



Ελληνική Εταιρεία Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης
Hellenic Society of Climacterium and Menopause

αλγόριθμος κλινικού χειρισμού της γυναίκας στην **εμμηνόπαυση**

Παρουσίαση 28
προτύπων περιστατικών

Εκδοτική επιμέλεια:
Ειρήνη Λαμπρινουδάκη

Αθήνα 2016

 **SPECIFAR**
PHARMACEUTICALS




Actonel[®]

risedronate sodium F.C. TAB 30mg, 35mg, 75mg

Διοικητικό Συμβούλιο

Πρόεδρος

Ειρήνη Λαμπρινουδάκη

Ενδοκρινολόγος, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πανεπιστημίου Αθηνών

Αντιπρόεδρος

Σοφία Καλανταρίδου

Μαιευτήρας – Γυναικολόγος, Καθηγήτρια Πανεπιστημίου Αθηνών

Γενικός Γραμματέας

Κωνσταντίνος Πανουλής

Μαιευτήρας – Γυναικολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Πανεπιστημίου Αθηνών

Ταμίας

Αρετή Αυγουλέα

Μαιευτήρας – Γυναικολόγος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών,
Πανεπιστημιακή Υπότροφος Β' Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής
Πανεπιστημίου Αθηνών

Μέλη

Γεώργιος Αντωνάκης

Μαιευτήρας – Γυναικολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Πανεπιστημίου Πατρών

Δημήτριος Γουλής

Ενδοκρινολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

Νεοκλής Γεωργόπουλος

Ενδοκρινολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Πανεπιστημίου Πατρών

Επιστημονικός Σύμβουλος

Νικόλαος Γουμαλάτσος

Μαιευτήρας – Γυναικολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Νοσοκομείο Αλεξάνδρα

Αγαπητοί συνάδελφοι και φίλοι,

Μετά την ιδιαίτερη επιτυχία του Οδηγού Εμμηνόπαυσης για τους Επαγγελματίες Υγείας που εκδόθηκε το 2015, η Ελληνική Εταιρεία Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης στηρίζει την προσπάθεια συνεχιζόμενης εκπαίδευσης παρουσιάζοντας τον Αλγόριθμο κλινικού χειρισμού της γυναίκας στην εμμηνόπαυση. Στο πρώτο μέρος του βιβλίου αυτού δίνονται οδηγίες βήμα προς βήμα για την παρακολούθηση, την πρόληψη και τη θεραπεία συμπτωμάτων και χρόνιων νοσημάτων που σχετίζονται με την εμμηνόπαυση. Στο δεύτερο μέρος αναλύονται τα κλινικά προβλήματα που αναδύονται καθημερινά με την παρουσίαση 28 προτύπων περιστατικών. Τα περιστατικά έχουν επιλεγεί κατά τέτοιο τρόπο, ώστε να αναδείξουν τις δυσκολίες και τα διλήμματα που πολλές φορές προκύπτουν στην κλινική πράξη, δεδομένου ότι η κάθε περίπτωση είναι ξεχωριστή και συνήθως δεν εμπίπτει σε σαφείς κατευθυντήριες οδηγίες. Ο στόχος μας είναι να διευκολύνουμε τους συναδέλφους να λαμβάνουν τις σωστές αποφάσεις και να αντιμετωπίζουν με τον καλύτερο δυνατό τρόπο τα προβλήματα που σχετίζονται με την έκπτωση της ωοθηκικής λειτουργίας.

Ειρήνη Λαμπρινουδάκη

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας
Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
Πρόεδρος Ελληνικής Εταιρείας Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης
Πρόεδρος της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Εμμηνόπαυσης και
Ανδρόπαυσης (EMAS)

Πρόγραμμα Επιστημονικής Ημερίδας

Φροντίδα της γυναίκας κατά την κλιμακτήριο και την εμμνόπαυση:
Παρουσίαση 28 πρότυπων περιστατικών που τεκμηριώνουν έναν
αλγόριθμο κλινικού χειρισμού της γυναίκας κατά την εμμνόπαυση

Στοά του Βιβλίου Αθήνα, Σάββατο 3 Δεκεμβρίου 2016

Εναρκτήρια συνεδρία

Προεδρείο: **Γ. Κρεατσάς, Γ. Χριστοδουλάκος**

09:00 – 09:10

Χαιρετισμός

Γ. Κρεατσάς

09:10 – 09:30

Αλγόριθμος κλινικού χειρισμού της γυναίκας κατά την
εμμνόπαυση

Ε. Λαμπρινουδάκη

09:30 – 10:15

Πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια

Προεδρείο: **Σ. Καλανταρίδου, Γ. Χριστοδουλάκος**

1. Γυναίκα 28 ετών, με αμηνόρροια, μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών λόγω λευχαιμίας, **Σ. Καλανταρίδου**
2. Γυναίκα 37 ετών, με αραιομηνόρροια, FSH 45 mIU/ml και μητέρα με οιστρογονοεξαρτώμενο καρκίνο του μαστού, **Σ. Καλανταρίδου**
3. Γυναίκα 22 ετών, με αραιομηνόρροια, FSH 18 mIU/ml, E₂ 5 pg/mL και Z-score στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης -2,1, **Μ. Πέππα**
4. Γυναίκα 32 ετών, με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, αραιομηνόρροια και FSH 38 mIU/ml, **Μ. Πέππα**

10:15 – 11:00

Περιεμμνόπαυση

Προεδρείο: **Ε. Δεληγεώρογλου, Λ. Αραβαντινός**

5. Γυναίκα 48 ετών, με μνημοπυρροραγίες, FSH 12 mIU/ml και E₂ 350 pg/ml, **Δ.Γ. Γουλής**
6. Γυναίκα 51 ετών, με έντονες εξάψεις, αϋπνία, καταθλιπτικά συμπτώματα και μητέρα με ιστορικό καρκίνου του μαστού, **Δ.Γ. Γουλής**
7. Γυναίκα 49 ετών, αραιομηνόρροια, αύξηση βάρους και αρθραλγίες, **Κ. Πανουλής**
8. Γυναίκα 52 ετών, τελευταία έμμηνος ρύση προ εξαμήνου, βαριά εμμνοπαυσιακά συμπτώματα, παχύσαρκη και καπνίστρια, **Κ. Πανουλής**

11:00 – 11:30

Διάλειμμα

11:30 – 12:45

Εμμηνόπαυση

Προεδρείο: **Δ.Γ. Γουλής, Π. Βάκας**

9. Γυναίκα 54 ετών, δύο έτη μετά την εμμηνόπαυση, βαριά εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα και σακχαρώδη διαβήτη, **Ν. Γεωργόπουλος**
10. Γυναίκα 58 ετών, 6 χρόνια μετά την εμμηνόπαυση, δύο χρόνια μετά από τη διακοπή ορμονικής θεραπείας, εξάψεις, ελαττωμένη libido, αρθραλγίες, καταθλιπτικά συμπτώματα και αιπνίες, **Ν. Γεωργόπουλος**
11. Γυναίκα 60 ετών, με κολπική ξηρότητα και δυσπαρευνία, **Σ. Αθανασίου**
12. Γυναίκα 64 ετών, με ακράτεια από προσπάθεια, **Σ. Αθανασίου**

12:45 – 13:30

Οστεοπόρωση

Προεδρείο: **Γ. Λυρίτης, Ν. Γεωργόπουλος**

13. Γυναίκα 55 ετών (Βάρος= 59 kg, Ύψος=164 cm), καπνίστρια, 5 έτη στην εμμηνόπαυση προσκομίζει μέτρηση οστικής πυκνότητας στην ΟΜΣΣ με T-score=1,7 και στον αυχένα του μηριαίου T-score=-1.5. Το υπόλοιπο ατομικό και οικογενειακό αναμνηστικό είναι ελεύθερο, **Σ. Τουρνής**
14. Γυναίκα 58 ετών (Βάρος= 62 kg, Ύψος= 167 cm), 8 έτη από την εμμηνόπαυση λαμβάνει ραλοξιφαίνη τα τελευταία 5 έτη. Από τον υπόλοιπο παρακλινικό έλεγχο παρουσιάζει ασβεστιουρία, για την οποία λαμβάνει αγωγή με υδροχλωροθειαζίδη. Κατά τον επαναληπτικό έλεγχο παρουσιάζει μείωση οστικής πυκνότητας 6,6% εντός 2ετίας στο συνολικό ισχίο. Διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση, **Σ. Τουρνής**
15. Γυναίκα 58 ετών, με T-score -2,8 στον αυχένα του αριστερού μηριαίου οστού, **Ι. Τριανταφυλλόπουλος**
16. Γυναίκα 62 ετών, με σπονδυλικό κάταγμα που παρουσιάστηκε κατά τη διάρκεια θεραπείας με διφωσφονικά και T-score -1,4 στον αυχένα του αριστερού μηριαίου οστού, **Ι. Τριανταφυλλόπουλος**

