνδυασμένη ΘΟΥ

	Κυκλική συνδυασμένη ΘΟΥ		Συνεχής συνδυασμένη ΘΟΥ	
ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ				
διαδερμικά (μg)	25-50	75-100	25-50	75-100
γέλη (mg)	0.5-1.0	1.5-2.0	0.5-1.0	1.5-2.
απο το στόμα (mg)	1-2	3-4	1-2	3-4
ΠΡΟΓΕΣΤΑΓΟΝΑ (ρο)				
φυσική προγεστερόνη	100-200	>200	100	>200
διυδρογεστερόνη (mg)	10	20	5.0	10
μεδροξυπρογεστερονη (mg)	5	10	2.5	5.0
νορεθιστερόνη (mg)	2.5-5.0	2.5-10	1.25-2.5	5.0
Ε2 / ΠΡΟΓΕΣΤΑΓΟΝΑ				
Ε2/ φυσική προγεστερόνη ρο (mg)	1-2/100-20	>2.0/>200	1-2/100-200	3-4/300-400
Ε2/διυδρογεσερόνη ρο (mg)	1-2/10	3-4/20	0,5-1,0/2.5-5.0	3.4-4.0/7.5-10
Ε2/νορεθιστερονη ρο (mg)	1-2/1.0	3-4/2-4	0.5-2.0/0.1-1.0	3.0-4.0/1.5-2.0
συσκευή λεβονοργεστρέλης	-	-	20μg / μέρα	-

Πίνακας 8: Δοσολογία και τρόπος χορήγησης ΘΟΥ

Συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά δισκία

Τα συνδυασμένα αντισυλληπτικά δισκία έχουν χρησιμοποιηθεί εκτενώς για την πρόκληση ήβης και ως ΘΟΥ σε γυναίκες με ΠΩΑ. Είναι γενικά φθηνά, εύκολα προσβάσιμα και οικεία στη χρήση τόσο στις γυναίκες όσο και στους

επαγγελματίες υγείας. Αν και δεν υπάρχουν επαρκή τυχαιοποιημένα δεδομένα, υπάρχει μία γενική τάση που υποστηρίζει ότι τα συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά δισκία δε θα πρέπει να αποτελούν πρώτη επιλογή για διάφορους λόγους. Αρχικά, δεν αντιπροσωπεύουν ένα φυσιολογικό σχήμα υποκατάστασης σε ότι αφορά τον τύπο και τη δόση των στεροειδών ορμονών, όπως για παράδειγμα είναι τα συζευγμένα οιστρογόνα. Παρά την ισχύ τους, υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν πως η αιθυνιλοιστραδιόλη δεν οδηγεί στη βέλτιστη δυνατή ανάπτυξη των δευτερευόντων χαρακτηριστικών του φύλου κι επομένως δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται για πρόκληση ήβης σε κορίτσια με ΠΩΑ.[15] Υπάρχουν, επιπρόσθετα, αναδυόμενα στοιχεία που αναδεικνύουν ότι παρέχουν μικρότερο μεταβολικό και οστικό όφελος σε γυναίκες που χρειάζονται ΘΟΥ για προληπτικούς λόγους και όχι μόνο για ανακούφιση συμπτωμάτων.[42] Μάλιστα, η εβδομάδα ελεύθερη φαρμάκου ισοδυναμεί με 3 μήνες οιστρογονικής ανεπάρκειας ανά έτος, γεγονός που δύναται να οδηγήσει σε οστική απώλεια και άλλες μακροπρόθεσμες επιπλοκές. Βέβαια, τα συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά φάρμακα μπορούν να λαμβάνονται συνεχώς προκειμένου να αποφευχθούν αυτές οι συνέπειες. Επιπρόσθετα, ο κίνδυνος θρόμβωσης είναι υψηλότερος σε σχέση με την κλασική ΘΟΥ. Εντούτοις, σε περίπτωση που αυτά χρησιμοποιούνται σε γυναίκες με ΠΩΑ, τότε αν περιέχουν χαμηλότερη δόση αιθυνιλοιστραδιόλης ή 17-β-οιστραδιόλη και δεύτερης γενιάς προγεσταγόνα, τότε παρουσιάζουν μικρότερο θρομβοεμβολικό κίνδυνο.[44] Διαφαίνεται, λοιπόν, ότι απαιτείται μεγαλύτερη διερεύνηση και επιστημονική τεκμηρίωση προκειμένου να εξαχθούν ισχυρά συμπεράσματα σχετικά με τη χρήση τους ως εναλλακτική επιλογή θεραπείας σε γυναίκες με ΠΩΑ.

Ανδρογόνα

Η παραγωγή ανδρογόνων μειώνεται σταδιακά με την ηλικία αλλά δεν επηρεάζεται από την εμμηνόπαυση. Γενικά δεν υπάρχει επιβεβαιωμένο σύνδρομο ανδρογονικής ανεπάρκειας στις γυναίκες. Για αυτό και η υποκατάσταση ανδρογόνων σε γυναίκες με ΠΩΑ, αν και δεν προτείνεται συστηματικά, όταν χρησιμοποιείται, θα πρέπει να ακολουθεί τις συστάσεις χρήσης και παρακολούθησης όπως ακριβώς και στις μεγαλύτερες ηλικιακά μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.[45] Η ανδρογονική θεραπεία ενδείκνυται μόνο σε γυναίκες με επίμονη σεξουαλική δυσλειτουργία παρά τη βέλτιστη ΘΟΥ.[46] Η θεραπεία θα πρέπει να περιλαμβάνει μόνο σχήματα τεστοστερόνης τα οποία μπορούν να επιτύχουν συγκεντρώσεις τεστοστερόνης στο αίμα που προσεγγίζουν τις αντίστοιχες των προεμμηνοπαυσιακών φυσιολογικών γυναικών. Οι κλινικοί γιατροί, βέβαια, θα πρέπει να έχουν υπόψη ότι τα περισσότερα παρασκευάσματα τεστοστερόνης που κυκλοφορούν στην Ευρώπη δεν έχουν επίσημη έγκριση για χρήση σε γυναίκες σε αντίθεση με τους άνδρες. Έτσι, αυτά μπορούν να χρησιμοποιηθούν εμπειρικά αλλά με προσεκτική προσαρμογή των δόσεων και τακτικό έλεγχο των συγκεντρώσεων της τεστοστερόνης στην αιματική κυκλοφορία.[45,46] Αν, βέβαια, τα συμπτώματα δε βελτιώνονται μετά την πάροδο 3 μηνών από την έναρξη χορήγησης τεστοστερόνης, τότε η θεραπεία με ανδρογόνα θα πρέπει να διακόπτεται.

Αντισύλληψη

Μία διάγνωση ΠΩΑ δεν αποκλείει την πιθανότητα διαλείπουσας ωοθηκικής λειτουργίας και ωορρηξίας, με αποτέλεσμα να υπάρχει 3% πιθανότητα φυσικής σύλληψης. Η χρήση ΘΟΥ ενδέχεται στην πραγματικότητα να αυξάνει ελαφρώς την πιθανότητα εγκυμοσύνης διαμέσου της καταστολής των υψηλών επιπέδων FSH και LH (οι οποίες σε άλλη περίπτωση απευαισθητοποιούν τους ωοθηκικούς υποδοχείς και οδηγούν σε πρώρη ωχρινοποίηση ωοθυλακίων), διευκολύνοντας, έτσι, την ωοθυλακιορρηξία των υπολειπόμενων ωαρίων.[47] Είναι, επομένως, σημαντικό να χρησιμοποιείται επαρκής αντισύλληψη σε περιπτώσεις μη επιθυμίας εγκυμοσύνης. Όπως αναφέρθηκε

προηγουμένως, αυτό μπορεί να επιτευχθεί με από του στόματος συνδυασμένα αντισυλληπτικά δισκία ή συνδυασμό οιστρογόνων με ενδομήτριο σπείραμα λεβονοργεστρέλης. Τελικά, η αντισυλληπτική θεραπεία μπορεί να αλλάξει προς ΘΟΥ όταν ο κίνδυνος ανεπιθύμητης εγκυμοσύνης είναι ελάχιστος, τυπικά μετά από 2 χρόνια από τη διάγνωση.

Διάρκεια χορήγησης ΘΟΥ-Παρακολούθηση

Η ΘΟΥ θα πρέπει να συνεχίζεται μέχρι τη μέση ηλικία της φυσιολογικής εμμηνόπαυσης, η οποία υπολογίζεται περίπου στα 51 έτη.[15] Η διεξοδική αρχική και μετέπειτα συστηματική κλινική παρακολούθηση είναι απαραίτητη προκειμένου να αξιολογούνται τα συμπτώματα, τα οφέλη και οι κίνδυνοι της ΘΟΥ αναφορικά με τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, οστικά και άλλα θέματα που απασχολούν τη γυναίκα ξεχωριστά. Παράλληλα, θα πρέπει να διενεργούνται διάφοροι εργαστηριακοί έλεγχοι για την εκτίμηση του ατομικού καρδιαγγειακού και καταγματικού κινδύνου. Μαστογραφία και κυτταρολογία τραχήλου της μήτρας θα πρέπει να διενεργούνται εξίσου συστηματικά σύμφωνα με τις ισχύουσες οδηγίες ελέγχου διαλογής για το γενικό πληθυσμό. Ο στόχος είναι να επιτευχθεί αποτελεσματική ορμονική υποκατάσταση με τις λιγότερες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες, καθώς απαιτείται η συνέχιση θεραπείας για αρκετά χρόνια.

Παρακολούθηση γυναικών υπό ΘΟΥ	
ΑΡΧΙΚΗ ΜΕΤΡΗΣΗ	**ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣ**
Βάρος και ύψος	Βάρος και ύψος
BMI	BMI
Νεφρική λειτουργία	Αρτηριακή πίεση
Ηπατική λειτουργία	θυροειδική λειτουργία (ανάλογα με την αρχική μέτρηση)
Θυροειδική λειτουργία	Καριδαγγειακός κίνδυνος
Γλυκόζη νηστείας, HbA1c	Κίνδυνος κατάγματος
Επίπεδα λιπιδίων	Μαστογραφία
Ασβέστιο + βιταμίνη D3	Έλεγχος διαλογής τραχήλου της μήτρας
Αρτιριακή πίεση	
Καρδιαγγειακός κίνδυνος	
Οστική πυκνότητα (αν είναι φυσιολογική επανάληψη σε 2-3 χρόνια	
Κίνδυνος κατάγματος	
Μαστογραφία (σύμφωνα με τις γενικές κατευθυντήριες οδηγίες	
Έλεγχος διαλογής τραχήλου μήτρας (σύμφωνα με τις γενικές κατευθυντήριες οδηγίες)	

Πίνακας 9: Παρακολούθηση γυναικών υπό ΘΟΥ

Ασφάλεια της ΘΟΥ

Η ΘΟΥ προσφέρει πολλαπλά οφέλη σε γυναίκες με ΠΩΑ. Έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την κατανομή του σωματικού λίπους, αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη, ελαττώνει ποικιλοτρόπως τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και βελτιώνει την αγγειακή λειτουργία καθεαυτή.[48] Επιπροσθέτως, η ΘΟΥ βελτιώνει την οστική πυκνότητα και μειώνει τον κίνδυνο κατάγματος μακροπρόθεσμα. Βέβαια, υπάρχουν ορισμένες ανησυχίες σχετικά με τον αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού και θρομβώσεων συσχετιζόμενων με ΘΟΥ. Ο κίνδυνος αυτός σχετίζεται περισσότερο με τα συνδυασμένα σκευάσματα οιστρογόνων και προγεστερόνης παρά με τα σκευάσματα που περιέχουν μόνο οιστρογόνα. Τα κολπικά οιστρογόνα δεν έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού, για τουλάχιστον 14 έτη παρατήρησης. Ωστόσο, η αλήθεια είναι ότι αυτές οι ανησυχίες προκύπτουν κυρίως από μελέτες που είχαν συμπεριλάβει μεγαλύτερες ηλικιακά μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Οι γυναίκες με μειωμένη ή καθόλου παραγωγή οιστρογόνων έχουν μειωμένο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού σε σύγκριση με τις φυσιολογικές γυναίκες παρόμοιας ηλικίας. Αυτή η υπόθεση υποστηρίζεται από μελέτες παρατήρησης που αφορούν τη συσχέτιση μεταξύ ηλικίας εμμηνόπαυσης και κινδύνου για καρκίνο του μαστού. Αν και η χορήγηση ΘΟΥ ενδεχομένως αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού σε σχέση με τις γυναίκες με αθεράπευτη ΠΩΑ, δε φαίνεται, εντούτοις, να αυξάνει συνολικά τον κίνδυνο σε γυναίκες κάτω των 50 ετών συγκριτικά με γυναίκες με φυσιολογικό έμμηνο κύκλο. Για αυτό και συστήνεται η χορήγηση ΘΟΥ σε γυναίκες με ΠΩΑ να συνεχίζεται τουλάχιστον μέχρι τη μέση ηλικία φυσιολογικής εμμηνόπαυσης.

Επιπλέον, η ΘΟΥ θα μπορούσε δυνητικά να χορηγηθεί σε ορισμένες γυναίκες υψηλού κινδύνου ή μετά από θεραπεία για γυναικολογικό καρκίνο, όπως είναι:

- Γυναίκες μετά από προληπτική αμφοτερόπλευρη ωοθηκοσαλπιγγεκτομή λόγω φορείας γονιδίων, πχ BRCA 1 και 2 ή σύνδρομο Lynch
- Χαμηλού κινδύνου, αρχικού σταδίου καρκίνος του ενδομητρίου
- Όγκος ωοθήκης οριακής κακοήθειας μετά από πλήρη εκτομή
- Μη – ορώδες επιθηλιακό καρκίνωμα ωοθηκών και όγκοι γεννητικών κυττάρων
- Πλακώδες καρκίνωμα τραχήλου της μήτρας, κόλπου, αιδοίου

Σε ό,τι αφορά το θρομβοεμβολικό κίνδυνο, υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για γυναίκες με ΠΩΑ και τα ευρήματα των μελετών σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας δεν μπορούν να ερμηνευθούν σωστά, καθώς η ηλικία καθεαυτή αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για φλεβική θρόμβωση. Βέβαια, η διαδερμική οδός χορήγησης οιστρογόνων θα πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη ως εναλλακτική επιλογή σε γυναίκες με ΠΩΑ και αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης, όπως είναι οι γυναίκες με παχυσαρκία.[31,44,49,50]

Σχήμα 2: Προσαρμογή ΘΟΥ στα πλαίσια θρομβωτικού κινδύνου

Εναλλακτικές θεραπείες

Μη ορμονικές φαρμακολογικές θεραπείες (π.χ. παροξετίνη, βενφλαξίνη, γκαπαπεντίνη, οξυβουτινίνη, κλονιδίνη) θα πρέπει να συστήνονται μόνο για την ανακούφιση των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων σε περιπτώσεις όπου η χορήγηση ΘΟΥ αντενδείκνυται, όπως είναι για παράδειγμα ο ορμονοεξαρτώμενος καρκίνος του μαστού ή προσωπική επιθυμία της ασθενούς παρά την επαρκή ενημέρωση και πληροφόρηση για τα οφέλη και τους κινδύνους.[51,52]

Η χορήγηση διφωσφονικών θα πρέπει να αποφεύγεται σε αυτόν το νέο πληθυσμό γυναικών με την προοπτική μίας επιθυμητής εγκυμοσύνης και μίας μελλοντικής απαίτησης χορήγησής τους σε περιπτώσεις μειωμένης οστικής αναδιαμόρφωσης. Ωστόσο, τα διφωσφονικά μπορεί να είναι απαραίτητα σε περιπτώσεις που η ΘΟΥ αντενδείκνυται ή η οστική πυκνότητα δε βελτιώνεται παρά την αύξηση της δόσης της ορμονικής θεραπείας.

Αλγόριθμος διαχείρισης γυναικών με ΠΩΑ

Αρχική διάγνωση και εκτίμηση αιτίου ΠΩΑ

Διαγνωστικά κριτήρια

- ολιγο/αμηνόρροια >4 μήνες
- FSH >25 IU/L σε 2 με μετρήσεις με τουλάχιστον 4-6 εβδομάδες διαφορά

Διαγνωστικά κριτήρια

- Ιστορικό + κλινική εξέταση
- γενικό ιατρικό ιστορικό
- γυναικολογικό ιστορικό + εξέταση
- έλεγχος εφηβική ανάπτυξης
- ιστορικό χμθ/ακθ/χειρουργείων πυέλου
- συμπτώματα / σημεία αυτοάνοσων
- συμπτώματα /σημεία συγκεκριμένων φαινοτύπων (π.χ. σύνδρομο Turner)

Διερευνήσεις

- μη/ιατρογενής ΠΩΑ (αξιολόγηση αυτοάνοσων, γενετικών, λοιμωδών νοσημάτων)
- έλεγχος καρυότυπου
- έλεγχος εύθραυστου x
- έλεγχος αντισωμάτων (φλοιοεπινεφριδιακών, 21- υδροξυλάσης, TPO)
- κοιλιακό/κολπικό U/S

Αξιολόγηση θεραπείας και επιπλοκών

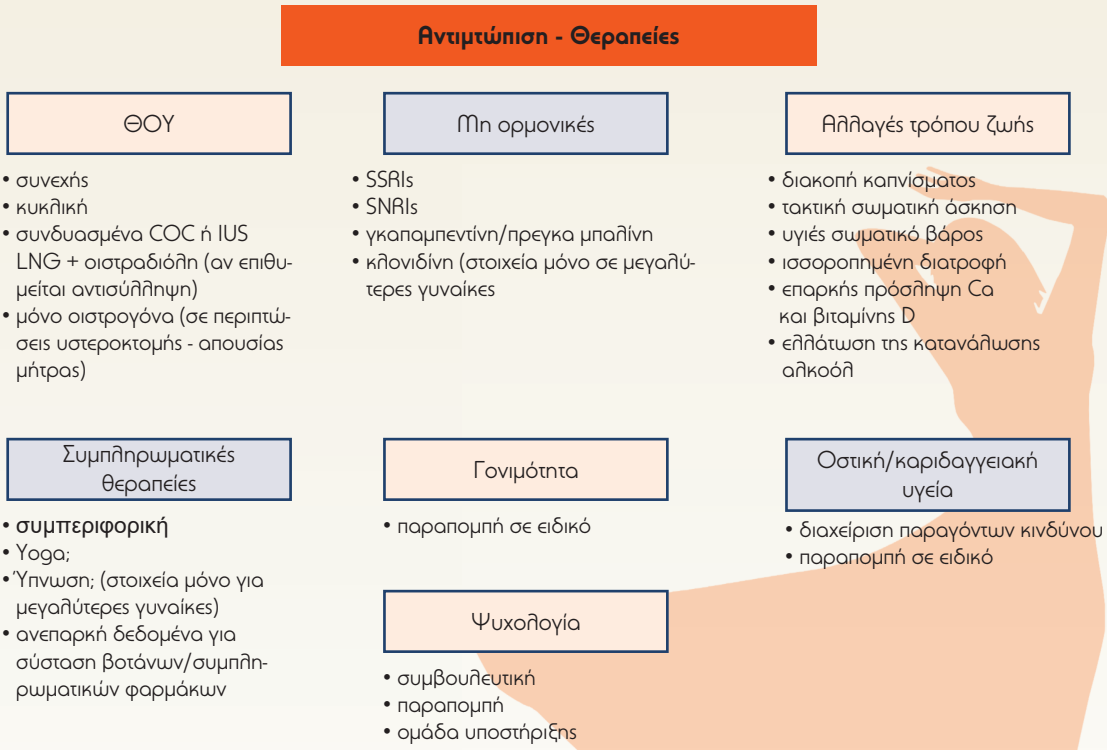
Ιστορικό + Εξέταση

- αίτιο ΠΩΑ
- συμπτώματα
- σεξουαλική λειτουργία
- παράγοντες κινδύνου οστεοπόρωσης
- ψυχολογικοί παράγοντες κινδύνου
- γονιμότητα
- προϋπάρχουσες ιατρικές καταστάσεος
- ΑΠ/βάρος/ύψος

Διερεύνηση

- νεφρική λειτουργία
- ηπατική λειτουργία
- οστά: MBD, βιταμίνη D
- καρδιαγγειακό: λιπίδια, γλυκόζη νηστείας, HbA1c

Σχήμα 3: Αλγόριθμος Διαχείρισης γυναικών με ΠΩΑ



Σχήμα 4: Αλγόριθμος Διαχείρισης γυναικών με ΠΩΑ (συνέχεια), [COC=combined oral contraception]

Γονιμότητα

Η μείωση της γονιμότητας αποτελεί ένα από τα ανεπιθύμητα χαρακτηριστικά της ΠΩΑ. Καθώς η ωοθηκική λειτουργία φθίνει και τελικά σταματά, η απώλεια της γονιμότητας είναι αναπόφευκτη. Κλινικά, η κατάλληλη συμβουλευτική και διαχείριση θα πρέπει να διαχωριστεί από τη μία πλευρά στις γυναίκες με εγκατεστημένη ΠΩΑ και από την άλλη στις γυναίκες που βρίσκονται σε κίνδυνο ή επικείμενη ΠΩΑ. Η παραπομπή και η συνεργασία με κάποιον ειδικό στην αναπαραγωγική ενδοκρινολογία κρίνεται εκ των ων ουκ άνευ.

Γυναίκες με εγκατεστημένη ΠΩΑ

1) Φυσική σύλληψη

Ωοθηκική δραστηριότητα μπορεί να εμφανιστεί απρόσμενα σε ένα σημαντικό ποσοστό (έως και 25%) των γυναικών με ΠΩΑ, οδηγώντας σε φυσική σύλληψη και εγκυμοσύνη μέχρι και στο 5% αυτών.53 Οι περισσότερες

από αυτές τις κυήσεις συμβαίνουν αυτόματα μέσα στον πρώτο χρόνο από τη διάγνωση, αλλά ακόμα και πολλά χρόνια αργότερα κι επομένως ενδείξεις ωοθηκικής λειτουργίας κατά τη διάγνωση αποτελούν θετικό προγνωστικό παράγοντα. Επιπρόσθετοι προγνωστικοί παράγοντες ανάκαμψης ωοθηκικής λειτουργίας αποτελούν:

- Τα επίπεδα ορού οιστραδιόλης
- Τα επίπεδα ινχιμπίνης Β (αλλά όχι της ΑΜΗ)
- Η παρουσία θυλακίων στον υπερηχογραφικό έλεγχο
- Η δευτεροπαθής αμηνόρροια (σε αντίθεση με την πρωτοπαθή)
- Το οικογενειακό ιστορικό ΠΩΑ

Σε αρκετές μελέτες τα ποσοστά αυτόματης κύησης γυναικών με ΠΩΑ ανέρχονται μεταξύ 1,5% και 10%.[54] Προφανώς, θα πρέπει να συνιστάται η συνέχιση των προσπαθειών σύλληψης ή αντίθετα η χρήση αντισυλληπτικών μεθόδων σε περίπτωση που μία ενδεχόμενη εγκυμοσύνη είναι ανεπιθύμητη. Η ΘΟΥ δεν αποτελεί αντισυλληπτική μέθοδο εκτός αν τα οιστρογόνα συνδυάζονται με ενδομήτρια συσκευή λεβονοργεστρέλης.

Η υποκείμενη αιτία της ΠΩΑ (αν υπάρχει) θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη συμβουλευτική και την κλινική παρακολούθηση της κύησης. Σε περιπτώσεις ιδιοπαθούς ΠΩΑ, τα ποσοστά των αποβολών, των εμβρυικών ανευπλοειδιών, των επιπλοκών της κύησης και των νεογνικών κινδύνων, δε φαίνεται να αυξάνουν συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό.[15,54] Στις περιπτώσεις φορέων της προμετάλλαξης FMR1, η γενετική συμβουλευτική σχετικά με το ενδεχόμενο κίνδυνο πνευματικής υστέρησης και αταξίας σχετιζόμενη με το σύνδρομο του εύθραυστου Χ στου απογόνους (κυρίως στους άρρενες) θεωρείται πλέον απαραίτητη, σε συνδυασμό με την επιλογή της προεμφυτευτικής διάγνωσης.[55]

Επιπλέον, αυτόματες κυήσεις δύνανται να επέλθουν και σε γυναίκες με σύνδρομο Turner (ιδίως σε εκείνες με μωσαϊκό καρυότυπο) και μάλιστα η πρόγνωση φαίνεται να είναι καλύτερη σε σχέση με τη δωρεά ωαρίων, αν και έχει παρατηρηθεί υψηλό ποσοστό αυτόματων αποβολών (μέχρι και 45%).[56]

Σε επιβιώσαντες από καρκίνο γυναίκες, οι αυτόματες κυήσεις μετά τη χορήγηση χημειοθεραπείας δεν έχουν συσχετιστεί με ανεπιθύμητα συμβάντα ή συγγενείς ανωμαλίες,[57] αν και ορισμένες μελέτες αναφέρουν αυξημένη επίπτωση χαμηλού βάρους γέννησης, ιδιαίτερα μετά τη χορήγηση ανθρακυκλινών, ενώ παράλληλα, η έκθεση σε αυτές μπορεί να είναι καρδιοτοξική για τη μητέρα οδηγώντας σε καρδιακή ανεπάρκεια μετά τον τοκετό. Εν αντιθέσει, το ιστορικό χορήγησης ακτινοθεραπείας στην κοιλιά ή την πύελο έχει συσχετιστεί ισχυρά με μία ποικιλία ανεπιθύμητων εκβάσεων, όπως όψιμες αποβολές, προωρότητα, χαμηλό βάρος γέννησης, εμβρυικό θάνατο, διαταραχές πλακούντα, ρήξη μήτρας καθώς και αιμορραγία μετά τον τοκετό.[58]

2) Παρεμβάσεις γονιμότητας- Υποβοηθούμενη σύλληψη

Γενικά έχουν πραγματοποιηθεί πολλές παρεμβάσεις για πρόκληση ωορρηξίας ή/και αυτόλογη εξωσωματική γονιμοποίηση σε γυναίκες με εγκατεστημένη ΠΩΑ με αμφίβολα, βέβαια, αποτελέσματα. Αυτές οι παρεμβάσεις περιλαμβάνουν καθημερινή χορήγηση από του στόματος οιστραδιόλης για 6 μήνες, από του στόματος αιθυνιλοιστραδιόλης για 2 εβδομάδες πριν και κατά τη διάρκεια της χορήγησης γοναδοτροφινών, αγωγή με GnRH ανάλογα και γοναδοτροφίνες σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη[59] και θεραπεία με αζαθειοπρίνη[60] σε περιπτώσεις

αυτοάνοσης ΠΩΑ. Σε όλες τις παρεμβάσεις, η ωορρηξία ήταν πιθανότερο να έχει συμβεί αυτόματα παρά λόγω της θεραπείας. Όπως αναμένεται, κάθε προσπάθεια για διατήρηση γονιμότητας μέσω κρυοσυντήρησης ωαρίων ή εμβρύου σε γυναίκες με εγκατεστημένη ΠΩΑ σπανίως είναι επιτυχής, για αυτό και δε συστήνεται.

Η δωρεά ωαρίων αποτελεί μια λύση, για γυναίκες με εγκατεστημένη ΠΩΑ οι οποίες επιθυμούν τεκνοποίηση. Η προέλευση των ωαρίων μπορεί να είναι από ανώνυμους δότες ή από κάποιο γνωστό δότη (συνήθως κάποιος συγγενής π.χ. αδερφή). Βέβαια, η νομοθεσία διαφέρει μεταξύ των χωρών σε ότι αφορά την επιτρεπόμενη προέλευση των ωαρίων. Δε φαίνεται να υπάρχουν διαφορές στα αποτελέσματα των συμπληρωμένων κύκλων μετά τη χρήση ανώνυμων ή γνωστών δοτών , αλλά στον πληθυσμό των γυναικών με ΠΩΑ, μία αδελφή δότρια μπορεί να μην αποτελεί ιδανική επιλογή καθώς κάποια γενετική διαταραχή ενδέχεται να θέσει σε κίνδυνο τα διαθέσιμα ωοκύτταρα, οδηγώντας έτσι σε υψηλά ποσοστά ακυρωμένων κύκλων. Η προετοιμασία του ενδομητρίου για κύκλους δωρεάς ωαρίων σε γυναίκες με ΠΩΑ επιτυγχάνεται με την εξωγενή χορήγηση στεροειδών ορμονών. Η δωρεά ωαρίων είναι μια εξαιρετικά επιτυχής τεχνική υποβοηθούμενης αναπαραγωγής με ποσοστά ζώντων νεογνών μεγαλύτερα του 50% για κάθε εμβρυομεταφορά.[61] Ωστόσο, οι κυήσεις που έχουν επιτευχθεί με δωρεά ωοκυττάρων έχουν συσχετιστεί με υψηλότερο κίνδυνο μαιευτικών επιπλοκών. Επαπειλούμενη αποβολή, χαμηλό βάρος γέννησης και υπέρταση κύησης/προεκλαμψία αποτελούν τις πιο σταθερά αναφερόμενες επιπλοκές. Βέβαια, η τελευταία επιπλοκή δε φάνηκε να αυξάνεται σημαντικά στην πιο πρόσφατη μελέτη.[62] Παρόλα αυτά, όλες οι γυναίκες με ΠΩΑ οι οποίες λαμβάνουν δωρεά ωαρίων θα πρέπει να υποβάλλονται σε ενδελεχή ιατρική αξιολόγηση προ της σύλληψης, ιδιαίτερα σε ό,τι αφορά το καρδιαγγειακό προφίλ και την κατάσταση της νεφρικής λειτουργίας, καθώς και κατά τη διάρκεια της κύησης θα πρέπει να λαμβάνουν εξειδικευμένη μαιευτική φροντίδα. Οι κυήσεις με δωρεά ωαρίων σε γυναίκες με σύνδρομο Turner αποτελούν συγκεκριμένη υποκατηγορία υψηλού κινδύνου λόγω της υποκείμενης αυξημένης μητρικής νοσηρότητας και θνητότητας. Μητρική θνητότητα της τάξης του 3,5% έχει αναφερθεί, ενώ τα ποσοστά των μαιευτικών επιπλοκών ανέρχονται μέχρι και το 10%, με την υπέρταση της κύησης, τον πρόωρο τοκετό και το χαμηλό βάρος γέννησης να αποτελούν τις πιο κοινές εξ αυτών.[56] Προφανώς, όλες οι γυναίκες με σύνδρομο Turner θα πρέπει να υποβάλλονται σε λεπτομερή έλεγχο προ της σύλληψης, ιδιαιτέρως σε ότι αφορά την αξιολόγηση του κινδύνου , κι έτσι εκείνες που είναι υψηλού κινδύνου να ενημερώνονται σχετικά με τις απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές μίας ενδεχόμενης εγκυμοσύνης. Ο καρδιαγγειακός έλεγχος είναι απαραίτητος καθ'όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Το ίδιο ισχύει και για γυναίκες που έχουν λάβει στο παρελθόν καρδιοτοξική χημειοθεραπεία (ανθρακυκλίνες) ή ακτινοβολία.

Τέλος, πιθανές νέες προοπτικές για γυναίκες με εγκατεστημένη ΠΩΑ, όπως παρουσιάζονται σε ορισμένες πειραματικές αναφορές, περιλαμβάνουν την εξωσωματική ενεργοποίηση των αδρανών ωοθυλακίων συνοδευόμενη από αυτόλογη μεταμόσχευση του επεξεργασμένου ωοθηκικού ιστού,[63] καθώς και την ταυτοποίηση και μεταχείριση ωογονικών πολυδύναμων κυττάρων που πιθανώς υπάρχουν στον ωοθηκικό φλοιό.[64]

Γυναίκες σε κίνδυνο ΠΩΑ

Αυτός ο ετερογενής πληθυσμός περιλαμβάνει γυναίκες με ιδιοπαθές χαμηλό ωοθηκικό απόθεμα, με ιστορικό εκτεταμένου χειρουργείου ωοθηκών, ισχυρό οικογενειακό ιστορικό ΠΩΑ, καθώς κι εκείνες με σύνδρομο Turner, που επιδεικνύουν ωοθηκική δραστηριότητα για απρόβλεπτη χρονική περίοδο μετά την εμμηναρχή, οι επιβιώσαντες από καρκίνο παιδικής ή εφηβικής ηλικίας, καθώς και ασθενείς που θα λάβουν γοναδοτοξική χημει-

οθεραπεία ή ακτινοθεραπεία. Ο στόχος σε αυτόν τον πληθυσμό είναι να παρέχουν ρεαλιστική συμβουλευτική σχετικά με την αναγκαιότητα επίσπευσης των προσπαθειών για αυτόματη σύλληψη (εφόσον είναι εφαρμόσιμο) και να προσφέρουν κάποια επιλογή διατήρησης της γονιμότητας (εάν είναι εφικτό). Τα επίπεδα ΑΜΗ θα πρέπει να αξιολογούνται καθώς η χαμηλή ΑΜΗ έχει συσχετισθεί με μειωμένη γονιμότητα σε γυναίκες άνω των 30 ετών.[65]

Οι τεχνικές διατήρησης γονιμότητας περιλαμβάνουν την κρυοσυντήρηση ωαρίων, εμβρύων ή ωοθηκικού ιστού. Πρόσφατες εξελίξεις στην κρυοσυντήρηση ωαρίων έχουν αναδείξει εξαιρετικά ευνοϊκά κλινικά αποτελέσματα: τα ποσοστά γονιμοποίησης, κύησης και γέννησης ζώντων νεογνών μετά την εξωσωματική γονιμοποίηση όπου χρησιμοποιούνται κρυοσυντηρημένα ωάρια είναι παρόμοια με αυτά του φρέσκου κύκλου και η τεχνική δε θεωρείται πλέον πειραματική.[66]

Η κρυοσυντήρηση ωαρίων ή εμβρύου περιλαμβάνει τη χρήση πρωτοκόλλων διέγερσης των ωοθηκών με στόχο τη συλλογή του μέγιστου δυνατού αριθμού ωοκυττάρων, με ένα ελάχιστο αριθμό 8-`10 ωαρίων να θεωρείται απαραίτητος για επιτυχή περαιτέρω αποτελέσματα. Ωστόσο, αυτό είναι ένα δύσκολο εγχείρημα για αυτόν τον πληθυσμό των γυναικών με ΠΩΑ, καθώς συνήθως απαιτούνται πολλαπλοί κύκλοι συλλογής ωοκυττάρων.

