

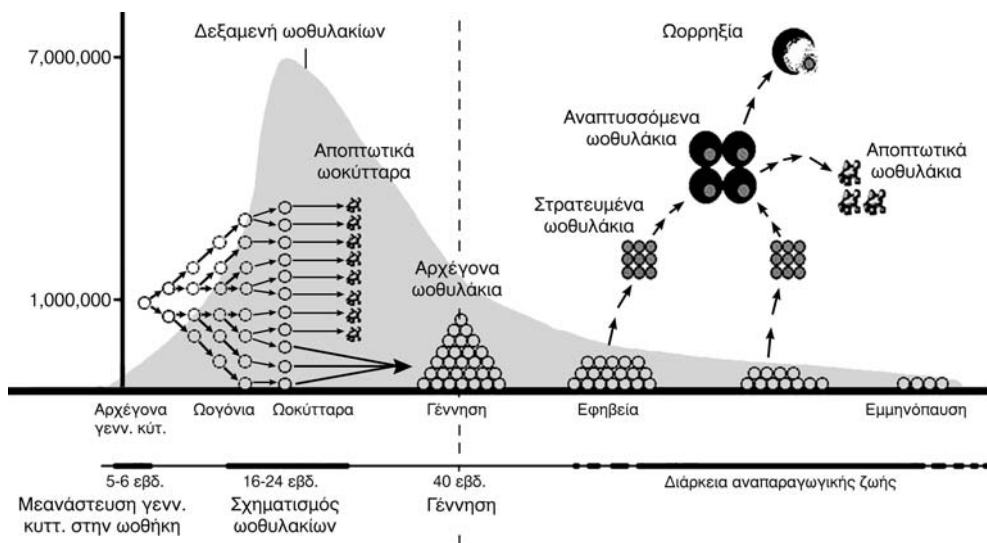
Ωοθηκική λειτουργία μετά την ηλικία των 40

A. Κούρτης, K. Μακέδου

Εισαγωγή

Οι ωοθήκες της γυναίκας στην αναπαραγωγική ηλικία είναι ενδοκρινείς αδένες με βάρος 10-20 gr, μήκος 2-5 cm, πλάτος 1,5-3 cm και πάχος 0,5-1,5 cm και έχουν διπλό ρόλο, την ωοθυλακιογένεση και την ωοθυλακιορρηξία, καθώς και την παραγωγή των στεροειδών ορμονών.

Οι ωοθήκες έχουν το μέγιστο αριθμό των γεννητικών κυττάρων κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης. Η εξάντληση των ωοθυλακίων αρχίζει ήδη από την ενδομήτρια ζωή. Οι γυναίκες κατά τη γέννησή τους έχουν στις ωοθήκες τους περίπου 1 έως 2 εκατομμύρια ωοθυλάκια. Στην εμμηνόπαυση έχουν απομείνει μόλις μερικές εκατοντάδες ωοθυλάκια. Η απώλεια των ωοθυλακίων οφείλεται κατά ένα μεγάλο ποσοστό στην ατρησία (προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος) και όχι



Σχήμα 1. Ατρησία ωοθυλακίων στη γυναίκα.

στην ωοθυλακιορρηξία, μιας και είναι γνωστό ότι η γυναίκα κατά την αναπαραγωγική της ζωή έχει περίπου 500 ωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους. Η μείωση του αριθμού των ωοθυλακίων είναι γραμμική μέχρι την ηλικία των 37 ετών, μετά την οποία παρατηρείται μια πιο δραματική ελάττωση των ωοθυλακίων μέχρι την εμμηνόπαυση. Ο ρυθμός της ατρησίας, πάντως, ποικίλλει από γυναίκα σε γυναίκα (Σχήμα 1).