13:30 – 15:00

Μεσημβρινή διακοπή – ελαφρύ γεύμα

15:00 – 15:45

Γονιμότητα στην όψιμη αναπαραγωγική φάση

Προεδρείο: **Π. Βάκας, Α. Αυγουλέα**

17. Γυναίκα 42 ετών, με πρωτοπαθή υπογονιμότητα και FSH 16 mIU/ml, **Θ. Καλαμπόκας**
18. Γυναίκα 49 ετών, με αραιομηνόρροια και επιθυμία να τεκνοποιήσει, **Θ. Καλαμπόκας**

19. Γυναίκα 44 ετών, με καθ' ἑξίν αποβολές και FSH 9 mIU/ml, **Χ. Συριστατίδης**
20. Γυναίκα 46 ετών, με έντονο προεμμηνορρυσιακό σύνδρομο και επιθυμία αντισύλληψης, **Χ. Συριστατίδης**

15:45 – 16:30

Καρδιαγγειακός κίνδυνος

Προεδρείο: **Γ. Μαστοράκος, Ε. Λαμπρινουδάκη**

21. Γυναίκα 54 ετών, ιστορικό συνδρόμου πολυκυστικῶν ωοθηκῶν, παχυσαρκία και αραίωση τριχωτού κεφαλῆς, **Μ. Μαρκόπουλος**
22. Γυναίκα 51 ετών, ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη κύψης και προεκλαμψίας, έντονα εμμηνοπαισιακά συμπτώματα, **Μ. Μαρκόπουλος**
23. Γυναίκα 56 ετών, 4 ἔτη στην εμμηνόπαιυση, τριγλυκερίδια 190 mg/dl, γλυκόζη 110mg/dl, **Κ. Σταματελόπουλος**
24. Γυναίκα 61 ετών, 10 ἔτη στην εμμηνόπαιυση, χοληστερόλη 230 mg/dl, υπέρταση, **Κ. Σταματελόπουλος**

16:30 – 17:00

Διάλειμμα

17:00 – 18:15

Εμμηνόπαιυση και καρκίνος

Προεδρείο: **Ν. Σαλάκος, Ν. Γουμαλάτσος**

25. Γυναίκα 52 ετών, υπό ορμονική θεραπεία λόγω εμμηνοπαισιακῶν συμπτωμάτων με απρόβλεπτη κολπική αιμόρροια, **Α. Αυγουλέα**
26. Γυναίκα 49 ετών, με χειρουργηθέντα καρκίνο μαστοῦ και κάταγμα, **Α. Αυγουλέα**
27. Γυναίκα 47 ετών, με ολική υστερεκτομή μετά των εξαρτημάτων λόγω ὄγκου οριακής κακοήθειας ωοθηκῆς και βαριά εμμηνοπαισιακά συμπτώματα, **Θ. Πανοσκάλτσος**
28. Γυναίκα 42 ετών, με ολική υστερεκτομή μετά των εξαρτημάτων λόγω καρκίνου ενδομητρίου σταδίου I κατά FIGO, **Θ. Πανοσκάλτσος**

18:15 – 18:30

Συμπεράσματα ημερίδας

Ευρετήριο Ομιλητών - Προέδρων - Συγγραφέων

Αθανασίου Σταύρος

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

Αποστολάκης Μιχάλης

Ειδικευόμενος Ιατρός Ενδοκρινολογίας Γ.Ν.Α. "ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ", Επιστημονικός Συνεργάτης Β' Μαιευτικής-Γυναικολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο "ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ"

Αραβαντινός Λέων

Μαιευτήρας - Γυναικολόγος, Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής - Γυναικολογίας, Εμβρυομητρική Ιατρική, Β' Μαιευτική - Γυναικολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο "ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ"

Αρμένη Ελένη

Επιστημονική Συνεργάτις Τμήματος Κλιμακτηρίου - Εμμηνοπαύσεως Β' Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής Ε.Κ.Π.Α.

Αυγουλέα Αρετή

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Πανεπιστημιακή Υπότροφος Β' Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Τμήμα Κλιμακτηρίου & Εμμηνοπαύσεως, Νοσοκομείο "ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ"

Βάκας Παναγιώτης

Μαιευτήρας - Γυναικολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Μαιευτικής - Γυναικολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο "ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ"

Γεωργόπουλος Νεοκλής

Αναπληρωτής Καθηγητής Αναπαραγωγικής Ενδοκρινολογίας, Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Πατρών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών

Γουλής Γ. Δημήτριος

Αναπληρωτής Καθηγητής Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής, Μονάδα Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής, Α' Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική Α.Π.Θ., Πρόεδρος Ελληνικής Ανδρολογικής Εταιρείας

Γουμαλάτσος Νικόλαος

Μαιευτήρας - Γυναικολόγος, Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Γ.Ν.Α. "ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ"

Δελνηγώρογλου Ευθύμιος

Καθηγητής Μαιευτικής - Γυναικολογίας/ Παιδικής & Εφηβικής Γυναικολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Ειδικός Παιδογυναικολόγος, Διευθυντής Β' Μαιευτικής & Γυναικολογικής Κλινικής, "ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ" Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αθηνών

Καλανταρίδου Σοφία

Καθηγήτρια Μαιευτικής - Γυναικολογίας - Στείρωσης Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α.

Κρεατσάς Γεώργιος

Μαιευτήρας - Γυναικολόγος,
Καθηγητής Μαιευτικής -
Γυναικολογίας, Β' Μαιευτική -
Γυναικολογική Κλινική Ιατρικής
Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών,
Νοσοκομείο "ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ"

Καλαμπόκας Θεόδωρος

Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών
British Fertility Society IVF Specialist
Μονάδα Αναπαραγωγικής Ιατρικής
Μαιευτηρίου Απτώ
Β' Μαιευτική Γυναικολογική Κλινική
Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο
"ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ"

Λαμπρινουδάκη Ειρήνη

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια
Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας,
Β' Μαιευτική -Γυναικολογική Κλινική
Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου
Αθηνών, Νοσοκομείο "ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ",
Πρόεδρος Ελληνικής Εταιρείας
Κλιμακτηρίου και Εμμηνοπάυσης,
Πρόεδρος της Ευρωπαϊκής Εταιρείας
Εμμηνοπάυσης και Ανδρόπαυσης
(EMAS)

Λυρίτης Γεώργιος

Ομότιμος Καθηγητής Ορθοπεδικής
Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου
Αθηνών, Πρόεδρος Ελληνικού
Ιδρύματος Οστεοπόρωσης (ΕΛΙΟΣ)

Μαρκόπουλος Μάριος

Μαιευτήρας - Γυναικολόγος, MD,
MSc, PhD, Διδάκτορας Ιατρικής
Σχολής Ε.Κ.Π.Α.