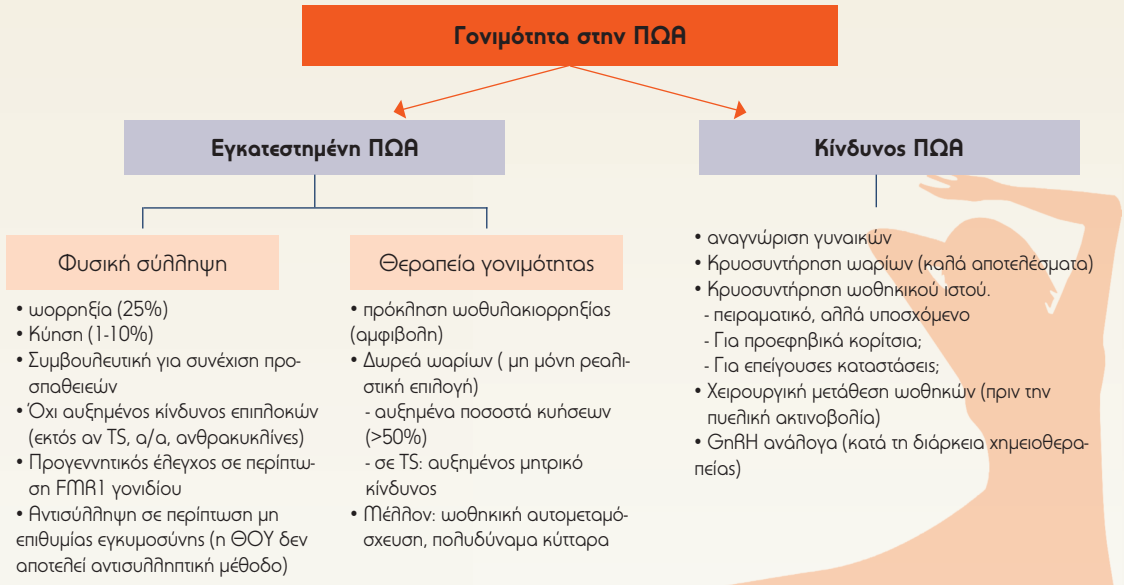
Η κρυοσυντήρηση ωοθηκικού ιστού θεωρείται ακόμη πειραματική[67] αλλά ενδέχεται να αποτελεί τη μόνη επιλογή για ασθενείς που χρειάζονται άμεσα γοναδοτοξική χημειοθεραπεία ή σε προεφηβικά κορίτσια. Ο αριθμός των γεννήσεων ζώντων νεογνών με αυτήν την τεχνική ακόμη είναι μικρός σχετικά, αλλά πολλά υποσχόμενος.[68] Ο ωοθηκικός ιστός μπορεί μετέπειτα να μετεμφυτευθεί σε κάποια πυελική (ορθότοπη) ή εξωπυελική (ετερότοπη) θέση.

Για καρκινοπαθείς ασθενείς, οι οποίοι απαιτούν ακτινοβόληση πυέλου, η χειρουργική (λαπαροσκοπικά) μετάθεση των ωοθηκών εκτός του πεδίου ακτινοβόλησης δύναται να αποτρέψει την ιατρογενή ΠΩΑ.[69]

Για γυναίκες που χρειάζονται, πιθανώς, γοναδοτοξική χημειοθεραπεία, η τεχνική της κρυοσοσυντήρησης θα πρέπει να προσφέρεται πριν την έναρξη της θεραπείας, αλλά φαίνεται, επίσης, ότι η συγχορήγηση αγωνιστών GnRH κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας μπορεί να είναι αποτελεσματική για την προστασία των ωοθηκών.[70]

Τελικά, για τις μετεφηβικές γυναίκες με σύνδρομο Turner και στοιχεία κάποιας υπολειπόμενης ωοθηκικής δραστηριότητας, η κρυοσυντήρηση ωαρίων θα πρέπει να συζητείται και να προσφέρεται ως επιλογή.

Για προεφηβικές γυναίκες με σύνδρομο Turner, η κατάσταση είναι πιο περίπλοκη, καθώς η μόνη λογική προσέγγιση θα ήταν η κρυοσοσυντήρηση ωοθηκικού ιστού, η οποία βρίσκεται ακόμη σε πειραματικό στάδιο. Για αυτό και έχει προταθεί ένα σχέδιο διαχείρισης αυτών των ασθενών βασισμένο σε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις ΑΜΗ προκειμένου να καθοριστεί η αναγκαιότητα μιας άμεσης παρέμβασης.[71]



Σχήμα 5: Διαχείριση γονιμότητας στην ΠΩΑ

Παρακολούθηση - Follow up

1) Ποιότητα ζωής

Η ποιότητα ζωής των γυναικών με ΠΩΑ μπορεί να επηρεαστεί αρνητικά από πολλούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των μετεμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων, διαταραχών της διάθεσης, προβλημάτων γονιμότητας, χαμηλής αυτοπεποίθησης, απουσίας κοινωνικής στήριξης, ψυχοκοινωνικής δυσλειτουργίας και γενικότερα μικρότερης ικανοποίησης από τη ζωή.[72] Οι γυναίκες με ΠΩΑ οι οποίες έχουν επίμονες εξάψεις και νυκτερινές εφιδρώσεις ενδέχεται να αισθάνονται μεγαλύτερη ψυχοκοινωνική απόγνωση σχετιζόμενη με αυτά τα φυσικά συμπτώματα, κοινωνικό άγχος και απομόνωση. Έτσι, γυναίκες με ΠΩΑ αναφέρουν μικρότερα ποσοστά ικανοποιητικής διαβίωσης σε σχέση με γυναίκες αντίστοιχης ηλικίας, οι οποίες έχουν κάποιο σύντροφο ή ήδη ένα παιδί. Πολλές από τις γυναίκες με ΠΩΑ υφίστανται μία καθυστέρηση στη διάγνωση, ενώ παράλληλα αισθάνονται ότι η κατάστασή τους δε λαμβάνεται σοβαρά υπόψη κι επομένως μπορεί να μην αντιλαμβάνονται την ενσυναίσθηση του θεράποντα σε ότι αφορά τις συνέπειες και το συναισθηματικό βάρος μίας τέτοιας διάγνωσης, καταλήγοντας, έτσι, σε χαμηλή αντιλαμβανόμενη ποιότητα ιατρικής φροντίδας. Αναφέρεται, επίσης, ότι οι γυναίκες με ΠΩΑ δεν

είναι ικανοποιημένες με τις πληροφορίες που παρέχονται αναφορικά με τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της πρώιμης εμμηνόπαυσης και της διαχείρισης αυτής της κατάστασης, πιθανώς λόγω της αδυναμίας προσδιορισμού της ακριβούς αιτιολογίας της ΠΩΑ σε αρκετές περιπτώσεις. Διάφορα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η ικανοποιητική ιατρική φροντίδα σχετίζεται με καλύτερη πνευματική υγεία και κοινωνική λειτουργία. Παράγοντες που συνεισφέρουν στην ανάδειξη ικανοποιητικής ιατρικής φροντίδας αποτελούν η παροχή πρόσβασης σε πληροφορίες σχετικά με τη διάγνωση, επαρκείς ευκαιρίες για έκφραση απορίων και προβληματισμών καθώς και ευαισθησία αναφορικά με το πώς μεταφέρονται αυτές οι πληροφορίες. Παράλληλα με το επαρκές χρονικό πλαίσιο για εκπαίδευση, συμβουλευτική και ενσυναίσθητη επικοινωνία, απαιτείται εξίσου μία εξατομικευμένη προσέγγιση των γυναικών με ΠΩΑ με βάση τις ανάγκες, τις επιθυμίες και τις από κοινού αποφάσεις για το επακόλουθο θεραπευτικό πλάνο. Σημαντικό ρόλο σε αυτό το πλαίσιο μπορεί να έχει και η διασύνδεση με κάποιον ψυχολόγο για κατάλληλη παροχή υποστηρικτικής και ψυχολογικής φροντίδας.[73]

2) Πνευματική υγεία

Οι γυναίκες με ΠΩΑ βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για εκδήλωση καταθλιπτικών συμπτωμάτων και μείζονος κατάθλιψης.[72,73] Το γεγονός αυτό συμβαδίζει με τα ευρήματα διαφόρων μελετών που υποστηρίζουν πως οι διακυμάνσεις στα επίπεδα οιστρογόνων κατά τη διάρκεια της μετάβασης στην εμμηνόπαυση σχετίζονται με καταθλιπτικά συμπτώματα, καθώς και με το γεγονός πως η υποτροπή των καταθλιπτικών διαταραχών ακολουθεί την απόσυρση των εξωγενώς χορηγούμενων οιστρογόνων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες οι οποίες έχουν εκδηλώσει κατάθλιψη κατά την περιεμμηνοπαυσιακή περίοδο.[74] Παρόμοια ευρήματα αναφέρει και μία μετα-ανάλυση 14 μελετών, η οποία συσχετίζει τη μικρότερη ηλικία εμμηνόπαυσης με μεγαλύτερο κίνδυνο κατάθλιψης μετά την εμμηνόπαυση, τονίζοντας την νευροπροστατευτική και αντικαταθλιπτική επίδραση των ενδογενών οιστρογόνων. Επομένως, είναι σημαντικό οι γυναίκες με ΠΩΑ να αξιολογούνται τακτικά για την παρουσία καταθλιπτικών συμπτωμάτων, δεδομένου του υψηλού ποσοστού κατάθλιψης. Τα δεδομένα αναφορικά με τη διαχείριση των διαταραχών διάθεσης σε γυναίκες με ΠΩΑ δεν είναι συμπαγή, αλλά φαίνεται ότι η ψυχοθεραπεία και η αντικαταθλιπτική αγωγή αποτελούν αποδεδειγμένους τρόπους διαχείρισης της κατάθλιψης. Η θεραπεία με οιστρογόνα, αν και δεν εγκρίνεται για τη θεραπεία της κατάθλιψης, έχει αντικαταθλιπτικές επιδράσεις σε περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και σε συνδυασμό με άλλα πολλά οφέλη που παρέχουν σε γυναίκες με ΠΩΑ, μπορούν να βελτιώσουν αυτά τα καταθλιπτικά συμπτώματα.[75]

3) Σεξουαλική υγεία

Η επίδραση της ΠΩΑ στη σεξουαλική λειτουργικότητα είναι σύνθετη και σχετιζόμενη τόσο με βιολογικούς όσο και με ψυχοκοινωνικούς παράγοντες.[76] Λόγω της επίδρασης στην ευεξία, στην απώλεια της γονιμότητας, στην αυτοπεποίθηση, την εικόνα του σώματος, την αίσθηση της θηλυκότητας και σε άλλες πλευρές της υγείας, η ΠΩΑ μπορεί να δράσει δυσμενώς στη σχέση της γυναίκας με το σύντροφό της, στην ποιότητα της οικειότητας και της επαφής ή ακόμα και στην ίδια την επιθυμία της γυναίκας για έναρξη μίας καινούριας σχέσης. Εκτός από την αναπαραγωγική λειτουργία και τις ψυχοκοινωνικές πλευρές που οδηγούν σε σεξουαλική δυσλειτουργία, οι γυναίκες με ΠΩΑ μπορεί να έχουν, επίσης, μειωμένη παραγωγή ανδρογόνων παράλληλα με την απώλεια οιστρογόνων. Καθώς διάφορες μελέτες δείχνουν βελτίωση μετά τη χορήγηση τεστοστερόνης, φαίνεται ότι τα ανδρογόνα δια-

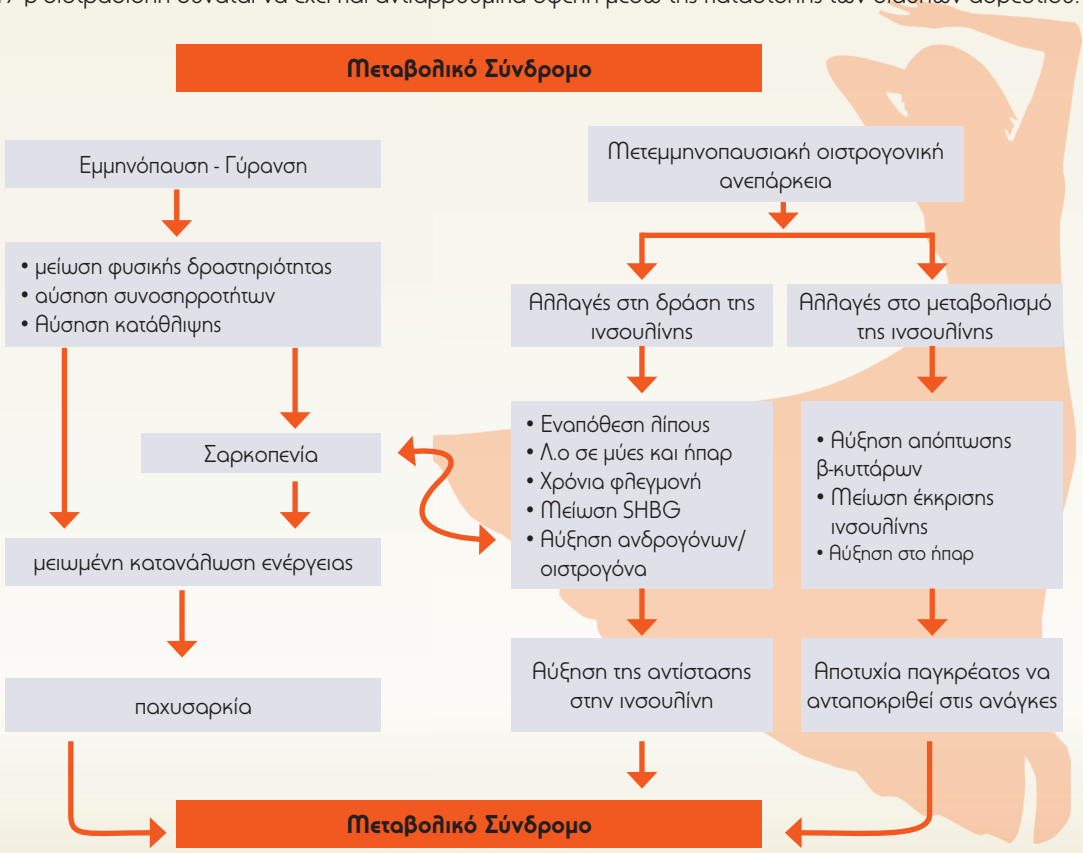
δραματίζουν σημαντικό ρόλο στη σεξουαλική λειτουργικότητα των γυναικών κι επομένως η απώλεια τους έχει δυσμενή αποτελέσματα σε αυτήν. Ωστόσο, οι διάφορες μελέτες μέχρι σήμερα έχουν αποτύχει να αναδείξουν σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων ανδρογόνων και της σεξουαλικής λειτουργικότητας στις γυναίκες, γενικότερα, καθώς και σε εκείνες με ΠΩΑ, ειδικότερα.[77] Σε συνδυασμό με τα μετεμμηνοπαυσιακά συμπτώματα, η απώλεια των οιστρογόνων οδηγεί συχνά σε ουρογεννητικές αλλαγές συμπεριλαμβανομένων της απώλειας εφύγρανσης και ελαστικότητας, ξηρότητας του κολπικού βλεννογόνου, συχνουρίας, έπειξης προς ούρηση και συχνότερες ουρολοιμώξεις. Τα επίμονα ουρογεννητικά συμπτώματα ενδέχεται να οδηγήσουν σε υπερτονία των μυών του πυελικού εδάφους, τόσο σε επιφανειακή όσο και εν τω βάθει δυσπαρευνία, καθώς και σε αποφυγή σεξουαλικής δραστηριότητας για αυτούς τους λόγους. Λόγω της πολυπαραγοντικής φύσης της γυναικείας σεξουαλικότητας, η αξιολόγηση της σεξουαλικής λειτουργικότητας χρησιμοποιώντας ένα βιοψυχικό μοντέλο που περιλαμβάνει βιολογικούς, ψυχολογικούς, επικοινωνιακούς και κοινωνικοπολιτιστικούς παράγοντες δυσλειτουργίας, κρίνεται απαραίτητη. Με τον ίδιο τρόπο, οι γυναίκες με ΠΩΑ ενδέχεται να ωφεληθούν από μία πολυπαραγοντική προσέγγιση της διαχείρισης της σεξουαλικής δυσλειτουργικότητας, γεγονός που μπορεί να περιλαμβάνει θεραπεία με τοπικά οιστρογόνα μεμονωμένα ή σε συνδυασμό με συστηματικά οιστρογόνα, προκειμένου να απαλύνουν τα ουρογεννητικά συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένης και της δυσπαρευνίας.[39] Η θεραπεία με ανδρογόνα σε γυναίκες με ΠΩΑ, αν και δε συστήνεται συστηματικά, θα πρέπει, αν χρησιμοποιείται, να ακολουθεί τις συστάσεις χρήσης και παρακολούθησης των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με ελαττωμένη σεξουαλική επιθυμία.[78] Η στοχευμένη αγωγή σεξουαλικής υγείας παράλληλα με συμπεριφορικές στρατηγικές θεραπείας έχουν συσχετιστεί με βελτίωση της σεξουαλικής λειτουργικότητας σε μία πιλοτική μελέτη γυναικών με αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομή,[79] αλλά απαιτούνται περαιτέρω μελέτες επ' αυτού. Η ψυχοσεξουαλική συμβουλευτική με στόχο την κατανόηση και τη διαχείριση πολλαπλών και συχνά σύνθετων παραγόντων που συνεισφέρουν στη σεξουαλική δυσλειτουργία των γυναικών με ΠΩΑ παραμένει πρωτεύουσας σημασίας.

4) Καρδιομεταβολική υγεία

Η υποοιστρογοναιμική κατάσταση επηρεάζει την καρδιαγγειακή υγεία επιδρώντας σε πολλά επίπεδα, όπως τα λιπίδια, την αντίσταση στην ινσουλίνη, την παχυσαρκία, τη φλεγμονή, την υπέρταση, την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, τη δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, τις διαταραχές μεταβολισμού του μονοξειδίου του αζώτου και την ανεπαρκή αγγειοδιαστολή.[80] Η πρώιμη ελάττωση των οιστρογόνων σε γυναίκες με ΠΩΑ τις θέτει σε αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και άλλης καρδιαγγειακής νόσου. Σχετικά με το ΣΔ τύπου 2, μία πρόσφατη μετα-ανάλυση αναφέρει πως οι γυναίκες με ΠΩΑ έχουν 50% αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου σε συγκριτικά με εκείνες τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ηλικίας 45 με 55 ετών.[81] Υπάρχουν, επιπλέον, ισχυρά δεδομένα που αναδεικνύουν ότι οι γυναίκες με ΠΩΑ διατρέχουν υψηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε σχέση με γυναίκες με φυσιολογικό εμμηνορρυσιακό κύκλο.[82] Συγκεκριμένα, αναφέρεται ότι η ΠΩΑ σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικής καρδιακής νόσου (HR=1,96), καθώς και με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων γενικότερα (HR=1,61). Ωστόσο, δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ ΠΩΑ και αυξημένου κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (HR=1,03).[83]

Τα οφέλη της έγκαιρης έναρξης ΘΟΥ έχουν επιβεβαιωθεί σε πολλές πρόσφατες μελέτες και μετα-αναλύσεις, με τη δόση και τον τύπο των ορμονών να αποτελούν κρίσιμα σημεία για τον έλεγχο του καρδιαγγειακού κινδύ-

νου. Μάλιστα, οι γυναίκες που χρησιμοποιούν ΘΟΥ για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, ιδιαίτερα πάνω από 10 χρόνια, βρίσκονται σε χαμηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε σχέση με τις γυναίκες οι οποίες δε χρησιμοποιούν ΘΟΥ.[84] Τα οιστρογόνα ελαττώνουν τα επίπεδα χοληστερόλης, αυξάνουν την HDL, μειώνουν την LDL , καθώς και μειώνουν τη λειτουργία του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, οδηγώντας έτσι σε χαμηλότερη αρτηριακή πίεση. Επιπλέον, παρέχουν και αντιοξειδωτική δράση βελτιώνοντας την ενδοθηλιακή λειτουργία, ενώ η θεραπεία με 17-β-οιστραδιόλη δύναται να έχει και αντιαρρυθμικά οφέλη μέσω της καταστολής των διαύλων ασβεστίου.[85]



Σχήμα 6: Καρδιομεταβολικές συνέπειες στην ΠΩΑ

Εντούτοις, αν και αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η ΘΟΥ στην ΠΩΑ, ιδιαίτερα αν χρησιμοποιείται για πάνω από 10 χρόνια, σχετίζεται με χαμηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο, αυτό δεν έχει επιβεβαιωθεί από όλες τις μελέτες.86 Είναι δύσκολο να αξιολογηθεί πλήρως η σχέση του καρδιαγγειακού κινδύνου με τη ΘΟΥ σε γυναίκες με ΠΩΑ σε προοπτικές μελέτες καθώς δεν υπάρχουν πάντα ακριβή δεδομένα σχετικά με το χρόνο έναρξης της θεραπείας, τον τύπο, τη δοσολογία και τη διάρκεια χορήγησης. Μία μακροπρόθεσμη προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη θα ήταν ιδανική για αυτόν το σκοπό, αλλά εν τη απουσία αυτής, καλής ποιότητας στοιχεία από παγκόσμιες βάσεις προοπτικών δεδομένων μπορούν να παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες.[87]

5) Οστική υγεία

Η ΠΩΑ έχει συσχετισθεί με μειωμένη οστική πυκνότητα και αυξημένο μελλοντικό κίνδυνο καταγμάτων. Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση καταλήγει ότι οι γυναίκες με πρώιμη εμμηνόπαυση παρουσιάζουν 36% αυξημένο κίνδυνο κατάγματος εν αντιθέσει με εκείνες με φυσιολογική εμμηνόπαυση μετά τα 45 έτη. Αποδεδειγμένοι παράγοντες κινδύνου για χαμηλή οστική πυκνότητα σε γυναίκες με αυτόματη ΠΩΑ με φυσιολογικό καρυότυπο περιλαμβάνουν:[88]

- Ηλικία <20 ετών κατά την έναρξη των διαταραχών του εμμηνορρυσιακού κύκλου
- Πάνω από 1 χρόνο καθυστέρηση στη διάγνωση
- Χαμηλή συγκέντρωση βιταμίνης D στον ορό
- Χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D
- Μη συμμόρφωση με τη ΘΟΥ
- Έλλειψη σωματικής άσκησης

Οι γυναίκες με σύνδρομο Turner ενδέχεται να έχουν επιπλέον παράγοντες κινδύνου συμπεριλαμβανομένων της γενετικά σχετιζόμενης οστικής πυκνότητας, του αυξημένου κινδύνου για εμφάνιση κοιλιοκάκης και αυξημένου κινδύνου πτώσεων ως επακόλουθα της απώλειας ακοής και αιθουσοκοχλιακών ανωμαλιών.89 Εντούτοις, εργαλεία υπολογισμού κινδύνου κατάγματος, όπως το FRAX δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για γυναίκες κάτω των 40 ετών. Επιπροσθέτως, η διάγνωση της χαμηλής οστικής πυκνότητας και της οστεοπόρωσης σε γυναίκες κάτω των 40 ετών είναι δύσκολη καθώς το T-score που υπολογίζεται με βάση τη μέτρηση οστικής πυκνομετρίας (DXA-scan) δεν μπορεί να εφαρμοστεί γενικά μέχρι να επιτευχθεί το μέγιστο της οστικής πυκνότητας.[90] Ακόμη, η οστική πυκνότητα μπορεί ενδεχομένως να υποτιμάται σε άτομα με μικρό ανάστημα, όπως οι γυναίκες με σύνδρομο Turner.89 Ωστόσο, νέες τεχνικές, όπως ο έλεγχος των οστικών δοκίδων του σπογγώδους οστού μπορεί να ξεπεράσει αυτό το πρόβλημα.[91] Πρόσφατα νέα δεδομένα συστήνουν ένα Z-score <-2 ως όριο διάγνωσης χαμηλής οστικής πυκνότητας σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, χωρίς, ωστόσο, αυτό να συμπεριλαμβάνει ειδικότερα τις γυναίκες με ΠΩΑ.[92]

Τα από του στόματος συνδυασμένα αντισυλληπτικά έχουν χρησιμοποιηθεί ως μία αποδεκτή και εύκολη επιλογή για οιστρογονική υποκατάσταση αντί της ΘΟΥ, καθώς προτιμάται από αρκετές γυναίκες καθώς και ορισμένους κλινικούς γιατρούς. Ωστόσο, στην περίπτωση της κυκλικής χορήγησης, το χρονικό διάστημα ελεύθερο φαρμάκου ισοδυναμεί με 3 μήνες οιστρογονικής ανεπάρκειας το χρόνο, γεγονός το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια οστικής πυκνότητας. Αυτό μπορεί να αποφευχθεί με τη συνεχή χορήγηση της συνδυασμένης από του στόματος αντισυλληπτικής αγωγής. Παρόλα αυτά, η σταθερή δόση της ΘΟΥ θα πρέπει να θεωρείται ως η πιο

φυσιολογική, αποτελεσματική και ασφαλής επιλογή θεραπείας υποκατάστασης αναφορικά με τη διατήρηση της οστικής μάζας.[41]

Η βέλτιστη παρακολούθηση των γυναικών με ΠΩΑ πρέπει να εκτείνεται δια βίου. Αυτές οι γυναίκες θα πρέπει να συμβουλεύονται αναφορικά με την υιοθέτηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής, που εμπεριέχει τόσο την ισορροπημένη διατροφή, όσο και τη σωματική άσκηση. Η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D είναι εξίσου σημαντική, ενώ, παράλληλα, ο συνδυασμός εβδομαδιαίας αερόβιας και αντιβαρικής άσκησης είναι οι συνιστώμενοι τύποι φυσικής δραστηριότητας για καλή φυσική κατάσταση και διατήρηση φυσιολογικού σωματικού βάρους. Η αποφυγή του καπνίσματος και η ελάττωση κατανάλωσης αλκοόλ θα πρέπει, επίσης, να αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι της ιατρικής συμβουλευτικής. Αυτές οι αλλαγές του τρόπου ζωής αποτελούν τον πυλώνα της πρόληψης των καρδιαγγειακών νοσημάτων και της οστεοπόρωσης.[15,30-33]

Αλγόριθμος διαχείρισης οστικής υγείας σε γυναίκες με ΠΩΑ

Αρχική αξιολόγηση οστικής υγείας

Πιθανοί παράγοντες κινδύνου για χαμηλή BMD

- πρωτοπαθής αμηνόρροια
- ακρά διάρκεια ΠΩΑ
- >1 χρόνος καθυστέρηση στη διάγνωση
- ηλικία <20 ετών κατά την έναρξη των διαταραχών του εμμηνορρυσιακού κύκλου
- επιβιώσαντες παιδιατρικού Ca

Φάρμακα που σχετίζονται με χαμηλή BMD

- γλυκοκορτικοειδή
- υπερβολική πρόσληψη θυροξίνης
- Αναστολείς αρωματάσης

Γενικοί παράγοντες κινδύνου χαμηλής οστικής πυκνότητας

Τροποποιήσιμοι
- ηλικία
- προηγούμενο παθολογικό κάταγμα
- Οικογενειακό ιστορικό οστεοπόρωσης
- Ιστορικό γονέων με κάταγμα

Μη Τροποποιήσιμοι
- πολλαπλές πτώσεις
- μειωμένη φυσική δραστηριότητα
- μειωμένο σωματικό βάρος
- μειωμένη μυική μάζα + δύναμη
- μειωμένη πρόσληψη βιταμινών + ασβεστίου
- κάπνισμα
- αλκοόλ > 2 μονάδες καθημερινά

Σχήμα 7: Αλγόριθμος διαχείρισης οστικής υγείας σε γυναίκες με ΠΩΑ (BMD=bone mass density)

Ασθένειες που σχετιζονται με χαμηλή BMD

- ρευματοειδής αρθρίτιδα
- υπερθυρεοειδισμός
- υπερπαραθυρεοειδισμός
- χρόνια νεφρική νόσος
- Κοιλιοκάκη / δυσαπορρόφηση
- πρωτοπαθής αμηνόρροια
- σακχαρώδης διαβήτης
- πολλαπλούν μυέλωμα
- μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων
- μετμόσχευση μυελού οστών
- λοίμωξη HIV
- κατάθλιψη

Εξετάσεις αίματος/ούρων

- <u>όρο:</u> δείκτες ηπατικής λειτουργίας, ουρία, κρεατινίνη, ηλεκτρολύτε, ασβέστιο μαγνήσιο, φώσφορος , TSH, 25-υδροξυ-βιτμαίνη D
- <u>δείκτες οστικής αναδιαμόρφωσης:</u> δεν προτείνοντια προς το παρόν ως εξέταση ρουτίνας
- <u>αν υπάρχει χαμηλή BMD:</u> PTH, έλεγχος κοιλιοκάκης, ασβέστιο ούρων 24 ώρου

Απεικόνιση

- DXA: ενδείκνυται ως αρχική διάγνωση σε όλες τις γυναίκες με ΠΩΑ
- μειω ΄μενη οστική πυκνότητα (2- score <-2) προτιμάται από τον όρο «οστεοπενία» σε αυτό το πλαίσιο. τα -score<-2,5 μπορεί ν αχρησιμποποιηθεί για τη διάγνωση της οστεοπόρωσης
- Επιπλέον εξετάσεις: VFA θα πρέπει να αξιολογείται με χρήση σε ατομική βάση αν υπάρχουν ενδείξεις απώλειας ύψος, πόνος στη μέση, χρόνια νόσο με χαμηλή BMD, πρόσφατη ή παλαιά χρήση κορτικοειδών

Θεραπευτική Διαχείριση

ΘΟΥ

- σε όλες τις γυναίκες με ΠΩΑ εκτος και αν υπάρχουν αντενδείξεις
- Τόσο η ΘΟΥ όσο και τα από του στόματος συνδυασμένα αντισυλληπτικά δισκία είναι κατάλληλα, αλλά τα τελευταία έχουν μικρό όφελος για τη διατήρηση της οστικής πυκνότητας.
- Η 17-β οιστραδιόλη προτιμάται για οιστρογονική υποκατάσταση
- Συνδυασμένη θεραπεία οιστρογόνων + προγεσταγόνω σε γυναίκες με άθικτη μήτρα
- Αξιολόγηση προτιμήσεων ασθενών σχετικά με τον τρόπο και την οδό χορήγησης καθώς και την ανάγκη για αντισύλληψη
- Συνέχιση ΘΟΥ τουλάχιστον μέχρι τη μέση ηλικία φυσιολογικής εμμηνόπαυσης (περίπου 51 έτη)

Υγιής τρόπος ζωής

- Ασκήσεις βάρους
- Αποφυγή καπνίσματος
- Διατήρηση φυσιολογικού σωματικού βάρους
- Ισορροπημένη διατροφή
- Επαρκής πρόσληψη Ca + βιτ. D
- Αποφυγή υπερβολικής κατανάλωσης αλκοόλ

Αντιοσεοπορωτική θεραπεία

- Άλλες φαρμακολογικές θεραπείες, όπως ταδιφωσφονικά θα πρέπει να αξιολογούνται ύστερα από συμβουλή από κάποιον ειδικό γιατρό οστεοπόρωσης

Εκπαίδευση

- Παροχή πληροφοριών
- Ελεύθερη πρόσβαση σε ενημερωτικά έντυπα και ιστοσελίδες

Παρακολούθηση

Αξιολόγηση οστικής υγείας

- Αν η BMD είνια φυσιολογική καιέχει γίνειέναρξη επαρκούς ΘΟΥ, η αξία της επανάληψης της DXA είναι περιορισμένη.
- Αν έχει τεθεί η διάγνωση της χαμηλής οστικής πυκνότητας και έχει αρχίσει η ΘΟΥ, τότε θα πρέπει να γίνει επανάληψη της DXA σε 2-3 χρόνια

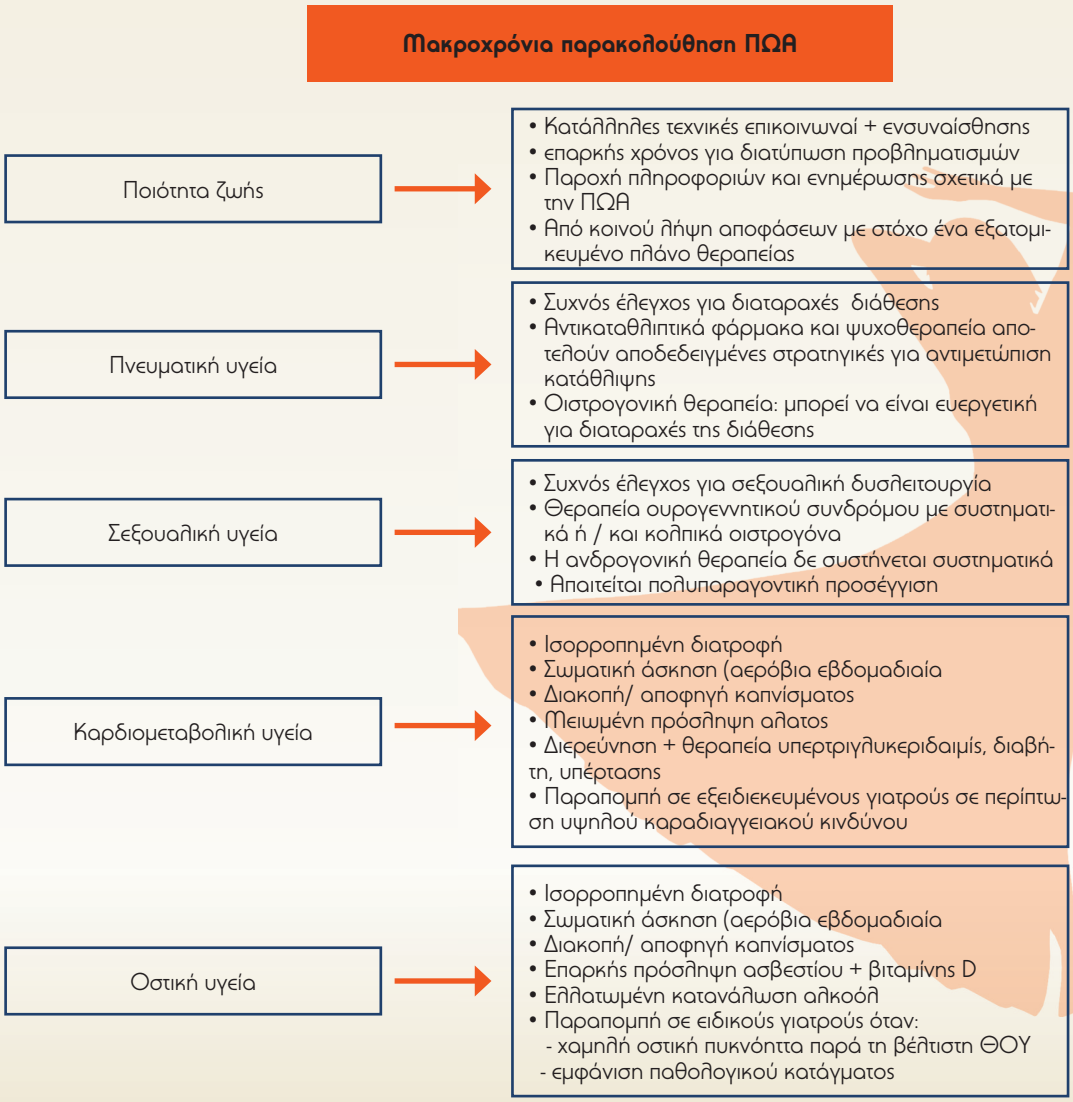
Υγιής τρόπος ζωής

- Μία μείωση BMD σε διαδοχικές απεικονίσεις (>5% ή >0,05g/cm^2)
- εμφάνιση παθολογικού κατάγματος