Στάδια αναπαραγωγικής ζωής

Η χρονολογική ηλικία είναι ένας μη ακριβής προγνωστικός δείκτης της αναπαραγωγικής ηλικίας. Από τη στιγμή που η ηλικία της εμμηνόπαυσης ποικίλλει ανάμεσα στις γυναίκες, θα ήταν χρήσιμος ένας πιο συγκεκριμένος τρόπος καθορισμού της αναπαραγωγικής ηλικίας της γυναίκας. Ένας ορισμός των σταδίων της αναπαραγωγικής ζωής της γυναίκας έχει πρόσφατα προταθεί με σκοπό τη διευκόλυνση τόσο της κλινικής πράξης όσο και της έρευνας (Σχήμα 2). Τα στάδια βασίζονται στον εμμηνορρυσιακό κύκλο, στα επίπεδα των ορμονών και στα συμπτώματα των γυναικών. Οι κύριες κατηγορίες είναι η αναπαραγωγική φάση, η μετάβαση στην εμμηνόπαυση και η μετεμμηνόπαυση.

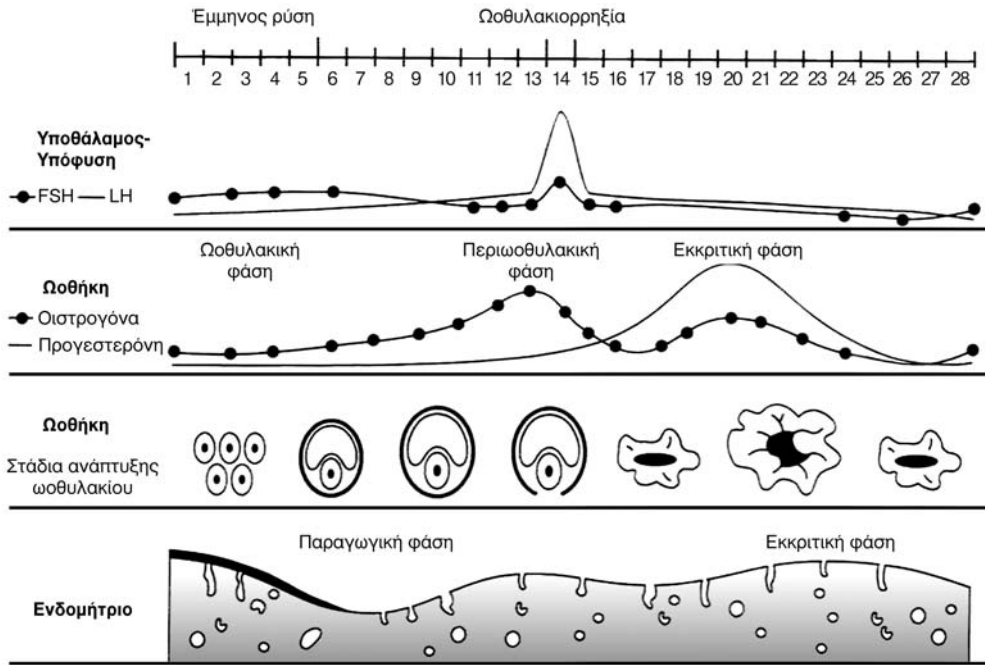
Αναπαραγωγική φάση: Ο φυσιολογικός εμμηνορρυσιακός κύκλος περιλαμβάνει τρεις διαδοχικές φάσεις: την ωοθυλακική ή παραγωγική, την περιωοθυλακική και την ωχρινική ή εκκριτική (Σχήμα 3).

Η έναρξη της εμμήνου ρύσεως σηματοδοτεί την έναρξη της ωοθυλακικής φάσης. Στην αρχή του εμμηνορρυσιακού κύκλου τα επίπεδα των οιστρογόνων και της προγεστερόνης στον ορό είναι χαμηλά, δίνοντας το μήνυμα στον υποθάλαμο και στην υπόφυση για την έκκριση της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH). Η FSH προάγει την ωρίμανση του ωοθυλακίου, το οποίο παράγει την οιστραδιόλη διεγείροντας