Μαστοράκος Γεώργιος

Καθηγητής Ενδοκρινολογίας, Μονάδα
Ενδοκρινολογίας, Σακχαρώδη
Διαβήτη & Μεταβολισμού Ιατρικής
Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών,
Νοσοκομείο "ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ"

Πανοσκάλτσος Θεόδωρος

MD, PhD, FRCOG, CCST(UK),
Λέκτορας Γυναικολογικής
Ογκολογίας, Νοσοκομείο
"ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ"

Πανουλής Κωνσταντίνος

Μαιευτήρας - Γυναικολόγος,
Αναπληρωτής Καθηγητής
Μαιευτικής-Γυναικολογίας,
Β' Μαιευτική - Γυναικολογική Κλινική
Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου
Αθηνών, Νοσοκομείο "ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ"

Πέππα Μελομένη

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια
Ενδοκρινολογίας, Υπεύθυνη Μονάδος
Ενδοκρινολογίας και Μεταβολικών
Παθήσεων των Οστών,
Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική,
Μονάδα Έρευνας και Διαβητολογικό
Κέντρο, Πανεπιστημιακό Γενικό
Νοσοκομείο "ΑΤΤΙΚΟΝ"

Σαλάκος Νικόλαος

Μαιευτήρας - Γυναικολόγος,
Αναπληρωτής Καθηγητής Μαιευτικής-
Γυναικολογίας, Β' Μαιευτική -
Γυναικολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής
Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο
"ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ",
Πρόεδρος Ελληνικής Εταιρείας
Οικογενειακού Προγραμματισμού,
Αντισύλληψης & Αναπαραγωγικής
Υγείας

Σταματελόπουλος Κίμων

Επίκουρος Καθηγητής, Θεραπευτική
Κλινική Ιατρικής Σχολής
Πανεπιστημίου Αθηνών, Γενικό
Νοσοκομείο Αθηνών "ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ"

Συριστατίδης Χάρης

Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής
Γυναικολογίας Πανεπιστημίου
Αθηνών, Μονάδα Υποβοηθούμενης
Αναπαραγωγής, Πανεπιστημιακό
Γενικό Νοσοκομείο "ΑΤΤΙΚΟΝ"

Τουρνής Συμεών

Ενδοκρινολόγος, Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Εργαστήριο Έρευνας Παθήσεων Μυοσκελετικού Συστήματος, Τμήμα Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών "ΚΑΤ"

Τριανταφυλλόπουλος Ιωάννης

MD, MSc, PhD, FEBOT, Επίκουρος Καθηγητής Ορθοπαιδικής, Εργαστήριο Έρευνας Παθήσεων Μυοσκελετικού Συστήματος, Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α.

Χριστοδουλάκος Γεώργιος

Αναπληρωτής Καθηγητής Μαιευτικής - Γυναικολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Επίτιμος Πρόεδρος της Ελληνικής Εταιρείας Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης

Για κάθε ανάγκη της γυναίκας στην περίοδο της κλιμακτηρίου & την εμμηνόπαυση...

EVA[®]

PRODUCTS

Ότι πιο κοντά στη γυναικεία φύση

EVA[®] BELLE

**Ανάπλαση του
κολπικού βλεννογόνου**

**Ανακούφιση
των εξάψεων**



Vaginal Cream

10 κολπικοί εφαρμοστές



Tablets

90 ταμπλέτες

EVA[®] RESTORE

**Επούλωση του
κολπικού βλεννογόνου**



Vaginal Gel

9 κολπικοί εφαρμοστές



Vaginal Ovules

10 κολπικά υπόθετα

EVA[®] MOIST



Vulvo-vaginal gel

9 κολπικοί εφαρμοστές

**Ενυδάτωση
του κόλπου
& των έξω
γεννητικών
οργάνων**

EVA[®] MOIST LONG ACTING



Vaginal Gel

9 κολπικοί εφαρμοστές

Φυσικός τρόπος δράσης χωρίς ορμόνες & φαρμακευτικές ουσίες

Με την αξιοπιστία της φαρμακευτικής βιομηχανίας InterMed Pharmaceutical Laboratories



Περιεχόμενα
ΤΟΥ
Αλγόριθμου
κλινικού χειρισμού
της γυναίκας στην
εμμηνόπαυση

Περιεχόμενα

Αλγόριθμος κλινικού χειρισμού της γυναίκας στην εμμνόπαυση

Ειρήνη Λαμπρινουδάκη, Ελένη Αρμένη, Μιχάλης Αποστολάκης

1. Εισαγωγή	1
2. Σχηματική απεικόνιση του αλγόριθμου κλινικού χειρισμού της γυναίκας στην εμμνόπαυση	2
3. Ταξινόμηση της αναπαραγωγικής κατάστασης	4
Ορισμοί	4
Προγνωστικοί δείκτες ωθηκικής γήρανσης	5
4. Κλινική αξιολόγηση	6
4.1 Ατομικό και Οικογενειακό Ιστορικό	6
4.2 Εμμνοπαυσιακά συμπτώματα	6
Αγγειοκινητικά συμπτώματα	6
Συμπτώματα του ουρογεννητικού συνδρόμου της εμμνόπαυσης	7
Διαταραχές του ύπνου	8
Γνωσιακές διαταραχές και διάθεση	8
4.3 Κλινική εξέταση	9
Πρόσληψη βάρους και παχυσαρκία	9
Σαρκοπενία	11
Υπέρταση	12
Πυελική εξέταση και τεστ Παπανικολάου	12
Εξέταση μαστών	13
5. Εργαστηριακές δοκιμασίες και ταξινόμηση κινδύνου για χρόνιες νόσους ...	14
5.1 Γυναικολογικό υπερηχογράφημα και άλλοι τύποι ενδομητρικής απεικόνισης	14
5.2 Αξιολογηση του οστεοπορωτικού καταγματικού κινδύνου	15
Οστική πυκνομετρία	16
Αλγόριθμοι υπολογισμού καταγματικού κινδύνου	17
5.3 Έλεγχος για καρκίνο μαστού	19
5.4 Εκτίμηση καρδιομεταβολικού κινδύνου	19
6. Αντιμετώπιση	23
6.1 Αλλαγές στον τρόπο ζωής	23
6.2 Παρεμβάσεις	23
Αντισύλληψη στην περιεμμνόπαυση	23
Ορμονική θεραπεία (ΟΘ)	24
Μη ορμονική θεραπεία εμμνοπαυσιακών συμπτωμάτων	25
Μη φαρμακευτικές εναλλακτικές θεραπείες	31
Μη ορμονική θεραπεία της οστεοπόρωσης	32
7. Βιβλιογραφικές αναφορές	37

Παρουσίαση 28 πρότυπων περιστατικών

1. Γυναίκα 28 ετών, με αμηνόρροια, μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών λόγω λευχαιμίας, *Σ. Καλανταρίδου* 48
2. Γυναίκα 37 ετών, με αραιομηνόρροια, FSH 45 mIU/ml και μητέρα με οιστρογονοεξαρτώμενο καρκίνο του μαστού, *Σ. Καλανταρίδου* 48
3. Γυναίκα 22 ετών, με αραιομηνόρροια, FSH 18 mIU/ml, E2 5 pg/mL και Z-score στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης -2,1, *Μ. Πέππα* 50
4. Γυναίκα 32 ετών, με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, αραιομηνόρροια και FSH 38 mIU/ml, *Μ. Πέππα* 52
5. Γυναίκα 48 ετών, με μνημοπυρροαγίες, FSH 12 mIU/ml και E2 350 pg/ml, *Δ.Γ. Γουλής* 54
6. Γυναίκα 51 ετών, με έντονες εξάψεις, αϋπνία, καταθλιπτικά συμπτώματα και μητέρα με ιστορικό καρκίνου του μαστού, *Δ.Γ. Γουλής* 55
7. Γυναίκα 49 ετών, αραιομηνόρροια, αύξηση βάρους και αρθραλγίες, *Κ. Πανουλής* 57
8. Γυναίκα 52 ετών, τελευταία έμμηνος ρύση προ εξαμήνου, βαριά εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα, παχύσαρκη και καπνίστρια, *Κ. Πανουλής* 58
9. Γυναίκα 54 ετών, δύο έτη μετά την εμμηνόπαυση, βαριά εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα και σακχαρώδη διαβήτη, *Ν. Γεωργόπουλος* 60
10. Γυναίκα 58 ετών, 6 χρόνια μετά την εμμηνόπαυση, δύο χρόνια μετά από τη διακοπή ορμονικής θεραπείας, εξάψεις, ελαττωμένη libido, αρθραλγίες, καταθλιπτικά συμπτώματα και αϋπνίες, *Ν. Γεωργόπουλος* 61
11. Γυναίκα 60 ετών, με κολπική ξηρότητα και δυσπαρευνία, *Σ. Αθανασίου* 62
12. Γυναίκα 64 ετών, με ακράτεια από προσπάθεια, *Σ. Αθανασίου* 64
13. Γυναίκα 55 ετών (Βάρος= 59 kg, Ύψος=164 cm), καπνίστρια, 5 έτη στην εμμηνόπαυση προσκομίζει μέτρηση οστικής πυκνότητας στην ΟΜΣΣ με T-score=1,7 και στον αυχένα του μηριαίου T-score=-1.5. Το υπόλοιπο ατομικό και οικογενειακό αναμνηστικό είναι ελεύθερο, *Σ. Τουρνής* 66
14. Γυναίκα 58 ετών (Βάρος= 62 kg, Ύψος=167 cm), 8 έτη από την εμμηνόπαυση λαμβάνει ραλοξιφαίνη τα τελευταία 5 έτη. Από τον υπόλοιπο παρακλινικό έλεγχο παρουσιάζει ασβεστιουρία, για την οποία λαμβάνει αγωγή με υδροχλωροθειαζίδη. Κατά τον επαναληπτικό έλεγχο παρουσιάζει μείωση οστικής πυκνότητας 6,6% εντός 2ετίας στο συνολικό ισχίο. Διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση, *Σ. Τουρνής* 67
15. Γυναίκα 58 ετών, με T-score -2,8 στον αυχένα του αριστερού μηριαίου οστού, *Ι. Τριανταφυλλόπουλος* 68
16. Γυναίκα 62 ετών, με σπονδυλικό κάταγμα που παρουσιάστηκε κατά τη διάρκεια θεραπείας με διφωσφονικά και T-score -1,4 στον αυχένα του αριστερού μηριαίου οστού, *Ι. Τριανταφυλλόπουλος* 69