Σχήμα 8: Αλγόριθμος διαχείρισης οστικής υγείας σε γυναίκες με ΠΩΑ (συνέχεια)

6) Συνολικός έλεγχος

Παράλληλα με τις ανωτέρω συστάσεις που θα έπρεπε να εφαρμόζονται σε όλες τις γυναίκες με ΠΩΑ, ο κατάλληλος έλεγχος διαλογής για σακχαρώδη διαβήτη, δυσλιπιδαιμία και υπέρταση θα πρέπει, εξίσου, να κατέχει προέχουσα θέση. Η αρχική και οι επακόλουθες μετρήσεις του σωματικού βάρους, του δείκτη μάζας σώματος, η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης, της γλυκόζης νηστείας, της HbA1c και του λιπιδαιμικού προφίλ αποτελούν μέρος της διερευνητικής διαδικασίας.[30,32] Αναφορικά με την αξιολόγηση της οστικής υγείας, η μέτρηση της οστικής πυκνότητας θα πρέπει να διεξάγεται κατά την αρχική εκτίμηση ως βασική τιμή. Αν είναι φυσιολογική, τότε θα πρέπει να επαναλαμβάνεται κάθε 2-3 χρόνια. Σε περιπτώσεις καταγμάτων χαμηλής βίας ή συνεχούς ελάττωσης της οστικής πυκνότητας παρά τη βέλτιστη ΘΟΥ, θα πρέπει να γίνεται παραπομπή σε κάποιον ειδικό γιατρό για περαιτέρω διερεύνηση.[32] Η ιδανική απόφαση για την επιλογή κατάλληλης αγωγής, όπως αντιδιαβητική θεραπεία, στατίνες, αντιοστεοπορωτικές θεραπείες, θα πρέπει να προκύπτουν ύστερα από αξιολόγηση των διαφόρων μεταβολικών, καρδιαγγειακών και οστικών επιδράσεων αυτών των παραγόντων, στα πλαίσια πάντοτε της εξατομικευμένης ιατρικής και της ολιστικής αντιμετώπισης των ασθενών.[1]



Σχήμα 9: Μακροχρόνια παρακολούθηση ΠΩΑ

Βασικά Σημεία

Δημογραφικά / Αιτιολογία / Παθοφυσιολογία ΠΩΑ
- Η ορολογία και τα διαγνωστικά κριτήρια της ΠΩΑ θα πρέπει να καθοριστούν επακριβώς προκειμένου να αποφεύγεται η σύγχυση σχετικά με τη διάγνωση
- Τα κύρια γενετικά αίτια της αυτόματης ΠΩΑ αποτελούν το σύνδρομο Turner και το σύνδρομο του εύθραυστου Χ. Η ιδιοπαθής ΠΩΑ αποτελεί ακόμη τη μεγαλύτερη αιτιολογική κατηγορία
- Το ποσοστό της ιατρογενούς ΠΩΑ αυξάνεται λόγω της αυξημένης επιβίωσης των καρκινοπαθών παιδιών και εφήβων
- Η πλήρης κατανόηση της αιτιολογίας/ παθοφυσιολογίας της ΠΩΑ θα διευκολύνει την αποτελεσματική διάγνωση και θεραπευτική αντιμετώπιση (π.χ. παγκόσμια καταγραφή δεδομένων/βιοτράπεζα)
- Οι παγκόσμιες, εθνικές και πολιτιστικές παραλλαγές στον επιπολασμό και την εμφάνιση της ΠΩΑ απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση

Διάγνωση της ΠΩΑ
- Πλήρης καταγραφή του ιστορικού είναι απαραίτητη για τη διάγνωση
- Η διάγνωση δε θα πρέπει να στηρίζεται αποκλειστικά στα επίπεδα της FSH
- Η μέτρηση της ΑΜΗ απαιτείται μόνο σε περιπτώσεις αμφίβολης διάγνωσης
- Συστήνονται περαιτέρω διερευνήσεις (συμπεριλαμβανομένου του καρυοτύπου, συνδρόμου εύθραυστου Χ και επινεφριδιακών αντισωμάτων) σχετικά με τα αίτια της αυτόματης ΠΩΑ.
- Μία αρχική μέτρηση οστικής πυκνότητας (DXA scan) θα πρέπει να προσφέρεται σε όλες τις γυναίκες με ΠΩΑ.

Ψυχοσωματικές/ ψυχοκοινωνικές επιπτώσεις της ΠΩΑ
- Οι γυναίκες με ΠΩΑ έχουν υψηλή επίπτωση ψυχοσεξουαλικών και ψυχοκοινωνικών προβλημάτων
- Πολυπαραγοντικές ομάδες εργασίας θα πρέπει συστηματικά να παρέχουν συμβουλευτική σχετικά με θέματα ψυχοσεξουαλικής και ψυχοσωματικής υγείας
- Τα συμπτώματα του ουρογεννητικού συνδρόμου της εμμηνόπαυσης θα πρέπει πάντοτε να αναζητούνται ανοικτά και να προσεγγίζονται αποτελεσματικά
- Η θεραπεία υποκατάστασης με ανδρογόνα θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε περιπτώσεις μειωμένης σεξουαλικής λειτουργικότητας.

Καρδιομεταβολική υγεία στην ΠΩΑ
- Οι γυναίκες θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο και τη σημασία των αλλαγών του τρόπου ζωής (διακοπή καπνίσματος, ρύθμιση σωματικού βάρους, ελάττωση αλκοόλ κτλ)
- Η οιστρογονική ανεπάρκεια, τα λιπίδια και η αντίσταση στην ινσουλίνη θα πρέπει να διαγιγνώσκονται άμεσα και να θεραπεύονται εξατομικευμένα και αποτελεσματικά,
- Η ΘΟΥ συστήνεται ισχυρά τουλάχιστον μέχρι τη μέση ηλικία φυσιολογικής εμμηνόπαυσης με στόχο την ελάττωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας.

Οστική υγεία στην ΠΩΑ

- Οι γυναίκες με ΠΩΑ διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο οστεοπόρωσης
- Για αυτό το λόγο, συστήνονται συστηματικά ο έλεγχος των παραγόντων κινδύνου, η εκπαίδευση των ασθενών και η χορήγηση ορμονικής θεραπείας
- Εξειδικευμένη συμβουλευτική απαιτείται για γυναίκες στις οποίες αντενδείκνυται η χορήγηση ΘΟΥ ή η εμφανίζουν παθολογικό κάταγμα κατά τη διάρκεια της ΘΟΥ.
- Τα δεδομένα αναφορικά με τη βέλτιστη αγωγή, την παρακολούθηση και την έκβαση των καταγμάτων εξακολουθούν να αποκλίνουν, τονίζοντας την αδήριτη ανάγκη για περαιτέρω ερευνητικές μελέτες σε αυτόν τον τομέα.

Πνευματική/ Νοητική υγεία στην ΠΩΑ

- Είναι σημαντικό τα δεδομένα που ισχύουν για μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας να μην εφαρμόζονται άκριτα σε νέες γυναίκες με ΠΩΑ.
- Φαίνεται να υπάρχει ένα παράθυρο ευκαιρίας σε ότι αφορά το όφελος στη νοητική υγεία με την έγκαιρη χορήγηση ΘΟΥ κατά την εμμηνοπαυσιακή περίοδο, όπως ισχύει και για τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.
- Τα ευρήματα και η έκβαση των γυναικών που υποβάλλονται σε αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομή μπορεί να διαφέρουν σημαντικά σε σχέση με γυναίκες με μη- ιατρογενή ΠΩΑ.
- Προοπτικές τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες για τον κίνδυνο άνοιας σε γυναίκες με ΠΩΑ είναι δύσκολο να διενεργηθούν, λόγω του μεγάλου απαιτούμενου αριθμού δείγματος και της μακροπρόθεσμης παρακολούθησης.

Γονιμότητα στην ΠΩΑ

- Η υπογονιμότητα είναι μία από τις πιο αρνητικές επιπτώσεις της ΠΩΑ και φαίνεται να μην υπάρχουν αποδεδειγμένες θεραπείες για την αύξηση του ποσοστού των κυήσεων με αυτόλογα ωοκύτταρα.
- Κατά τη συμβουλευτική των γυναικών για τις προοπτικές της γονιμότητας είναι καθοριστικής σημασίας εκείνες να ενημερώνονται ορθά, ώστε να οδηγούνται σε σωστές επιλογές.
- Η δωρεά ωαρίων παρέχει, προς το παρόν, τα καλύτερα ποσοστά επίτευξης κύησης σε γυναίκες με ΠΩΑ.
- Θεραπείες με πολυδύναμα κύτταρα και ενεργοποίηση ωοθυλακίων απαιτούν περαιτέρω μελέτη και επιστημονική τεκμηρίωση ασφάλειας και αποτελεσματικότητας.
- Θα πρέπει να παρέχεται συμβουλευτική σχετικά με επιλογές κρυοσυντήρησης ωαρίων ή εμβρύων σε γυναίκες που αναμένεται να λάβουν γοναδοτοξικές θεραπείες.

Θεραπευτική διαχείριση της ΠΩΑ

- Η διαχείριση των γυναικών με ΠΩΑ θα πρέπει να είναι πολυπαραγοντική.
- Η θεραπεία αρχίζει με τη βελτιστοποίηση του τρόπου ζωής, του σωματικού βάρους, της διατροφής και της σωματικής άσκησης.
- Η ΘΟΥ τουλάχιστον μέχρι τη μέση ηλικία της φυσιολογικής εμμηνόπαυσης θα πρέπει να αποτελεί τη θεραπεία πρώτης γραμμής, εκτός από τις περιπτώσεις αντενδείξεων ή μη επιθυμίας της γυναίκας μετά από επαρκή ενημέρωση και πληροφόρηση.

- Υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα σχετικά με τα οφέλη και τους κινδύνους συμπληρωματικών ή εναλλακτικών μη ορμονικών θεραπειών σε γυναίκες με ΠΩΑ.
- Η ορμονική υποκατάσταση μπορεί να επιτευχθεί αρχικά με τη χορήγηση συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών δισκίων εφόσον υπάρχει επιθυμία αντισύλληψης ή λόγω προσωπικής προτίμησης, αλλά μακροπρόθεσμα θα πρέπει να χρησιμοποιείται ΘΟΥ με στόχο τη βελτιστοποίηση της οστικής και καρδιομεταβολικής υγείας.

Ερευνητικές προοπτικές στην ΠΩΑ

- Παγκόσμια τράπεζα/ βιοτράπεζα/ συνεργασία/ επέκταση καταγραφής δεδομένων σχετικά με την ΠΩΑ
- Περαιτέρω καθορισμός της αιτιολογίας της ΠΩΑ, με έμφαση κυρίως στη γενετική
- Ανάδειξη αξιόπιστων βιοδεικτών για πρόβλεψη και διάγνωση της ΠΩΑ.
- Επίδραση των ορμονικών παρεμβάσεων (ΘΟΥ vs αντισυλληπτικών δισκίων, τύποι ΘΟΥ) στην ποιότητα ζωής, τη ψυχολογική/ψυχοσεξουαλική, οστική, καρδιομεταβολική και νοητική υγεία
- Καθορισμός της επαρκούς δόσης προγεστερόνης για την προστασία του ενδομητρίου από τα υψηλότερα επίπεδα οιστρογόνων της ΘΟΥ σε νέες γυναίκες με ΠΩΑ
- Καθορισμός της ανδρογονικής υποκατάστασης στην ποιότητα ζωής, την καρδιαγγειακή, οστική, νοητική υγεία και γονιμότητα
- Διαφορική επίδραση και διαχείριση της ιατρογενούς σε σχέση με την αυτόματη ΠΩΑ
- ΠΩΑ ως μέρος του συνδρόμου γήρανσης ή γήρανση ως επακόλουθο της ΠΩΑ λόγω ης ορμονικής ανεπάρκειας
- Τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των θεραπειών γονιμότητας
- Περαιτέρω διερεύνηση του ρόλου και των προοπτικών νέων θεραπειών, όπως τα πολυδύναμα κύτταρα και η ενεργοποίηση αδρανών ωοθυλακίων

Συμπεράσματα

Η ΠΩΑ συνιστά μία ανησυχητική κατάσταση στη ζωή μιας γυναίκας για πολλαπλούς λόγους. Οι γυναίκες με ΠΩΑ (αυτόματη ή ιατρογενή) και πρώιμη εμμηνόπαυση διατρέχουν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακών οστικών, νοητικών και άλλων χρόνιων διαταραχών σε σχέση με τις γυναίκες που υφίστανται φυσιολογική εμμηνόπαυση στην ηλικία περίπου των 51 ετών. Δε θα πρέπει, επίσης, να παραβλέπεται το γεγονός ότι υπάρχει ένα διαρκώς αυξανόμενο ποσοστό επιβιώσαντων παιδιών και νεαρών κοριτσιών μετά από αντικαρκινική θεραπεία, τα οποία θα ζήσουν την υπόλοιπη ζωή τους με ιατρογενή ΠΩΑ. Δεδομένων των σοβαρών αυτών προβλημάτων, η ΠΩΑ θα πρέπει να αποτελεί προτεραιότητα της δημόσιας υγείας, ούτως ώστε οι γυναίκες με ΠΩΑ να λαμβάνουν την κατάλληλη υποστήριξη και ενημέρωση καθώς και οι επαγγελματίες υγείας να εκπαιδεύονται προκειμένου να αναγνωρίζουν, να διερευνούν και να αντιμετωπίζουν έγκαιρα και αποτελεσματικά γυναίκες με αυτή τη διαταραχή, ιδανικά από την παιδική ηλικία ή ακόμα και από τη γέννηση. Προληπτικά μέτρα, όπως οι αλλαγές του τρόπου ζωής, η κατάλληλη διατροφή, η σωματική άσκηση και επαρκής συμβουλευτική σχετικά με τη μακροχρόνια ορμονική υποκατάσταση, τουλάχιστον μέχρι τη μέση ηλικία της φυσιολογικής εμμηνόπαυσης, θα έχουν τη βέλτιστη επίδραση αν εφαρμοστούν όσο πιο νωρίς γίνεται κατά την έναρξη της διαταραχής. Επαφίεται,

επομένως στου επαγγελματίες υγείας να αναγνωρίζουν έγκαιρα τις γυναίκες σε κίνδυνο ανάπτυξης ΠΩΑ με στόχο την πρόληψη, την έγκαιρη διάγνωση και την αποτελεσματική παροχή θεραπείας.

Βιβλιογραφία

1) Panay N., Anderson R.A., Nappi R.E. et al, Premature ovarian insufficiency: an International MenOpause Society White Paper, Climacteric 2020, 1-21
2) Coulam C.B., Adamson S.C, Angers J.F, Incidence of premature ovarian failure, Obstet Gynecol 1986, 67:604-6
3) Lagengren K,Hammar M, Nedstrand E, et al. The prevalence of primary ovarian insufficiency in Sweden, a national register study. BMC Women's Health 2018, 18: 175
4) Golezar S, Ramezzani Tehrani F, Khazati S, et al, The global prevalence of primary ovarian insufficiency and early menopause: a meta-analysis. Climacteric 2019, 22:403-411
5) Webber L, Davies m, Anderson R, et al. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on Premature Ovarian Insufficiency. ESHRE guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. Hum Reprod 2016, 31: 926-97
6) Nelson LM. Clinical Practice. Primary ovarian insufficiency. N Engl J Med 2009, 360:606-14
7) Rebar RW, Beckett EL, Roman SD, et al. Advances in human primordial follicle activation and premature ovarian insufficiency. Reproduction 2020, 159: R15-R29
9) Huhtaniemi I, Alevizaki M. Gonadotropin resistance. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2006, 20:561-76
10) Hashimo A, Harvath S, Sridhar A, et al. Synchrony and asynchrony between an epigenetic clock and developmental timing. Sci Rep 2019, 9: 3770
11) Van Kasteren YM, Hundscheid RD, Smits AP, et al. Familial idiopathic premature ovarian failure: an overrated and underestimated genetic disease? Hum Reprod 1999, 14: 2455-9
12) Jiao X, Qin C, Li J, et al. Cytogenetic analysis of 531 Chinese women with premature ovarian failure, Hum Reprod, 2012, 27 : 2201-7
13) Rosseti R., Ferrari I, Bonomi M, et al. Genetics of primary ovarian insufficiency, Clin Genet,2017, 91 :2201-2207
14) American College of Obstreticians and Gynecologists Committee on Genetics, ACOG committee opinion. No 338: screening for fragile X syndrome, Obstet Gynecol, 2006, 107: 1483-1485
15) Kirshenbaum M, Orrieto R, Premature ovarian insufficiency (POI) and autoimmunity- un update appraisal, J Assist Reprod Genet 2019, 36: 2207-2215
16) Silva C.A., Yamakami L.Y. Aikawa N.E., et al. Autoimmune primary ovarian insufficiency, Autoimmun Rev 2014, 13:427-430
17) Tariq S, Anderson J, Burns F, et al. The menopause transition in women living with HIV: current evidence and future avenues of research, J Virus End 2016, 2: 114-116
18) Vabre P, Gatimel N, Moreau J, et al. Environmental pollutants, a possible etiology for premature ovarian insufficiency : a narrative review of animal and human data, Environ Health 2017, 16 :37
19) Thakur M, Feldman G, Puscheck E, et al. Primary ovarian insufficiency in classic galactosemia: current understanding and future research opportunities, Assit Reprod Genet 2018, 35: 3-16
20) Panay N, Fenton A, Iatrogenic menopause following gynaecological malignancy: time for action! Climacteric 2016, 19: 2
21) Spears N, Lopes F, Stefansdottir A, et al. Ovarian damage from chemotherapy and current approaches to its protection, Hum Reprod Update 2019, 25: 673-693
22) Maclaran K, Panay N, Current concepts in premature ovarian insufficiency, Women's Health (Lond) 2015, 11: 169-182
23) Mishra G.D., Chung H.F., Cano A, et al. EMAS position statement: predictions of premature abd early natural menopause, Maturitas 2019, 123: 82-88

24) Vujonic S, Brincat M, Erel T, et al. EMAS position statement: predictions of premature and early natural menopause, Maturitas 2010, 67: 91-93
25) Baber R.J., Panay N, Fenton A, IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy, Climacteric 2016, 19: 109-150
26) NICE Guideline [NG23]: Menopause diagnosis and management. Available from: https://www.nice.or.uk/guidance/ng23
27) La Marca A, Marzotti S, Brozatti, et al, Premature ovarian insufficiency due to steroidogenic cell autoimmunity is associated with a preserved pool of functioning follicle, KEM 2009, 94: 3816-3829
28) Anderson R.A., Mansi J, Coleman R.E, et al. The utility of anti Mullerian hormone in the diagnosis and prediction of loss of ovarian function following chemotherapy for early breast cancer, Eur J Cancer 2017, 87 : 58-64
29) Nelson S.M., Klein B.., Arce J.C., et al. Comparison of antimullerian hormone levels and antral follicle count as predictor of ovarian response to controlled ovarian stimulation in good-prognosis patients at individual fertility clinics in two multicenter trials, Fertil Steril 2015, 103: 58-64
30) Frazzetti F, Palla G, Gambacciani M, et al, Tailored hormonal approach in women with premature ovarian insufficiency, Climacteric 2020, 23: 3-8
31) Paschou S.A., Avgoulea A, Lambrinoudaki I, Premature ovarian insufficiency, Eur Gynecol Obst J 2020, 2: 5-9
32) Armeni E, Lambrinoudaki I, Ceausu I, et al. Maintening postreproductive health: a care pathway from the European Menopause and Andropause Society (EMAS), Maturitas 2016, 89:63-72
33) Yeganeh L, Boyle JA, Wood A, et al. Menopause guideline appraisal and algorithm development for premature ovarian insufficiency, Maturitas 2019, 130: 21-31
34) Cattoni A, Parissone F, Porcari I, et al, Hormonal replacement therapy in adolescents and young women with chemo or radio- induced premature ovarian insufficiency: practical recommendations, Blood Rev 2020, 4:100730
35) Weber L, Anderson R.A., Dvies M, et al. HRT for women with Premature ovarian insufficiency : a comprehensive review, Hum Reprod Open 2017, 2 : hox007
36) Panay N, Fenton A, Premature ovarian insufficiency: working towards an international database, Climacteric 2012, 15: 295-6
37) Cooper A.R, Baker V.L., Sterling E.W., et al. The time is now for a new approach to primary ovarian insufficiency, Fertil Steill 2011, 95: 1890-7
38) Faubion S.S., Sood R, Kapoor E, Genitourinary syndrome of menopause: management strategies for the clinician, Mayo Clin Proc 2017, 92: 1842-1849
39) The North American Menopause Society (NAMS), The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of the North American Menopause Society. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of the North American Menopause Society, Menopause 2020, 24: 976-992
40) Edwards D, Panay N, Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? Climacteric 2016, 19: 151-61
41) Cartwright B,, Robinson J, Seed P.T., et al. HRT vs the combined oral contraceptive pill in Premature ovarian failure: a randomized controlled trial of the effects on bone mineral density. J Clin Endocrinol Metab 2016, 101: 3497-505
42) Swica Y, Warren M.P. , Manson J.E., et al. Effects of oral conjugated equine estrogens with or without medroxyprogesterone acetate on incident hypertension in the Women's Health Initiative hormone therapy trials, Menopause 2018, 25 : 753-761
43) Smith N.L., Blordon M., Wiggins K.L., et al, Lower risk cardiovascular events on postmenopausal women taking oral estradiol compared with oral conjugated equine estrogens, JAMA Inter Med 2014, 174:25-31
44) Hugon- Rodin J, Gomperl A, Plu- Bureau G, Epidemiology of hormonal contraceptives related venous thrompoembolism, Eur J Endocrinol 2014, 171:221-230

45) Wierman M.E., Arlt W, Basson R, et al. Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society clinical practice guidelines, J Clin Endocrinol Metab 2014, 99:3489-3510
46) Davis S.R., Baber R, Panay N, et al. Global consensus position statement on the use of testosterone therapy for women, Maturitas 2019, 128:89-93
47) Dragojevic Dikic S, Vasiljevic M, Jovanovic A, et al. Premature ovarian insufficiency: a novel hormonal approaches in orimizing fertility, Gynecol Endocrinol 2020, 36:162-165
48) Langrish J.P., Mills N.J., Bath L.E., et al. Cardiovascular effects of physiological and standard sex steroid replacement regimens in Premature Ovarian Failure, Hypertension 2009, 53: 805-811
49) Fournier A, Mesrine S, Dossus L, et al. Risk of breast cancer after stopping menopausal hormone therapy in the E3N cohort, Breast Cancer Res Treat 2014, 145 : 535-543
50) Canonico M, Plu-Bureau G, O'Sullivan M.J., et al. Age at menopause, reproductive history, and venous thromboembolism risk among postmenopausal women : the Women's Health Initiative Hormone Therapy clinical trials, Menopause 2014, 21 : 214-220
51) Sassarini J, Lumden M.A., Non- hormonal management of vasomotor symptoms, Climacteric 2013,16: 31-6
52) Szabo R.A., Marino J.L., Hickey M, Managing menopausal symptoms after cancer, Climacteric 2019, 22: 572-8
53) Bidet M, Bachelot A, Bissauge E, et al. Resumption of ovarian function and pregnancies in 358 patients with premature ovarian failure, J Clin Endocrinol Metab 2011, 96:3864-3872
54) van Kastersen Y.M., Schoemaker J, Premature ovarian failure: a systemic review on therapeutic interventions to restore ovarian gunction and achieve pregnancy, Hum Reprod Update 5, 1999, 5: 483-492
55) Wittenberger M.D., Hageman R.J., Sherman S.L., et al. The FMR1 premutation and reproduction, Fertil Steril 2007, 8F: 456-465
56) Hadnott T.N., Gald H.N., Gharib A.M., et al. Outcome of spontaneous and assisted pregnancies in Turner Syndrome: the US National Institute of Health experience, Fertil Steril 2012, 95: 2251-2256
57) Wallace W.H., Thomson L, Anderson R.A. et al. Long term follow up of survivors of childhood cancer: summary of updated SIGN guidance, BMJ 2013, 346: f1190
58) Wo J.Y., Viswanathan A.N., Impact of radiotherapy on fertility, pregnancy and neonatal outcomes in female cancer patients, Int J Radiol Oncol Biol Phys 2009, 73: 1301-1312
59) Badaway A, Goda H, Ragab A, Induction of ovulation in idiopathic premature ovarian failure: a randomized double- blind trial, Reprod Biomed Online 2007, 15:215-219
60) Ferau F, Gangemi S, Vita G, et al. Pregnany after azathioprine therapy for ulcerative colitis in a woman with autoimmune premature ovarian failure and Addison's disease : HLA haplotype characterization, Fertll Steril 2011, 95 : 243, e15-7
61) Sunderam S, Kissin D.M., Zhang Y, et al. Assisted Reproductive Technology Surveillance, United States, 2016, Surveill Summ 2019, 68: 1-23
62) Stoop D, Baumgarten M, Hantjens P, et al. Obstretic outcome in donor oocyte pregnancies: a matched- pair analysis, Reprod Biol Endocrinol 2012, 10: 42
63) Zhai J, Yao G, Dong F, et al. In vitro activation of follicles and fresh tissue auto-transplantation in premature ovarian insufficiency patients, J Clin Endocrinol Metab 2016, 101 : 4405-4412
64) Grieve K.., McLaughlin M, Dunlop C.E., et al. The controversial existence and functional potential of oogonial stem cells, Maturitas 2015, 82: 278-281
65) Steiner A.Z., Herring A.H., Kesner J.S., et al. Antimullerian hormone as a predictor of natural fecundability in women aged 30-42 years, Obstet Gynecol 2011, 117: 798-804
66) Practice Committees of American Society for Reproductive M, Society for Assisted Reproductive T, Mature oocyte cryopreservation: a guidance, Fertll Steril 2013, 99: 37-43

67) Practice Committees of American Society for Reproductive M, Ovarian tissue cryopreservation: a committee opinion, Fertil Steril 2014, 101: 1237-1243
68) Pacheco F, Oktay K, Current success and efficiency of autologous ovarian transplantation: a metanalysis, Reprod Sci 2017, 24: 1111- 1120
69) Moawad N.S, Santamaria E, Rhoton-Vlasat A, et al. Laparoscopic ovarian transposition before pelvic cancer treatment : ovarian function and fertility preservation, J Minim Invasive Gynecol 2017, 24 : 28-35
70) Chen H, Xiao L, Li J, et al. Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in premenopausal women. Cohrane Database Syst Rev 2019, 3: CD008018
71) Oktay K, Bedoschi G, Berkavitz K, et al Fertility preservation in women with TS: a comprehensive review and practical guidelines, J Pediatr Adolesc Gynecol 2016, 29: 409-416
72) Liao K.I., Wood N, Conway G.S., Premature menopause and psychological well-being, J Psychosom, Obstet Gynecol 2000, 21: 167-174
73) Groff A.A., Covington S.N., Halverson L.R. et al. Assessing the emotional needs of women with spontaneous premature ovarian failure: Fertil Steril 2005, 83: 1734- 1741
74) Schmidt P.J., Ben Dor R, Martinez et al. Effects of estradiol withdrawal on mood in women with post perimenopausal depression : a randomized clinical trial, JAMA Psychiatry 2015, 714-726
75) Maki P.M., Kornstein S.G., Joffe H. et al, Guidelines for the evaluation and treatment of perimenopausal depression: summary and recommendatios, Menopause 2018, 25: 1069-1085
76) Nappi R.E., Cucinella L, Martini E, et al. Sexuality in premature ovarian insufficiency, Climacteric 2019, 22 : 289- 295
77) Van der Stege J.G., van Zadelhoff S.J., et al. Decreased androgen concentrations and diminished general and sexual well being in women with premature ovarian failure , Menopause 2008, 15: 23-31
78) Parish S.G., Hahn S.R., Goldstein S.W., et al, The International society for the study of women's sexual health process of care for the identification of sexual concerns and problems in women, Mayo Clin Proc 2019, 94: 842-856
79) Bober S.L., Recklitis C.J., Bakar J, et al. Addressing sexual dysfunction after risk-reducing salpingo-oophorectomy : effects of a brief, psychosexual intervention, J Sex Med 2015, 12 : 189-197
80) Giannini A, Genazzani A.R., Simonani T, The long-term risks of premature ovarian insufficiency. In: Genazzani A.R., Tarlatszis B. Ed. Frontiers in Gynecolofical Endocrinology, vol3, Ovarian Function and Reproduction – from need to possibilities. Switzerland: Springer 2016: 61-66
81) Anagnostis P, Christou K, Artzouchaltzi A.M., et al, Early menopause and premature ovarian insufficiency are associated with increased risk of type 2 diabete: a systematic review and meta analysis, Eur J Endocrinol 2019, 180: 41-50
82) Cooper G.S., Sandler D.P., Age at natural menopause and mortality. Ann Epidemiol 1998,8: 229-235
83) Roeters van Lennep J.E., Heida K.Y., Bots M.I. et al, collaborator of the Dutch Multidisciplinary Guideline Development Group on cardiovascular Risk Management of the Reproductive Disorders. Cardiovascular disease risk in women with POI: a systematic review and meta-analysis, Eur J Prev Cardiol 2016. 23: 178-186
84) Tsiligiannis S, Panay N, Stevenson JC, Premature ovarian insufficiency and long-term health consequences. Curr Vasc Pharmacol 2019, 17: 604-609
85) Canpolat U, Tokgozoglu L, Yorgun H, et al. The association of Premature Ovarian Failure with ventricular repolarization dynamics evaluated by QT dynamicity. Europace 2013, 15: 1657- 63
86) Honigberg M.C., Zekavat S.M., Aragam K, et al. Association of premature ovarian natural and surgical menopause with incident cardiovascular disease, JAMA 2019, 322 : 2411
87) Panay N, Fenton A, Premature Ovarian Insufficiency: working towards an international database, Climacteric 2012, 15: 295-6
88) Gallagher J.C., Effect of early menopause on bone mineral density and fractures, Menopause 2017, 24: 371-8
89) Shah S, Nguyen H.H., Vincent A.J., Care of the adult woman with Turner syndrome, Climacteric 2018, 21: 428-36

90) Ferrari S, Bianchi M.L., Eisman J.A., et al Osteoporosis in young adults: pathophysiology, diagnosis and management. Osteoporos Int 2012, 23; 2735- 48
91) Nguyen H.H., Wong P, Strauss B.J., et al, A cross-sectional and longitudinal analysis of trabecular bone score in adults with Turner syndrome, J Clin Endocrinol Metab 2018, 103: 3792-800
92) 2019 International Society for Clinical Densitometry position statement.

Αθανασίου Σταύρος

Το Ουρογεννητικό Σύνδρομο της Εμμηνόπαυσης (GSM), παλαιότερα γνωστό ως ατροφία του αιδοίου, ατροφική κολπίτιδα ή ατροφία του ουρογεννητικού συστήματος, είναι ένας σχετικά νέος όρος που εισήχθη για πρώτη φορά το 2014. Πρόκειται για μια χρόνια, προοδευτικά επιδεινούμενη νόσο της ουρογεννητικής οδού και της σεξουαλικής υγείας των γυναικών, που εκδηλώνεται με ένα ευρύ φάσμα σημείων και συμπτωμάτων που αποδίδονται στην ανεπάρκεια οιστρογόνων που χαρακτηρίζει την εμμηνόπαυση και επηρεάζει το 15% των προεμμηνοπαυσιακών και περισσότερο από το 50% των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Η υποοιστρογονική κατάσταση, που χαρακτηρίζει την εμμμηνόπαυση, έχει ως αποτέλεσμα ορμονικές και ανατομικές μεταβολές της ουρογεννητικής οδού. Η ξηρότητα του κόλπου, η δυσπαρεύνια και η μειωμένη λίπανση να είναι τα πιο συχνά και ενοχλητικά συμπτώματα, με σημαντικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής των περισσότερων σεξουαλικά ενεργών και όχι μόνο γυναικών. Επιπλέον, συνήθη σημεία του ΟΣΕ, περιλαμβάνουν τη μειωμένη κολπική υγρασία (94%) και ελαστικότητα (68%), την αλλοίωση της αρχιτεκτονικής του κολπικού βλεννογόνου (78%) και την κολπική ωχρότητα. Η διάγνωση και η αξιολόγηση του ΟΣΕ είναι κλινική και βασίζεται κυρίως στο ιστορικό και την κλινική εξέταση [11]. Οι κλινικοί ιατροί πρέπει πάντα να αποκλείουν άλλες αιτίες με παρόμοια συμπτώματα και συγκεκριμένα δερματολογικές παθήσεις του αιδοίου όπως ο σκληρυντικός ή πλακώδης λειχήνας, το έκζεμα, η δερματίτιδα, η χρόνια αιδοιοκολπίτιδα, οι κακοήθειες και ο χρόνιος πυελικός πόνος [13].