Τελευταία έμμηνος ρύση
TEP

Στάδια	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2
Ορολογία	Αναπαραγωγική			Μετάβαση στην εμμηνόπαυση			Μετεμμηνόπαυση	
	Πρώιμη	Peak	Όψιμη	Πρώιμη	Όψιμη		Πρώιμη	Όψιμη
				Περιοεμμηνόπαυση				
Διάρκεια	Ποικίλη			Ποικίλη		α 12 μην. αιμινόρ.	β 4 έτη	Μέχρι το θάνατο
Εμμην. κύκλος	Ποικίλης διάρκειας έως κ.φ.	Φυσιολογικός		Ποικίλη διάρκεια κύκλου (>7 ημ. διαφορά από κ.φ.)	>2 χαμένοι κύκλοι και διάστημα αιμινόρρυσιας (>60 ημ)		Κανένας κύκλος	
Ορμόνες	FSH κ.φ.		↑FSH	↑FSH			↑FSH	

Σχήμα 2. Στάδια της ζωής της γυναίκας κατά STRAW (Stages of Reproductive Aging Workshop).



Σχήμα 3. Εμμηνορρυσιακός κύκλος στη γυναίκα.

την ανάπτυξη του ενδομητρίου. Στο τέλος της ωοθυλακικής φάσης το ενδομήτριο έχει τριπλασιάσει το πάχος του και το κυρίαρχο ωοθυλάκιο είναι ώριμο και έτοιμο για την απελευθέρωση του ωαρίου.

Στην περιωοθυλακιόρρηκτηκή φάση, τα αυξημένα επίπεδα των οιστρογόνων από το ώριμο ωοθυλάκιο πυροδοτούν μία απότομη αύξηση της ωχρινότροπου ορμόνης (LH) με αποτέλεσμα την ωοθυλακιόρρηξια. Μετά την απελευθέρωση του ωαρίου, η LH συνεχίζει να διεγείρει το υπολειπόμενο ωοθυλάκιο, μετατρέποντάς το σε ωχρό σωμάτιο.

Η ωχρινική φάση χαρακτηρίζεται από αυξημένη έκκριση προγεστερόνης από το ωχρό σωμάτιο, η οποία υποστηρίζει το πεπαχυμένο ενδομήτριο στην προετοιμασία για την εμφύτευση και την εγκυμοσύνη. Εάν δεν συμβεί γονιμοποίηση, το ωχρό σωμάτιο υποστρέφει, τα επίπεδα της προγεστερόνης και των οιστρογόνων ελαττώνονται και αρχίζει ο επόμενος εμμηνορρυσιακός κύκλος.

Κατά τη διάρκεια ενός ωοθυλακικού κύκλου τα επίπεδα της οιστραδιόλης κυμαίνονται από 10 έως 100 pg/ml στην πρώιμη ωοθυλακική φάση, 200-800 pg/ml στη μέση του κύκλου και 200-340 pg/ml κατά τη διάρκεια της ωχρινικής φάσης. Η ωοθηκική παραγωγή οιστραδιόλης, που είναι το κύριο παραγόμενο οιστρογόνο, κατά τη διάρκεια του κύκλου κυμαίνεται από 36μg/ημέρα στην ωοθυλακική φάση έως 250μg/ημέρα στην ωχρινική φάση. Το 95% της οιστραδιόλης που κυκλοφορεί στο αίμα προέρχεται από το κυρίαρχο ωοθυλάκιο και το ωχρό σωμάτιο, ενώ το

υπόλοιπο 5% προέρχεται από τη περιφερική μετατροπή της οιστρόνης σε οιστραδιόλη. Η οιστρόνη προέρχεται κυρίως από το μεταβολισμό της οιστραδιόλης και από την περιφερική αρωματοποίηση της ανδροστενδιόνης στο λιπώδη ιστό και στους μυς, με την ωθήκη και τα επινεφρίδια να συμβάλλουν στην παραγωγή της σε μικρό ποσοστό. Τα επίπεδα της οιστρόνης ποικίλλουν από 30 έως 180 pg/ml, ενώ στις προεμμηνόπαισιακές γυναίκες ο λόγος της οιστραδιόλης προς την οιστρόνη είναι μεγαλύτερος από τη μονάδα.