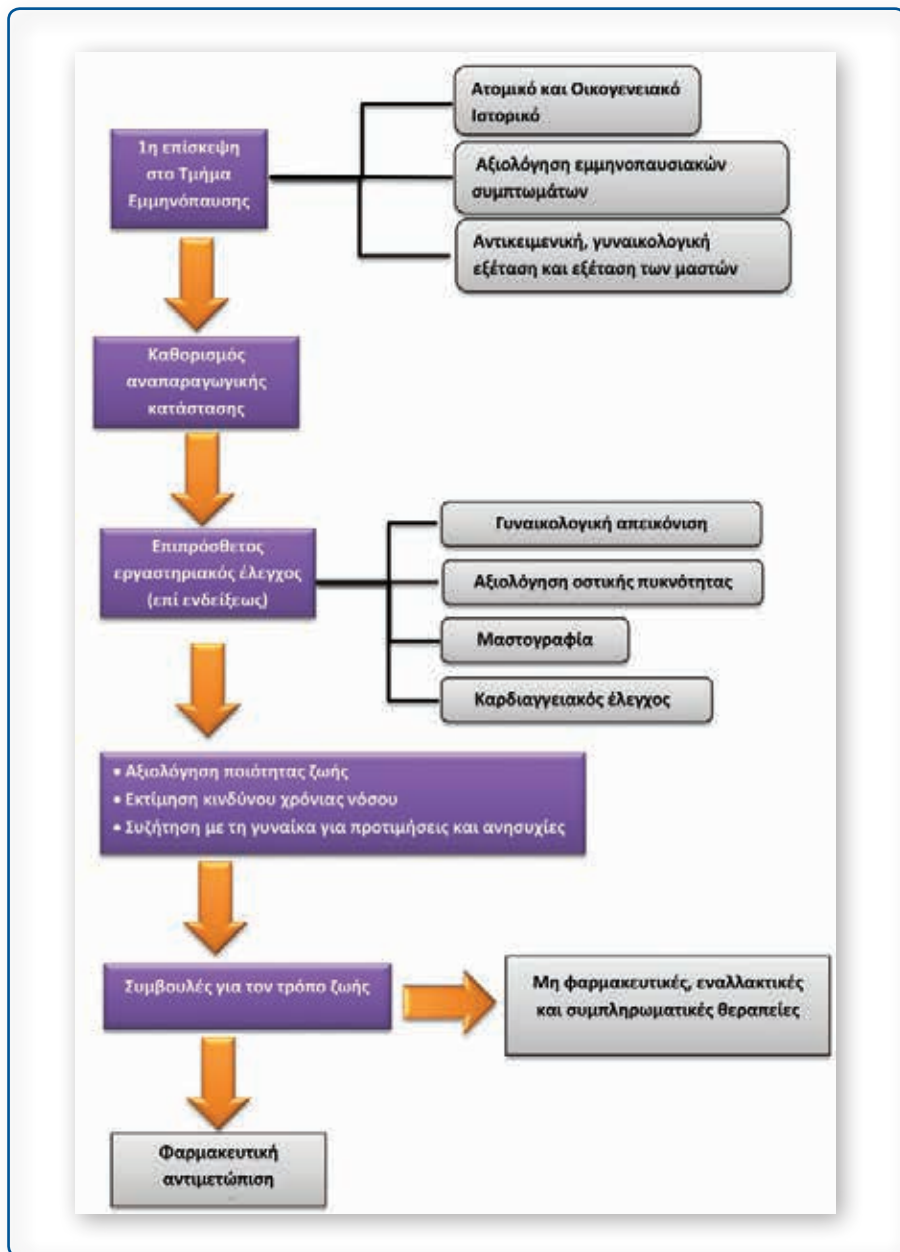
17. Γυναίκα 42 ετών, με πρωτοπαθή υπογονιμότητα και FSH 16 mIU/ml, <i>Μ. Κρεατσά</i>	70
18. Γυναίκα 49 ετών, με αραιομηνόρροια και επιθυμία να τεκνοποιήσει, <i>Μ. Κρεατσά</i>	71
19. Γυναίκα 44 ετών, με καθ' ἑξιν αποβολές και FSH 9 mIU/ml, <i>Χ. Συριστατίδης</i>	73
20. Γυναίκα 46 ετών, με έντονο προεμμηνορρυσιακό σύνδρομο και επιθυμία αντισύλληψης, <i>Χ. Συριστατίδης</i>	73
21. Γυναίκα 54 ετών, ιστορικό συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών, παχυσαρκία και αραίωση τριχωτού κεφαλής, <i>Μ. Μαρκόπουλος</i>	75
22. Γυναίκα 51 ετών, ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη κύησης και προεκλαμψίας, έντονα εμμηνοπαισιακά συμπτώματα, <i>Μ. Μαρκόπουλος</i>	82
23. Γυναίκα 56 ετών, 4 έτη στην εμμηνόπαυση, τριγλυκερίδια 190 mg/dL, γλυκόζη 110 mg/dl, <i>Κ. Σταματελόπουλος</i>	88
24. Γυναίκα 61 ετών, 10 έτη στην εμμηνόπαυση, χοληστερόλη 230 mg/dL, υπέρταση, <i>Κ. Σταματελόπουλος</i>	91
25. Γυναίκα 52 ετών, υπό ορμονική θεραπεία λόγω εμμηνοπαισιακών συμπτωμάτων με απρόβλεπτη κολπική αιμόρροια, <i>Α. Αυγουλέα</i>	93
26. Γυναίκα 49 ετών, με χειρουργηθέντα καρκίνο μαστού και κάταγμα, <i>Α. Αυγουλέα</i>	94
27. Γυναίκα 47 ετών, με ολική υστερεκτομή μετά των εξαρτημάτων λόγω όγκου οριακής κακοήθειας ωοθήκης και βαριά εμμηνοπαισιακά συμπτώματα, <i>Θ. Πανοσκάλτσος</i>	96
28. Γυναίκα 42 ετών, με ολική υστερεκτομή μετά των εξαρτημάτων λόγω καρκίνου ενδομητρίου σταδίου I κατά FIGO, <i>Θ. Πανοσκάλτσος</i>	97
Απαντήσεις ερωτήσεων πολλαπλής επιλογής	98