Ο πρωταρχικός στόχος της θεραπείας είναι η ανακούφιση των συμπτωμάτων. Η θεραπεία πρώτης γραμμής αποτελείται από αλλαγές στον τρόπο ζωής, μη ορμονικές θεραπείες όπως λιπαντικά και ενυδατικά, ενώ «gold standard» θεωρείται η ορμονική θεραπεία με τοπικά οιστρογόνα, SERMS ή DHEAS ή άλλα ορμονικά σκευάσματα.

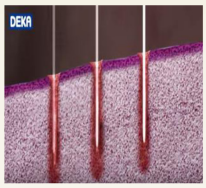
Τα τελευταία χρόνια η χρήση της τεχνολογίας Laser έχει προταθεί ως εναλλακτική μη ορμονική μέθοδος για την αντιμετώπιση του συνδρόμου. Η τεχνική αυτή αποβλέπει στην διέγερση του ιστού που μπορεί να ενεργοποιήσει τη διαδικασία της ανάπλασης. Τα Lasers έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως στη Γυναικολογία για την αφαίρεση ή εξάχνωση βλαβών και την αιμόσταση. Τα Laser ανάπλασης του κόλπου διαφέρουν στο ότι η ενέργεια αποδίδεται σε κύματα και σε μια περιορισμένη επιφάνεια του κόλπου με συνέπεια την μειωμένη βλάβη στους περιβάλλοντες ιστούς

Δύο τύποι Laser έχουν χρησιμοποιηθεί και για την θεραπεία του Ουρογεννητικού συνδρόμου εμμηνόπαυσης. Οι διαφορές τους στη δράση στους ιστούς οφείλονται στη διαφορά μήκους κύματος που τους προσδίδει τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά τους.

Α. Το Laser φωτομικροεξάχνωσης κλασματικοποιημένης απελευθέρωσης δέσμης φωτός CO2 (Microablative Fractional CO2 laser

Το fractional Laser του CO2 (10600 nm) χρησιμοποιεί αέριο για μετάδοση και απορροφάται από το νερό με αποτέλεσμα να μεταβάλλεται το βάθος της διείσδυσης της δέσμης του Laser αναλόγως της περιεκτικότητας του ιστού σε νερό. Το Laser αποδίδεται με μικρής διαμέτρου δέσμες σε παλμούς (για να αποφεύγεται η κατα-

στροφή του ιστού), που μέσω εξάχνωσης εισέρχονται στα βαθύτερα στρώματα του επιθηλίου και στη συνέχεια αποδίδουν σε δεύτερη φάση την αναγεννητική ενέργεια. Η απόσταση μεταξύ των δεσμών ποικίλει αναλόγως του πρωτοκόλλου έτσι ώστε να υπάρχει ιστός ανέπαφος μεταξύ των δεσμών (fractional) γεγονός που βοηθάει την ταχύτερη ανάπλαση (Εικονα 1).



Β. Το erbium:YAG (Er:YAG) laser.

Το συγκεκριμένο Laser εκπέμπεται σε συχνότητα 2940nm, στην οποία υπάρχει η μεγίστη απορροφητικότητα σε νερό. Θεωρητικά δεν προκαλεί εξάχνωση, αλλά η ενέργεια του Laser αποδίδεται με παλμούς που προοδευτικά αυξάνουν τη θερμοκρασία του επιθηλίου (σε βαθμό που να μη προκαλεί έγκαυμα) με συνέπεια την αναγέννηση του ιστού.

Σχήμα θεραπείας

Το συνιστάμενο σχήμα είναι 3 συνεδρίες (ανά 4-6 εβδομάδες η κάθε μία). Σε κάθε συνεδρία, η ειδική συσκευή κολπικού Laser ανασύρεται σταδιακά και έτσι η ενέργεια αποδίδεται ομοιόμορφα σε όλο το κολπικό επιθήλιο. Η θεραπεία χορηγείται σε περιβάλλον εξωτερικού ιατρείου, διαρκεί περίπου 5 – 10 λεπτά και δεν χρήζει αναισθησίας καθώς αποτελεί μια ανώδυνη διαδικασία. Πιθανές παρενέργειες αποτελούν κάποια μικρή ενόχληση καύσο ή ελαφρά κολπική μόρια. Συστήνεται να αποφεύγεται η σεξουαλική επαφή για 3-4 ημέρες.

Αποτελέσματα

Αρχικές ιστολογικές μελέτες έδειξαν σημαντικές αλλαγές στη σύσταση του κολπικού επιθηλίου μετά την θεραπεία: αύξηση του πάχους του επιθηλίου, με αύξηση αποθεμάτων γλυκογόνου, αποφολίδωση κυττάρων, νέο-αγγείωση (1)

Αρκετές αναδρομικές και προοπτικές κλινικές μελέτες έδειξαν σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων εμμηνοπαυσιακών γυναικών με ουρογεννητικό σύνδρομο και βελτίωση της ποιότητας ζωής, της σεξουαλικής ζωής και της δυσπαρευνίας. (2,3)Συγχρόνως υπήρξε σημαντική βελτίωση της κλινικής εικόνας του επιθηλίου σύμφωνα με τον Vaginal Health Index (VHI). Μια προοπτική μελέτη έδειξε επίσης σημαντική βελτίωση της χλωρίδας του κόλπου με την θεραπεία με fractional CO2 Laser (4).

Οι περισσότερες μελέτες εκτιμούν βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα. Η αποτελεσματικότητα της τεχνικής εκτιμάται από στοιχεία περιορισμένων μελετών ότι διαρκεί για 12-18 μήνες και αυτό σημαίνει ότι χρειάζεται αναμνηστική θεραπεία για πιο μακροχρόνια αποτελεσματικότητα (5)

Συγκριτική προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη με sham που εκπονήθηκε σε 2 κέντρα (Α' Μαιευτική Γυναι-

κολογική Κλινική ΕΚΠΑ , San Rafaele, Milano) έδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων του ουρογεννητικού συνδρόμου στην ομάδα γυναικών του Laser σε σύγκριση με την ομάδα sham (6)

Συγκριτικές μελέτες του Fractional CO2 Laser με τοπική θεραπεία οιστρογόνων έδειξαν παρόμοια βελτίωση μεταξύ των δύο ομάδων όσον αφορά τα συμπτώματα του ουρογεννητικού συνδρόμου εμμηνόπαυσης καθώς και της σεξουαλικής λειτουργίας αλλά με αντιφατικά ευρήματα όσον αφορά την εκτίμηση της κυτταρολογικής εικόνας(7) (8)

Τέλος όσον αφορά τις πιθανές επιπλοκές αυτές είναι ελάχιστες και αφορούν την ενόχληση από την είσοδο του λέιζερ στον κόλπο κατά τη διάρκεια της θεραπείας, μικρή κολπική αιμόρροια ή καύσος που διαρκεί για λίγες ημέρες μετά τη θεραπεία.

Βιβλιογραφία

1. Salvatore S, Maggiore ULR, Athanasiou S, ... Histological study on the effects of microablative fractional CO2 laser on atrophic vaginal tissue: an ex vivo study. Menopause [Internet]. 2015; Available from: https://journals.lww.com/menopausejournal/fulltext/2015/08000/Histological_study_on_the_effects_of_microablative.9.aspx
2. Salvatore S, Nappi RE, Zerbinati N, Calligaro A, Ferrero S, Origoni M, et al. A 12-week treatment with fractional CO2 laser for vulvovaginal atrophy: a pilot study. Climacteric. 2014;17(4):363–9.
3. Salvatore S, Nappi RE, Parma M, Chionna R, Lagona F, Zerbinati N, et al. Sexual function after fractional microablative CO_2 laser in women with vulvovaginal atrophy. Climacteric. 2015;18(2):219–25.
4. Athanasiou S, Pitsouni E, Antonopoulou S, ... The effect of microablative fractional CO2 laser on vaginal flora of postmenopausal women. ... [Internet]. 2016; Available from: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13697137.2016.1212006
5. Athanasiou S, Pitsouni E, Grigoriadis T, Zacharakis D, Falagas ME, Salvatore S, et al. Microablative fractional CO2 laser for the genitourinary syndrome of menopause: up to 12-month results. Menopause [Internet]. 2018/09/27. 2019;26(3):248–55. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30252804
6. Salvatore S, Pitsouni E, Grigoriadis T, Zacharakis D, Pantaleo G, Candiani M, et al. CO2 laser and the genitourinary syndrome of menopause: a randomized sham-controlled trial. Climacteric. 2021;24(2):187–93.
7. Cruz VL, Steiner ML, Pompei LM, Strufaldi R, Fonseca FLA, Santiago LHS, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial for evaluating the efficacy of fractional CO 2 laser compared with topical estriol in the treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. Menopause. 2018 Jan 1;25(1):21–8.
8. Paraiso MFR, Ferrando CA, Sokol ER, Rardin CR, Matthews CA, Karram MM, et al. A randomized clinical trial comparing vaginal laser therapy to vaginal estrogen therapy in women with genitourinary syndrome of menopause: The VeLVET Trial. Menopause. 2020 Jan 1;27(1):50–6.

Ουρογεννητικό Σύνδρομο Εμμηνόπαυσης

Τοπική και Συστηματική Θεραπεία

Οι Μη Ορμονικές Θεραπείες που είναι διαθέσιμες χωρίς ιατρική συνταγή είναι ικανές να βελτιώσουν τα ήπια και μέτρια συμπτώματα GSM στο μεγαλύτερο αριθμό των γυναικών. Χρησιμοποιούνται ως θεραπεία 1ης γραμμής, αλλά και για τις γυναίκες που δε θέλουν ή δε μπορούν να χρησιμοποιήσουν ορμονική θεραπεία.

Οι Ορμονικές Θεραπείες είναι αποτελεσματικές για τα μέτρια και τα σοβαρά συμπτώματα της GSM και όταν και όπου οι μη ορμονικές θεραπείες δεν είναι αποτελεσματικές (Εικόνα 1).

Τοπικά Μη Ορμονικά Σκευάσματα

Τα μέτρια συμπτώματα ατροφικής κολπίτιδας μπορεί να ανακουφισθούν με λιπαντικά και ενυδατικά σκευάσματα.

- Λιπαντικά σκευάσματα
  Με υαλουρονικό οξύ ή βασισμένα στο νερό και τα έλαια ή τη σιλικόνη μειώνουν την ξηρότητα και τη δυσκολία κατά την επαφή. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν προ επαφής και περιστασιακά, όποτε απαιτείται. Η δράση ενός λιπαντικού σκευάσματος είναι γενικότερα βραχύτερη σε σχέση με την δράση ενός ενυδατικού σκευάσματος.
- Κολπικά ενυδατικά σκευάσματα
  Αποκαθιστούν την ενυδάτωση του βλεννογόνου του κόλπου, μετά από χρήση ανά δύο ή τρεις ημέρες. Πρέπει να χρησιμοποιούνται σε μόνιμη βάση, αρχικά καθημερινά για 2-3 εβδομάδες και μετά κάθε 3-4 ημέρες. Διατηρούν την ενυδάτωση του κόλπου και ένα κολπικό pH στο 4,5

Παράμετροι που πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν για την ασφάλεια των σκευασμάτων αυτών (Εικόνα 2):

Χημικά χαρακτηριστικά:

- pH
- Οσμωτικότητα
- Άλλα Συστατικά:

Πάραμπενς, Γλυκόλες, Συντηρητικά

- Παρενέργειες:

Ιστικές βλάβες, βλάβες στο σπέρμα και ερεθισμοί

Τοπικά Ορμονικά Σκευάσματα

Η Τοπική ορμονική θεραπεία με οιστρογόνα δεν ανακουφίζει μόνο από τα ενοχλητικά κολπικά συμπτώματα, αλλά βοηθάει και στον επαναποικισμό του εμμηνοπαυσιακού κολπικού βλεννογόνου από το γαλακτοβάκιλλο.

Επιπλέον, συμβάλλει στην αύξηση του γλυκογόνου στο κολπικό επιθήλιο, το οποίο και μεταβολίζεται από την ενδογενή χλωρίδα, με αποτέλεσμα την παραγωγή οργανικών οξέων, τα οποία είναι απαραίτητα για τη ρύθμιση της οξύτητας του κόλπου. Τυποποιημένα σκευάσματα τοπικής ορμονικής θεραπείας είναι μεταξύ άλλων τα ακόλουθα (Εικόνα 3):

Τοπικής θεραπεία με οιστρογόνα χαμηλής δόσης (Ε2-Ε3)
Οιστραδιόλη και οιστριόλη στις παρακάτω μορφές:
• κολπικά υπόθετα
• γέλη
• κολπικός δακτύλιος

Κολπικά υπόθετα Δεϋδρο-επιανδροστερόνης (DHEA)
Η Δεϋδρο-επιανδροστερόνη είναι φυσικό στεροειδές που παράγεται στα επινεφρίδια και μετατρέπεται τοπικά στον κόλπο σε οιστρογόνα και τεστοστερόνη. Αντιμετωπίζει την κολπική ξηρότητα και τη δυσπαρεύνια, χωρίς να αυξάνει τα επίπεδα ορμονών στη συστηματική κυκλοφορία. Χορηγείται ως μια ενδοκολπική εφαρμογή καθημερινά, για όσο διάστημα απαιτείται, χωρίς την ανάγκη διακοπής

Τα κολπικά σκευάσματα οιστρογόνων, αντίθετα με τη συστηματική ορμονική θεραπεία, δεν έχουν χρονικό περιορισμό στη χρήση τους, καθ'ότι η συστηματική απορρόφηση είναι ελάχιστη και δεν επιδρά στα επίπεδα των ορμονών στο αίμα. Η μακροχρόνια χορήγηση κολπικών οιστρογόνων δεν αυξάνει τον κίνδυνο υπερπλασίας ή καρκίνου του ενδομητρίου ούτε τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού.

Συστηματική Θεραπεία

Α) Οσπεμιφαίνη
Η Οσπεμιφαίνη, έχει εγκριθεί στις Η.Π.Α. και στην Ευρώπη για τη «θεραπεία της μετρίου και σοβαρού βαθμού αιδιοκολπικής ατροφίας σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που δεν μπορούν να πάρουν τοπική θεραπεία με οιστρογόνα». Λαμβάνεται ως ένα δισκίο καθημερινά, χωρίς διακοπή, για όσο διάστημα υφίσταται η ένδειξη. Υπάρχουν δεδομένα μακροχρόνιας ασφάλειας, αλλά συχνή παρενέργεια είναι οι εξάψεις, που εμφανίζονται στο 7% περίπου των γυναικών που λαμβάνουν το σκεύασμα. Όπως και τα άλλα SERM, η οσπεμιφαίνη αυξάνει τον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής.

Β) Συστηματική ορμονική θεραπεία
Εάν πλήν των συμπτωμάτων της ουρογεννητικής ατροφίας συνυπάρχουν και συστηματικά συμπτώματα, όπως π.χ. εξάψεις, τότε καταλληλότερη αγωγή έναρξης είναι η συστηματική ορμονική θεραπεία με οιστρογόνα. Εάν τα συμπτώματα της ουρογεννητικής ατροφίας δεν υποχωρήσουν σε 3 μήνες, τότε μπορεί να προστεθεί και κολπικό ορμονικό σκεύασμα, όπως αυτά που περιγράφηκαν προηγούμενα.

Εναλλακτικές Θεραπείες

Χρησιμοποιούνται για τις εξάψεις και για την κολπική ξηρότητα, αλλά τα δεδομένα των κλινικών μελετών ως προς την αποτελεσματικότητά τους είναι ακόμα πτωχά.

Φυτοοιστρογόνα

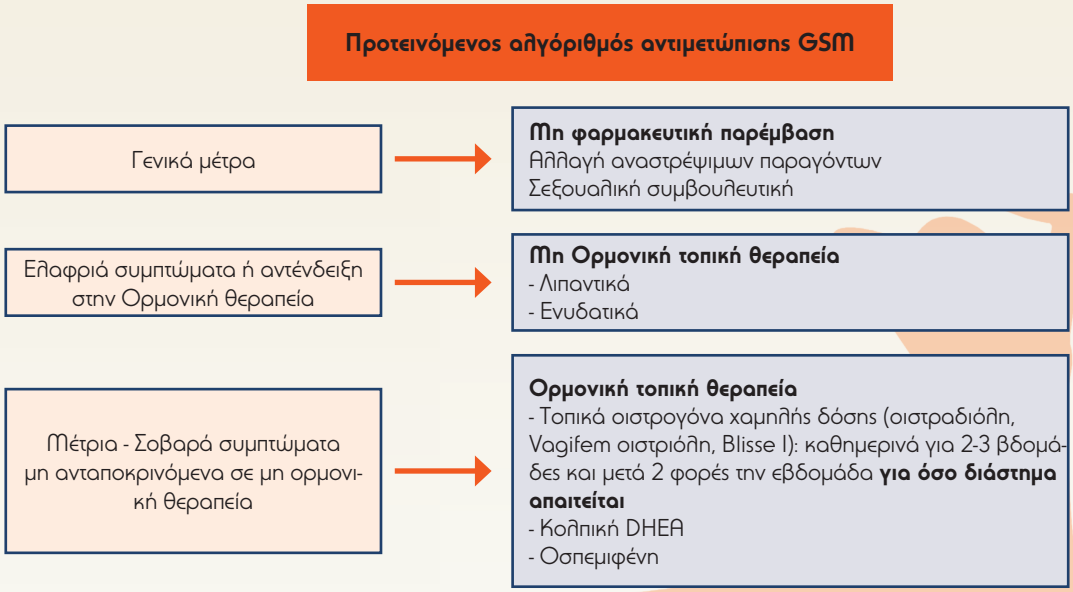
Τα σκευάσματα αυτά προέρχονται από φυτά που έχουν οιστρογονικές ιδιότητες, όπως η σόγια, το νυχτολούλουδο και άλλα. Η δραστικότητά τους ως προς την κολπική ξηρότητα δεν είναι επαρκώς τεκμηριωμένη,

Βιομιμητικές Ορμόνες

Οι βιομιμητικές ορμόνες προέρχονται από χημικώς κατεργασμένες φυτικές πρώτες ύλες, έτσι ώστε το παραγόμενο στεροειδές να προσομοιάζει με τις ενδογενείς ορμόνες. Τα σκευάσματα αυτά, είτε για συστηματική είτε για κολπική χορήγηση παρασκευάζονται σε φαρμακεία, σύμφωνα με τη συνταγή του θεράποντος ιατρού. Υπάρχουν επιφυλάξεις ως προς την τυποποίηση παραγωγής, η οποία αντίστοιχα επηρεάζει και την ασφάλεια των προϊόντων. Δεδομένου ότι δεν υπάρχει επιστημονική τεκμηρίωση, οι βιομιμητικές ορμόνες δεν μπορούν να συστηθούν για τη θεραπεία του ουρογεννητικού συνδρόμου της εμμηνόπαυσης

Ενδεικτική Βιβλιογραφία

1. Hirschberg AL, Bitzer J, Cano A, Ceausu I, Chedraui P, Durmusoglu F, Erkkola R, Goulis DG, Kiesel L, Lopes P, Pines A, van Trotsenburg M, Lambrinoudaki I, Rees M. Topical estrogens and non-hormonal preparations for postmenopausal vulvovaginal atrophy: An EMAS clinical guide. Maturitas. 2021 Jun;148:55-61. Review.
2. Angelica Lindén Hirschberg, Pedro Sánchez-Rovira, Jesús Presa-Lorite, Miriam Campos-Delgado, Miguel Gil-Gil, Elisabet Lidbrink, Javier Suárez-Almarza, Concepción Nieto-Magro. Efficacy and safety of ultra-low dose 0.005% estriol vaginal gel for the treatment of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women with early breast cancer treated with nonsteroidal aromatase inhibitors: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Menopause. 2020 May; 27(5): 526–534.
3. Carolyn J. Crandall, Kathleen M. Hovey, Christopher A. Andrews, Rowan T. Chlebowski, Marcia L. Stefanick, Dorothy S. Lane, Jan Shifren, Chu Chen, Andrew M. Kaunitz, Jane A. Cauley, JoAnn E. Manson. Breast Cancer, Endometrial Cancer, and Cardiovascular Events in Participants who used Vaginal Estrogen in the Women's Health Initiative Observational Study.Menopause. 2018 Jan; 25(1): 11–20.
4. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. Lancet. 2019 Sep 28; 394(10204): 1159–1168.
5. Shilpa N Bhupathiraju, Francine Grodstein, Meir J Stampfer, Walter C Willett, Carolyn J Crandall, Jan Shifren, JoAnn E Manson. Vaginal estrogen use and chronic disease risk in the Nurses' Health Study: Menopause. 2018 Dec 17; 26(6): 603–610.



Εικόνα 1: Προτεινόμενος αλγόριθμος GSM

Ιδιότητες Προϊόντος	Εύρος Τιμών
Οσμωτικότητα	200-600 mOsm/kg
PH	3,5 - 5
Συντηρητικά Πάραμπενς	χωρίς
Άλλα συντηρητικά	χωρίς
Γλυκόλες	Όχι > από 9,9% της μάζας

Εικόνα 2: Ιδανικές παράμετροι κολπικών ενυδατικών-λιπαντικών σκευασμάτων

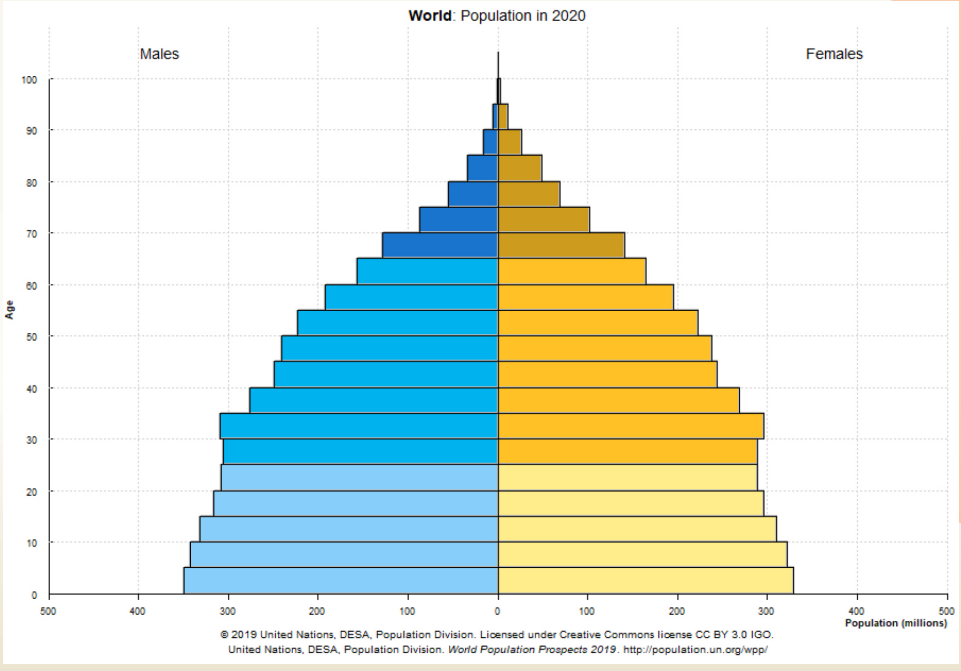
Μορφή	Φαρμακευτική ουσία	Δόση
Κρέμα	• **Cream/E2, 0.1mg/g** • **Gel/E3, 50μg/g** • **Cream Conjugated Estrogens 0.625mg/g**	**E2, 0.1mg/g/cream:** 2-4 g/day για 1 ή 2 εβδομάδες. Μετά μείωση στη μισή δόση, για 1 ή 2 εβδομάδες. Διατήρηση με 1g, 1-3 φορές την εβδομάδα **Gel/E3, 50μg/g:** 1 /day για 3 εβδομάδες και 1-2 φορές την εβδομάδα για συντήρηση **Cream Conjugated Estrogens 0.625mg/g:** 0,5-2g/day για 21 ημέρες. Συντήρηση με 0,5g 2 φορές την εβδομάδα
Δακτύλιος	**Κολπικός Δακτύλιος** (οιστραδιόλη, 7,5 mcg/ημέρα)	Αλλαγή κάθε 3 μήνες
Υπόθετα	**Κολπικά υπόθετα** (E2, 10mcg)	1 supp/day για 2 εβδομάδες Συντήρηση με 2 φορές την εβδομάδα
Πραστερόνη	Κολπικά υπόθετα(6.5mg)	κάθε βράδυ προ ύπνου

Εικόνα 3: Διαθέσιμα Σκευάσματα Τοπικής Ορμονικής Θεραπείας με Οιστρογόνα

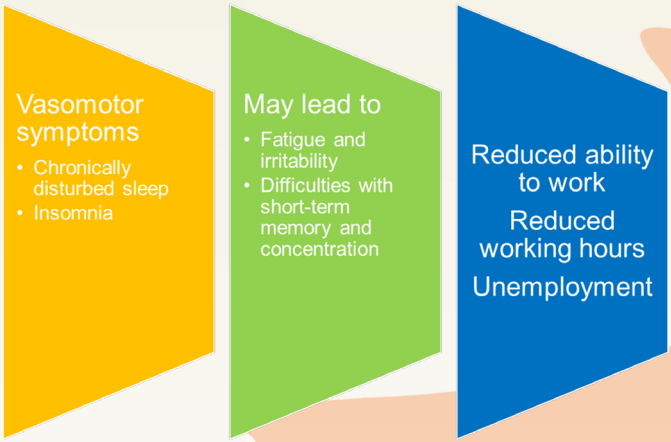
Global consensus recommendations on menopause in the workplace

Professor Margaret Rees MA DPhil FRCOG
Editor in Chief Case Reports in Women's Health
Executive Director EMAS: European Menopause and Andropause Society
Reader Emeritus in Reproductive Medicine, and Supernumerary Fellow,
St Hilda's College, University of Oxford
Visiting Professor, Faculty of Medicine, University of Glasgow and Adjunct Associate Professor Rutgers Robert Wood Johnson Medical School

The total world female population 3,89 billion and the natural menopause occurs at an average of 51 years. The menopause is the cessation of menstruation.



However, it can occur much earlier, either naturally, with no identifiable underlying cause, or induced as a consequence of disease, surgery, radiotherapy or chemotherapy. It can occur even in teenagers. Globally 657 million women were aged 45-59 with around half contributing to the labor force in their perimenopausal years. Menopause has long considered to be a taboo subject and this has led to women with severe symptoms leaving employment. This not only affects their income at the time, but reduces pensions and adversely affects security in later life.



Thus, the menopause is now considered to be an important gender- and age-equality issue, and dealing with its consequences should be part of maintaining an inclusive work environment. Retaining women in employment during their menopausal years will attract, develop and secure a workforce with valuable skills and talent. In 2021 EMAS updated its 2016 recommendations on menopause in the workplace expanding it with for employers, managers, healthcare professionals and women. The aim is to make the workplace environment more menopause supportive in the wider context of gender equality and reproductive and post-reproductive health. Menopause-friendly organizations provide a supportive and responsive work environment, whether or not they have become aware that a staff member is going through the menopause. By doing so, they strengthen corporate reputation, recruitment and retention of talent.

The global recommendations have been supported by a menopause charter for employers and self-assessment tool. These statements and tool are applicable to all workplace locations and environments, including working from home. Specific recommendations have been made for employers, managers, healthcare professionals and women themselves. It must be remembered that some require additional attention with involvement of specialist medical services. These include women with chronic disease, premature ovarian insufficiency or early menopause and pre-existing disability; as well as transgender and gender nonconforming people.

The summary recommendations are detailed below:

- Workplace frameworks and policies should consider the impact of the menopause for all occupations, work locations and work patterns
- Workplaces should create an open, inclusive and supportive culture regarding menopause, involving access to occupational health professionals, if available
- Women should not be discriminated against, marginalized or dismissed because of menopausal symptoms
- Health and allied health professionals should recognize that menopausal symptoms can adversely affect the ability to work, and that working conditions can impact menopausal symptoms

All these documents are freely available. On 7 September 2021 EMAS launched the first World Menopause & Work Day. The webinar series is available at https://www.emas-online.org/emas-and-menopause-in-the-workplace-2021/webinar_series/ Thus EMAS has initiated conversations and prompts further dialogue on the most critical issues concerning menopause in the workplace worldwide.

Further reading

Rees, M., Bitzer, J., Cano, A., Ceausu, I., Chedraui, P., Durmusoglu, F., Erkkola, R., Geukes, M., Godfrey, A., Goulis, D. G., Griffiths, A., Hardy, C., Hickey, M., Hirschberg, A. L., Hunter, M., Kiesel, L., Jack, G., Lopes, P.,

Mishra, G., Oosterhof, H., ... Lambrinoudaki, I. (2021). Global consensus recommendations on menopause in the workplace: A European Menopause and Andropause Society (EMAS) position statement. Maturitas, 151, 55–62. https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2021.06.006

Mishra, G. D., Chung, H. F., Cano, A., Chedraui, P., Goulis, D. G., Lopes, P., Mueck, A., Rees, M., Senturk, L. M., Simoncini, T., Stevenson, J. C., Stute, P., Tuomikoski, P., & Lambrinoudaki, I. (2019). EMAS position statement: Predictors of premature and early natural menopause. Maturitas, 123, 82–88. https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.03.008

EMAS Menopause and Work Charter https://www.emas-online.org/emas-and-menopause-in-the-workplace-2021/charter/

Menopause in the Workplace Self-assessment Tool https://www.emas-online.org/emas-and-menopause-in-the-workplace-2021/self-assessment-tool/

World Health Organization. 6 Priorities for women and health 25 March 2021 https://www.who.int/news-room/spotlight/6-priorities-for-women-and-health

Lessons from the COVID crisis for Women's Cardiovascular Health

Prof dr Angela H.E.M. Maas, cardiologist,

chair Women's Cardiovascular Health program
Dpt cardiology, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands

The COVID-19 pandemic has once again shown that gender diversity, ethnicity, lifestyle factors, and socio-economic circumstances are crucial determinants of health. The heavy burden of the pandemic in low income countries and among ethnic minorities has affected the global female population in particular. Women healthcare workers have been overrepresented at the lower paid frontline to fight COVID, often in combination with care for their families. Closures of schools and child care facilities have led to job losses and more stress at home. The rise in domestic violence thereafter has created a new pandemic within the COVID crisis. For this, economic independency for women is an important critical factor. The vaccination campaigns have subsequently learned that more vulnerable populations are also more skeptical about the benefits.

Another major threat to Women's Health is cardiovascular disease, being the number 1 killer in women worldwide since more than a decade. In the recent May report of the Lancet Women's Commission on Cardiovascular Health we have outlined that the COVID pandemic has many parallels with non-communicable disease (NCD), especially when considering the importance of sex- and gender-related issues and socio-economic and ethnic inequalities. (Figure) Being a cardiologist for over 33 years I am stunned that the white male of 62 years is still the standard norm in daily practice, despite the progress in scientific knowledge that we have on sex- and gender issues in heart disease. The slow implementation of our ongoing insights into clinical practice is a huge disadvantage for our female patients. Women are still understudied, under-recognized, under-diagnosed and undertreated in cardiology care. Prevention of cardiovascular diseases is severely undervalued in women and the different life-course in women compared to men imposes different risks along the way. The current practice results in higher morbidity and mortality rates in women and has to change if we want to reach the SDG 3 and 5 goals by 2030.

The third burning topic that threats Women's Health is the world-wide climate crisis. Last September a long list of editors-in Chief of the major medical Journals have sent

Out an alarm signal to the medical community, the WHO and UN to come to action. Higher global temperatures affect almost all diseases and specifically harms more vulnerable populations and poorer communities. As with the COVID pandemic and cardiovascular diseases we are globally as strong as our weakest members. Climate change affects our biodiversity and food system, that will impose new health threats to our families and children. Therefore, not only policy makers, but all health professionals need to be engaged in the urgent global response to climate change.

To achieve more gender equality in healthcare, we firstly need to take women more seriously as patients and implement more gender-sensitive strategies in all fields of medical care. In addition, we should encourage

and facilitate Women's Health in educational programs for students and health professionals. Also, we should focus more on education in vulnerable populations in poorer communities everywhere.

As more than 70% of all healthcare workers are female, they should be represented in more leading positions in all layers of the healthcare system. By doing so, they will also put women's Health higher on the agenda and this will improve their economic and independent position. Women are equally important as men to create the innovative culture we need to face to current global disasters that threaten the Health of ourselves and our families.

The COVID-19 pandemic provides a powerful example of how sex-related biological factors (blue border) underpinning SARS-CoV-2 infection and gender-associated factors (red border) can interact to negatively affect women's cardiovascular health.

Figure: adapted from Vogel B et al. Lancet. 2021 Jun 19;397(10292):2385-2438.

Ακράτεια ούρων στην εμμηνόπαυση.

Βάκας Παναγιώτης

Επιδημιολογία

Η επίπτωση της στον πληθυσμό συνήθως υποεκτιμάται και υπολογίζεται ότι περίπου το 50% των ασθενών με ακράτεια ούρων δεν αναφέρουν το σύμπτωμα αυτό στον γιατρό τους (1).

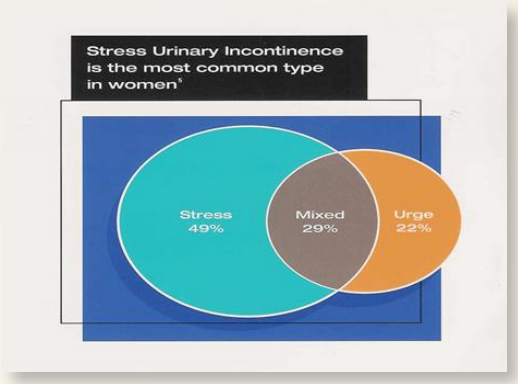
Η επίπτωση της ακράτειας των ούρων σε γυναίκες που αναφέρουν ένα τουλάχιστον επεισόδιο ακράτειας ούρων σε ένα έτος είναι από 25-51% (2). Επίσης, ένα επεισόδιο ακράτειας ούρων την εβδομάδα αναφέρεται από το 10% των γυναικών σε μεικτούς εθνικά πληθυσμούς (3). Σε μη έγκυες γυναίκες η επίπτωση της ακράτειας ούρων μέτριου και σοβαρού βαθμού (απώλεια ούρων τουλάχιστον μια φορά εβδομαδιαία περισσότερο από σταγόνες) έχει αναφερθεί σε 7% των γυναικών 20-39 ετών, 17% των γυναικών 40-59 ετών, 23% σε γυναίκες 60-79 ετών και 32% σε γυναίκες > 80 ετών (4). Σε μια άλλη μελέτη έχει αναφερθεί ότι η επίπτωση της ακράτειας των ούρων σε άτοκες νέες γυναίκες (16-30 ετών) ήταν περίπου 12.6% (5). **Η επίπτωση της ακράτειας των ούρων στον ελληνικό γενικό πληθυσμό είναι περίπου 27%(**6). Η επίδραση της ακράτειας των ούρων στην ποιότητα ζωής είναι ανάλογη της συχνότητας και της βαρύτητας της ακράτειας των ούρων

Η απώλεια των ούρων των μπορεί μερικές φορές να είναι παροδική και να οφείλεται σε ουρολοίμωξη, φάρμακα ή δυσκοιλιότητα. Σε αυτές τις περιπτώσεις θεραπεύεται με την θεραπεία του προβλήματος που την προκαλεί.