Τα κύρια γοναδικά πεπτίδια που εμπλέκονται στην αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-ωθήκες είναι η ινχιμπίνη A και η ινχιμπίνη B. Τα επίπεδα της ινχιμπίνης A είναι χαμηλά κατά τη διάρκεια του μεγαλύτερου μέρους της ωοθυλακικής φάσης, αυξάνονται στο μέσον του κύκλου, στη συνέχεια ελαττώνονται και αυξάνονται ξανά, φθάνοντας τα υψηλότερα επίπεδά τους στην ωχρινική φάση, ακολουθώντας παράλληλα τις μεταβολές της προγεστερόνης και των οιστρογόνων. Τα επίπεδα της ινχιμπίνης B αυξάνουν και ελαττώνονται στο πρώτο μισό της ωοθυλακικής φάσης, εμφανίζουν επίσης μια αιχμή στο μέσον του κύκλου και στη συνέχεια ελαττώνονται στο ελάχιστο κατά την ωχρινική φάση. Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η ινχιμπίνη B και η FSH συνιστούν έναν παλίνδρομο μηχανισμό κατά τη διάρκεια του πρώτου μισού του κύκλου, ο οποίος ρυθμίζει τα επίπεδα της FSH. Έτσι, η ωθήκη παρέχει δύο αρνητικούς μηχανισμούς παλίνδρομης ρύθμισης: της οιστραδιόλης και της ινχιμπίνης.

Στις γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας τα κυκλοφορούντα ανδρογόνα παράγονται από τις ωθήκες, τα επινεφρίδια και από την περιφερική μετατροπή της ανδροστενδιόνης και της δεϋδροεπιανδροστερόνης (DHEA) σε τεστοστερόνη. Τα κλινικώς σημαντικά ανδρογόνα είναι η τεστοστερόνη (T), η διϋδροτεστοστερόνη (DHT), η ανδροστενδιόνη, η DHEA, και η θειική δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA-S). Το 1/4 της κυκλοφορούσας τεστοστερόνης προέρχεται από τις ωθήκες, το 1/4 από τα επινεφρίδια, και το υπόλοιπο 1/2 από την περιφερική μετατροπή της ανδροστενδιόνης. Τα επίπεδά της κυμαίνονται από 0,2 έως 0,81 ng/ml. Κατά τη διάρκεια του κύκλου παρατηρείται μία ελαφρά, αλλά σημαντική, προωοθυλακιόρρηκτη αύξηση των επιπέδων της τεστοστερόνης. Η DHEA, το κύριο επινεφριδιακό ανδρογόνο, έχει πολύ βραχύ χρόνο ημίσειας ζωής, ενώ η DHEA-S, ο μεταβολίτης της DHEA, παραμένει στην κυκλοφορία του αίματος για περισσότερο χρόνο. Τα επίπεδα της DHEA-S εμφανίζουν κορυφαία επίπεδα στην πρώιμη ενήλικη ζωή και μετά την ηλικία των 40 ετών παρουσιάζουν μία σταθερή πτώση. Οι γυναίκες εμφανίζουν επίπεδα DHEA-S χαμηλότερα κατά 40% από τα επίπεδα των ανδρών.

Μετάβαση στην εμμηνόπαυση: Η μετάβαση στην εμμηνόπαυση χαρακτηρίζεται από διακυμάνσεις στην έκκριση των ορμονών, οι οποίες αντικατοπτρίζονται αρχικά στις διαταραχές του εμμηνορρυσιακού κύκλου και, στη συνέχεια, στη διακοπή της εμμηνου ρύσεως. Στη μετάβαση στην εμμηνόπαυση συμβάλλουν τόσο μηχανισμοί ελέγχου του κεντρικού νευρικού συστήματος όσο και η ελάττωση των ωοθυλακίων στις ωθήκες.