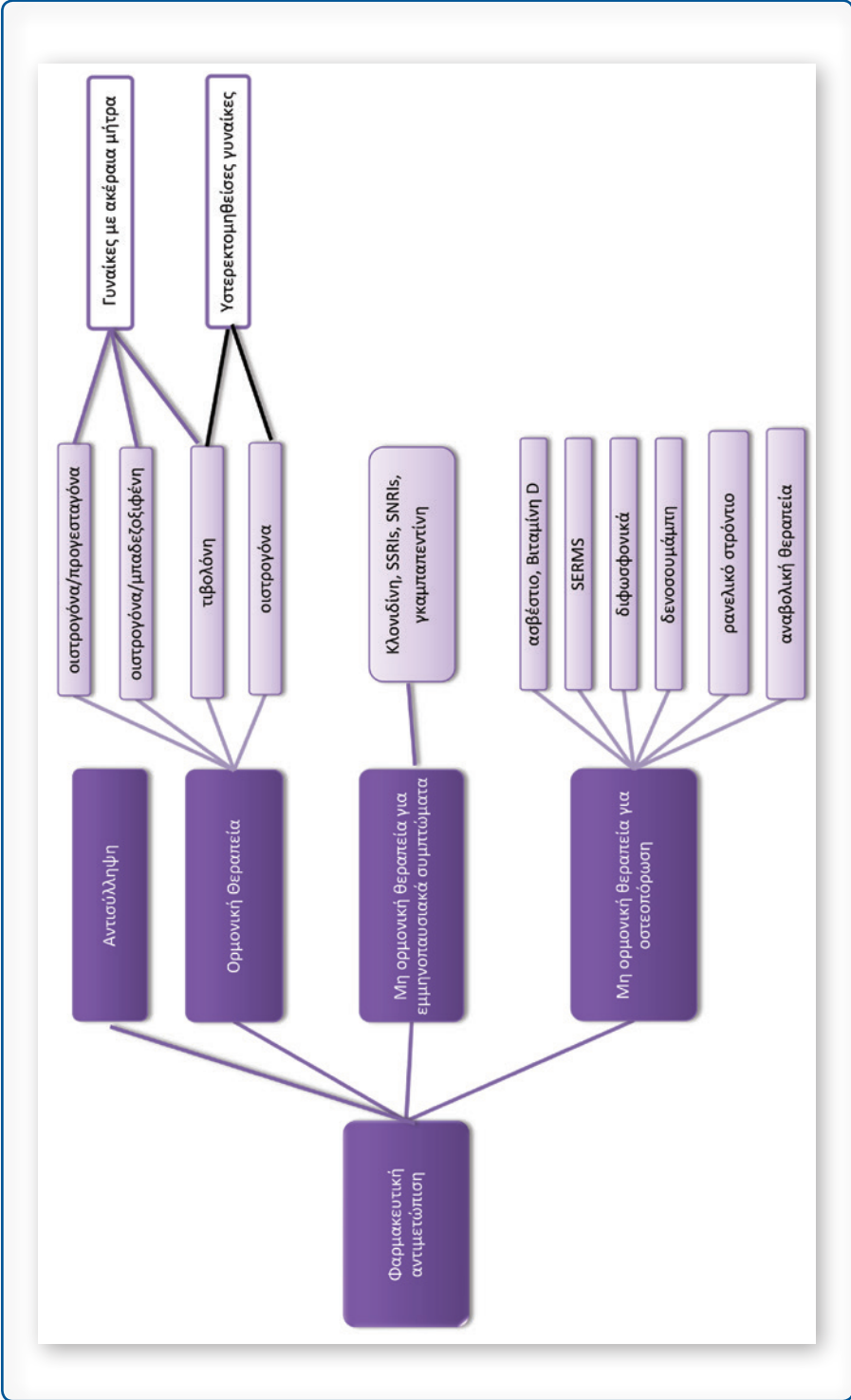
Εισαγωγή

Το προσδόκιμο επιβίωσης έχει αυξηθεί αξιοσημείωτα τα τελευταία χρόνια (Khaw 1992, Eurostat 2013). Στις μέρες μας το μέσο προσδόκιμο επιβίωσης των γυναικών φτάνει την 9^η δεκαετία, σε αντίθεση με το μέσο προσδόκιμο επιβίωσης των 75 ετών όπως φαίνεται από δεδομένα προ 20ετίας (Khaw 1992, Eurostat 2013). Οι γυναίκες ηλικίας 65 ετών φαίνεται να έχουν εναπομείναντα χρόνο ζωής τουλάχιστον 21 έτη, σύμφωνα με εκτιμήσεις για την περίοδο 2012-2014 (ONS 2015). Συνεπώς εκτιμάται ότι ο αριθμός των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών θα αυξηθεί περαιτέρω φτάνοντας τα 2,2 δισεκατομμύρια έως το 2025 (Shifren and Gass 2014). Αναμφίβολα, οι γυναίκες θα περάσουν σχεδόν το ένα τρίτο της ζωής τους στην εμμηνόπαυση.

Οι γυναίκες όσο μεγαλώνουν προσβάλλονται από ένα μεγάλο αριθμό χρόνιων νοσημάτων και επιβαρύνουν την οικονομία της υγείας κυρίως στο επίπεδο της δευτεροβάθμιας περίθαλψης. Σε αυτό το πλαίσιο, οι πάροχοι πρωτοβάθμιας φροντίδας θα πρέπει να χειριστούν εξατομικευμένα τις ανάγκες των γυναικών που μεγαλώνουν, στοχεύοντας να προλάβουν την εμφάνιση ή να καθυστερήσουν την πρόοδο των σχετιζόμενων με την εμμηνόπαυση συμπτωμάτων και χρόνιων νόσων. Ο αλγόριθμος που αναπτύσσεται στις επόμενες σελίδες παρέχει καθοδήγηση χειρισμών σε πρωτοβάθμιο επίπεδο, στοχεύοντας να μειωθεί η χρήση των εξειδικευμένων δευτεροβάθμιων και τριτοβάθμιων υπηρεσιών υγείας.

Σχηματική απεικόνιση του αλγόριθμου κλινικού χειρισμού της γυναίκας στην εμμηνόπαυση





3

Ταξινόμηση της αναπαραγωγικής κατάστασης

Το πρώτο βήμα στη διαχείριση μιας γυναίκας όψιμης αναπαραγωγικής ηλικίας περιλαμβάνει την αναγνώριση της λειτουργικότητας των ωοθηκών. Η μετεμμηνοπαυσιακή κατάσταση μπορεί εύκολα να προσδιοριστεί στις περιπτώσεις των γυναικών που βιώνουν τη φυσιολογική διαδικασία της ωοθηκικής γήρανσης, ενώ ο προσδιορισμός αυτός μπορεί να είναι πιο πολύπλοκος σε γυναίκες με υστερεκτομή, σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών ή πρόωμη ωοθηκική ανεπάρκεια (primary ovarian failure - ΠΩΑ). Συστήνουμε τους ακόλουθους ορισμούς, συνεκτιμώντας τις συστάσεις του Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW) + 10 criteria (Harlow, Gass et al. 2012).

Ορισμοί

- Σε γυναίκες ηλικίας ≥ 45 ετών, η εμμηνόπαυση ορίζεται μετά από 12 διαδοχικούς μήνες αμηνόρροιας. Η μέση ηλικία εμμηνόπαυσης εκτιμάται στα 52 έτη. Δεν απαιτείται ορμονικός προσδιορισμός για τη διάγνωση αυτής της κατηγορίας.
- Σε γυναίκες ηλικίας 40-45 ετών, η παρουσία τουλάχιστον 12 μηνών αμηνόρροιας προσδιορίζεται ως πρόωμη εμμηνόπαυση (early menopause). Από αυτήν την κατηγορία θα πρέπει να αποκλείονται μη εμμηνόπαυσιακές αιτίες διαταραχών εμμήνου ρύσεως, μετρώντας τα επίπεδα ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης (hCG) ορού, FSH, προλακτίνης και θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH).
- Σε γυναίκες μικρότερες από 40 ετών, η πρόωμη ωοθηκική ανεπάρκεια ορίζεται από την απουσία τουλάχιστον 4 διαδοχικών εμμηνόρροιας κύκλων σε συνδυασμό με επίπεδα ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) >25 IU/L μετρημένα σε δύο τουλάχιστον διαφορετικές περιπτώσεις (με διαφορά 4 εβδομάδων). Στις περιπτώσεις αυτές απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση με τη μέτρηση των επιπέδων hCG, προλακτίνης, FSH, LH, τεστοστερόνης και TSH. Δεδομένου ότι η ΠΩΑ συνυπάρχει με αυτοάνοσες ενδοκρινολογικές παθήσεις, όταν τεθεί η διάγνωση, συνιστάται έλεγχος γλυκόζης, ασβεστίου, θυρεοειδικών και επινεφριδικών αυτοαντισωμάτων. Ένα ποσοστό από αυτές τις γυναίκες θα παρουσιάσουν αυτόματα ωοθυλακιορρηξία, εκδηλώνοντας έμμηνο ρύση και ενίοτε επιτυχημένη αυτόματη κύηση. Για το λόγο αυτό σε διεγνωσμένη ΠΩΑ συνιστάται έλεγχος καριοτύπου και της προμετάλλαξης εύθραυστου Χ χρωμοσώματος. Εάν υπάρχει η προμετάλλαξη, στην επόμενη γενεά εξελίσσεται σε μετάλλαξη που επιφέρει συγγενή ιδιωτία σε άρρενα άτομα (Vujanovic, Brincat et al. 2010, Webber, Davies et al. 2016).