Υπάρχουν οι κάτωθι τύποι ακράτειας ούρων στις γυναίκες:

1. Ακράτεια ούρων από προσπάθεια
2. Επείγουσα ακράτεια
3. Μεικτού τύπου ακράτεια ούρων
4. Ακράτεια από υπερχείλιση
5. Συνεχής ακράτεια ούρων

Η ακράτεια ούρων από προσπάθεια, η επείγουσα ακράτεια ούρων και η μεικτού τύπου ακράτεια ούρων είναι η πιο συχνές μορφές ακράτεια ούρων στις γυναίκες (Εικ. 1) .



Εικ. 1

Διάγνωση

Η διαγνωστική προσέγγιση των ασθενών με ακράτεια ούρων προϋποθέτει την λήψη ενός καλού ιστορικού και την ενδελεχή κλινική εξέταση της ασθενούς. Αναλόγως των ευρημάτων η ασθενής θα υποβληθεί σε περαιτέρω κλινικό-εργαστηριακό έλεγχο που μεταξύ των άλλων θα περιλαμβάνει και τον ουροδυναμικό έλεγχο. Με την αναγνώριση του αιτίου(ή των αιτίων) της ακράτειας ούρων και τον καθορισμό της διάγνωσης μπορεί να ακολουθήσει συζήτηση-ενημέρωση της ασθενούς για τις πιθανές εναλλακτικές μεθόδους αντιμετώπισης της ακράτειας (Εικ.2).

Εικ. 2

Ακράτεια ούρων από προσπάθεια

- Διάγνωση μόνο ουροδυναμική
- Χαρακτηρίζεται από ακούσια απώλεια ούρων σε συνδυασμό με αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση και επί απουσίας σύσπασης του εξωστήρα.

Η αντιμετώπιση της ακράτειας ούρων από προσπάθεια περιλαμβάνει τα ακόλουθα:

- Φυσιοθεραπεία (Ασκήσεις πυελικού εδάφους)
- Φαρμακευτική θεραπεία
- Χειρουργική θεραπεία

Φυσιοθεραπεία

Επειδή η ακράτεια των ούρων από προσπάθεια μπορεί να είναι και αποτέλεσμα εξασθενημένων μυών του πυελικού εδάφους η φυσιοθεραπεία αποβλέπει στην ενίσχυση τους και αυτό μπορεί να γίνει με τη χρήση των ασκήσεων Kegel.

Η αποτελεσματικότητα της φυσιοθεραπείας στη ακράτεια των ούρων ανέρχεται στο 50% περίπου στους 6 μήνες θεραπεία και προϋποθέτει συνεχόμενη εφαρμογή του προγράμματος ασκήσεων διαφορετικά ο κίνδυνος υποτροπής της ακράτειας ούρων είναι πολύ υψηλός.

Φαρμακευτική θεραπεία

Στο παρελθόν είχε γίνει χρήση φαρμακευτικών σκευασμάτων για την αντιμετώπιση της ακράτειας των ούρων. Λόγω της περιορισμένης αποτελεσματικότητας τους, του κόστους και υψηλής επίπτωσης των ανεπιθύμητων ενεργειών σήμερα η χρήση τους είναι πολύ περιορισμένη έως καθόλου.

Χειρουργική θεραπεία

Η χειρουργική αντιμετώπιση αποτελεί την κύρια μορφή θεραπείας του μέτριου και σοβαρού βαθμού ακράτειας ούρων και η επιλογή της χειρουργικής μεθόδου εξαρτάται από διάφορους παράγοντες όπως:

Ηλικία της ασθενούς

- Σωματικό βάρος της ασθενούς
- Συνύπαρξη χαλάρωσης της μήτρας ή και του κόλπου (π.χ. κυστεοκήλη, πρόπτωση μήτρας, πρόπτωση κολπικού κολοβώματος)
- Ιστορικό προηγούμενης κολπικής εγχείρησης (π.χ. κολπορραφία)
- Ευρήματα ουροδυναμικού ελέγχου.
- Ευρήματα κλινικοεργαστηριακού ελέγχου (υπερηχογράφημα, μαγνητική τομογραφία, ακτινογραφία κτλ.)

Χειρουργικές μέθοδοι αντιμετώπισης της ακράτειας ούρων προσπαθείας

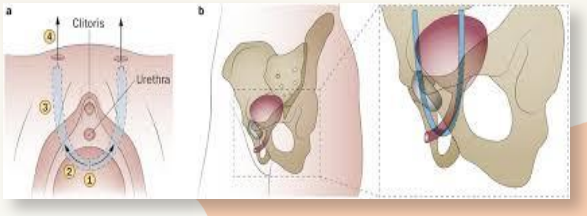
1. **Η πρόσθια κολπορραφία** αποτελούσε στο παρελθόν την κύρια μέθοδο αντιμετώπισης της ακράτειας ούρων από προσπάθεια αλλά πλέον η χρήση της έχει περιορισθεί πολύ λίγο των υψηλών ποσοστών υποτροπής της ακράτειας ούρων.

2. **Η κολποποανάρτηση κατά Burch** αποτελούσε το gold standard για την αντιμετώπιση της ακράτειας των ούρων αλλά η χρήση της έχει περιορισθεί κατά πολύ και έχει αντικατασταθεί από τις ταινίες ελεύθερης τάσης οι οποίες παρουσιάζουν παρόμοια αποτελεσματικότητα με σημαντικά μικρότερο χρόνο νοσηλείας και ποσοστό επιπλοκών.

3. Η χρήση ταινίας ελεύθερης τάσης

Η χρήση ταινίας ελεύθερης τάσης (ΤΕΤ) για την αντιμετώπιση της γνήσιας ακράτειας ούρων από προσπάθεια έχει ξεκινήσει η εφαρμογή της στην κλινική πράξη σες διεθνές επίπεδο από το 1997 και από το 1998-1999 στην Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών, στο Αρεταίειο Νοσοκομείο και υπάρχει σημαντική εμπειρία στην χρήση της. Οι σύγχρονες μέθοδοι ΤΕΤ με την καλύτερη αποτελεσματικότητα αλλά και χαμηλό κίνδυνο επιπλοκών όταν γίνονται από εξειδικευμένους ιατρούς είναι :

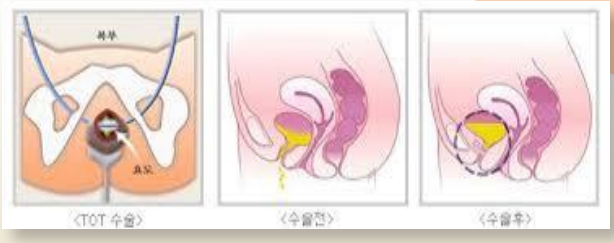
α. η διακολπική τοποθέτηση οπισθοηβικής ΤΕΤ,



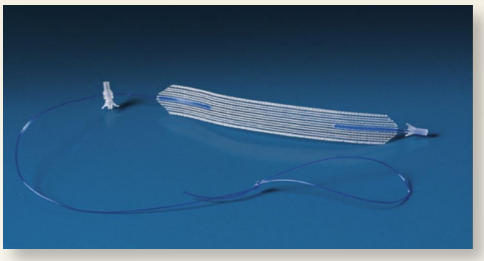
Η αποτελεσματικότητα των ΤΕΤ με οπισθοηβική τοποθέτηση ανέρχεται στο 90% στην 10ετία και 85-90% στα 15 έτη.

β. Δια των θυρεοειδικών τρημάτων τοποθέτηση της ΤΕΤ

Η αποτελεσματικότητα των ΤΕΤ με τοποθέτηση δια των θυρεοειδικών τρημάτων ανέρχεται στο 80-90% στην 10ετία.



γ. Η χρήση των mini-slings



Η αποτελεσματικότητα μερικών από αυτά ανέρχεται στο 80-90%, ενώ χαρακτηρίζονται από απουσία τομών στο δέρμα.

Γενικά, τα ποσοστά επιπλοκών με τις ΤΕΤ είναι πολύ χαμηλά ενώ ο χρόνος νοσηλείας είναι 2 ημέρες , ενώ παραμένουν στο σώμα μετά την τοποθέτησης τους ισοβίως.. Επανέναρξη σεξουαλικών δραστηριοτήτων είναι μετά από 40 ημέρες.

4. Η χρήση άλλων μεθόδων όπως τοποθέτηση προσθετικών υλικών στην ουρήθρα για αύξηση του όγκου, ή η χρήση τεχνητού σφικτήρα της ουρήθρας αποτελούν μεθόδους που απευθύνονται σε εξειδικευμένα περιστατικά, η χρήση τους είναι περιορισμένη και συνήθως αποτελούν τελευταία γραμμή θεραπείας.

Επείγουσα ακράτεια ούρων από προσπάθεια.

Η επείγουσα ακράτεια ούρων αναφέρεται στην ακούσια απώλεια ούρων και χαρακτηρίζεται από ξαφνική επιθυμία ούρησης που συνοδεύεται από ακούσια απώλεια ούρων πριν προλάβει να φθάσει στην τουαλέτα (Εικ.3). Μπορεί να συνδυάζεται με έπειξη προς ούρηση (Επιτακτική επιθυμία ούρησης), συχνουρία και νυχτουρία. Η διαφορική διάγνωση μεταξύ άλλων περιλαμβάνει την ουρολοίμωξη και για αυτό το λόγο θα πρέπει να γίνεται καλλιέργεια ούρων.

Εικ. 3

Η θεραπευτική αντιμετώπιση περιλαμβάνει :

1. Θεραπεία συμπεριφοράς όπως αλλαγή συνηθειών, απώλεια βάρους , μείωση υγρών, καφέ, τσαγιού κτλ.
2. Επανεκπαίδευση της κύστεως.
3. Φαρμακευτική θεραπεία.

Η φαρμακευτική θεραπεία βασίζεται κυρίως στην χρήση κυρίως α. αντιμουσκαρικών φαρμάκων με αποτελεσματικότητα γύρω στο 70% και παρενέργειες όπως ξηροστομία, δυσκοιλιότητα, ξηροφθαλμία κτλ. Και β. β3 αδρενεργικών αγωνιστών όπως το mirabergon

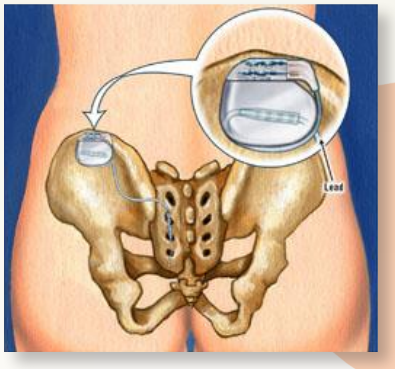
4. Οι ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στην φαρμακευτική θεραπεία μπορεί να χρησιμοποιήσουν συνδυασμό φαρμάκων και εάν και αυτό δεν βοηθά και η συμπτωματολογία είναι έντονη τότε μπορεί είτε

Α. να χρησιμοποιηθούν ενέσεις αλλαντικής τοξίνης αλφα στο τοίχωμα της κύστεως.

Η αποτελεσματικότητα της μεθόδου ανέρχεται στο 70-80% περίπου και με κύρια επιπλοκή την επίσχεση ούρων (20%). Παρόλα αυτά αποτελεί μέθοδο εκλογής για γυναίκες με επίμονα συμπτώματα που δεν ανταποκρίνονται στην φαρμακευτική θεραπεία.

Είτε Β. να χρησιμοποιηθεί η ηλεκτρική διέγερση διαφόρων τμημάτων του νευρικού συστήματος όπως

α. Ηλεκτρική διέγερση οσφυικής μοίρας σπονδυλικής στήλης (Sacral nerve stimulation).



Εικ. 4

Γίνεται με εμφύτευση συγκεκριμένου διεγέρτη στην οσφυική μοίρα της σπονδυλικής στήλης και κάτω από το δέρμα αφού προηγηθεί δοκιμασία αποτελεσματικότητας. Αποτελεσματικότητα: πλήρη θεραπεία περίπου 50% και επιπλέον 25 % σημαντική βελτίωση.

β. Ηλεκτρική διέγερση κνημιαίου νεύρου (PTNS- posterior tibial nerve stimulation).

Συνήθως 12 κύκλοι θεραπείας με χρήση της ειδικής συσκευής με εβδομαδιαία μεσοδιαστήματα επαρκούν για την επίτευξη αποτελέσματος . Επίσης, οι ασθενείς με βελτίωση συμπτωμάτων μπορεί να συνεχίσουν να έχουν ωφέλεια από την θεραπεία για πάνω από ένα έτος (7).

5. Ασθενείς που δεν βρίσκουν θεραπεία με τις παραπάνω μεθόδους μπορούν να κάνουν χρήση της χειρουργικής θεραπείας όπως gastrico-ileal augmentation cystoplasty.

Βιβλιογραφικές Αναφορές.

1. AbramsP, CardozoL, FallM, etal. Thestandardisationof terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. NeurourolUrodyn 2002; 21:167.
2. Buckley BS, Lapitan MC, Epidemiology Committee of the Fourth International Consultation on Incontinence, Paris, 2008. Prevalence of urinary incontinence in men, women, and children–current evidence: findings of the Fourth International Consultation on Incontinence. Urology 2010; 76:265.
3. Tennstedt SL, Link CL, Steers WD, McKinlay JB. Prevalence of and risk factors for urine leakage in a racially and ethnically diverse population of adults: the Boston Area Community Health (BACH) Survey. Am J Epidemiol 2008; 167:390.
4. Nygaard I, Barber MD, Burgio KL, et al. Prevalence of symptomatic pelvic floor disorders in US women. JAMA 2008; 300:1311.
5. O'Halloran T, Bell RJ, Robinson PJ, Davis SR. Urinary incontinence in young nulligravid women: a cross-sectional analysis. Ann Intern Med 2012; 157:87.
6. Liapis A, Bakas P,Liapi S, Creatsas G. Epidemiology of female urinary incontinence in the Greek population: EURIG study. IntUrogynecol J. 2010 Feb;21(2):217-22.
7. S.A. MacDiarmid, K.M. Peters, S.A. Shobeiri, L.S. Wooldridge, E.S. Rovner, F.C. Leong, et al.Long-term durability of percutaneous tibial nerve stimulation for the treatment of overactive bladder. J Urol, 183 (2010), pp. 234–240

«Θεραπεία οστεοπόρωσης: σύγχρονες και μελλοντικές θεραπείες»

Παναγιώτης Γ. Αναγνωστής

- Η σύγχρονη θεραπευτική αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες περιλαμβάνει τη θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (ΘΟΥ) με οιστρογόνο, την τιμπολόνη, τους εκλεκτικούς ενεργοποιητές των υποδοχέων των οιστρογόνων (SERMs, όπως ραλοξιφένη και μπαζεντοξιφένη), τα διφωσφονικά, το denosumab και την τεριπαρατίδη.
- Η ΘΟΥ, καθώς και η τιμπολόνη, μπορεί να χορηγηθεί σε γυναίκες <60 ετών ή εντός 10ετίας από την τελευταία έμμηνο ρύση, με συνυπάρχοντα αγγειοκινητικά συμπτώματα και χαμηλό κίνδυνο εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, εφόσον δεν υπάρχουν αντενδείξεις, όπως προηγούμενο ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ) ή καρκίνου μαστού. Η χορήγηση της ΘΟΥ, όσο και της τιμπολόνης έχει συσχετιστεί με σημαντική μείωση του κινδύνου σπονδυλικών (ΣΚ), μη-σπονδυλικών (ΜΣΚ) και καταγμάτων ισχίου (ΚΙ).
- Σχετικά με τα SERMs, τόσο η ραλοξιφένη όσο και η μπαζεντοξιφένη, μπορούν να χορηγηθούν σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος, ιδίως ΣΚ, αφού η επίδραση τους στη μείωση του κινδύνου ΜΣΚ και ΚΙ δεν έχει τεκμηριωθεί.
- Σχετικά με τα διφωσφονικά, η χορήγηση αλενδρονάτης, ρισενδρονάτης και ζολεδρονικού οξέος έχει συσχετιστεί με σημαντική μείωση του κινδύνου ΣΚ, ΜΣΚ και ΚΙ. Η ιμπανδρονάτη μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί, κυρίως για τη μείωση του κινδύνου ΣΚ, αφού για τα ΜΣΚ και τα ΚΙ, δεν έχει τεκμηριωθεί επαρκώς το όφελος από τη δράση της. Σε ασθενείς που ευρίσκονται σε αγωγή με διφωσφονικά, συνιστάται εκτίμηση του καταγματικού κινδύνου ανά 3-5 έτη. Σε ασθενείς που παραμένουν σε υψηλό κίνδυνο, συνιστάται συνέχιση της θεραπείας, ενώ σε εκείνους με χαμηλό κίνδυνο κατάγματος, μπορεί να συσταθεί διακοπή της θεραπείας για 3-5 έτη (drug holiday).
- Το denosumab (αναστολέας του διαλυτού υποδοχέα RANKL των οστεοκλαστών) ασκεί ισχυρή αντι-οστεοκλαστική δράση, η οποία συσχετίζεται με σημαντική μείωση του κινδύνου ΣΚ, ΜΣΚ και ΚΙ. Χορηγείται υποδορίως ανά 6 μήνες. Μετά τη διακοπή του, παρατηρείται αύξηση του οστικού μεταβολισμού και του κινδύνου ΣΚ. Για το λόγο αυτό, θα πρέπει μετά το πέρας της θεραπείας με denosumab, να ακολουθεί η χορήγηση ενός άλλου αντι-οστεοκλαστικού παράγοντα, όπως διφωσφονικά (ζολενδρονικό, αλενδρονάτη) για τη διατήρηση της BMD και του αντι-καταγματικού οφέλους.
- Η τεριπαρατίδη (1-34 ανάλογο της παραθορμόνης) αποτελεί ισχυρό οστεοαναβολικό παράγοντα ο οποίος μπορεί να χορηγηθεί σε γυναίκες και άνδρες πολύ υψηλού καταγματικού κινδύνου, ως καθημερινή υποδόρια έγχυση, και με συνολική διάρκεια θεραπείας 18-24 μήνες. Η αγωγή αυτή έχει συσχετιστεί με σημαντική μείωση του κινδύνου ΣΚ και ΜΣΚ, και σε μικρότερο βαθμό ΚΙ. Σε συγκριτικές μελέτες, φαίνεται ότι η τεριπαρατίδη είναι πιο αποτελεσματική από τα διφωσφονικά στην αύξηση της οστικής πυκνότητας (BMD) και τη μείωση του κινδύνου κατάγματος. Μετά τη συμπλήρωση 24μηνης αγωγής, θα πρέπει να χορηγείται θεραπεία με αντι-οστεοκλαστικό φάρμακο, όπως διφωσφονικά ή denosumab.

- Οι νεότερες αντι-οστεοπορωτικές θεραπείες περιλαμβανουν την αμπαλοπαρατίδη και το romosozumab, Η αμπαλοπορατίδη αποτελεί ένα συνθετικό ανάλογο του πεπτιδίου που ομοιάζει με την παραθορμονη (PTHr-p) και χορηγείται υποδορίως καθημερινά στη δόση των 80 μg. Σε σύγκριση με την τεριπαρατίδη, η χορήγησή της για 18 μήνες οδήγησε σε μεγαλύτερη αύξηση της BMD, αλλά και σε μεγαλύτερη μείωση του κινδύνου κατάγματος (κερκίδας, καρπού, κλινικών ΣΚ και ΚΙ), χωρίς όμως διαφορά στα μορφομετρικά ΣΚ και ΜΣΚ, αλλά και σε μείωση του κινδύνου υπερασβεστιαιμίας
- Το romosozumab, που αποτελεί αναστολέα της σκληροστίνης, προάγει τον οστικό σχηματισμό και καταστέλλει την οστική απορρόφηση. Χορηγούμενο υποδορίως στη δόση των 210 mg κάθε μήνα για 12 μήνες, έχει συσχετιστεί με μείωση του κινδύνου ΣΚ, ΜΣΚ και ΚΙ, σε σύγκριση με το placebo ή την αλενδρονάτη. Συνιστάται σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες πολύ υψηλού καταγματικού κινδύνου, όπως αυτές με T-score <-2,5 και ιστορικό κατάγματος ή με πολλαπλά ΣΚ. Το romosozumab αντενδείκνυται σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως αυτές με πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή ΑΕΕ. Μετά τη συμπλήρωση 12μηνης αγωγής, θα πρέπει να χορηγείται θεραπεία με αντι-οστεοκλαστικό φάρμακο (π.χ. αλενδρονάτη).
- Στις μελλοντικές θεραπείες για την οστεοπόρωση, οι οποίες ευρίσκονται ακόμα σε πειραματικό στάδιο, ανήκουν επίσης τα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι σκληροστίνης (blosozumab) ή του παράγοντα Dickkopf-1 (BHQ880), οι ανταγωνιστές του υποδοχέα του ασβεστίου, οι αναστολείς της Src κινάσης (Saracatinib) και οι αγωνιστές του υποδοχέα GLP-2.

Οστική υγεία σε γυναίκες με καρκίνο μαστού

Εισηγητής: Αθανάσιος Αναστασιλάκης

Εισαγωγή

Ο καρκίνος του μαστού είναι η συχνότερη κακοήθεια στις γυναίκες σήμερα. Με την εξέλιξη των θεραπευτικών μέσων, επί έγκαιρης διάγνωσης και αντιμετώπισης του η πρόγνωση είναι πολύ καλή, γεγονός που επιβάλλει μέριμνα για διαχείριση των απώτερων/μακροχρόνιων συνεπειών τόσο της νόσου όσο και των θεραπειών που εφαρμόζονται για την αντιμετώπιση της.

Οστική νόσος στον καρκίνο μαστού: Ποικίλλει από την οστική απώλεια και τον αυξημένο κίνδυνο κατάγματος στις πρώιμες μορφές της νόσου ως την οστική προσβολή υπό μορφή οστικών μεταστάσεων σε προχωρημένη νόσο.

Αίτια οστικής απώλειας:

- Αναστολή ή διακοπή της εμμηνορυσίας
  - Χειρουργική (ωοθηκεκτομή)
  - Φαρμακευτική (χημειοθεραπεία, GnRH ανάλογα)
- Αναστολείς αρωματάσης (ΑΑ)
- Κορτιζόνη
- Χημειοθεραπεία (Χ/Θ)
- Ακτινοθεραπεία (Α/Θ)

Οι ΑΑ χρησιμοποιούνται για να μειώσουν τον κίνδυνο υποτροπής κυρίως στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες αλλά και σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες στις οποίες συγχορηγείται GnRH ανάλογο ή οι ωοθήκες δεν λειτουργούν ως συνέπεια της Χ/Θ. Διακρίνονται σε στεροειδικούς (εξαμεστάνη) και μη στεροειδικούς (αναστροζόλη, λετροζόλη). Προκαλούν σημαντική αύξηση της οστικής απορρόφησης και οστική απώλεια που είναι 2-4 φορές μεγαλύτερη από την αντίστοιχη γυναικών που δεν λαμβάνουν ΑΑ και είναι πιο έντονη κατά τα πρώτα 2 έτη. Η απώλεια είναι μεγαλύτερη στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Παρότι όλοι οι εκπρόσωποι της κατηγορίας προκαλούν παραπλήσια αύξηση των δεικτών οστικής απορρόφησης υπάρχουν δεδομένα ότι η εξαμεστάνη ίσως προκαλεί μικρότερη οστική απώλεια από τις αναστροζόλη/λετροζόλη. Συγκριτικά με την ταμοξιφένη όλοι οι ΑΑ προκαλούν σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της οστικής πυκνότητας (BMD) και υψηλότερο ρυθμό καταγμάτων.

Η κορτιζόνη και η Χ/Θ προκαλούν επίσης σημαντική οστική απώλεια, που επιβαρύνει περισσότερο το σπογγώδες οστό και είναι εντονότερη. Κατά το πρώτο διάστημα της θεραπείας (ως και 10% απώλεια στην σπονδυλική στήλη κατά το 1ο έτος).

Εκτίμηση κινδύνου κατάγματος: Γίνεται με μέτρηση της οστικής πυκνότητας (DXA) και αξιολόγηση των παραγόντων κινδύνου μέσω υπολογισμού του αλγορίθμου FRAX. Ωστόσο, ιδίως σε ασθενείς υπό αγωγή με ΑΑ είναι συχνό να συμβαίνουν κατάγματα παρά την μη οστεοπορωτική τιμή BMD. επίσης, το εργαλείο FRAX πιθανώς

υποεκτιμά τον κίνδυνο κατάγματος και ένα consensus ειδικών έχει προτείνει σε περίπτωση αγωγής με ΑΑ να μαρκάρεται και η ένδειξη «ρευματοειδής αρθρίτιδα» καθώς θεωρείται ότι οι δύο αυτές καταστάσεις επιφέρουν την ίδια αύξηση κινδύνου για κάταγμα.

Πρόληψη και αντιμετώπιση οστικής απώλειας και καταγμάτων: Αυτή γίνεται με μη φαρμακευτικά μέσα και με χορήγηση φαρμακευτικών παραγόντων

Μη φαρμακευτικά μέσα πρόληψης/αντιμετώπισης οστεοπόρωσης	
Παρέμβαση	Εξειδίκευση παρέμβασης
Επαρκής διατροφική πρόσληψη ασβεστίου	• Κυρίως γαλακτοκομικά • Άλλες τροφές πλούσιες σε ασβέστιο: όσπρια, ξηροί καρποί, μπρόκολο
Επαρκή επίπεδα βιτ.D	• Έκθεση στον ήλιο • Κατανάλωση γαλακτοκομικών & λιπαρών ψαριών • Πρόσληψη συμπληρωμάτων βιτ.D αν απαιτείται
Διακοπή καπνίσματος	
Διακοπή καπνίσματος	< 2 μονάδες αλκοόλ ημερησίως
Περιορισμός κατανάλωσης αλατιού	
Επαρκής διατροφική πρόσληψη πρωτεϊνών	> 0,75g/kg βάρους σώματος ημερησίως
Άσκηση	• Ασκήσεις με αντιστάσεις (weight-bearing) • Ασκήσεις μυϊκής ενδυνάμωσης • Ασκήσεις βελτίωσης ισορροπίας

Η επιλογή της φαρμακευτικής αγωγής διαφοροποιείται ανάλογα αν η γυναίκα είναι προ- ή μετ-εμμηνοπαυσιακή

Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με καρκίνο μαστού		
Παράγων	**Οστική πυκνότητα**	**Κατάγματα**
Διφωσφονικά*	↑ σε ΟΜΣΣ (4-9%) και ισχίο (3-6%) με ζολεδρονάτη, ρισεδρονάτη, ιμπανδρονάτη	Όχι διαφορά (καταγραφή ως ΑΕ) πλην 1 μελέτης με ζολεδρονάτη
Denosumab*	↑≥ σε ΟΜΣΣ (7,6%) και ισχίο (4,7%) σε 2 έτη	⇩≥ κινδύνου 50%
SERMs		

Ταμοξιφένη	↑ σε ΟΜΣΣ (1,2%) και ισχίο (1,7%) σε 2 έτη	
Ραλοξιφένη	αντενδείκνυται	
Βαζεδοξιφένη	αντενδείκνυται	
Τεριπαρατίδη	αντενδείκνυται	
* Θεραπεία εκλογής		

Προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με καρκίνο μαστού		
Παράγων	**Οστική πυκνότητα**	**Κατάγματα**
Διφωσφονικά*	↑ σε ΟΜΣΣ και ισχίο με ζολεδρονάτη, ρισεδρονάτη, παμιδρονάτη	
Denosumab	αντενδείκνυται	
SERMs		
Ταμοξιφένη	1,4%) ⇩ ετησίως σε ΟΜΣΣ)	
Ραλοξιφένη	αντενδείκνυται	
Βαζεδοξιφένη	αντενδείκνυται	
Τεριπαρατίδη	αντενδείκνυται	
* Θεραπεία εκλογής		

Χορήγηση αντιοστεοκλαστικών παραγόντων ως επικουρική θεραπεία (adjuvant therapy) του μαστού: Σε μέτριο ως αυξημένο (>10%) κίνδυνο υποτροπής. Πέραν της ταμοξιφένης που μπορεί να χορηγηθεί αντί των ΑΙ, ως επικουρική θεραπεία χρησιμοποιούνται επίσης τα διφωσφονικά και το denosumab.

Υπάρχουν ενδείξεις για αντινεοπλασματική δράση – συνέργεια με την Χ/Θ για κάποια διφωσφονικά (ζολεδρονάτη, ιμπανδρονάτη). Με αυτό το σκεπτικό έχουν χορηγηθεί σε γυναίκες με καρκίνο μαστού. Μετα-ανάλυση 26 κλινικών μελετών διάφορα διφωσφονικά (αλενδρονάτη, ρισεδρονάτη, ιμπανδρονάτη, κλοδρονάτη, παμιδρονάτη, ζολεδρονάτη) έδειξε μικρό ως μέτριο όφελος σε υποτροπή, οστικές μεταστάσεις, κατάγματα, θνησιμότητα λόγω της νόσου και συνολική θνησιμότητα. Μεταξύ των διφωσφονικών το καλύτερα μελετημένο κι αυτό που κατά κανόνα χρησιμοποιείται είναι η ζολεδρονάτη.

Όσον αφορά το denosumab υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα του σε πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων, διάστημα ελεύθερο νόσου και συνολική επιβίωση.

Αντιοστεοκλαστικά ως θεραπεία οστικών μεταστάσεων σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο μαστού:

Χρησιμοποιείται η ζολεδρονάτη ή το denosumab. Και τα δύο έχουν αποδείξει σημαντική μείωση των σκελετικών συμβαμάτων (πρώτων ή επόμενων) και καθυστέρηση στον χρόνο εμφάνισης του επόμενου συμβάματος. Επιπλέον μειώνουν τον πόνο και βελτιώνουν σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών. Το denosumab φαίνεται να πλεονεκτεί της ζολεδρονάτης στις περισσότερες μελέτες. Υπόψιν ότι όταν οι παράγοντες αυτοί χρησιμοποιούνται για θεραπεία σκελετικών συμβαμάτων, οι δόσεις είναι μεγαλύτερες και τα μεσοδιαστήματα χορήγησης συχνότερα με αποτέλεσμα μεγαλύτερη αθροιστική δόση.

Συνέπεια αυτού είναι η εμφάνιση συχνότερα τοξικότητας από την χορήγηση των αντιοστεοκλαστικών, υπό την μορφή σπάνιων αλλά σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών:

- Υπασβεσταιμία
- Οστεονέκρωση γνάθου
- Άτυπα κατάγματα
- Επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας (μόνο για τα διφωσφονικά)

Novel menopause-related risk factors for cardiovascular disease

Rebecca C. Thurston, PhD, FABMR

The menopause transition is a universal transition for women. It is marked by pronounced changes in reproductive hormones and characteristic symptoms such as vasomotor symptoms (VMS) and sleep problems. In fact, most midlife women will experience VMS, and approximately half of women will experience problems with sleep during the menopause transition. Cardiovascular disease is also a major women's health issue: cardiovascular diseases are the leading cause of death for women globally. Notably, the menopause transition is accompanied by adverse changes in cardiovascular health for many women. For example, longitudinal cohort studies of women such as the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) find multiple cardiovascular changes that occur with the menopause beyond aging alone, including accelerated accumulation of atherosclerosis and degradations in lipid profiles. The changes are typically not fully accounted for by changes in sex hormones.

Research has also demonstrated links between menopausal symptoms and women's cardiovascular health. For example, in our work in the SWAN Heart Study, women with VMS had poorer vascular endothelial function, and in the full SWAN cohort, women with frequent VMS had greater carotid atherosclerosis. Neither of these findings were explained by standard cardiovascular disease risk factors, demographic factors, hormone therapy, or endogenous sex hormones. More recently, we extended our work to clinical cardiovascular disease events, finding that women in SWAN with more frequent or persistent VMS over the menopause transition had greater risk for clinical cardiovascular disease events over the subsequent two decades. Again, these associations persisted when adjusting for cardiovascular disease risk factors, demographic factors, and endogenous estradiol levels.

One limitation of epidemiologic research is its reliance on questionnaire measures of VMS that ask women to recall their VMS over weeks or months. Prospective measures of VMS are considered more reliable measures of VMS, as they mitigate the effects of memory and other reporting biases. State-of-the-art measures of VMS include sternal skin conductance, a physiologic measure of VMS, and electronic diaries, a prospective self-report measure of VMS.

To investigate relationships between VMS and cardiovascular disease risk using state-of-the-art VMS measures, we established the MsHeart Study, a study of 304 nonsmoking peri and postmenopausal women between ages of 40 and 60 years without clinical cardiovascular disease. MsHeart participants underwent ambulatory sternal skin conductance and prospective electronic diary assessments of VMS. They also underwent phlebotomy (for lipids, glucose, insulin, inflammatory markers, coagulation markers, and sex steroid hormones assayed via liquid chromatography tandem mass spectrometry), physical measures, actigraphy assessments of sleep, 24-hour electrocardiogram, and carotid ultrasound assessments of carotid atherosclerosis.

Findings from MsHeart indicated that among women reporting VMS, more frequent VMS were associated greater underlying carotid atherosclerosis in a dose response fashion; these associations were not accounted for by demographic factors, cardiovascular disease risk factors, or sex hormone levels. In fact, physiologically-assessed VMS accounted for more variance in carotid atherosclerosis than any of the standard cardiovascular disease risk factors. Similar findings were observed for carotid plaque, a particularly relevant subclinical cardiovascular disease index among women.