Κατά τη διάρκεια της όψιμης αναπαραγωγικής φάσης, το πρώτο μετρήσιμο σημείο της αναπαραγωγικής γήρανσης, είναι η αύξηση της FSH (> 10 IU/L) στην πρώιμη ωοθυλακική φάση (2^η-5^η ημέρα του κύκλου). Τελικά, η επιταχυνόμενη απώλεια των ωοθυλακίων και η επακόλουθη πτώση της ινχιμπίνης Β οδηγούν στην αύξηση των επιπέδων της FSH, η οποία διατηρεί την ανάπτυξη και τη φυσιολογική λειτουργία των εναπομεινάντων ωοθυλακίων. Τα αυξημένα επίπεδα της FSH στρατεύουν σχετικά περισσότερα ωοθυλάκια ανά κύκλο, γεγονός που ενδεχομένως να συμβάλει στην επιταχυνόμενη ωοθυλακική ατρησία μετά την ηλικία των 37 ετών. Η υπερπαραγωγή της οιστραδιόλης από αυτά τα στρατευμένα ωοθυλάκια είναι ενδεχομένως υπεύθυνη για το «φούσκωμα», την ευερεθιστότητα, τη μαστωδυνία, τη μνημοραγία και την ανάπτυξη ινομυμάτων σε αυτή τη φάση της ζωής των γυναικών. Άλλα συμπτώματα της όψιμης αναπαραγωγικής φάσης είναι τα αγγειοκινητικά συμπτώματα, η αύπνια, οι ημικρανίες και η προεμμηνορρυσιακή δυσφορία. Τα συμπτώματα αυτά παρατηρούνται όταν υπάρχουν διαταραχές στον εμμηνορρυσιακό κύκλο.

Η τυπική έλευση της μετάβασης στην εμμηνόπαυση χαρακτηρίζεται από μεταβολή στη διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου τουλάχιστον κατά επτά ημέρες. Στη συνέχεια, στη μετάβαση στην εμμηνόπαυση, τα εναπομεινάντα ωοθυλάκια παρουσιάζουν πτωχή απάντηση στην FSH και στην LH. Το αποτέλεσμα είναι η ακανόνιστη ωοθυλακιορρηξία και η εμφάνιση διαταραχών του εμμηνορρυσιακού κύκλου. Ορισμένοι κύκλοι μπορεί να είναι ανωοθυλακιορρηκτικοί (χωρίς απελευθέρωση ωαρίου), ενώ σε κάποιους κύκλους μπορεί να απελευθερωθούν περισσότερα του ενός ωάρια. Το τελευταίο γεγονός ενδεχομένως να ερμηνεύει την αυξημένη συχνότητα διδύμων κυήσεων στις γυναίκες της μέσης ηλικίας. Στην όψιμη μετάβαση στην εμμηνόπαυση, καθώς η ωοθυλακιορρηξία διαταράσσεται περισσότερο, οι ρυθμικές κυκλικές διακυμάνσεις στα επίπεδα των οιστρογόνων και της προγεστερόνης διαταράσσονται και οι γυναίκες βιώνουν τόσο ακανόνιστα επεισόδια αιμορραγίας από τη μήτρα όσο και περιόδους αμηνόρροιας. Στη φάση αυτή της ζωής της γυναίκας μπορεί να εμφανιστούν συμπτώματα ατροφίας του γεννητικού συστήματος και προβλήματα σεξουαλικής δυσλειτουργίας.

Παρά την επακόλουθη ελάττωση της γονιμότητας, οι γυναίκες πρέπει να έχουν υπόψη τους ότι είναι δυνατή η επίτευξη εγκυμοσύνης μέχρι την εμμηνόπαυση. Η επιβεβαίωση της εμμηνόπαυσης γίνεται είτε μετά από 12 συνεχείς μήνες αμηνόρροιας είτε από σταθερά αυξημένα επίπεδα της FSH (≥ 30 IU/ml). Στη διάρκεια της μετάβασης στην εμμηνόπαυση παρατηρείται σημαντική ελάττωση της ωοθηκικής παραγωγής οιστρογόνων. Η μεγαλύτερη ελάττωση στα επίπεδα των οιστρογόνων συμβαίνει κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους μετά την εμμηνόπαυση, η οποία ακολουθείται από μια πιο προοδευτική ελάττωση κατά τη διάρκεια των αμέσως επόμενων ετών.

Η παραγωγή της προγεστερόνης εξαρτάται από την ακεραιότητα του εμμηνορρυσιακού κύκλου. Στην αρχή της μετάβασης στην εμμηνόπαυση τα επίπεδα της προγεστερόνης είναι συνήθως φυσιολογικά. Όταν οι κύκλοι είναι ανωοθυλακιορρη-

κτικοί, τα επίπεδα της προγεστερόνης είναι χαμηλά. Ορισμένες φορές, κατά τη διάρκεια της μετάβασης στην εμμηνόπαυση, τα επίπεδα της προγεστερόνης είναι χαμηλότερα από τα φυσιολογικά, ακόμη και σε ωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους.