- ⦿ Σε περιπτώσεις υστερεκτομής το κριτήριο της κολπικής αιμόρροιας δεν μπορεί να εφαρμοστεί, οπότε ο προσδιορισμός της εμμηνόπαυσης απαιτεί μέτρηση των επιπέδων ορμονών. Συνεπώς, μια υστερεκτομηθείσα γυναίκα μπορεί να χαρακτηριστεί εμμηνοπαυσιακή αν εμφανίσει τουλάχιστον 2 μετρήσεις της FSH εντός της εμμηνοπαυσιακής κλίμακας, μετά από μια ελάχιστη περίοδο 3 μηνών μετεγχειρητικά.

Προγνωστικοί δείκτες ωοθηκικής γήρανσης

Οι γυναίκες στην όψιμη αναπαραγωγική φάση εμφανίζουν φθίνουσα γονιμότητα και παρατηρούν αλλαγές στους κύκλους τους. Η μετάβαση στην εμμηνόπαυση στα πρώιμα στάδια μπορεί να συνοδεύεται από εμμηνορρυσιακούς κύκλους διαφορετικού μήκους. Σε αυτό το στάδιο γίνονται εμφανείς οι πρώτες αλλαγές στους ορμονικούς αναπαραγωγικούς δείκτες, με μια ποικίλη αύξηση στα επίπεδα της FSH σε συνδυασμό με χαμηλότερα επίπεδα Αντιμυλλέρινας ορμόνης (AMH), Ανασταλτίνης Β και αριθμού ωοθυλακίων (Antral Follicle Count) (Harlow, Gass et al. 2012).

Η προγνωστική ικανότητα των βιοδεικτών ωοθηκικής εφεδρείας, όπως η AMH και ο AFC, καταδεικνύεται σε μελέτες που αξιολογούν την ωοθηκική απάντηση σε διέγερση με γοναδοτροπίνη σε περιπτώσεις υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. (Broer, Eijkemans et al. 2011, Broer, van Disseldorp et al. 2013, Tal, Tal et al. 2015, Jamil, Fatima et al. 2016). Ως εκ τούτου, οι βιοδείκτες ωοθηκικής εφεδρείας έχουν χρησιμότητα μόνο σε περιπτώσεις όπου επιζητείται η τεκνοποίηση. Σε κάθε άλλη περίπτωση, η AMH δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την πρόβλεψη της ηλικίας εμμηνόπαυσης λόγω: 1) έλλειψης επιδημιολογικών δεδομένων σε υγιείς πληθυσμούς και 2) ευρείας διακύμανσης ανάλογα με τον τρόπο προσδιορισμού της (Harlow, Gass et al. 2012, Jamil, Fatima et al. 2016).

4 Κλινική αξιολόγηση

4.1 Ατομικό και Οικογενειακό Ιστορικό

Το αναλυτικό ιστορικό είναι το βασικότερο στοιχείο στα αρχικά στάδια της αξιολόγησης (Armeni, Lambrinouadaki et al. 2016).

Το **ατομικό ιστορικό** θα πρέπει να περιλαμβάνει τα ακόλουθα δεδομένα:

1. **Παραμέτρους τρόπου ζωής**, συμπεριλαμβανομένων της άσκησης, του καπνίσματος, της κατανάλωσης αλκοόλ, και της διαιτητικής πρόσληψης ασβεστίου.
2. **Ιατρικό ιστορικό**, συμπεριλαμβανομένων χρόνιων νόσων, ιδιαίτερα αυτοανόσων διαταραχών, ημικρανίας, καρδιαγγειακής νόσου, υπέρτασης, σακχαρώδη διαβήτη, θυρεοειδικής δυσλειτουργίας, μαστοπάθειας, καρκίνου, οστεοπόρωσης, νευρολογικών νοσημάτων καθώς και παρούσα ή παλαιότερη λήψη φαρμακευτικής αγωγής.
3. **Γυναικολογικό ιστορικό**, συμπεριλαμβανομένων των τωρινών συμπτωμάτων της γυναίκας, (βλέπε παρακάτω για ανάλυση των εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων), της ηλικίας εμμηναρχής, πιθανών διαταραχών των εμμηνορρυσιακών κύκλων κατά τη διάρκεια των αναπαραγωγικών ετών, ιστορικού ενδομητρίωσης ή προεμμηνορρυσιακού συνδρόμου, ιστορικού γυναικολογικής κακοήθειας, όπως επίσης λεπτομερειών σχετικά με προηγούμενο γυναικολογικό χειρουργείο.
4. **Μαιευτικό ιστορικό**, συμπεριλαμβανομένων στοιχείων αναφορικά με τον αριθμό των κύψεων, αποβολών ή εκτρώσεων, επιπλοκών κύησης (π.χ. διαβήτης κύησης ή προεκλαμψία), της παρουσίας υπογονιμότητας καθώς επίσης και τη συνολική διάρκεια του θηλασμού.

Το **οικογενειακό ιστορικό** θα πρέπει να περιλαμβάνει στοιχεία αναφορικά με δυσλιπιδαιμία, οστεοπόρωση, σακχαρώδη διαβήτη, καρδιαγγειακή νόσο και καρκίνο.

4.2 Εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα

Αγγειοκινητικά συμπτώματα

Τα αγγειοκινητικά συμπτώματα αντιπροσωπεύουν το πιο συχνό κι ενοχλητικό σύμπτωμα των γυναικών μέσης ηλικίας (Takahashi and Johnson 2015). Η επίπτωση των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων ποικίλλει ανάλογα με το χρόνο από την τελευταία έμμηνο ρύση (Politi, Schleinitz et al. 2008). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας μετα-ανάλυσης, η συχνότητα των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων αφορά το 13,9% των γυναικών στα 2 χρόνια πριν την εμμηνόπαυση και ανέρχεται στο 55,7 % τον πρώτο χρόνο μετά την τελευταία περίοδο (Politi, Schleinitz et al. 2008). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης SWAN (Study of Women's Health Across the Na-

tion), η μέση συνολική διάρκεια των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων είναι περίπου 7.5 έτη με μία μέση διάρκεια παρουσίας για 4.5 έτη μετά την τελευταία περίοδο (Avis, Crawford et al. 2015). Προγνωστικοί παράγοντες για την εκδήλωση αγγειοκινητικής συμπτωματολογίας αποτελούν το κάπνισμα, το αυξημένο σωματικό βάρος καθώς και η πρόσληψη βάρους, το χαμηλότερο μορφωτικό επίπεδο, η μικρότερη ηλικία κατά την εμμηνόπαυση όπως επίσης και η παρουσία αρνητικών συναισθηματικών παραγόντων (Fisher and Chervenak 2012, Avis, Crawford et al. 2015, Jenabi and Poorolajal 2015, Smith, Flaws et al. 2015, Shobeiri, Jenabi et al. 2016).

Στην κλινική πράξη, είναι σημαντικό να αξιολογήσουμε τη συχνότητα και σοβαρότητα των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων και να προσδιορίσουμε την έκταση στην οποία αυτά τα συμπτώματα επηρεάζουν την ποιότητα ζωής μιας γυναίκας, αφού αυτή είναι ανάμεσα στα πιο σημαντικά κριτήρια για την έναρξη φαρμακευτικής θεραπείας (Armeni, Lambrinouadaki et al. 2016).

Συμπτώματα του ουρογεννητικού συνδρόμου της εμμηνόπαυσης

Η γήρανση των ωοθηκών και η επακόλουθη πτώση στα επίπεδα των οιστρογόνων συσχετίζεται με αναρίθμητες αλλαγές στην ανατομία και φυσιολογία του κόλπου, οι οποίες δυσχεραίνουν περαιτέρω την καθημερινότητα της γυναίκας. Πάνω από το 50% των μετεμμηνόπαυσιακών γυναικών βιώνουν ουρογεννητικά συμπτώματα, με τα ποσοστά να αυξάνουν προοδευτικά με το χρόνο μετά την εμμηνόπαυση (Harlow, Gass et al. 2012, Portman and Gass 2014, Kim, Kang et al. 2015).