We subsequently focused on investigating the mechanisms that may underlie associations between VMS and cardiovascular disease risk in MsHeart. Neither traditional cardiovascular disease risk factors, such as lipids, blood pressure, insulin resistance, nor novel indicators such as inflammatory or coagulation markers, accounted for these associations. Sex steroid hormones such as estradiol, estrone, and testosterone, showed weak relationships with vascular indices and did not account for VMS-carotid atherosclerosis associations. Finally, we considered autonomic nervous system control over the heart, particularly vagal control over heart rate, which has been linked to cardiovascular disease risk. We found pronounced acute decreases in cardiac vagal control during VMS. However, the changes in cardiac vagal control with VMS did not explain associations between VMS and carotid atherosclerosis. Thus, our investigation of mechanisms linking VMS to cardiovascular risk continues.

In addition to VMS, sleep emerged in MsHeart as important to women's cardiovascular health at midlife. Women with short sleep had greater carotid atherosclerosis, and these associations were not explained by cardiovascular disease risk factors. We further found that more fragmented sleep was linked to greater circulating inflammation. Whereas VMS did not account for sleep-cardiovascular disease risk relationships, VMS and sleep synergized, such that women with both short sleep and nocturnal VMS had the greatest carotid atherosclerosis.

As cardiovascular and brain health are closely intertwined, the next step of this work has been extending this work to consider brain health. Notably, many women report cognitive difficulties during the menopause transition ("brain fog"), and other work has shown that VMS, particularly physiologic nocturnal VMS, are linked to poorer memory function. In preliminary work in MsHeart, we found that more VMS, particularly nocturnal VMS, were associated with greater white matter hyperintensities in the brain, markers of small vessel disease in the brain. In MsHeart's successor, MsBrain, we also found that more nighttime wakening was associated with greater white matter hyperintensities in the brain, independent of VMS. These results suggest that the observed links of VMS and sleep to adverse changes in the peripheral vasculature may also extend to the cerebrovasculature.

In conclusion, we find that VMS are associated with greater cardiovascular disease risk in both clinical studies and epidemiologic studies, using a range of both physiologic and self-report measures of VMS, and

with rigorous assessments of potential mechanisms and confounders. We further find that poor sleep during the menopause transition is linked to poorer cardiovascular health at midlife. These two key menopausal symptoms may be considered as novel indicators of poor or degrading cardiovascular health at midlife for women. Future work is needed to determine whether treating these menopausal symptoms will improve women's cardiovascular health. However, VMS and sleep problems warrant clinical attention to improve women's quality of life and functioning and possibly enhance their physical health during the menopause transition and beyond.

Ελληνική Εταιρεία Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης
9ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης
Διαδικτυακό Συνέδριο
Με την επιστημονική υποστήριξη της
European Menopause and Andropause Society (EMAS)
10-12 Δεκεμβρίου 2021

Ορμονική θεραπεία υποκατάστασης σε γυναίκες με παχυσαρκία και σακχαρώδη διαβήτη

Σταυρούλα Α. Πάσχου
Επίκουρη Καθηγήτρια Ενδοκρινολογίας

Θεραπευτική Κλινική, Νοσοκομείο Αλεξάνδρα, Ιατρική Σχολή,
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Παχυσαρκία

Οι παχύσαρκες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες παρουσιάζουν αρκετές ιδιαιτερότητες σε σύγκριση με τις νορμοβαρείς, που θα πρέπει να λαμβάνονται σοβαρά υπόψη κατά τη διαγνωστική και θεραπευτική τους προσέγγιση, ειδικά σε σχέση με τη χρήση ορμονικής θεραπείας (ΟΘ):

Κλιμακτηριακά συμπτώματα. Τα κλιμακτηριακά συμπτώματα, όπως εξάψεις και εφιδρώσεις, είναι γενικά περισσότερο συχνά στις παχύσαρκες γυναίκες. Στη μελέτη SWAN, ο λόγος της πιθανότητας αύξησης των εξάψεων ήταν 1,27 φορές μεγαλύτερος για κάθε τυπική απόκλιση στην αύξηση του ποσοστού σωματικού λίπους, ενώ ειδικά οι γυναίκες εκείνες που αποκτούν βάρος κατά τη διάρκεια της μεταβατικής εμμηνοπαυσιακής περιόδου είναι ακόμη πιο επιρρεπείς στην εμφάνιση εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων.

Παράγοντες καρδιαγγειακού (ΚΔ) κινδύνου. Οι παχύσαρκες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες παρουσιάζουν υψηλότερα ποσοστά σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2), υπέρτασης και δυσλιπιδαιμίας. Ο μεταβολισμός της γλυκόζης φαίνεται να διαταράσσεται επιπλέον κι από την ίδια την μετάβαση στην εμμηνόπαυση και την έκπτωση των συγκεντρώσεων των οιστρογόνων, ενώ η υπέρταση επηρεάζεται κυρίως από την ανάπτυξη κεντρικής παχυσαρκίας. Το λιπιδαιμικό προφίλ επιδεινώνεται μετά την εμμηνόπαυση επίσης, και το φαινόμενο είναι πιο έντονο σε γυναίκες με αυξημένο
Δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) και κεντρική παχυσαρκία.

Στεφανιαία νόσος. Οι παχύσαρκες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου (ΣΝ). Σύμφωνα με στοιχεία από την Nurses' Health Study, αύξηση του ΔΜΣ κατά 5 kg/m2 συνδέεται με 30% αύξηση της συχνότητας εμφάνισης ΣΝ στις γυναίκες αυτές, ανεξάρτητα από την παρουσία άλλων σχετικών παραγόντων κινδύνου, όπως η χρονολογική ηλικία, το κάπνισμα, η ελαττωμένη σωματική δραστηριότητα, η πρόσληψη αλκοόλ ή το οικογενειακό ιστορικό για ΣΝ.

Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Ο κίνδυνος για εμφάνιση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ) αυξάνει γραμμικά με την αύξηση του ΔΜΣ ανεξαρτήτως του φύλου και της εθνικότητας. Σύμφωνα με στοιχεία από την Nurses' Health Study, γυναίκες με ΔΜΣ>32 kg/m2 παρουσιάζουν 2,37 φορές αυξημένο σχετικό κίνδυνο εμφά-

νισης ισχαιμικού ΑΕΕ. Επιπλέον, γυναίκες που προσλαμβάνουν 10-20 kg επιπλέον κατά τη διάρκεια της ενήλικης ζωής τους παρουσιάζουν 69% αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ισχαιμικού ΑΕΕ.

Θρομβοεμβολική νόσος. Η παχυσαρκία συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο φλεβοθρόμβωσης. Η θρομβοεμβολική νόσος είναι σπάνια σε προεμμηνοπαυσιακές και νεαρές μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αλλά η επίπτωσή της αυξάνεται με την ηλικία, το ΔΜΣ και φυσικά με την παρουσία θρομβωτικών μεταλλάξεων. Οι παχύσαρκες γυναίκες στο σκέλος του placebo της Women's Health Initiative (WHI) Study παρουσίασαν 2,9 φορές αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης φλεβοθρόμβωσης σε σύγκριση με νορμοβαρείς γυναίκες.

Καρκίνος μαστού. Οι παχύσαρκες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου μαστού. Η παχυσαρκία σχετίζεται με αύξηση του κινδύνου καρκίνου μαστού που κυμαίνεται μεταξύ 1,26 και 2,52 φορές παραπάνω. Σύμφωνα με μια μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε 2,5 εκατομμύρια γυναίκες, αύξηση του ΔΜΣ κατά 5 kg/m2 οδηγεί σε 12% αύξηση της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου μαστού. Εκτός από το απόλυτο σωματικό βάρος, το επιπλέον βάρος που αποκτήθηκε μετά την ηλικία των 30-40 ετών και ειδικά αυτό που αποκτήθηκε μετεμμηνοπαυσιακά φαίνεται να αυξάνει επιπλέον τον κίνδυνο για εμφάνιση καρκίνου μαστού. Η παχυσαρκία αποτελεί λοιπόν παράγοντα κινδύνου για καρκίνο μαστού, δεν φαίνεται να επηρεάζει όμως τον κίνδυνο από την ΟΘ.

Θα πρέπει να ακολουθείται εξατομικευμένη προσέγγιση στη θεραπεία των κλιμακτηριακών συμπτωμάτων και στη χρήση ΟΘ στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με παχυσαρκία. Συγκεκριμένα:

- Θα πρέπει να διερευνάται η πιθανή παρουσία ΣΔ2, υπέρτασης και δυσλιπιδαιμίας, καθώς και ο εξατομικευμένος κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου, θρομβοεμβολικής νόσου και καρκίνου του μαστού.
- Ως γενική αρχή, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση οιστρογόνων (CEE 0,300-0,400 mg ή 0,5-1 mg οιστραδιόλη από του στόματος ημερησίως ή 25-50 μg οιστραδιόλη διαδερμικά), με τη διαδερμική οδό χορήγησης να προτιμάται, λόγω του αυξημένου κινδύνου θρομβοεμβολικής νόσου που σχετίζεται με την παχυσαρκία.
- Συστήνεται η χρήση ενός μεταβολικά «ουδέτερου» προγεσταγόνου, όπως η φυσική προγεστερόνη, η δυδρογεστερόνη ή η διαδερμική νοραιθιστερόνη.
- Συστήνεται προσοχή στη χρήση της τιβολόνης σε παχύσαρκες γυναίκες, δεδομένου ότι η λήψη της σχετίζεται με αύξηση του σωματικού βάρους.

Σακχαρώδης Διαβήτης

Στο παρελθόν, ο ΣΔ2 θεωρούνταν ως ισοδύναμο ΚΔ νόσου ή τουλάχιστον ως σημαντικός παράγοντας κινδύνου για ΚΔ νόσο, γεγονός που μπορεί να καθιστά ακόμη κλινικούς γιατρούς διστακτικούς σχετικά με τη συνταγογράφηση ΟΘ σε αυτές τις γυναίκες. Ωστόσο, υπάρχουν ισχυρά αποδεικτικά στοιχεία για ευεργετικά αποτελέσματα της ΟΘ στην ομοιοστασία της γλυκόζης σε γυναίκες με ή χωρίς ΣΔ2. Στις γυναίκες χωρίς ΣΔ2, μια μετα-ανάλυση 107 μελετών έδειξε ότι η χρήση ΟΘ μπορεί να μειώσει το κοιλιακό λίπος, τον δείκτη HOMA-IR κατά 13% και την νεοδιάγνωση ΣΔ2 κατά 30%. Στις γυναίκες με ΣΔ2, η ΟΘ ασκεί ευεργετικά αποτελέσματα στις συγκεντρώσεις γλυκόζης νηστείας και στο δείκτη HOMA-IR. Η μείωση στην αντίσταση στην ινσουλίνη, όπως φάνηκε με τον δείκτη HOMA-IR, ήταν 36%, ακόμη μεγαλύτερη από αυτή των γυναικών χωρίς ΣΔ2. Η ΟΘ μειώνει την εναπόθεση

κοιλιακού λίπους, μέσω αύξησης της οξείδωσης των λιπιδίων και αύξησης της ενεργειακής δαπάνης. Υπάρχουν ενδείξεις ότι τα οιστρογόνα μπορούν να δράσουν άμεσα σε ERs στο ήπαρ, τους μυες ή στο λιπώδη ιστό, βελτιώνοντας την ευαισθησία στην ινσουλίνη και συμβάλλοντας στη βελ τίωση των επιπέδων γλυκόζης. Επιπλέον, τα οιστρογόνα μπορεί να αυξήσουν την έκκριση ινσουλίνης μέσω άμεσης δράσης σε ERs στα παγκρεατικά β κύτταρα, όπως φάνηκε σε πειραματικές μελέτες.

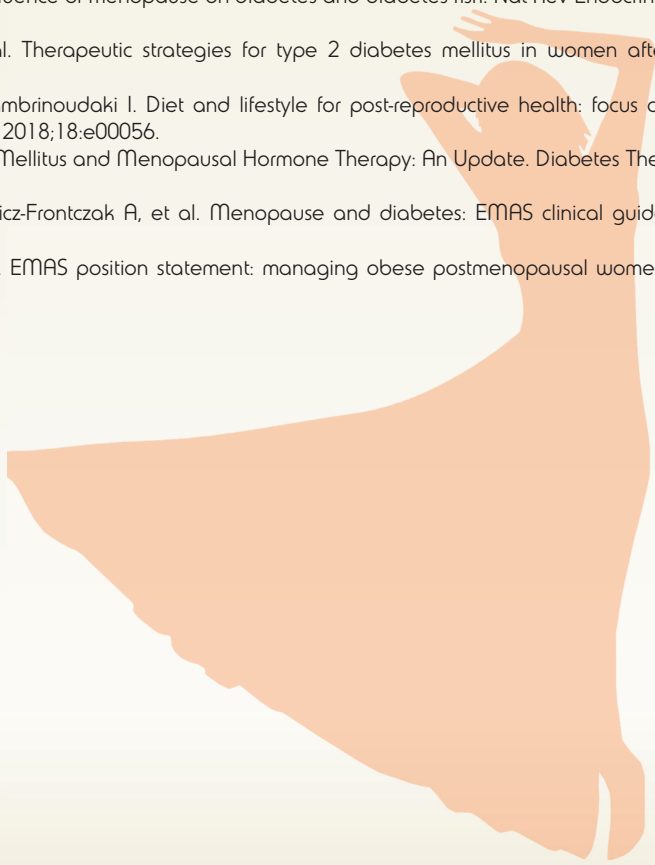
Τα συζευγμένα οιστρογόνα (CEs) σε συνδυασμό με την οξεική μεδροξυπρογεστερόνη (MPA) αντιπροσωπεύουν τον τύπο εκείνο της ΟΘ που έχει εξεταστεί ως επί το πλείστον στις μεγάλες μελέτες. Τα CEs είναι διαθέσιμα μόνο σε από του στόματος δισκία, ενώ η 17β-οιστραδιόλη είναι διαθέσιμη τόσο σε δισκία όσο και σε διαδερμικά σχήματα. Τα από του στόματος οιστρογόνα διαθέτουν ισχυρότερες ευεργετικές επιδράσεις σχετικά με την ευαισθησία στην ινσουλίνη, την καταστολή της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης και τις συγκεντρώσεις χοληστερόλης, εξαιτίας της διάβασης από το ήπαρ. Ωστόσο, αυξάνουν την ηπατική σύνθεση τριγλυκεριδίων, παραγόντων πήξης και άλλων φλεγμονωδών δεικτών. Τα προγεστογόνα έχει παραδοσιακά αποδειχθεί ότι ελαττώνουν τα ευεργετικά αποτελέσματα των οιστρογόνων στον μεταβολισμό της γλυκόζης. Το φαινόμενο αυτό εξαρτάται από τη δόση και σχετίζεται με την ανάπτυξη αντοχής στην ινσουλίνη. Ωστόσο, φαίνεται ότι υπάρχουν διαφορές μεταξύ των διαφόρων θεραπευτικών σχημάτων. Πράγματι, η MPA είναι γνωστό ότι έχει γλυκοκορτικοειδή δραστικότητα, ενώ η λεβονοργεστρέλη είναι προϊόν προερχόμενο από τεστοστερόνη, οπότε και τα δύο σκευάσματα αυξάνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη. Η φυσική προγεστερόνη, η οξική νορεθιστερόνη (NETA) και η δυδρογεστερόνη είναι πιο ουδέτερες όσον αφορά στο μεταβολισμό της γλυκόζης.

Δεδομένης της ευεργετικής επίδρασης της ΟΘ στον γλυκαιμικό έλεγχο, θα πρέπει να ακολουθείται εξατομικευμένη προσέγγιση στη θεραπεία των κλιμακτηριακών συμπτωμάτων στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ΣΔ. Οι γυναίκες πρέπει να διαστρωματώνονται ανάλογα με τον κίνδυνο για ΚΔ νόσο:

- Στις μεγαλύτερες γυναίκες με ΣΔ2 (> 60 ετών ή> 10 έτη μετά την εμμηνόπαυση), δεν θα πρέπει να γίνεται έναρξη ΟΘ, καθώς μια τέτοια θεραπεία μπορεί να αποσταθεροποιήσει ώριμες αθηροκληρωτικές πλάκες, με αποτέλεσμα θρομβωτικά επεισόδια.
- Σε παχύσαρκες γυναίκες με ΣΔ2 ή σε εκείνες με μέτριο ΚΔ κίνδυνο, θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί η διαδερμική 17β-οιστραδιόλη. Αυτή η οδός χορήγησης παρουσιάζει πιο ευεργετικά αποτελέσματα όσον αφορά τις συγκεντρώσεις τριγλυκεριδίων και τους παράγοντες πήξης.
- Στις περι- ή πρόσφατα εμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ΣΔ2 και χαμηλό κίνδυνο ΚΔ νόσου, μπορούν να χρησιμοποιηθούν τα από του στόματος οιστρογόνα, καθώς παρουσιάζουν ισχυρότερες ευεργετικές επιδράσεις στο προφίλ μεταβολισμού γλυκόζης και λιπιδίων.
- Σε κάθε περίπτωση, πρέπει να χρησιμοποιείται ένα προγεσταγόνο με ουδέτερες επιδράσεις στο μεταβολισμό της γλυκόζης, όπως φυσική προγεστερόνη, δυδρογεστερόνη ή διαδερμική νορεθιστερόνη.

Ενδεικτική Βιβλιογραφία

1) Mauvais-Jarvis F, Manson JE, Stevenson JC, Fonseca VA. Menopausal Hormone Therapy and Type 2 Diabetes Prevention: Evidence, Mechanisms, and Clinical Implications. Endocr Rev 2017;38:173-88.
2) Paschou SA, Anagnostis P, Pavlou DI, Vryonidou A, Goulis DG, Lambrinoudaki I. Diabetes in menopause: risks and management. Curr Vasc Pharmacol. 2019;17(6):556-563.
3) Szmuilowicz ED, Stuenkel CA, Seely EW. Influence of menopause on diabetes and diabetes risk. Nat Rev Endocrinol 2009;5:553-8.
4) Paschou SA, Marina LV, Spartalis E, et al. Therapeutic strategies for type 2 diabetes mellitus in women after menopause. Maturitas 2019;126:69-72.
5) Paschou SA, Anagnostis P, Goulis DG, Lambrinoudaki I. Diet and lifestyle for post-reproductive health: focus on diabetes. Case Reports in Women's Health 2018;18:e00056.
6) Paschou SA, Papanas N. Type 2 Diabetes Mellitus and Menopausal Hormone Therapy: An Update. Diabetes Ther. 2019;10:2313-2320.
7) Slopien R, Wender-Ozegowska E, Rogowicz-Frontczak A, et al. Menopause and diabetes: EMAS clinical guide. Maturitas 2018;117:6-10.
8) Lambrinoudaki I, Brincat M, Erel CT, et al. EMAS position statement: managing obese postmenopausal women. Maturitas 2010;66:323-6.



Ελληνική Εταιρεία Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης
9ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης
Διαδικτυακό Συνέδριο
Με την επιστημονική υποστήριξη της
European Menopause and Andropause Society (EMAS)
10-12 Δεκεμβρίου 2021

Ορμονική θεραπεία υποκατάστασης σε γυναίκες με υποκείμενα νοσήματα: Δυσλιπιδαιμία και μη-αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος

Στέργιος Α. Πολύζος
Ενδοκρινολόγος,

Επίκουρος Καθηγητής Ιατρικής Α.Π.Θ.
Α΄ Εργαστήριο Φαρμακολογίας, Τμήμα Ιατρικής Α.Π.Θ.

Εισαγωγή

Η διακοπή της ωοθηκικής λειτουργίας συνοδεύεται από αύξηση της ενδοκοιλιακής εναπόθεσης λίπους και αλλαγές στο μεταβολισμό υδατανθράκων και λιπιδίων [1]. Ως συνέπεια, δημιουργείται ένα δυσμενές μεταβολικό περιβάλλον, που χαρακτηρίζεται από την επιδείνωση του λιπιδαιμικού προφίλ και την εμφάνιση ή επιδείνωση μη-αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (ΜΑΛΝΗ, nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) [1], με τελικό αποτέλεσμα την αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου [2].

Επίδραση της διακοπής της ωοθηκικής λειτουργίας στο λιπιδαιμικό προφίλ

Μετά τη διακοπή της ωοθηκικής λειτουργίας, παρατηρείται αύξηση της ολικής χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης-χοληστερόλης (low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C), ενώ η υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη-χοληστερόλη (HDL-C) δεν φαίνεται να επηρεάζεται ιδιαίτερα [3]. Πιο συγκεκριμένα, η ολική χοληστερόλη και η LDL-C αυξάνονται κατά τη διακοπή της ωοθηκικής λειτουργίας, και διατηρούνται σταθερές στη συνέχεια [4]. Η HDL-C, εμφανίζει μια μικρή, παροδική αύξηση κατά τη διακοπή της ωοθηκικής λειτουργίας, και στη συνέχεια επανέρχεται στα προ της διακοπής επίπεδα [4]. Στο σημείο αυτό θα πρέπει να τονισθεί ότι η προστατευτική δράση της HDL-C στο καρδιαγγειακό, που παρατηρείται σε γυναίκες με φυσιολογική ωοθηκική λειτουργία, φαίνεται να ελαττώνεται μετά τη διακοπή της ωοθηκικής λειτουργίας [5]. Η λιποπρωτεΐνη(α) [Lp(a)], η οποία θεωρείται ανεξάρτητος παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου, δεν φαίνεται να μεταβάλλεται ιδαίτερα μετά τη διακοπή της ωοθηκικής λειτουργίας, με πιθανή ίσως μια μικρή, παροδική αύξησή της [4].

Επίδραση της διακοπής της ωοθηκικής λειτουργίας στη ΜΑΛΝΗ

Η ΜΑΛΝΗ προσβάλλει το 25% του γενικού πληθυσμού και αποτελεί πλέον την κυριότερη αιτία χρόνιας ηπατικής νόσου [6]. Η νόσος ξεκινά ως απλή στεάτωση, η οποία ενδέχεται να προχωρήσει σε ορισμένους ασθενείς σε μη-αλκοολική στεατοηπατίτιδα, ηπατική κίρρωση και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα [6]. Υπάρχει ισχυρή και αμφίδρομη σχέση της ΜΑΛΝΗ με το σύνδρομο ινσουλινοαντίστασης (μεταβολικό σύνδρομο) και τις συνιστώσες

του, δηλαδή την παχυσαρκία, το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, την αρτηριακή υπέρταση και τη δυσλιπιδαιμία [7]. Συγκεκριμένα για τη δυσλιπιδαιμία, ασθενείς με ΜΑΛΝΗ εμφανίζουν δυσλιπιδαιμία σε υψηλότερο ποσοστό (περί το 70%), με προέχοντα υπότυπο αυτόν του μεταβολικού συνδρόμου, που χαρακτηρίζεται από υπερτριγλυκεριδαιμία και χαμηλή HDL-C [8]. Αντίστροφα, ασθενείς με δυσλιπιδαιμία εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά ΜΑΛΝΗ [8]. Κατ' αντιστοιχία με τους ασθενείς με δυσλιπιδαιμία, τα νοσήματα του καρδιαγγειακού αποτελούν την πρώτη αιτία θανάτου σε ασθενείς με ΜΑΛΝΗ [9].

Ο επιπολασμός της ΜΑΛΝΗ είναι περίπου διπλάσιος στις μετεμμηνοπαυσιακές συγκριτικά με τις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες [10]. Υψηλότερα ποσοστά ΜΑΛΝΗ παρατηρούνται και στην ιατρογενή διακοπή της ωοθηκικής λειτουργίας, χειρουργική (ωοθηκεκτομή) ή φαρμακευτική [1]. Έχει επίσης αναφερθεί υψηλότερο ποσοστό προχωρημένης ηπατικής ίνωσης, η οποία αποτελεί το σημαντικότερο ιστολογικό προγνωστικό παράγοντα προχωρημένης νόσου, σε μετεμμηνοπαυσιακές συγκριτικά με προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες [11]. Σε άλλη μελέτη υποστηρίζεται ότι μεγαλύτερη διάρκεια ένδειας οιστρογόνων αυξάνει την πιθανότητα ηπατικής ίνωσης [12]. Διάφοροι παράγοντες σχετίζονται με την αύξηση του επιπολασμού και της βαρύτητα της ΜΑΛΝΗ μετά τη διακοπή της ωοθηκικής λειτουργίας. Η απότομη ελάττωση των οιστρογόνων οδηγεί τη σχέση ανδρογόνων/οιστρογόνων σε σχετική υπεροχή των ανδογόνων και ελάττωση της δεσμεύουσας τις φυλετικές ορμόνες σφαιρίνης (sex hormone-binding globulin; SHBG), τα οποία φαίνεται ότι συμμετέχουν στην παθογένεια της πολυπαραγοντικής αυτής νόσου [13]. Επίσης, η αύξηση του ενδοκοιλιακού λίπους μετά τη διακοπή της ωοθηκικής λειτουργίας και, συνεπακόλουθα, της ινσουλινοαντίστασης, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της ΜΑΛΝΗ [1].

Επίδραση της ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης στο λιπιδαιμικό προφίλ

Τα χορηγούμενα από του στόματος οιστρογόνα έχουν ευνοϊκή επίδραση (με εξαίρεση τα τριγλυκερίδια) στο λιπιδαιμικό προφίλ των γυναικών μετά τη διακοπή της ωοθηκικής λειτουργίας. Αντίθετα, η συγχορήγηση προγεσταγόνου ενδέχεται να έχει αρνητική επίδραση ή ουδέτερη, αμβλύνοντας επομένως τη θετική επίδραση των οιστρογόνων. Πιο συγκεκριμένα, τα οιστρογόνα, ως μονοθεραπεία [14]:

- ελαττώνουν την LDL-C κατά 5-15%
- αυξάνουν τη HDL-C κατά 10-15%
- αυξάνουν τα τριγλυκερίδια κατά 15-20%
- ελαττώνουν την ολική χοληστερόλη κατά 2-4%, αποτέλεσμα συνήθως στατιστικά σημαντικό, αλλά μικρής κλινικής σημασίας.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η Lp(a), η οποία αποτελεί δύσκολο θεραπευτικό στόχο, ελαττώνεται κατά 20-25% μετά χορήγηση οιστρογόνων [14,15]. Μεγαλύτερες δόσεις οιστρογόνων αυξάνουν περισσότερο τη HDL-C, αλλά και τα τριγλυκερίδια, χωρίς όμως επιπλέον ελάττωση σε ολική χοληστερόλη, LDL-C και Lp(a) [14,15]. Τα συζευγμένα οιστρογόνα και η οιστραδιόλη έχουν παρόμοια επίδραση, όταν χορηγούνται από του στόματος, ενώ η διαδερμική χορήγηση οιστραδιόλης έχει μικρότερη επίδραση σε LDL-C (ελάττωση 4-7%), Lp(a) (ελάττωση 3-5%) και HDL-C (αύξηση 2-5%), ενώ έχει πιο ουδέτερη δράση στα τριγλυκερίδια (αύξηση 2-10%) [14]. Οι διαφορές αυτές, πιθανώς, να οφείλονται μερικώς στο φαινόμενο "πρώτης διόδου" από το ήπαρ, το οποίο αποφεύγεται με τα διαδερμικά οιστρογόνα.

Όπως προαναφέρθηκε, η συγχορήγηση προγεσταγόνου (π.χ. σε γυναίκες με ακέραιη μήτρα), αμβλύνει την επίδραση των οιστογόνων στο λιπιδαιμικό προφίλ, προκαλώντας ελάττωση της HDL-C και μια μικρή αύξηση της

LDL-C. Η συνολική όμως επίδραση του συνδυασμού οιστρογόνου/προγεσταγόνου συνεχίζει να είναι ευεργετική σε λιπίδια και λιποπρωτεΐνες ορού, συμπεριλαμβανομένης της Lp(a) [14,15]. Η επίδραση του προγεσταγόνου φαίνεται ότι είναι παρόμοια με τη συνεχή ή κυκλική χορήγησή του [14,15]. Το είδος του προγεσταγόνου όμως φαίνεται ότι έχει σημασία. Οι προαναφερθείσες επιδράσεις αφορούν προγεσταγόνα όπως η οξεική μεδροξυπρογεστερόνη και η λεβονογεστρέλη, ενώ άλλα προγεσταγόνα, όπως η μικροκονιοποιημένη (micronized) προγεστερόνη, δεν έχουν αρνητική επίδραση επί της HDL-C, άρα εμφανίζουν ευεργετικότερη επίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ [16].

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η σύγκριση της επίδρασης θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης (ΘΟΥ) με συζευγμένα οιστρογόνα/οξεική μεδροξυπρογεστερόνη έναντι σιμβαστατίνης, τυπικού υπολιπιδαιμικού φαρμάκου [17]. Οι δύο θεραπείες έχουν παρόμοια επίδραση σε LDL-C και HDL-C, αλλά η σιμβαστατίνη έχει ευνοϊκότερη επίδραση σε ολική χοληστερόλη και τριγλυκερίδια, ενώ, από την άλλη, μόνο η ΘΟΥ ελαττώνει την Lp(a) [17]. Παρόμοια αποτελέσματα παρείχε η σύγκριση ΘΟΥ με πραβαστατίνη [18].

Αξίζει, να αναφερθεί ότι η τιμολόνη επιφέρει ελάττωση των τριγλυκεριδίων, αλλά και της HDL-C, χωρίς να έχει σημαντική επίδραση στην LDL-C [14]. Τέλος, η ραλοξιφαίνη ελαττώνει την LDL-C, χωρίς να έχει σημαντική επίδραση σε τριγλυκερίδια και HDL-C [14].

Επίδραση της ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης στη ΜΑΛΝΗ

Παρά την αρνητική επίδραση των προαναφερθέντων παραγόντων μετά τη διακοπή της ωοθηκικής λειτουργίας (έλλειψη οιστρογόνων, αύξηση ενδοκοιλιακού λίπους και ινσουλινοαντίσταση) στην ΜΑΛΝΗ, δεν υπάρχουν επαρκείς κλινικές μελέτες με ΘΟΥ (τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές με επαρκή αριθμό ασθενών και βιοψίες ήπατος στην αρχή και στο τέλος της μελέτης), ώστε να μπορεί να εξαχθούν σαφή συμπεράσματα. Μικρές μελέτες σε γυναίκες με ΜΑΛΝΗ έχουν δείξει ελάττωση των λειτουργικών ηπατικών δοκιμασιών [οξαλοξική (ALT) και ασπαρτική (AST) τρανσαμινάση] και της ινσουλινοαντίστασης μετά τη ΘΟΥ [19]. Επίσης, μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που έλαβαν ΘΟΥ εμφάνισαν ΜΑΛΝΗ σε χαμηλότερο ποσοστό συγκριτικά με γυναίκες που δεν έλαβαν (40% έναντι 26%, αντίστοιχα) [20].

Αντίθετα, υπάρχει μελέτη όπου αναφέρεται αυξημένη επίπτωση ηπατικής (λοβιώδους) φλεγμονής σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες υπό ΘΟΥ [21]. Επειδή, η επίδραση αυτή αποδόθηκε από τους συγγραφείς της μελέτης στην αρνητική επίδραση του προγεσταγόνου [21], το θέμα χρήζει ιδιαίτερης προσοχής. Κατ' αντιστοιχία με την προαναφερθείσα επίδραση των διαφορετικών προγεσταγόνων στην υπερτριγλυκεριδαιμία, θα άξιζε να μελετηθεί ξεχωριστά η επίδραση της μικροκονιοποιημένης προγεστερόνης στη ΜΑΛΝΗ, η οποία ενδέχεται να είναι διαφορετική από εκείνη της οξεικής μεδροξυπρογεστερόνης και της λεβονογεστρέλης. Σχετικά με την οδό χορήγησης των οιστρογόνων, δεν υπάρχουν συγκριτικά δεδομένα που να προκρίνουν τη χρήση διαδερμικών ή από του στόματος οιστρογόνων. Παρόλα αυτά και μέχρι τη δημοσίευση αντίστοιχων μελετών, η χρήση διαδερμικών οιστρογόνων θα μπορούσε να προταθεί, δεδομένου ότι τα διαδερμικά οιστρογόνα δεν αυξάνουν τα τριγλυκερίδια, σε αντίθεση με τα οιστρογόνα από του στόματος [14]. Αυτό θεωρείται σημαντικό, γιατί, όπως προαναφέρθηκε, ο κύριος τύπος δυσλιπιδαιμίας στη ΜΑΛΝΗ είναι αυτός του μεταβολικού συνδρόμου, δηλαδή με υπερτριγλυκεριδαιμία και χαμηλή HDL-C.

Αξίζει, τέλος, να τονισθεί ότι, προς το παρόν τουλάχιστον, δεν υπάρχει εγκεκριμένη φαρμακευτική θεραπεία για τη ΜΑΛΝΗ [22]. Η ΘΟΥ δεν θα μπορούσε να προταθεί ως μόνιμη θεραπεία της ΜΑΛΝΗ, ακόμη κι αν

η επίδρασή της αποδεικνυόταν θετική, γιατί μπορεί να χορηγηθεί για μικρό σχετικά διάστημα, ειδικά σε γυναίκες με φυσιολογική ηλικία εμμηνόπαυσης. Παρόλα αυτά είναι σημαντικό να διαλευκανθεί η ακριβής επίδραση της ΘΟΥ επί της ΜΑΛΝΗ, γιατί η ΜΑΛΝΗ είναι πολύ συχνή μετά τη διακοπή της ωοθηκικής λειτουργίας, οπότε η όποια επίδραση της ΘΟΥ επί αυτής θα πρέπει να συνεκτιμάται κατά την έναρξη της χορήγησής της και κατά την παρακολούθηση των ασθενών.

Κλινικές προτάσεις

- Η διακοπή της ωοθηκικής λειτουργίας οδηγεί σε επιδείνωση του λιπιδαιμικού προφίλ και αύξηση του ποσοστού της ΜΑΛΝΗ.
- Τα οιστρογόνα, χορηγούμενα από του στόματος, ελαττώνουν τη LDL-C και τη Lp(a), και αυξάνουν τη HDL-C, αλλά αυξάνουν και τα τριγλυκερίδια. Η διαδερμική χορήγηση οιστρογόνων έχει λιγότερο ευνοϊκή επίδραση σε LDL-C, HDL-C και Lp(a), αλλά δεν έχει αρνητική επίδραση στα τριγλυκερίδια.
- Η συγχορήγηση προγεσταγόνου αμβλύνει την ευεργετική επίδραση των οιστρογόνων σε LDL-C, HDL-C και Lp(a), η οποία όμως συνεχίζει να είναι σημαντική.
- Σε γυναίκες με δυσλιπιδαιμία που χρήζουν ΘΟΥ, θα προτεινόταν η χρήση διαδερμικών οιστρογόνων, λόγω της ευνοϊκότερης επίδρασής τους στα τριγλυκερίδια, καθώς και η μικροκονιοποιημένη προγεστερόνη, λόγω της λιγότερο αρνητικής επίδρασής της στο λιπιδαιμικό προφίλ.
- Παρά την έλλειψη επαρκών δεδομένων, σε γυναίκες με ΜΑΛΝΗ που χρήζουν ΘΟΥ, η χρήση διαδερμικών οιστρογόνων και μικροκονιοποιημένης προγεστερόνης, επίσης, θα προτείνονταν.