Τα επίπεδα της τεστοστερόνης στη μετάβαση στην εμμηνόπαυση ή παραμένουν αμετάβλητα ή παρουσιάζουν μια μικρή ελάττωση. Σε μια μακροχρόνια προοπτική μελέτη από την Αυστραλία δεν βρέθηκε διαφορά στα επίπεδα της ολικής τεστοστερόνης στα χρόνια πριν, και στα χρόνια ύστερα από την τελευταία έμμηνο ρύση. Σε μια μακροχρόνια μελέτη από τη Νορβηγία παρατηρήθηκε μια ελάττωση των επιπέδων της τεστοστερόνης της τάξης του 15%. Δεδομένα από τη μελέτη Rancho Bernardo αναφέρουν ότι η ελάττωση των επιπέδων της τεστοστερόνης στην εμμηνόπαυση μπορεί να είναι παροδική και στη συνέχεια, τα επίπεδα της τεστοστερόνης στις ηλικιωμένες γυναίκες επανέρχονται στα φυσιολογικά επίπεδα.

Τα επίπεδα της DHEA και της DHEA-S δεν επηρεάζονται από την εμμηνόπαυση, από τη στιγμή που τα ανδρογόνα αυτά παράγονται κυρίως από τα επινεφρίδια. Τα επίπεδα της DHT δεν φαίνεται να επηρεάζονται από την ηλικία ή την εμμηνόπαυση. Δεν παρατηρούνται σημαντικές αλλαγές στο ρυθμό της μεταβολικής κάθαρσης ούτε στην εμμηνόπαυση ούτε με το πέρασμα της ηλικίας. Ενώ ο μεταβολισμός των ανδρογόνων δεν μεταβάλλεται στην εμμηνόπαυση, η αρωματοποίηση της DHEA, των ανδρογόνων, και της τεστοστερόνης σε οιστρόνη και οιστραδιόλη αυξάνουν με την ηλικία. Επομένως, ο μεταβολισμός των ανδρογόνων σε γενικές γραμμές επηρεάζεται περισσότερο από την ηλικία και όχι από την έκπτωση της ωοθηκικής λειτουργίας.

Τα επίπεδα της ινχιμπίνης Β στην ωοθυλακική φάση των γυναικών, κατά τη μετάβαση στην εμμηνόπαυση, παρουσιάζουν σημαντική ελάττωση, ενώ τα επίπεδα της ινχιμπίνης Α δεν μεταβάλλονται σημαντικά μέχρι την τελευταία έμμηνο ρύση. Η μεταβολή των επιπέδων της ινχιμπίνης Β είναι πιο σημαντική από αυτή που παρατηρείται στα επίπεδα της ινχιμπίνης Α.

Μετεμμηνόπαυση: Το γεγονός που σηματοδοτεί τη μετεμμηνόπαυση είναι η τελευταία έμμηνο ρύση (TEP). Η πρώιμη μετεμμηνόπαυση ορίζεται ως το χρονικό διάστημα των πέντε ετών μετά την TEP. Η περίοδος αυτή χαρακτηρίζεται από μόνιμα χαμηλά επίπεδα ωοθηκικών ορμονών. Η όψιμη μετεμμηνόπαυση ξεκινά μετά τα πέντε πρώτα έτη από την τελευταία έμμηνο ρύση και συνεχίζεται μέχρι το θάνατο της γυναίκας.