Στοχεύοντας στην πιο αναλυτική περιγραφή των ουρογεννητικών διαταραχών, το 2012 εισήχθη ένας νέος όρος – το ουρογεννητικό σύνδρομο της εμμηνόπαυσης (GSM) (Portman and Gass 2014, Palacios, Castelo-Branco et al. 2015). Το GSM αναφέρεται σε ένα σύνολο συμπτωμάτων και σημείων τα οποία σχετίζονται με την πτώση των επιπέδων οιστρογόνων και άλλων στεροειδών του φύλου και περιλαμβάνουν αλλαγές στο αιδοίο, στην ουρήθρα, στον κόλπο και στην ουροδόχο κύστη (Portman and Gass 2014). Σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες (Portman and Gass 2014), τα συμπτώματα του GSM περιλαμβάνουν: ξηρότητα των γεννητικών οργάνων, δυσπαρευνία, αιμορραγία μετά από επαφή, ερεθισμός/καύσος/κνησμός του αιδοίου ή του κόλπου, συχνή ή επιτακτική ούρηση καθώς και ελαττωμένη σεξουαλική επιθυμία και μειωμένη εφύγγραση με τη σεξουαλική δραστηριότητα. Τα σημεία του GSM περιλαμβάνουν μειωμένη ελαστικότητα των ιστών και εφύγγραση, ερύθημα, απώλεια των κοιλιακών πτυχώσεων, ιστική ευθραυστότητα/ σχισμές/ πετέχειες, πρόπτωση όπως επίσης και υποτροπιάζουσες λοιμώξεις ουροποιητικού (Portman and Gass 2014).

Τα συμπτώματα του GSM θα πρέπει να αναζητώνται κατά την αρχική συνέντευξη δεδομένου ότι:

- Είναι ενοχλητικά και δυσχεραίνουν την ποιότητα ζωής και τη σεξουαλική υγεία των γυναικών

- ⦿ Οι γυναίκες συχνά ντρέπονται να συζητήσουν για αυτά και
- ⦿ Υπάρχουν αποτελεσματικές στρατηγικές αντιμετώπισης (Palacios, Castelo-Branco et al. 2015, Armeni, Lambrinouadaki et al. 2016)

Διαταραχές του ύπνου

Οι διαταραχές του ύπνου επηρεάζουν μια σημαντική μερίδα των γυναικών, με τα ποσοστά να κυμαίνονται από 25-51% για τις περιεμμνοπαυσιακές γυναίκες. Αντιπροσωπεύουν άλλον ένα τύπο παροδικών αλλαγών της υγείας που συσχετίζονται με τη μετάβαση στην εμμνόπαυση, με σημαντικές συνέπειες για την καθημερινή λειτουργία (Harlow, Gass et al. 2012, Guidozzi 2013, Shifren and Gass 2014, Fabbrini, Aric et al. 2015). Τα πιο συχνά προβλήματα ύπνου αποτελούν η απνία, η αποφρακτική υπνική άπνοια και άλλες νυκτερινές αναπνευστικές διαταραχές, καθώς επίσης και οι σχετιζόμενες με τον ύπνο συνέπειες της κατάθλιψης, άγχους, ινομυαλγίας, συνδρόμου ανήσυχων ποδιών και συνδρόμου περιοδικής κίνησης του ποδιού (Guidozzi 2013, Bruyneel 2015, Jehan, Masters-Isarilov et al. 2015). Οι διαταραχές του ύπνου συσχετίζονται με μεγαλύτερη ένταση κλιμακτηριακών και κυρίως αγγειοκινητικών συμπτωμάτων καθώς επίσης και με μια συνολικά χειρότερη ποιότητα ζωής (Guidozzi 2013, Jehan, Masters-Isarilov et al. 2015). Πολύ συχνά μια υποκείμενη συναισθηματική διαταραχή (άγχος, κατάθλιψη) επιδεινώνει τις διαταραχές ύπνου που εμφανίζονται κατά την εμμνόπαυση (Guidozzi 2013, Shifren and Gass 2014, Fabbrini, Aric et al. 2015).

Η ποιότητα του ύπνου και τα κλινικά χαρακτηριστικά των διαταραχών του ύπνου μπορούν να βοηθήσουν τον κλινικό ιατρό να ταυτοποιήσει υποκείμενες αιτίες. Τα αγγειοκινητικά συμπτώματα συνήθως σχετίζονται με συχνές αφύπνισεις κατά τη διάρκεια του ύπνου, οι διαταραχές άγχους σχετίζονται με δυσκολίες στην έναρξη του ύπνου και η κατάθλιψη με αφύπνιση νωρίς το πρωί (Vousoura, Spyropoulou et al. 2015).

Γνωσιακές διαταραχές και διάθεση

Όλο και περισσότερες ενδείξεις υποστηρίζουν ότι οι γυναίκες στην εμμνοπαυσιακή μετάβαση ή στην αρχική μετεμμνοπαυσιακή περίοδο εμφανίζουν μια προοδευτική πτώση των γνωσιακών λειτουργιών, η οποία συνήθως εκφράζεται με συμπτώματα πτωχής συγκέντρωσης, διαταραγμένης μνήμης καθώς και δυσκολίας στην εκτέλεση πολλαπλών δραστηριοτήτων (Shifren and Gass 2014, Weber, Maki et al. 2014, Maki 2015). Η λεκτική μνήμη (η δυνατότητα ανάκλησης λέξεων) φαίνεται να επηρεάζεται περισσότερο κατά την εμμνοπαυσιακή μετάβαση (Weber, Maki et al. 2014). Ανάμεσα στους παράγοντες που καθορίζουν την έκταση της γνωσιακής δυσλειτουργίας περιλαμβάνονται τα κλιμακτηριακά και ιδιαίτερα τα αγγειοκινητικά συμπτώματα, οι διαταραχές διάθεσης, η κόπωση, οι διαταραχές ύπνου, τα σωματικά

συμπτώματα καθώς επίσης και διάφοροι στρεσογόνοι παράγοντες της μέσης ηλικίας (Shifren and Gass 2014, Triantafyllou, Armeni et al. 2016). Επιπλέον, οι γυναίκες που υποβάλλονται σε χειρουργική εμμνόπαυση σε νεαρότερη ηλικία φαίνεται ότι επηρεάζονται περισσότερο σε σύγκριση με γυναίκες που βιώνουν φυσιολογική εμμνόπαυση (Bove, Secor et al. 2014).

Οι διαταραχές διάθεσης συναντώνται συχνά στις περιεμμνοπαυσιακές γυναίκες. (Shifren and Gass 2014, Weber, Maki et al. 2014, Georgakis, Thomopoulos et al. 2016). Παρά ταύτα, η πλειοψηφία των γυναικών δεν εμφανίζει κατάθλιψη κατά τη διάρκεια ή μετά τη μετάβαση στην εμμνόπαυση, με τα ποσοστά επίπτωσης να κυμαίνονται από <1% έως 9,8% σε μετεμμνοπαυσιακές και από <4% έως 9,1% σε περιεμμνοπαυσιακές γυναίκες (Llaneza, Garcia-Portilla et al. 2012). Ένας σημαντικός αριθμός ερευνών υποστηρίζει ότι η μετάβαση στην εμμνόπαυση είναι ένα κριτικό παράθυρο για έναρξη νέου επεισοδίου κατάθλιψης (Soares 2014, Vega Rivera, Gallardo Tenorio et al. 2016). Παράγοντες όπως τα αγγειοκινητικά συμπτώματα, το άγχος, προηγούμενο επεισόδιο κατάθλιψης ή η παρουσία χρόνιας νόσου αυξάνουν περαιτέρω τον κίνδυνο κατάθλιψης κατά τη μέση ηλικία (Soares 2014).

Ο ιατρός θα πρέπει να διερευνήσει την παρουσία: 1) συμπτωμάτων άγχους όπως η ανησυχία, η ευερεθιστότητα, το αίσθημα παλμών, οι κρίσεις πανικού, τα προβλήματα ύπνου, η δυσκολία στη συγκέντρωση και 2) καταθλιπτικών συμπτωμάτων, όπως η απώλεια ενδιαφέροντος για καθημερινές δραστηριότητες, η κόπωση, το ξέσπασμα κλάματος ή το αίσθημα δυστυχίας. Σωματικά συμπτώματα όπως ο πόνος μυών και αρθρώσεων, κεφαλαλγίες, δυσαισθησία, ή αναπνευστικές δυσκολίες μπορεί να είναι μέρος των εμμνοπαυσιακών συμπτωμάτων και συχνά συσχετίζονται με την ένταση των αγγειοκινητικών και συναισθηματικών συμπτωμάτων (Bay-Jensen, Slagboom et al. 2013, Blumel, Chedraui et al. 2013, Brown, Bryant et al. 2015).