Βιβλιογραφία

[1] Venetsanaki V, Polyzos SA. Menopause and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Review Focusing on Therapeutic Perspectives. Curr Vasc Pharmacol 2019;17:546-55.
[2] Anagnostis P, Paschou SA, Katsiki N, Krikidis D, Lambrinoudaki I, Goulis DG. Menopausal Hormone Therapy and Cardiovascular Risk: Where are we Now? Curr Vasc Pharmacol 2019;17:564-72.
[3] Ambikairajah A, Walsh E, Cherbuin N. Lipid profile differences during menopause: a review with meta-analysis. Menopause 2019;26:1327-33.
[4] Derby CA, Crawford SL, Pasternak RC, Sowers M, Sternfeld B, Matthews KA. Lipid changes during the menopause transition in relation to age and weight: the Study of Women's Health Across the Nation. Am J Epidemiol 2009;169:1352-61.
[5] Woodard GA, Brooks MM, Barinas-Mitchell E, Mackey RH, Matthews KA, Sutton-Tyrrell K. Lipids, menopause, and early atherosclerosis in Study of Women's Health Across the Nation Heart women. Menopause 2011;18:376-84.
[6] Makri E, Goulas A, Polyzos SA. Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis and Emerging Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Arch Med Res 2021;52:25-37.
[7] Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. Metabolism 2019;92:82-97.
[8] Athyros VG, Alexandrides TK, Bilianou H, Cholongitas E, Doumas M, Ganotakis ES, et al. The use of statins alone, or in combination with pioglitazone and other drugs, for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis and related cardiovascular risk. An Expert Panel Statement. Metabolism 2017;71:17-32.

[9] Polyzos SA, Kechagias S, Tsochatzis E. Review article: non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular diseases - associations and treatment considerations. Aliment Pharmacol Ther 2021.
[10] Gutierrez-Grobe Y, Ponciano-Rodriguez G, Ramos MH, Uribe M, Mendez-Sanchez N. Prevalence of non alcoholic fatty liver disease in premenopausal, posmenopausal and polycystic ovary syndrome women. The role of estrogens. AnnHepatol 2010;9:402-9.
[11] Yang JD, Abdelmalek MF, Pang H, Guy CD, Smith AD, Diehl AM, et al. Gender and menopause impact severity of fibrosis among patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology 2014;59:1406-14.
[12] Klair JS, Yang JD, Abdelmalek MF, Guy CD, Gill RM, Yates K, et al. A longer duration of estrogen deficiency increases fibrosis risk among postmenopausal women with nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2016;64:85-91.
[13] Polyzos SA, Kountouras J, Tsatsoulis A, Zafeiriadou E, Katsiki E, Patsiaoura K, et al. Sex steroids and sex hormone-binding globulin in postmenopausal women with nonalcoholic fatty liver disease. Hormones (Athens) 2013;12:405-16.
[14] Godsland IF. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein (a) concentrations: analysis of studies published from 1974-2000. Fertil Steril 2001;75:898-915.
[15] Anagnostis P, Galanis P, Chatzistergiou V, Stevenson JC, Godsland IF, Lambrinoudaki I, et al. The effect of hormone replacement therapy and tibolone on lipoprotein (a) concentrations in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis. Maturitas 2017;99:27-36.
[16] Miller VT, LaRosa J, Barnabei V, Kessler C, Levin G, Smith-Roth A, et al. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. JAMA 1995;273:199-208.
[17] Darling GM, Johns JA, McCloud PI, Davis SR. Estrogen and progestin compared with simvastatin for hypercholesterolemia in postmenopausal women. N Engl J Med 1997;337:595-601.
[18] Davidson MH, Testolin LM, Maki KC, von Duvillard S, Drennan KB. A comparison of estrogen replacement, pravastatin, and combined treatment for the management of hypercholesterolemia in postmenopausal women. Arch Intern Med 1997;157:1186-92.
[19] McKenzie J, Fisher BM, Jaap AJ, Stanley A, Paterson K, Sattar N. Effects of HRT on liver enzyme levels in women with type 2 diabetes: a randomized placebo-controlled trial. Clin Endocrinol (Oxf) 2006;65:40-4.
[20] Florentino GS, Cotrim HP, Vilar CP, Florentino AV, Guimarães GM, Barreto VS. Nonalcoholic fatty liver disease in menopausal women. Arq Gastroenterol 2013;50:180-5.
[21] Yang JD, Abdelmalek MF, Guy CD, Gill RM, Lavine JE, Yates K, et al. Patient Sex, Reproductive Status, and Synthetic Hormone Use Associate With Histologic Severity of Nonalcoholic Steatohepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2017;15:127-31.e2.
[22] Polyzos SA, Kang ES, Tsochatzis EA, Kechagias S, Ekstedt M, Xanthakos S, et al. Commentary: Nonalcoholic or metabolic dysfunction-associated fatty liver disease? The epidemic of the 21st century in search of the most appropriate name. Metabolism 2020;113:154413.

Ελληνική Εταιρεία Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης
9ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης
Διαδικτυακό Συνέδριο
Με την επιστημονική υποστήριξη της
European Menopause and Andropause Society (EMAS)
10-12 Δεκεμβρίου 2021

ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕ ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ: ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ

Ελένη Αρμένη

Ο ρόλος των ορμονών του φύλου στον οστικό μεταβολισμό είναι καθοριστικός. Η οστική ανακατασκευή είναι μια συνεχής διαδικασία κατά τη διάρκεια της οποίας η οστική θεμέλια ουσία καταστρέφεται από τους οστεοκλάστες και αναγγενάται από τους οστεοβλάστες, υπό την επίδραση των ορμονών του φύλου. Πιο αναλυτικά, οιστρογόνα και ανδρογόνα επηρεάζουν τόσο τη γένεση οστεοκλαστών αλλά και την επιβίωση τους.

Τα διαθέσιμα σκευάσματα ορμονικής θεραπείας (ΟΘ) για γυναίκες με διαταραχή οστικού μεταβολισμού περιλαμβάνουν:

- Τη χορήγηση οιστρογόνων σε συνδυασμό με προγεσταγόνο, για γυναίκες με ακέραια μήτρα
- Τη χορήγηση μονοθεραπείας με οιστρογόνα, σε περίπτωση υστερεκτομής
- Σκευάσματα που ταξινομούνται ως ΟΘ, αλλά έχουν διαφορετικά χαρακτηριστικά, δηλαδή τους εκλεκτικούς τροποποιητές οιστρογονικών υποδοχέων (selective estrogen receptor modulators – SERMS) και την τιβολόνη

Οι ενδείξεις για τη χορήγηση ΟΘ σε γυναίκες με οστεοπόρωση ή οστική πυκνότητα χαμηλότερη από το αναμενόμενο για την ηλικία διαφέρουν ανάλογα με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της γυναίκας.

1. Η ΟΘ είναι αγωγή πρώτης επιλογής για γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση, όταν αυτές παρουσιάζουν ενοχλητικά κλιμακτηριακά συμπτώματα όπως εξάψεις και νυκτερινές εφιδρώσεις.
2. Η ΟΘ είναι απαραίτητη για την υποκατάσταση της οιστρογοναιμίας, σε όλες γυναίκες με πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια ή πρώιμη εμμηνόπαυση, τουλάχιστον μέχρι την ηλικία της φυσιολογικής εμμηνόπαυσης.
   a. Η αγωγή με SERMS συνίσταται κυρίως στη χορήγηση ραλοξιφαίνης σε γυναίκες με κίνδυνο να αναπτύξουν οστεοπόρωση και σε ηλικίες άνω των 50-52 ετών. Σις αγορές της Ευρώπης και Αμερικής διατίθεται το σκεύασμα βαζεδοξιφαίνης / συζευγμένων οιστρογόνων 20mg / 0.45 mg τη μέρα που αποτελεί μια ακόμα ασφαλή επιλογή, αλλά δεν διατίθεται στην Ελλάδα.
3. Η τιβολόνη είναι ένα συνθετικό στεροειδές το οποίο μεταβολίζεται στους διάφορους ιστούς σε μεταβολήτες με οιστρογονική ή ανδρογονική δράση ή δράση ως προγεσταγόνο. ΄Εχει αποδειχτεί αποτελεσματική για τον έλεγχο των εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων και της οστικής εναλλαγής σε γυναίκες άνω των 50-52 ετών. Η τιβολόνη δε συνίσταται σε γυναίκες άνω των 60 ετών, καθώς οι μελέτες δείχνουν ότι αυξάνει τον κίνδυνο στεφανιαίων συμβαμάτων.

Στάδια κατά την αξιολόγηση της ασθενούς με οστεοπόρωση για πιθανή αγωγή με ΟΘ

Πρώτον, η ηλικία κατά τη διακοπή της εμμήνου ρύσης αποτελεί σημαντικό καθοριστικό παράγοντα. Γυναίκες

με πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια ή πρώιμη εμμηνόπαυση χρειάζονται υποκατάσταση των ωοθηκικών ορμονών, σε μια προσπάθεια να ελαττωθεί ο κίνδυνος για μακροπρόθεσμες επιπλοκές της υπο-οιστρογοναιμίας. Η διακοπή της ωοθηκικής λειτουργίας έχει συσχετιστεί με 10-12% μεγαλύτερο κίνδυνο για απώλεια οστικής πυκνότητας σε σύγκριση με τη φυσιολογική ωοθηκική λειτουργία. Στην περίπτωση αυτή, η ΟΘ είναι απαραίτητο να χορηγείται τουλάχιστον έως την ηλικία φυσιολογικής εμμηνόπαυσης, δηλαδή τα 50-52 έτη.

Δεύτερον, η επίτευξη κορυφαίας οστικής πυκνότητας και η οστική πυκνότητα κατά την έναρξη της εμμηνόπαυσης καθοριστικό παράγοντα για σταδιοποίηση κινδύνου της γυναίκας, αναφορικά με το βαθμό της απώλειας οστικής πυκνότητας στο μέλλον, καθώς και τον κίνδυνο οστικού κατάγματος. Στη βάση αυτή, συνίσταται να λαμβάνει χώρα εκτίμηση του κινδύνου κατάγματος κατά την πρώτη επίσκεψη, λαμβάνοντας υπόψην τους διαθέσιμους αλγορίθμους όπως τον FRAX, και επιλέγοντας δεδομένα εξομοιωμένα για τη χώρα προέλευσης της γυναίκας. Η εκτίμηση του κινδύνου κατάγματος μπορεί να γίνει με κλινικά δεδομένα, χωρίς να είναι απαραίτητη η μέτρηση της οστικής πυκνότητας.

- Η πρωτογενής πρόληψη της οστικής υγείας σε γυναίκες φυσιολογικής ηλικίας εμμηνόπαυσης που εκτιμώνται ως χαμηλού κινδύνου για μελλοντικό κάταγμα ευθραυστότητας περιλαμβάνουν συμβουλές για δίαιτα και φυσική άσκηση, συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D εάν κρίνεται απαραίτητο.
  ο Γυναίκες με ενοχλητικά κλιμακτηριακά συμπτώματα δικαιούνται αγωγή με ΟΘ, εξατομικευμένη ανάλογα με τους ιδιαίτερους παράγοντες κινδύνου. Σε κάθε περίπτωση η αγωγή για ΟΘ πρέπει να καθορίζεται ανάλογα με τον ατομικό κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα, θρομβοεμβολή, καρκίνο του μαστού.
  ο Αν αντενδείκνυται η ΟΘ, μπορεί να συσταθεί αγωγή με εκλεκτικούς τροποποιητές των οιστρογονικών υποδοχέων (SERMS) ή τιβολόνη.

- Η πρωτογενής πρόληψη της οστικής υγείας σε γυναίκες φυσιολογικής ηλικίας εμμηνόπαυσης, που εκτιμώνται ως μέτριου ή υψηλού κινδύνου για κάταγμα συνίσταται σε συμβουλές για λήψη συμπληρωμάτων με ασβέστιο και βιταμίνη D, άσκηση, καθώς και αγωγή με διφωσφονικά από του στόματος ή αναστολείς οστικής επαναρρόφησης. Σε περίπτωση υψηλού κινδύνου για κάταγμα ευθραυστότητας, ενδεχομένως να χρειάζεται αγωγή με τεριπαρατίδη.
- Η διαθέσιμη βιβλιογραφία δεν παρέχει αρκετά δεδομένα που να υποστηρίζουν τη χρήση ΟΘ με αποκλειστικό σκοπό την πρωτογενή πρόληψη της οστεοπόρωσης. Η σχέση κόστους – αποτελεσματικότητας από τη χρήση ΟΘ για το σκοπό αυτό είναι συγκρίσιμη με την αντίστοιχη σχέση κόστους αποτελεσματικότητας από τη χρήση διφωσφονικών.
- Δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία που να περιγράφουν σημαντικά οφέλη από τη χρήση ΟΘ σε γυναίκες με προγενέστερο κάταγμα ευθραυστότητας. Για το λόγο αυτό, η ΟΘ δεν συνίσταται για τη δευτερογενή πρόληψη των καταγμάτων.

Τρίτον, η διάρκεια της αγωγής με ΟΘ ή SERMS ή τιβολόνη εξαρτάται από την παρουσία ενοχλητικών κλιμακτηριακών συμπτωμάτων και για την περίπτωση της τιβολόνης, την ηλικία της γυναίκας, ανάλογα με τις οδηγίες για κάθε περίπτωση φαρμάκου.

Τέταρτον, η διακοπή της αγωγής με ΟΘ σχετίζεται με σχετικά ταχεία απώλεια της αποκτηθείσας οστικής πυ-

κνότητας. Συνεπώς, μετά την ολοκλήρωση της αγωγής με ΟΘ, συνίσταται η επανεκτίμηση κλινικών παραγόντων κινδύνου για μελλοντικό οστικό κάταγμα και είναι αρκετά πιθανή η ανάγκη για συνέχιση της αγωγής με διφωσφονικό από του στόματος.

Συμπερασματικά, η ευεργετική δράση της ΟΘ στον οστικό μεταβολισμό έχει τεκμηριωθεί από τα αποτελέσματα πολλαπλών μελετών. Ωστόσο, η χρήση της ΟΘ πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με την ηλικία της ασθενούς κατά τη διακοπή της εμμήνου ρύσεως, και τα ιδιαίτερα προβλήματα υγείας. Δεν συνίσταται η χρήση ΟΘ με αποκλειστικό σκοπό την πρωτογενή ή δευτερογενή πρόληψη της οστεοπόρωσης. Σε περίπτωση που επιθυμούμε να υποστηρίξουμε τον οστικό μεταβολισμό σε γυναίκες μετά την ηλικία φυσιολογικής εμμηνόπαυσης, που δεν πληρούν τα κριτήρια για την έναρξη ΟΘ υπάρχουν εναλλακτικές επιλογές όπως τα SERMS ή η τιβολόνη, με αποδεδειγμένα οφέλη για τα οστά. Τέλος, μετά τη διακοπή της αγωγής με ΟΘ, καλό είναι να γίνεται εκ νέου σταδιοποίηση κινδύνου για μελλοντικό κάταγμα ευθραυστότητας και να συνεχίζουμε την αγωγή με χορήγηση διφωσφονικών.

Ελληνική Εταιρεία Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης
9ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης
Διαδικτυακό Συνέδριο
Με την επιστημονική υποστήριξη της
European Menopause and Andropause Society (EMAS)
10-12 Δεκεμβρίου 2021

Εμμηνόπαυση, καρδιαγγειακά νοσήματα και υπέρταση.

Νεοκλής Α. Γεωργόπουλος[1], Αναστασία Αρμένη[2].

[1]Καθηγητής Ενδοκρινολογίας, Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής
Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών.
[2] MD, PhD

Η εμμηνόπαυση χαρακτηρίζεται από αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακής νοσηρότητας στις γυναίκες. Η μείωση των ενδογενών επιπέδων οιστρογόνων, συμβάλλει τόσο άμεσα, λόγω της απώλειας του διαπιστωμένου καρδιοπροστατευτικού τους ρόλου, όσο και έμμεσα μέσω μη ευνοϊκών μεταβολών στο μεταβολισμό των λιπιδίων και των υδατανθράκων. Η μείωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης αποτελούσε παραδοσιακά τον πρωταρχικό φαρμακευτικό στόχο για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου, καθώς η συμβολή των υψηλών επιπέδων τριγλυκεριδίων στον καρδιαγγειακό κίνδυνο μειώνεται με την ηλικία. Σημαντική έχει αναδειχθεί και η συμβολή της HDL χοληστερόλης, καθώς υψηλά επίπεδα HDL παρέχουν καρδιοπροστασία. Μετεμμηνοπαυσιακά, η μείωση των επιπέδων HDL χοληστερόλης και η αύξηση της LDL χοληστερόλης αποτελούν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση στεφανιαίας νόσου.

Επιπρόσθετα, η αύξηση, λόγω ηλικίας, της επίπτωσης της υπέρτασης στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες συμβάλλει και αυτή στην απορρύθμιση της καρδιαγγειακής λειτουργίας.

Η παχυσαρκία, η αντίσταση στην ινσουλίνη, ο σακχαρώδης διαβήτης και το μεταβολικό σύνδρομο συμβάλλουν στην αύξηση της νοσηρότητας περι και μετα εμμηνοπαυσικά. Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, οι οποίες δεν βρίσκονται σε θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, παρατηρείται ήπια αντίσταση στην ινσουλίνη, με αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης ορού. Η επίπτωση σακχαρώδη διαβήτη αυξάνεται κατακόρυφα με την ηλικία, ενώ είναι μεγαλύτερη στις ηλικιωμένες γυναίκες συγκριτικά με τους ηλικιωμένους άνδρες.

Άτομα με τιμές μεταγευματικής γλυκόζης (2 ώρες μετά το γεύμα) που κυμαίνονται από 10,01-11,09 mmol/L διατρέχουν κίνδυνο καρδιαγγειακής θνησιμότητας ίδιο με εκείνα με διαγνωσμένο σακχαρώδη διαβήτη.

Σε διαβητικές γυναίκες με προκάρδιο άλγος ή άλλα συμπτώματα οξέως στεφανιαίου συνδρόμου, οι πιθανότητες μυοκαρδιακής ισχαιμίας με ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα (ανάσπαση του ST) είναι μεγαλύτερες συγκριτικά με μη διαβητικές.

Οι ορμονικές μεταβολές που συνοδεύουν την μετάβαση στην εμμηνόπαυση οδηγούν σε επιδείνωση καθενός από τους παράγοντες του μεταβολικού συνδρόμου και αυξάνουν την πιθανότητα ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου και υπέρτασης (κυρίως συστολικής).

Στις γυναίκες, ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος συμβάλλει στην μείωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και στην αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης.

Πρόσληψη βάρους παρατηρείται σε περι-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, οι οποίες δεν βρίσκονται σε θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, η οποία αποδίδεται σε αύξηση του λιπώδους ιστού και συσσώρευσή του στην κοιλιακή χώρα (ανδροειδής κατανομή) παρά στους μηρούς/γλουτούς (γυναικοειδής κατανομή).

Η βάση της φυσιοπαθολογίας που οδηγεί στην εμφάνιση στεφανιαίας νόσου είναι η δυσλειτουργία του ενδο-

θηλίου. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα εμφάνισης στεφανιαίων συμβαμάτων & παρατηρείται σε μεγαλύτερη ηλικία στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άντρες. Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (ηλικίας 53-58 ετών) παρατηρείται δυσλειτουργία του ενδοθηλίου σε σχέση με νέες προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (ηλικίας 30 ετών). Γυναίκες που υποβάλλονται σε ωοθηκεκτομία εμφανίζουν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σε χρονικό διάστημα μόλις 1 εβδομάδας.

Η αξιολόγηση τις ενδοθηλιακής λειτουργίας πραγματοποιείται με τη μέθοδο ths εξαρτώμενης από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολής τις βραχιονίου αρτηρίας (flow mediated dilation, FMD).

Πριν από την έναρξη θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης (ΘΟΥ) είναι σημαντική η ταυτοποίηση των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Με βάση τα ευρωπαϊκά επιδημιολογικά δεδομένα, για τους ευρωπαϊκούς πληθυσμούς χρησιμοποιείται το πρωτόκολλο Heartscore. Το Heartscore, το οποίο διατίθεται και στην ελληνική εκδοχή, συνυπολογίζει τους παράγοντες φύλο, ηλικία, συστολική αρτηριακή πίεση και ολική χοληστερόλη. Συνεπώς, η απώλεια βάρους, η διακοπή του καπνίσματος και ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης οφείλουν να προηγούνται και να συνοδεύουν την ΘΟΥ.

Τα αποτελέσματα της Θεραπείας Ορμονικής Υποκατάστασης (ΘΟΥ) στο καρδιαγγειακό στα πλαίσια της μελέτης WHI κατέγραψαν μία σημαντική αύξηση κατά 29% των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και οδήγησαν στην πρώιμη διακοπή της μελέτης. Η αύξηση του κινδύνου προσέθεσε 25 επιπλέον περιστατικά ανά 10.000 γυναίκες. Αντίθετα στο σκέλος της μελέτης που χορηγήθηκε μόνο οιστρογόνο, χωρίς προγεσταγόνο, δεν παρατηρήθηκε αύξηση του σχετικού κινδύνου. Αν και η μέση ηλικία των γυναικών που συμπεριελήφθησαν στην μελέτη ήταν κατά σχεδόν 10 έτη μεγαλύτερη από την μέση ηλικία εμμηνόπαυσης, τα αποτελέσματα αυτά θορύβησαν την παγκόσμια επιστημονική κοινότητα και ανέδειξαν το διττό τρόπο δράσης των οιστρογόνων στο ενδοθήλιο των αγγείων, προστατευτικός επί υγιούς ενδοθηλίου και βλαπτικός επί ήδη εγκατεστημένης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και αρτηριοσκλήρυνσης. Ως εκ τούτου η ΘΟΥ δεν ενδείκνυται ως προληπτική θεραπεία έναντι της στεφανιαίας νόσου, όμως εφόσον χορηγηθεί κατά τα πρώτα μετεμμηνοπαυσιακά χρόνια σε γυναίκες χωρίς εγκατεστημένη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, όχι μόνο δεν αυξάνει τον σχετικό κίνδυνο, αλλά αντίθετα ασκεί καρδιοπροστατευτική δράση. Στις γυναίκες με πρώιμη εμμηνόπαυση (εμμηνόπαυση προ της ηλικίας των 40 ετών), η ΘΟΥ όντως προφυλάσσει από την εμφάνιση πρώιμης δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου, αναδεικνύοντας, μαζί με τα άλλα οφέλη της, την ανάγκη χορήγησης ΘΟΥ από την εμφάνιση της αμηνόρροιας και μέχρι την μέση ηλικία της εμμηνόπαυσης.

Καρδιαγγειακά συμβάματα στο σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών

Ευανθία Διαμάντη Κανδαράκη, Ενδοκρινολόγος - Διαβητολόγος,

Ομότιμη καθηγήτρια, Παθολογίας – Ενδοκρινολογίας & Μεταβολισμού
Ιατρικής σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών
Διευθύντρια Τμήματος Ενδοκρινολογίας και Διαβήτη Ομίλου ΥΓΕΙΑ

Το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών είναι μία συχνή ενδοκρινική διαταραχή που επηρεάζει έως και 18% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας. Συσχετίζεται με διαταραχές του μεταβολισμού της ψυχικής υγείας και του αναπαραγωγικού συστήματος. Τα σύγχρονα δεδομένα συσχετίζουν το σύνδρομο αυτό με την ανάπτυξη μεταβολικών διαταραχών και αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου με επιπτώσεις στην εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου και αυξημένη επίπτωση τελικά στην υγεία των ασθενών και στο κόστος περίθαλψης. Παρόλο που υπάρχει εδραιωμένη σχέση μεταξύ του συνδρόμου και μεταβολικών διαταραχών οι επιπτώσεις στην καρδιακή λειτουργία είναι λιγότερο εδραιωμένη σε σχέση με τις παρατηρούμενες συσχετίσεις του συνδρόμου με τους παράγοντες κινδύνου και την εκδήλωση υποκλινικής νόσου με κατάληξη την τεκμηριωμένη καρδιαγγειακή νόσο. Οσον αφορά την καρδιομεταβολική θνητότητα και θνησιμότητα,υπάρχει έλλειψη μελετών που να τις εξετάζουν στο σύνδρομο αυτό, με αποτέλεσμα να εμφανίζεται η ανάγκη για περαιτέρω μελέτες, ούτως ώστε να κατανοήσουμε την έκβαση των καρδιομεταβολικών διαταραχών σε σχέση με το καρδιαγγειακό σύμβαμα . Απαιτούνται λοιπόν περαιτέρω μελέτες για την ισχυρή τεκμηρίωση της σχέσης του συνδρόμου και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Ελληνική Εταιρεία Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης

9ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης

Διαδικτυακό Συνέδριο

Με την επιστημονική υποστήριξη της European Menopause and Andropause Society (EMAS)

10-12 Δεκεμβρίου 2021

ΧΡΗΣΙΜΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Ημερομηνία Συνεδρίου
Η Επιστημονική Εκδήλωση θα πραγματοποιηθεί διαδικτυακά, στις 10 - 12 Δεκεμβρίου 2021

Ιστοσελίδα επιστημονικής εταιρείας
Ιστότοπος της Ελληνικής Εταιρείας Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης είναι:
www.emmino.gr

Γλώσσα επιστημονικής εκδήλωσης
Η επίσημη γλώσσα της εκδήλωσης είναι η Ελληνική και η Αγγλική.

Ιστοσελίδα επιστημονικής εκδήλωσης
Η επίσημη ιστοσελίδα της εκδήλωσης είναι: https://projector-web.gr/projector-company/gr/9o-klimaktiriou-emminopausis

Εγγραφές
Όλες οι εγγραφές πραγματοποιούνται ηλεκτρονικά μέσω της ιστοσελίδας της εκδήλωσης:
https://projector-web.gr/projector-company/gr/9o-klimaktiriou-emminopausis/registration

Πληροφορίες εγγραφών

ΕΓΓΡΑΦΕΣ ΓΙΑ ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ	
Κατηγορίες Συμμετεχόντων	**Κόστος**
Ειδικοί Ιατροί	50 €
Ειδικευόμενοι Ιατροί	40 €
Μεταπτυχιακοί Φοιτητές	30 €
Μαίες / Νοσηλευτές	Δωρεάν
Προπτυχιακοί Φοιτητές	Δωρεάν

Το δικαίωμα συμμετοχής περιλαμβάνει:
Παρακολούθηση του Συνεδρίου
Βεβαίωση παρακολούθησης για όλους τους συμμετέχοντες και Πιστοποιητικό Συμμετοχής με μόρια για τους ιατρούς (εφόσον έχει καλυφθεί ο απαιτούμενος χρόνος παρακολούθησης)

Σημείωση: Οι συμμετέχοντες είναι απαραίτητο να προσκομίζουν κατάλληλο έγγραφο που θα επιβεβαιώνει την ιδιότητά τους.

Μοριοδότηση
Το επιστημονικό πρόγραμμα της εκδήλωσης θα μοριοδοτηθεί με 22 Μόρια Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης από τον Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο (ΠΙΣ). Με βάση την ισχύουσα νομοθεσία, δικαίωμα παραλαβής πιστοποιητικού με μοριοδότηση έχει κάθε ιατρός ο οποίος έχει παρακολουθήσει τουλάχιστον 60% των ωρών του επιστημονικού προγράμματος. Δορυφορικά συμπόσια και δορυφορικές διαλέξεις δεν μοριοδοτούνται. Η καταμέτρηση του χρόνου παρακολούθησης θα γίνεται με τη χρήση αναγνωστών γραμμωτού κώδικα (barcode scanners) στις ηλεκτρονικές κονκάρδες των Συνέδρων που συμμετέχουν με φυσική παρουσία και μέσω της πλατφόρμας αναμετάδοσης για τους Συνέδρους που παρακολουθούν μέσω διαδικτύου.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η Οργανωτική Επιτροπή θα ήθελε να ευχαριστήσει θερμά τις ακόλουθες εταιρίες, η συνεργασία και η προσφορά των οποίων συνέβαλε ουσιαστικά στην πραγματοποίηση του Συνεδρίου:

Douni health products

InterMed Pharmaceutical Laboratories

ELPEN

Lilly ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ

FARAN

MINERVA PHARMACEUTICAL

novo nordisk®

Fertilland pharma

PETSIAVAS

INNOVIS Future health today

UNI-PHARMA Pharmaceutical Laboratories S.A.
www.uni-pharma.gr

ITF Hellas Pharmaceuticals

Legofer®

Πρωτεϊνοηλεκτρικός σίδηρος

Product marketed under license of Italfarmaco SpA-Italy
Για συνταγογραφικές πληροφορίες, συμβουλευτείτε την ΠΧΠ ή απευθυνθείτε στην εταιρεία.

flying**colours** LEG/EAM/07-2021/02

Αναφέρετε κάθε εικαζόμενη/πιθανολογούμενη ανεπιθύμητη ενέργεια απευθείας στον ΕΟΦ, σύμφωνα με το εθνικό σύστημα αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών

Χορηγείται με ιατρική συνταγή

Χ.Τ.: 5,12€ | Λ.Τ.: 7,06€

ELPEN

www.elpen.gr

ELPEN Α.Ε. Φαρμακευτική Βιομηχανία
Γραφεία Επιστημονικής Ενημέρωσης
• Σεβαστείας 11, 115 28 Αθήνα, Τηλ.: 210 74 88 711 • Παπαδιαμαντοπούλου 41 – 11528 Αθήνα, Τηλ.: 2107756226
• Εθνικής Αντιστάσεως 114, 551 34 Θεσσαλονίκη, Τηλ.: 2310 459 920-1

ΝΕΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ

Τρόπος διάθεσης: με ιατρική συνταγή

Εμπορική ονομασία	Λιανική Τιμή Δ.Τ. 06.2021
CALCIFENOV F.C.TAB 7000 IU/TAB BTx4 F.C. TABS	4,52 €
CALCIFENOV F.C.TAB 30000 IU/TAB BTx1 F.C. TABS	4,73€
CALCIFENOV F.C.TAB 30000 IU/TAB BTx3 F.C. TABS	13,18 €

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Αναφέρετε
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για **ΟΛΑ τα φάρμακα**
Συμπληρώνοντας την «**Κίτρινη Κάρτα**»

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευτείτε την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος η οποία υπάρχει διαθέσιμη από την εταιρεία, εφόσον ζητηθεί.

Cal-II_K01-0921

innovis
Future health today

INNOVIS PHARMA A.E.B.E.
Λεωφ. Κηφισίας 44
Μαρούσι, 15125
T: +30 2162005600
F: +30 2106664804
www.innovispharma.gr

InterMed
Pharmaceutical Laboratories

eva intima

Ζήτημα No #8

Αντιμετώπιση
συμπτωμάτων
του ουρογεννητικού
συνδρόμου
της εμμηνόπαυσης

VAGINAL CREAM

MENO-CONTROL

Για τη διαχείριση των συμπτωμάτων της ατροφικής κολπίτιδας

- Με κολλαγόνο θαλάσσιας προέλευσης
- Υαλουρονικό οξύ 15 mg
- Νιασίνη
- Αντιοξειδωτικές βιταμίνες C & E

CRANBIO

URINARY CARE

Για την πρόληψη των ουρολοιμώξεων

- Συμπλήρωμα διατροφής με προβιοτικά *(Lactobacillus rhamnosus, Bifidobacterium longum)*, εκχύλισμα cranberries & βιταμίνη C.

InterMed S.A. Pharmaceutical Laboratories
Καλυφτάκη 27, 145 64 Κηφισιά, 210 6253905, e-mail: intermed@intermed.com.gr
www.intermed.com.gr
www.eva-intima.com

InterMed
Pharmaceutical Laboratories

ΜΕ ΤΑ ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΤΟΥ D3fix drops® & ΤΗΝ ΕΝΙΣΧΥΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΤΗΣ **βιταμίνης K2**

Πόσιμο διάλυμα σε σταγόνες

400 IU βιταμίνης D3 + 22,5 μg βιταμίνης K2 ανά 5 σταγόνες

D3fix +K2 drops® in olive oil

- Άριστη απορρόφηση
- Υψηλή βιοδιαθεσιμότητα
- Εξατομίκευση δοσολογίας / Ευελιξία
- Εύκολη λήψη με ανάμειξη σε οποιαδήποτε τροφή / ρόφημα

Χωρίς σάκχαρα & νάτριο
Κατάλληλο για κάθε ηλικιακή ομάδα
Με χαμηλό κόστος ημερήσιας αγωγής

Αρ. Γνωστ: 76028/22-7-2020

ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Να μη γίνεται υπέρβαση της συνιστώμενης ημερήσιας δόσης • Τα συμπληρώματα διατροφής δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται ως υποκατάστατο μίας ισορροπημένης δίαιτας • Το προϊόν αυτό δεν προορίζεται για την πρόληψη, αγωγή ή θεραπεία ανθρώπινης νόσου. Συμβουλευτείτε το γιατρό σας εάν είστε έγκυος, θηλάζετε, βρίσκεστε υπό φαρμακευτική αγωγή ή αντιμετωπίζετε προβλήματα υγείας • Να φυλάσσεται μακριά από τα παιδιά.

ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Η πρώτη επιλογή στην έλλειψη ή ανεπάρκεια Βιταμίνης D

UNI-PHARMA

Pharmaceutical Laboratories S.A.

www.uni-pharma.gr

Τα συμπληρώματα διατροφής δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται ως υποκατάστατο μιας ισορροπημένης δίαιτας.
Να μην γίνεται υπέρβαση της συνιστώμενης ημερήσιας δόσης. Τα προϊόντα δεν προορίζονται για την πρόληψη, αγωγή ή θεραπεία ανθρώπινης νόσου.