Τα κλασσικά ενδοκρινικά ευρήματα κατά τη διάρκεια της μετεμμηνόπαυσης περιλαμβάνουν αυξημένα επίπεδα FSH (δεκαπλάσια έως δεκαπενταπλάσια), αυξημένα επίπεδα LH, επίπεδα FSH μεγαλύτερα από τα επίπεδα της LH, και σημαντική ελάττωση των επιπέδων της οιστραδιόλης και της οιστρονής στον ορό. Αυτά τα χαρακτηριστικά υψηλά επίπεδα των γοναδοτροπινών μετά την εμμηνόπαυση προοδευτικά ελαττώνονται με το πέρασμα της ηλικίας. Τα επίπεδα της μετεμμηνόπαυσιακής οιστραδιόλης είναι $\leq 10\%$ των συγκεντρώσεων που παρατηρούνται στην αναπαραγωγική ζωή και κυμαίνονται από 10-37 pg/ml. Τα επίπεδα της οιστρονής κυ-

μαίνονται από 6-63 pg/ml. Ο λόγος οιστραδιόλης προς οιστρόνη αντιστρέφεται και η οιστρόνη είναι πλέον το κύριο οιστρογόνο που κυκλοφορεί στο αίμα. Η οιστρόνη προέρχεται κυρίως από την περιφερική μετατροπή, μέσω αρωματοποίησης, της ανδροστενδιόνης. Επομένως, τα επίπεδα των οιστρογόνων μπορεί να είναι υψηλότερα σε παχύσαρκες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ως αποτέλεσμα της αυξημένης αρωματοποίησης στις γυναίκες αυτές λόγω της αυξημένης μάζας του λιπώδη ιστού.

Παροδικές αυξήσεις της οιστραδιόλης στη μετεμμηνόπαυση, ενδεχομένως, να αντανακλούν τη δραστικότητα κάποιων εναπομεινάντων ωοθυλακίων, τα οποία βεβαίως δεν είναι ικανά να οδηγηθούν σε ωοθυλακιορρηξία. Τα επίπεδα της προγεστερόνης παραμένουν χαμηλά μετά την εμμηνόπαυση. Οι ωοθήκες των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών συνεχίζουν να παράγουν τεστοστερόνη και ανδροστενδιόνη. Στη μελέτη Rancho Bernardo, γυναίκες ηλικίας 50-89 ετών εμφάνιζαν επίπεδα τεστοστερόνης τα οποία αυξάνονταν με την ηλικία, φτάνοντας τα προεμμηνοπαυσιακά επίπεδα στην ηλικία των 70 ετών.

Συμπεράσματα

Η εμμηνόπαυση είναι η μόνιμη διακοπή της εμμηνορρυσίας, ως αποτέλεσμα της εξάντλησης των ωοθυλακίων στη γυναίκα. Η χρονική περίοδος της μετάβασης στην εμμηνόπαυση είναι μια φάση στη ζωή της γυναίκας, στην οποία αρχίζουν οι ενδοκρινικές, βιολογικές, και κλινικές εκδηλώσεις της επερχόμενης εμμηνόπαυσης. Η πιο πρώιμη ένδειξη της επερχόμενης εμμηνόπαυσης είναι η εμφάνιση διαταραχών στον εμμηνορρυσιακό κύκλο. Η βιολογία της μετάβασης στην εμμηνόπαυση περιλαμβάνει τόσο νευροενδοκρινικές αλλαγές, όσο και μεταβολές στην ίδια την ωοθήκη, εκ των οποίων η χαρακτηριστικότερη είναι η σημαντική ελάττωση του αριθμού των ωοθυλακίων.

Τα επίπεδα της FSH είναι ένας έμμεσος δείκτης της λειτουργικότητας των ωοθυλακίων και, ιδιαίτερα στην πρώιμη ωοθυλακική φάση του εμμηνορρυσιακού κύκλου, αυξάνονται αρκετά χρόνια πριν από οποιαδήποτε κλινική εκδήλωση της εμμηνόπαυσης. Η αύξηση των επιπέδων της FSH είναι το αποτέλεσμα των χαμηλών επιπέδων της ινχιμπίνης Β, μιας πρωτεΐνης που εκκρίνεται από τα κοκκώδη κύτταρα της ωοθήκης. Τα χαμηλά επίπεδα της ινχιμπίνης Β αντανακλούν την ελάττωση του αριθμού των ωοθυλακίων στις ωοθήκες. Τα επίπεδα της οιστραδιόλης παραμένουν σχετικά αμετάβλητα μέχρι την έναρξη της μετάβασης στην εμμηνόπαυση και παραμένουν σε αυτά τα επίπεδα μέχρι την όψιμη περιεμμηνόπαυση, πιθανώς ως απάντηση στα υψηλά επίπεδα της FSH.

Κατά τη διάρκεια της μετάβασης στην εμμηνόπαυση τα επίπεδα των ορμονών παρουσιάζουν σημαντικές διακυμάνσεις και, επομένως, οι μετρήσεις των επιπέδων της FSH και της οιστραδιόλης στην περίοδο αυτή δεν είναι αξιόπιστοι δείκτες. Τα επίπεδα της τεστοστερόνης μεταβάλλονται ελάχιστα στη μετάβαση στην εμμηνόπαυση και ενδεχομένως να βρεθούν αυξημένα μετά την εμμηνόπαυση. Τα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης μπορούν να ερμηνευθούν από την σημαντική πτώση των

επιπέδων της οιστραδιόλης, που συμβαίνει σε μία χρονική περίοδο τριών έως τεσσάρων ετών περίπου από την εμμηνόπαυση.

Βιβλιογραφία

1. Burger HG. The endocrinology of the menopause. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999; 69:31-35.
2. Burger HG. Inhibin and reproductive aging. *Exp Gerontol* 2000; 35:33-39.
3. Burger GH, Dudley EC, Cui J, Dennerstein L, Hopper JL. A prospective longitudinal study of serum testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and sex hormone-binding globulin levels through the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2832-2838.
4. Cauley JA, Lucas FL, Kuller LH, Stone K, Browner W, Cummings SR. Elevated serum estradiol and testosterone concentrations are associated with a high risk for breast cancer. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1999; 130:270-277.
5. Cummings SR, Duong T, Kenyon E, Cauley JA, Whitehead M, Krueger KA. Serum estradiol level and the risk of breast cancer during treatment with raloxifene. *JAMA* 2002; 287:216-220.
6. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW) Park City, Utah, July 2001. *Menopause* 2001; 8: 402-407.
7. Laughlin GA, Barrett-Connor E. Sexual dimorphism in the influence of advanced aging on adrenal hormone levels: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3561-3568.
8. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Kritiz-Silverstein D, von Muhlen D. Hysterectomy, oophorectomy, and endogenous sex hormone levels in older women: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:645-651.
9. Longcope C. Endocrine Function of the postmenopausal ovary. *J Soc Gynecol Investig* 2001; 8 (1 suppl): S67-68.
10. Mitchell ES, Woods NF, Marielle A. Three stages of the menopausal transition from the Seattle Midlife Women's Health Study, toward a more precise definition. *Menopause* 2000; 7:334-349.
11. Mushayandebvu T, Caslracane VD, Gimpel T, Adel T, San toro N. Evidence for diminished midcycle ovarian androgen production in older reproductive aged women. *Fertil Steril* 1996; 65:721-723.
12. Overlie I, Moen MH, Morkrid L, Skjaeraasen JS, Holle A. The endocrine transition around menopause—a five-year prospective study with profiles of gonadotropins, estrogens, androgens and SHBG among healthy women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78:642-647.
13. Santoro N, Brown JR, Adel T, Skumick JH. Characterization of reproductive hormonal dynamics in the perimenopause. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1495-1501.
14. Wise PM. Neuroendocrine modulation of the “menopause”: insights into the aging brain. *Am J Physiol* 1999; 277(6 part 1):E965-E970
15. Birken S, O' Connor J, Kovalevskaya G, Lobel L. Gonadotropins and menopause: new markers. In Lobo RA, Kebey J, Marcus R. eds. *Menopause: Biology and Pathobiology*. San Diego, CA: Academic Press; 2000:61-76.
16. Hall JE, Gill S. Neuroendocrine aspects of aging in women. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 631-646.
17. Longcope C. The endocrinology of the menopause. In Lobo RA, ed. *Treatment of the Postmenopausal Woman: Basic and Clinical Aspects*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 1999; 35-40.
18. Wise PM. Neuroendocrine modulation of the “menopause”: insights into the aging brain. *Am J Physiol* 1999; 277 (6 part 1):E965-E970.