97%* ★ ★ ★ ★ ★

ΤΩΝ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΕΙΧΑΝ ΑΞΙΟΣΗΜΕΙΩΤΗ ΑΝΑΚΟΥΦΙΣΗ ΤΩΝ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑ ΑΠΟ 2 ΜΗΝΕΣ ΛΗΨΗΣ

*Austrian case study, feedback via MRS questionnaire (n = 68)

Συμπλήρωμα διατροφής - Προειδοποιήσεις: Να μη γίνεται υπέρβαση της συνιστώμενης ημερήσιας δόσης. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως υποκατάστατο μιας ισορροπημένης δίαιτας. Το προϊόν αυτό δεν προορίζεται για την πρόληψη, αγωγή ή θεραπεία ανθρώπινης νόσου. Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας αν είστε έγκυος, θηλάζετε, βρίσκεστε υπό φαρμακευτική αγωγή ή αντιμετωπίζετε προβλήματα υγείας. Να φυλάσσεται μακριά από παιδιά. Παρασκευάζεται στη Γερμανία και εισάγεται συσκευασμένο. Αρ. Γνωστοποίησης ΕΟΦ: 43320/09.04.19 - Το προϊόν δεν υπόκειται σε διαδικασία αδειοδότησης - Πληροφορίες για την έρευνα για το **MF11CRE®** στον ιστότοπο: www.mf11rce.com
Υπεύθυνος κυκλοφορίας σε Ελλάδα και Κύπρο: FERTILLAND PHARMA - Αθήνα - Λεωφ. Μεσογείων 2 - 4, Τ.Κ. 11527 - Τηλ.: 210 7474755 /210 7482979 www.fertilland.gr - www.menopearl.gr

Τα άτομα με παχυσαρκία έχουν τη θέληση.
Εσείς μπορείτε να τους προσφέρετε τον τρόπο.

Saxenda®

liraglutide injection

Ο μοναδικός αγωνιστής του υποδοχέα του GLP-1 εγκεκριμένος από τον ΕΜΑ για τη διαχείριση του σωματικού βάρους σε ενήλικες και εφήβους 12 ετών και άνω.*[1]

ΠΡΟΦΙΛ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

ΣΟΦΙΑ
Ηλικία: 36 ετών
ΔΜΣ: 33

*Ενήλικες με αρχικό ΔΜΣ ≥30 kg/m² (παχυσαρκία) ή ≥27 kg/m² έως <30 kg/m² (υπέρβαρος) παρουσία τουλάχιστον μίας συννοσηρής πάθησης σχετιζόμενης με το βάρος.
*Εφήβους 12 ετών και άνω με παχυσαρκία (ΔΜΣ που αντιστοιχεί σε ≥30 kg/m² για ενήλικες με βάση τα διεθνή όρια) και σωματικό βάρος άνω των 60 kg.[1]

ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ Saxenda 6 mg/ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** 1 ml διαλύματος περιέχει 6 mg liraglutide*. Μία προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 18 mg liraglutide σε 3 ml. *ανάλογο της ανθρώπινης ορμόνης «γλυκαγονόμορφο πεπτίδιο 1 (GLP-1)» που παρασκευάζεται με χρήση της τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA σε *Saccharomyces cerevisiae*. **Θεραπευτικές ενδείξεις** Ενήλικες Το Saxenda ενδείκνυται για χρήση ως συμπληρωματική αγωγή σε μια δίαιτα χαμηλών θερμίδων και σε αυξημένη σωματική δραστηριότητα με σκοπό τη διαχείριση του βάρους σε ενήλικες ασθενείς με αρχικό Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI): ≥30 kg/m² (παχυσαρκία) ή ≥27 kg/m² έως <30 kg/m² (υπέρβαρος) παρουσία τουλάχιστον μίας συννοσηρής πάθησης σχετιζόμενης με το βάρος, όπως π.χ. δυσλιπιδαιμία ή αποφρακτική άπνοια ύπνου. Εφήβοι (≥12 ετών): Το Saxenda μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως συμπληρωματική αγωγή σε μια υγιεινή διατροφή και αυξημένη σωματική δραστηριότητα με σκοπό τη διαχείριση του βάρους σε έφηβους ασθενείς από την ηλικία των 12 ετών και άνω με: • παχυσαρκία (BMI που αντιστοιχεί σε ≥30 kg/m² για ενήλικες με βάση τα διεθνή όρια)* και • σωματικό βάρος άνω των 60 kg. **Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Δοσολογία Ενήλικες: Η αρχική δόση είναι 0,6 mg άπαξ ημερησίως. Η δόση θα πρέπει να αυξηθεί στα 3,0 mg άπαξ ημερησίως, σε πολλαπλάσια των 0,6 mg, ανά διαστήματα τουλάχιστον μίας εβδομάδας προκειμένου να βελτιωθεί η γαστρεντερική ανεκτικότητα. Εάν δε γίνει ανεκτή η κλιμάκωση στο επόμενο δοσολογικό βήμα επί δύο διαδοχικές εβδομάδες, εξετάστε το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας. Ημερήσιες δόσεις μεγαλύτερες των 3,0 mg δε συνιστώνται. Εφηβοι (≥12 ετών): Για εφήβους από την ηλικία των 12 έως κάτω των 18 ετών θα πρέπει να εφαρμόζεται παρόμοιο χρονοδιάγραμμα κλιμάκωσης των δόσεων με αυτό των ενηλίκων. Η δόση θα πρέπει να αυξάνεται μέχρι να επιτευχθεί η δόση των 3,0 mg (δόση συντήρησης) ή η μέγιστη ανεκτή δόση. Δε συνιστώνται ημερήσιες δόσεις μεγαλύτερες των 3,0 mg. Τρόπος χορήγησης Το Saxenda προορίζεται μόνο για υποδόρια χρήση. Δεν πρέπει να χορηγείται ενδοφλέβια ή ενδομυϊκά. Το Saxenda χορηγείται μία φορά ημερησίως, οποιαδήποτε στιγμή, ανεξάρτητα από τα γεύματα. Μπορεί να ενεθεί στην κοιλιά, στον μηρό ή στο άνω τμήμα του βραχίονα. Η θέση και η ώρα της ένεσης μπορούν να αλλάζουν χωρίς προσαρμογή της δόσης. Εν τούτοις, είναι προτιμότερο το Saxenda να ενίεται περίπου την ίδια στιγμή της ημέρας, όταν έχει επιλεχθεί η βολικότερη στιγμή της ημέρας **Αντενδείξεις** Υπερευαισθησία στη liraglutide ή σε κάποιο από τα έκδοχα. **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** Ικνηλασιμότητα Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια. Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας IV, σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά New York Heart Association (NYHA), και επομένως η liraglutide δε συνιστάται να χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς. Ειδικοί πληθυσμοί Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της liraglutide για τη διαχείριση του βάρους δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών ή μεγαλύτερης, που βρίσκονται σε θεραπεία με άλλα προϊόντα για τη διαχείριση του βάρους, με παχυσαρκία δευτεροπαθή σε ενδοκρινολογικές ή διατροφικές διαταραχές ή σε αγωγή με φαρμακευτικά προϊόντα που μπορούν να προκαλέσουν αύξηση του σωματικού βάρους, με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Η χρήση σε αυτούς τους ασθενείς δε συνιστάται. Καθώς η liraglutide δε διερευνήθηκε για τη διαχείριση του βάρους σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σε ασθενείς με φλεγμονώδη εντερική νόσο και διαβητική γαστροπάρεση. Η χρήση της liraglutide δε συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς καθώς συσχετίζεται με παροδικές ανεπιθύμητες ενέργειες του γαστρεντερικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένων ναυτίας, εμέτου και διάρροιας. Παγκρεατίτιδα Έχει παρατηρηθεί οξεία παγκρεατίτιδα κατά τη χρήση αγωνιστών του υποδοχέα GLP-1. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα χαρακτηριστικά συμπτώματα της οξείας παγκρεατίτιδας. Εάν υπάρχει υποψία παγκρεατίτιδας, η liraglutide θα πρέπει να διακόπεται. Εάν επιβεβαιωθεί η οξεία παγκρεατίτιδα, η liraglutide δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται ξανά. Χολολιθίαση και χολοκυστίτιδα Σε κλινικές δοκιμές για τη διαχείριση του βάρους, παρατηρήθηκε υψηλότερο ποσοστό περιστατικών χολολιθίασης και χολοκυστίτιδας σε ασθενείς υπό θεραπεία με liraglutide απ' ότι σε ασθενείς υπό εικονικό φάρμακο. Το γεγονός ότι η σημαντική μείωση του σωματικού βάρους μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο χολολιθίασης και άρα χολοκυστίτιδας ερμηνεύει εν μέρει μόνο το υψηλότερο ποσοστό τέτοιων περιστατικών με τη liraglutide. Η χολολιθίαση και η χολοκυστίτιδα μπορούν να οδηγήσουν σε νοσηλεία και χολοκυστεκτομή. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα χαρακτηριστικά συμπτώματα της χολολιθίασης και της χολοκυστίτιδας. Θυρεοειδοπάθεια Σε κλινικές δοκιμές για τον διαβήτη τύπου 2, αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στον θυρεοειδή αδένα, όπως βρογχοκήλη, ειδικά σε ασθενείς με προϋπάρχουσα θυρεοειδοπάθεια. Επομένως, η liraglutide θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με θυρεοειδοπάθεια. Καρδιακή συχνότητα Παρατηρήθηκε μια αύξηση στην καρδιακή συχνότητα με τη liraglutide σε κλινικές δοκιμές. Η καρδιακή συχνότητα θα πρέπει να παρακολουθείται ανά τακτά διαστήματα, σύμφωνα με τη συνήθη κλινική πρακτική. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα συμπτώματα της αυξημένης καρδιακής συχνότητας (αίσθημα παλμών ή αίσθηση ταχυκαρδίας κατά την ημερήα). Στους ασθενείς που εκδηλώνουν κλινικώς σημαντική παρατεταμένη αύξηση της καρδιακής συχνότητας ηρεμίας, η θεραπεία με liraglutide θα πρέπει να διακόπτεται. Αφυδάτωση Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1 έχουν αναφερθεί σημεία και συμπτώματα αφυδάτωσης, τα οποία περιλαμβάνουν νεφρική δυσλειτουργία και οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με liraglutide πρέπει να ενημερώνονται για τον ενδεχόμενο κίνδυνο αφυδάτωσης, ο οποίος σχετίζεται με τις ανεπιθύμητες ενέργειες του γαστρεντερικού συστήματος, και να λαμβάνουν προληπτικά μέτρα για την αποφυγή της έλλειψης υγρών. Υπογλυκαιμία σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που λαμβάνουν liraglutide σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή/και σουλφονυλουρία ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας μπορεί να ελαττωθεί με μείωση της δόσης της ινσουλίνης ή/και της σουλφονυλουρίας. Παιδιατρικός πληθυσμός Έχουν αναφερθεί επεισόδια κλινικώς σημαντικής υπογλυκαιμίας σε εφήβους (≥12 ετών) που ακολουθούν θεραπεία με liraglutide. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα χαρακτηριστικά συμπτώματα της υπογλυκαιμίας και τις κατάλληλες ενέργειες. Υπεργλυκαιμία σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη που λαμβάνουν ινσουλίνη Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, το Saxenda δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως υποκατάστατο της ινσουλίνης. Έχει αναφερθεί η εμφάνιση διαβητικής κετοξέωσης σε ινσουλινοεξαρτώμενους ασθενείς μετά από ταχεία διακοπή ή μείωση της δόσης της ινσουλίνης. Έκδοχα Το Saxenda περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, συνεπώς το φαρμακευτικό προϊόν είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου». **Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία** Η liraglutide δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Λόγω έλλειψης εμπειρίας, το Saxenda δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Εκτός από μία μικρή μείωση στον αριθμό των ζώντων εμφυτευμένων εμβρύων, μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν επιβλαβείς επιδράσεις σε σχέση με τη γονιμότητα. **Ανεπιθύμητες ενέργειες** Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος Σπάνιες: Αναφυλακτική αντίδραση. Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης Συχνές: Υπογλυκαιμία*, Όχι συχνές: Αφυδάτωση. Ψυχιατρικές διαταραχές Συχνές: Αϋπνία**. Διαταραχές του νευρικού συστήματος Συχνές: Ζάλη, δυσγευσία. Καρδιακές διαταραχές Όχι συχνές: Ταχυκαρδία. Διαταραχές του γαστρεντερικού Πολύ συχνές: Ναυτία, έμετος, διάρροια, δυσκοιλιότητα, Συχνές: Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, μετεωρισμός, ερυγή, διάταση της κοιλίας, Όχι συχνές: Παγκρεατίτιδα***, Καθυστερημένη γαστρική κένωση****. Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων Συχνές: Χολολιθίαση***, Όχι συχνές: Χολοκυστίτιδα***. Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού Όχι συχνές: Κνίδωση. Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών Σπάνιες: Οξεία νεφρική ανεπάρκεια, νεφρική δυσλειτουργία. Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης Συχνές: Αντιδράσεις της θέσης ένεσης, εξασθένιση, κόπωση, Όχι συχνές: Αίσθημα κακουχίας. Παρακλινικές εξετάσεις Συχνές: Αυξημένη λιπάση*, αυξημένη αμυλάση*. *Αναφέρθηκε υπογλυκαιμία (βάσει συμπτωμάτων αναφερόμενων από τους ίδιους τους ασθενείς χωρίς να επιβεβαιωθούν από μετρήσεις γλυκόζης αίματος) σε ασθενείς χωρίς σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που λάμβαναν αγωγή με Saxenda σε συνδυασμό με δίαιτα και άσκηση. **Αϋπνία παρατηρήθηκε κυρίως κατά τους 3 πρώτους μήνες της θεραπείας. ***Βλ. «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση». ****Από ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές φάσης 2, 3α και 3β. Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: http://www.eof.gr), για την Ελλάδα, ή στις Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας CY-1475 Λευκωσία, Τηλ: +357 22608607, Φαξ: + 357 22608669, Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs, για την Κύπρο. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Δανία **ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** EU/1/15/992/001-003 **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 23 Μαρτίου 2015, Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 09 Δεκεμβρίου 2019 **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** 04/2021. Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: http://www.ema.europa.eu. Περαιτέρω πληροφορίες περιλαμβάνονται στην πλήρη Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος. Χορηγείται με ιατρική συνταγή. Λ.Τ.: 345,64 €.

novo nordisk®

Novo Nordisk Ελλάς Ε.Π.Ε.
Αλ. Παναγούλη 80 & Αγ. Τριάδας 65
153 43 Αγία Παρασκευή
Τηλ.: 210 60 71 600
http://www.novonordisk.gr
http://www.novonordisk.com

Βιβλιογραφία: 1. Saxenda® Περίληψη των χαρακτηριστικών του Προϊόντος (04/2021).

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Αναφέρετε ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για ΟΛΑ τα φάρμακα Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

GR21SX00024

COLPOFIX®

Αποδεδειγμένη Αποτελεσματικότητα στις αλλοιώσεις του τραχήλου λόγω **HPV**

Απευθείας στον στόχο!

Το μοναδικό κολπικό gel σε μορφή spray

11.2021/COLPOFIX-ADV/01

Galenica a.e. Ελευθερίας 4, Κηφισιά 14564 • Επιστημονικό Τμήμα Τηλ.: 210 5281731 • Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης Τηλ.:210 5281805 • www.galenica.gr

Blissel®

Κολπική γέλη Οιστριόλη 50 μg/g

Η ΕΠΙΛΟΓΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ

ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΞΗΡΟΤΗΤΑΣ

ΣΤΗΝ ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ Blissel® 50 μικρογραμμάρια/g κολπική γέλη. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** 1 g κολπικής γέλης περιέχει 50 μικρογραμμάρια οιστριόλης. Έκδοχα: 1 g κολπικής γέλης περιέχει 1,60 mg μεθυλ-παραϋδροξυ-βενζοϊκό νάτριο και 0,20 mg προπυλ-παραϋδροξυ-βενζοϊκό νάτριο. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Κολπική γέλη. Γέλη ομοιογενής, άχρωμη, διαυγής έως ελαφρώς ημιδιαφανής. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ. 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:** Τοπική θεραπεία της κολπικής ξηρότητας σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ατροφία του κόλπου. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Το Blissel® 50 μικρογραμμάρια/g κολπική γέλη είναι ένα προϊόν για κολπική χρήση, που περιέχει μόνο οιστρογόνα. **Καθοδήγηση σχετικά με την έναρξη της θεραπείας και της συντήρησης** Η θεραπεία με Blissel® μπορεί να αρχίσει οποιαδήποτε στιγμή μετά την εκδήλωση της ατροφίας του κόλπου. Αρχική θεραπεία: Μία δόση του εξαρτήματος χορήγησης της κολπικής γέλης την ημέρα για 3 εβδομάδες (καταλλήλως κατά την κατάκλιση). Ως θεραπεία συντήρησης συνιστάται μία δόση του εξαρτήματος χορήγησης της κολπικής γέλης δύο φορές την εβδομάδα (καταλλήλως κατά την κατάκλιση). Ύστερα από 12 εβδομάδες πρέπει να διενεργείται αξιολόγηση της συνέχισης της θεραπείας από τον ιατρό. Για την έναρξη και συνέχιση της θεραπείας των μετεμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων, πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση για τη μικρότερη διάρκεια (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4). Σε περίπτωση μη λήψης μιας δόσης, αυτή πρέπει να ληφθεί μόλις τούτο γίνει αντιληπτό, εκτός και αν έχει παρέλθει διάστημα μεγαλύτερο των 12 ωρών. Στην περίπτωση αυτή, η ξεχασμένη δόση παραλείπεται και λαμβάνεται η επόμενη δόση στον προγραμματισμένο χρόνο. **Χορήγηση:** Το Blissel® πρέπει να εφαρμοστεί στον κόλπο χρησιμοποιώντας ένα δοσιμετρικό εξάρτημα χορήγησης, ακολουθώντας προσεκτικά τις "Οδηγίες χρήσης" που περιλαμβάνονται στο φύλλο οδηγιών και περιγράφονται παρακάτω. Μία δόση με το εξάρτημα χορήγησης (όπου το εξάρτημα χορήγησης είναι γεμισμένο μέχρι τη σήμανση) παρέχει μια δόση του 1 g κολπικής γέλης που περιέχει 50 μικρογραμμάρια οιστριόλης. Το γεμάτο εξάρτημα χορήγησης πρέπει να εισάγεται μέσα στον κόλπο και το περιεχόμενό του να αδειάζεται, κατά προτίμηση το βράδυ. Για να εφαρμόσετε τη γέλη, ξαπλώστε, με τα γόνατα λυγισμένα και ανοικτά. Τοποθετήστε απαλά το ανοικτό άκρο του εξαρτήματος χορήγησης βαθιά μέσα στον κόλπο, και σπρώξτε αργά το έμβολο προς τα κάτω, όσο χρειαστεί για να αδειάσετε τη γέλη μέσα στον κόλπο. Μετά τη χρήση, τραβήξτε το έμβολο έξω από το σωληνίσκο και στη συνέχεια, ανάλογα με τη διάταξη, μπορείτε να καθαρίσετε ή να απορρίψετε το σωληνίσκο, όπως αναφέρεται στις "Οδηγίες χρήσης" που περιλαμβάνονται στο φύλλο οδηγιών. **4.3 Αντενδείξεις:** - Καρκίνος μαστού, υποψία καρκίνου μαστού ή ιστορικό καρκίνου του μαστού - Γνωστός ή πιθανολογούμενος ορμονοεξαρτώμενος κακοήθης όγκος (π.χ. καρκίνος του ενδομητρίου) - Αδιάγνωστη κολπική αιμορραγία - Υπερπλασία του ενδομητρίου που δεν έχει υποβληθεί σε θεραπεία - Παλαιά ιδιοπαθής ή υπάρχουσα φλεβική θρομβοεμβολή (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή) - Ενεργός ή πρόσφατη αρτηριακή θρομβοεμβολική νόσος (π.χ. στηθάγχη, έμφραγμα του μυοκαρδίου) - Γνωστές θρομβοφιλικές διαταραχές (π.χ. πρωτεΐνη C, πρωτεΐνη S, ή ανεπάρκεια αντιθρομβίνης, βλέπε παράγραφο 4.4). - Οξεία ηπατική νόσος ή ιστορικό ηπατικής νόσου, για όσο καιρό οι εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας δεν έχουν επιστρέψει στα φυσιολογικά επίπεδα - Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 - Πορφυρία. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Για τη θεραπεία των μετεμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων, η θεραπεία με τοπικά οιστρογόνα πρέπει να ξεκινά μόνο για τα συμπτώματα που επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα ζωής. Σε όλες τις περιπτώσεις, πρέπει να γίνεται μια προσεκτική εκτίμηση των κινδύνων και των οφελών τουλάχιστον μία φορά ετησίως και η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (HRT) πρέπει να συνεχίζεται μόνο για όσο διάστημα το όφελος υπερτερεί του κινδύνου. Το Blissel® 50 μικρογραμμάρια/g κολπική γέλη δεν πρέπει να συνδυάζεται με παρασκευάσματα οιστρογόνων για συστηματική θεραπεία, καθώς δεν υπάρχουν μελέτες για την ασφάλεια και τους κινδύνους στις συγκεντρώσεις οιστρογόνων που επιτυγχάνονται στη συνδυασμένη θεραπεία. Το ενδοκολπικό εξάρτημα χορήγησης μπορεί να προκαλέσει ήσσονος σημασίας τοπικό τραύμα, ιδιαίτερα σε γυναίκες με σοβαρή ατροφία του κόλπου. **Προειδοποίηση για τα έκδοχα:** Το Blissel® 50 μικρογραμμάρια/g κολπική γέλη περιέχει μεθυλ-παραϋδροξυ-βενζοϊκό νάτριο (E 219) και προπυλ-παραϋδροξυ-βενζοϊκό νάτριο (E 217). Μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις (πιθανόν με καθυστέρηση). **Ιατρική εξέταση/παρακολούθηση της θεραπείας:** Πριν την έναρξη ή την επαναχορήγηση της θεραπείας με οιστριόλη, πρέπει να ληφθεί πλήρες ατομικό και οικογενειακό ιατρικό ιστορικό. Η ιατρική εξέταση (συμπεριλαμβανομένης της εξέτασης της πυέλου και του μαστού) πρέπει να καθοδηγείται από αυτό και από τις αντενδείξεις και προφυλάξεις για χρήση. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνιστώνται περιοδικές γενικές εξετάσεις, η συχνότητα και το είδος των οποίων εξατομικεύονται για κάθε γυναίκα. Οι γυναίκες πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με ποιες μεταβολές στους μαστούς τους πρέπει να αναφέρουν στον γιατρό ή στον νοσοκόμο τους (βλέπε 'Καρκίνος του μαστού' παρακάτω). Εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένης της μαστογραφίας, πρέπει να εκτελούνται σύμφωνα με τις τρέχουσες αποδεκτές πρακτικές ελέγχου, τροποποιημένες σύμφωνα με τις κλινικές ανάγκες της κάθε ασθενούς. Σε περίπτωση λοιμώξεων του κόλπου, αυτές πρέπει να θεραπεύονται πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Blissel® 50 μικρογραμμάρια/g κολπική γέλη. **Περιπτώσεις που χρειάζονται επίβλεψη:** Εάν υπάρχει οποιαδήποτε από τις ακόλουθες καταστάσεις ή υπήρχε παλιότερα ή/και έχει επιδεινωθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή προηγούμενης ορμονικής θεραπείας, η ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στενά. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι αυτές οι καταστάσεις ενδέχεται να επανεμφανιστούν ή να επιδεινωθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Blissel® 50 μικρογραμμάρια/g κολπική γέλη, και συγκεκριμένα: - Λειομύωμα (ινώματα της μήτρας) ή ενδομητρίωση - Παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολικές διαταραχές (βλέπε παράγραφο «Φλεβική θρομβοεμβολή» παρακάτω) - Παράγοντες κινδύνου για οιστρογόνο-εξαρτώμενους όγκους, π.χ. κληρονομικότητα πρώτου βαθμού για καρκίνο του μαστού - Υπέρταση - Ηπατικές διαταραχές (π.χ. αδένωμα του ήπατος) - Σακχαρώδης διαβήτης με ή χωρίς αγγειοπάθεια - Χολολιθίαση - Ημικρανία ή (σοβαρή) κεφαλαλγία - Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος - Ιστορικό υπερπλασίας του ενδομητρίου (βλέπε παράγραφο "Υπερπλασία του ενδομητρίου") - Επιληψία - Βρογχικό άσθμα - Ωτοσκλήρυνση. **Αιτίες για την άμεση διακοπή της θεραπείας:** Η θεραπεία πρέπει να διακοπεί σε περίπτωση εμφάνισης μίας αντένδειξης καθώς και στις ακόλουθες καταστάσεις: - Ίκτερος ή επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας - Σημαντική αύξηση της αρτηριακής πίεσης - Νέα έναρξη κεφαλαλγίας τύπου ημικρανίας - Κύηση: Το Blissel® είναι ένα σκεύασμα χαμηλής δόσης οιστριόλης που δρα τοπικά και ως εκ τούτου η εμφάνιση των καταστάσεων που αναφέρονται παρακάτω είναι λιγότερο πιθανή από ό,τι η συστηματική θεραπεία με οιστρογόνα. **Υπερπλασία του ενδομητρίου και καρκίνωμα:** Ο κίνδυνος υπερπλασίας του ενδομητρίου και καρκινώματος σε από του στόματος θεραπεία μόνο με οιστρογόνα εξαρτάται τόσο από τη διάρκεια της θεραπείας όσο και από τη δόση οιστρογόνων. Στη θεραπεία με οιστριόλη μέσω κολπικής χρήσης δεν έχει αποδειχθεί αυξημένος κίνδυνος υπερπλασίας ενδομητρίου ή καρκίνου της μήτρας. Ωστόσο, εάν απαιτείται συνεχής θεραπεία, συνιστώνται περιοδικές επανεξετάσεις, με ιδιαίτερη εκτίμηση οποιωνδήποτε συμπτωμάτων υποδηλώνουν υπερπλασία ενδομητρίου ή κακοήθειας του ενδομητρίου. Εάν εμφανιστούν ξαφνικά αιμορραγία ή κηλίδες οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, το αίτιο πρέπει να διερευνάται, κάτι που μπορεί να περιλαμβάνει βιοψία ενδομητρίου για τον αποκλεισμό κακοήθειας του ενδομητρίου. Η διέγερση μονού οιστρογόνου μπορεί να οδηγήσει σε προκαρκινικό μετασχηματισμό στις έκτοπες εστίες της ενδομητρίωσης. Επομένως, απαιτείται προσοχή όταν χρησιμοποιείται το προϊόν αυτό σε γυναίκες που έχουν υποστεί υστερεκτομή εξαιτίας ενδομητρίωσης, ειδικά εάν γνωρίζουν ότι έχουν έκτοπη ενδομητρίωση. **Καρκίνος του μαστού, της μήτρας και των ωοθηκών:** Η συστηματική θεραπεία με οιστρογόνα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για ορισμένους τύπους καρκίνου, ειδικότερα καρκίνου της μήτρας, των ωοθηκών και του μαστού. Το Blissel® 50 μικρογραμμάρια/g κολπική γέλη που χορηγείται τοπικά και περιέχει χαμηλή δόση οιστριόλης δεν αναμένεται να αυξήσει τον κίνδυνο για καρκίνο. **Φλεβική θρομβοεμβολή, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και στεφανιαία νόσος:** Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης με σκευάσματα με συστηματική επίδραση σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης φλεβικής θρομβοεμβολής, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και στεφανιαίας νόσου. Το Blissel® 50 μικρογραμμάρια/g κολπική γέλη, το οποίο περιέχει χαμηλή δόση οιστριόλης για τοπική θεραπεία, δεν αναμένεται να προκαλέσει αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης φλεβικής θρομβοεμβολής, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και στεφανιαίας νόσου. Στους γενικά αποδεκτούς παράγοντες κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή περιλαμβάνονται το ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό, η σοβαρή παχυσαρκία (BMI > 30 kg/m²) και ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος. Δεν υπάρχει συναίνεση ως προς τον πιθανό ρόλο των κιρσών στη φλεβική θρομβοεμβολή. Στους ασθενείς αυτούς συνιστάται στενή επίβλεψη. **Άλλες καταστάσεις:** Τα οιστρογόνα με συστηματική επίδραση ενδέχεται να προκαλέσουν κατακράτηση υγρών ή αύξηση των τριγλυκεριδίων του πλάσματος, για το λόγο αυτό, ασθενείς με καρδιοπάθεια ή επηρεασμένη νεφρική λειτουργία ή με προϋπάρχουσα υπερτριγλυκεριδαιμία, αντίστοιχα, πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων θεραπείας. Το Blissel® 50 μικρογραμμάρια/g κολπική γέλη περιέχει χαμηλή δόση οιστριόλης για τοπική θεραπεία, επομένως δεν αναμένονται συστηματικές επιδράσεις. Ασθενείς που υποφέρουν από σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια πρέπει να παρακολουθούνται στενά, διότι αναμένεται το επίπεδο της οιστριόλης στην κυκλοφορία να αυξηθεί. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**: Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπίδρασης ανάμεσα στο Blissel® 50 μικρογραμμάρια/g κολπική γέλη και άλλα φάρμακα. Καθώς το Blissel® χορηγείται τοπικά σε χαμηλή δόση, δεν αναμένονται κλινικά σχετικές αλληλεπιδράσεις. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία: Κύηση**: Το Blissel® 50 μικρογραμμάρια/g κολπική γέλη δεν ενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Εάν προκύψει εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Blissel® 50 μικρογραμμάρια/g κολπική γέλη, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί αμέσως. Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με έκθεση κατά την εγκυμοσύνη στην οιστριόλη. Τα αποτελέσματα των περισσότερων επιδημιολογικών μελετών που είναι διαθέσιμες μέχρι σήμερα και σχετίζονται με την ακούσια έκθεση του εμβρύου στα οιστρογόνα δεν έδειξαν τερατογόνες ή εμβρυοτοξικές επιδράσεις. **Θηλασμός**: Το Blissel® 50 μικρογραμμάρια/g κολπική γέλη δεν ενδείκνυται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας. **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:** Το Blissel® 50 μικρογραμμάρια/g κολπική γέλη δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από την οιστριόλη συνήθως αναφέρονται στο 3-10% των ασθενών που λαμβάνουν τη θεραπεία. Είναι συχνά παροδικές και ήπιας έντασης. Στην αρχή της θεραπείας, όταν ο βλεννογόνος υμένας του κόλπου είναι ακόμα ατροφικός, μπορεί να παρουσιαστεί τοπικός ερεθισμός με τη μορφή αισθήματος θερμότητας και/ή κνησμού. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που βρέθηκαν στις κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν με το Blissel® 50 μικρογραμμάρια/g κολπική γέλη έχουν ταξινομηθεί σύμφωνα με τη συχνότητα εμφάνισης:

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνές (≥ 1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)	Σπάνιες (≥1/10.000 έως<1/1.000)
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Κνησμός γεννητικών οργάνων		
		Άλγος πυέλου, Εξάνθημα γεννητικών οργάνων	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κνησμός της θέσης εφαρμογής		
		Ερεθισμός της θέσης εφαρμογής	
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Καντιντίαση	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Κεφαλαλγία	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνησμός		
		Κνίδωση	

Το Blissel® είναι μια τοπικά χορηγούμενη κολπική γέλη με πολύ χαμηλή δόση οιστριόλης και αυτοπεριοριζόμενη συστηματική έκθεση (η οποία φαίνεται να είναι σχεδόν αμελητέα ύστερα από επαναλαμβανόμενη χορήγηση), και ως εκ τούτου είναι εξαιρετικά απίθανο να προκαλέσει τις πιο σοβαρές επιδράσεις που σχετίζονται με την από του στόματος θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί άλλες πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες αντιδράσεις με υψηλότερης δόσης συστηματική θεραπεία με οιστρογόνα/προγεστερόνη. Αυτές είναι: - Οιστρογονοεξαρτώμενα νεοπλάσματα καλοήθη και κακοήθη, π.χ. καρκίνος του ενδομητρίου και καρκίνος του μαστού (βλέπε επίσης παράγραφο 4.3 Αντενδείξεις και 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση): - Η φλεβική θρομβοεμβολή, δηλ. εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση στα κάτω άκρα ή στην πύελο και πνευμονική εμβολή, είναι πιο συχνή μεταξύ των χρηστών θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης έναντι εκείνων που δεν χρησιμοποιούν. Για περισσότερες πληροφορίες, βλέπε παράγραφο 4.3 Αντενδείξεις και 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση. - Έμφραγμα του μυοκαρδίου και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο - Νόσος της χοληδόχου κύστης - Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: χλόασμα, πολύμορφο ερύθημα, οζώδες ερύθημα, αγγειακή πορφύρα - Πιθανή άνοια. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: http://www.eof.gr. **4.9 Υπερδοσολογία**: Η τοξικότητα της οιστριόλης είναι πολύ χαμηλή. Η υπερδοσολογία με Blissel® 50 μικρογραμμάρια/g κολπική γέλη με κολπική εφαρμογή είναι πολύ απίθανη. Τα συμπτώματα που μπορεί να παρουσιαστούν στην περίπτωση που από λάθος προσληφθεί υψηλή δόση είναι ναυτία, έμετος και κολπική αιμορραγία σε γυναίκες. Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο. Εάν είναι αναγκαίο, πρέπει να εφαρμοστεί συμπτωματική θεραπεία. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** ITF Hellas A.E., Άρεως 103 & Αγίας Τριάδος 36, 17562 Παλαιό Φάληρο, Τηλέφωνο: +30 210 9373330, Φαξ: +30 210 9373339, E-mail: info@italfarmaco.gr. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** 57580/19-7-2016. **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:** 30-8-2011/19-7-2016. **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 28-6-2018. **Τρόπος διάθεσης:** Με ιατρική συνταγή.

Λ.Τ. BLISSEL VAG.GEL 50mcg/G BTxTUBx10 G+10 εξαρτήματα κολπικής χρήσης: 14,71€.

Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας κατόπιν αιτήσεως.

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Αναφέρετε ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για ΟΛΑ τα φάρμακα Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

99-BLISS-ADV-24112021

ITF Hellas Pharmaceuticals

www.italfarmaco.gr

Άρεως 103 & Αγ. Τριάδος 36, 175 62 Παλ. Φάληρο, 210 9373 330, 210 9373 339, Info@italfarmaco.gr