4.3 Κλινική εξέταση

Η κλινική εξέταση της γυναίκας θα πρέπει να περιλαμβάνει τη φυσική εξέταση σε συνδυασμό με γυναικολογική αξιολόγηση. Επιπρόσθετα, ο ιατρός θα πρέπει να δίνει ιδιαίτερη προσοχή στην παρουσία παχυσαρκίας, ιδιαίτερα κεντρικού τύπου καθώς και υπερτάσεως (Lobo 2008, Lima, Wofford et al. 2012).

Πρόσληψη βάρους και παχυσαρκία

Η αύξηση του βάρους πιθανώς να συσχετίζεται με την αύξηση της ηλικίας σε συνδυασμό με αλλαγές στον τρόπο ζωής (Davis, Castelo-Branco et al. 2012, Rurik, Moczar et al. 2016). Πάνω από το 44% των γυναικών μετά τη μετάβαση στην εμμνόπαυση είναι υπέρβαρες ενώ το 23% είναι παχύσαρκες (Lambrinouadaki, Brincat et al. 2010). Παράλληλα, η εμμνόπαυση αυτή καθ' αυτή σχετίζεται με τη

συσσώρευση λίπους κυρίως στην περιοχή της κοιλιάς, με συνέπεια τη μετάβαση από γυναικοειδή σε ανδροειδή τύπο σώματος, και κατ' επέκταση σε κεντρική παχυσαρκία (Lambrinouadaki, Brincat et al. 2010).

Οι υπέρβαρες ή παχύσαρκες μετεμμηνοπauσιακές γυναίκες είναι περισσότερο επιρρεπείς στην εμφάνιση ποικίλων διαταραχών υγείας:

- Η παχυσαρκία και ιδιαίτερα η αύξηση του βάρους κατά την εμμηνοπauσιακή μετάβαση σχετίζεται με την εμφάνιση περισσότερο συχνών και ενοχλητικών εξάψεων (Thurston, Sowers et al. 2008, Thurston, Sowers et al. 2009, Shifren and Gass 2014, Shobeiri, Jenabi et al. 2016).
- Οι παχύσαρκες μετεμμηνοπauσιακές γυναίκες είναι σε υψηλότερο κίνδυνο για θανατηφόρα και μη θανατηφόρα στεφανιαία νόσο (ΣΝ) (Page, Rexrode et al. 2009, Schenck-Gustafsson 2009, Aune, Sen et al. 2016, Garcia, Mulvagh et al. 2016). Γυναίκες με σοβαρή παχυσαρκία έχουν διπλάσιο κίνδυνο για την εκδήλωση θανατηφόρων και μη θανατηφόρων στεφανιαίων συμβαμάτων σε σύγκριση με γυναίκες που έχουν φυσιολογικό βάρος (McTigue, Chang et al. 2014). Το σωματικό βάρος αποτελεί ανεξάρτητο προδιαθεσικό παράγοντα για την ανάπτυξη ΣΝ ανεξάρτητα από το φύλο ή την αναπαραγωγική κατάσταση (Appelman, van Rijn et al. 2015).
- Η επίπτωση ενός αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ) αυξάνει μετά τη μετάβαση στην εμμηνόπauση και σχεδόν διπλασιάζεται μέσα στα πρώτα 10 εμμηνοπauσιακά χρόνια (Lisabeth and Bushnell 2012, Lisabeth and Bushnell 2012, Bushnell, McCullough et al. 2014, Garcia, Mulvagh et al. 2016). Παράλληλα, κλασσικοί παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση ενός ΑΕΕ, όπως η κεντρική παχυσαρκία και το μεταβολικό σύνδρομο, παρουσιάζουν αυξημένη επίπτωση στις γυναίκες μέσης ηλικίας (Garcia, Mulvagh et al. 2016). Από την άλλη μεριά, η συσσώρευση κοιλιακού λίπους έχει συσχετιστεί με έναν αριθμό ανεξάρτητων παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση αγγειακών εγκεφαλικών συμβαμάτων όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη, ο σακχαρώδης διαβήτης και η αθηρογενετική δυσλιπιδαιμία (Bushnell, McCullough et al. 2014).
- Η ηλικία και η παχυσαρκία είναι μεταξύ των πιο σημαντικών παραγόντων κινδύνου για φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια (ΦΘΕ) (Tsai, Grant et al. 2015). Ο κίνδυνος για ΦΘΕ διπλασιάζεται σε παχύσαρκες μετεμμηνοπauσιακές συγκρινόμενες με γυναίκες φυσιολογικού βάρους (Lutsey, Virmig et al. 2010, Tremollieres, Brincat et al. 2011).
- Η παχυσαρκία κατά την όψιμη ενήλικη ζωή σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού μετά την εμμηνόπauση (Song, Willett et al. 2016). Μια αύξηση στο δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) κατά 5 kg/m^2 σχετίζεται με αύξηση της επίπτωσης καρκίνου του μαστού έως 12% (Renehan, Tyson et al. 2008) και αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση ετερόπλευρου καρκίνου του μαστού ή ενός δεύτερου πρωτοπαθούς καρκίνου του μαστού (Druesne-Pecollo, Touvier et al. 2012). Επιπρόσθετα, η παχυσαρκία και η πρόσληψη βάρους στην ενήλικη ζωή συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο ενδομητρίου και ωοθηκών (Keum, Greenwood et al. 2015).

- ⦿ Η παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο χρόνιων καταστάσεων που διαγιγνώσκονται συχνά σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, όπως υπέρταση, διαβήτης, κατάθλιψη, άνοια, ακράτεια ούρων, αναπνευστική δυσλειτουργία και αρθρίτιδα (Han, Tajar et al. 2011, Fauziana, Jeyagurunathan et al. 2016).

Δεδομένης της σημασίας ενός υγιούς σωματικού βάρους, θα πρέπει σε κάθε επίσκεψη να αξιολογούνται ανθρωπομετρικοί δείκτες, δηλαδή βάρος, ύψος, περίμετρος μέσης και ισχίων. Ο δείκτης μάζας σώματος (Body Mass Index, BMI) και ο λόγος περιμέτρου μέσης προς περιμέτρου ισχίων (waist-to-hip ratio, WHR) θα πρέπει να υπολογίζονται σύμφωνα με τους τύπους: $\Delta\text{M}\Sigma = \text{βάρος σώματος (kg)} / \text{ύψος}^2 \text{ (m}^2\text{)}$ and $\text{WHR} = \text{περίμετρος μέσης (cm)} / \text{περίμετρος ισχίων (cm)}$. Οι συστάσεις και η παρέμβαση θα πρέπει να βασίζονται σε παρεκκλίσεις από το φυσιολογικό, ειδικά για γυναίκες με BMI μεγαλύτερο από 30kg/m² ή WHR μεγαλύτερο από 0,9 (van Uffelen and Brown 2010, Chang, Beason et al. 2012).

Σαρκοπενία

Η αύξηση της ηλικίας συνοδεύεται από μία προοδευτική μείωση της μάζας του σκελετικού μυός, μία κατάσταση που θα πρέπει να συνεκτιμάται κατά την αξιολόγηση των γηριατρικών συνδρόμων (Cruz-Jentoft, Baeyens et al. 2010, Cruz-Jentoft, Landi et al. 2014). Η διάγνωση της σαρκοπενίας βασίζεται στην τεκμηρίωση χαμηλής μυϊκής μάζας σε συνδυασμό με χαμηλή μυϊκή δύναμη και/ή χαμηλή σωματική απόδοση (Cruz-Jentoft, Baeyens et al. 2010, Cruz-Jentoft, Landi et al. 2014). Η ταξινόμηση της σαρκοπενίας περιλαμβάνει τον πρωτοπαθή, σχετιζόμενο με την ηλικία τύπο, όταν η ηλικία είναι η μόνη προφανής αιτία, και τον δευτεροπαθή τύπο, ο οποίος μπορεί να σχετίζεται με τη δραστηριότητα, ασθένειες ή τη διατροφή (Cruz-Jentoft, Baeyens et al. 2010, Cruz-Jentoft, Landi et al. 2014).

Η αξιολόγηση για την παρουσία σαρκοπενίας θα πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στην κλινική αξιολόγηση των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Ο ιατρός θα πρέπει να ζητάει πληροφορίες όσον αφορά δυσκολίες στην εκτέλεση καθημερινών δραστηριοτήτων, ιστορικό υποτροπιαζουσών πτώσεων ή παρουσία χρόνιου νοσήματος που οδηγεί στην απώλεια μυϊκής μάζας, όπως οι κακοήθειες (International Working Group on 2011). Στην κλινική πράξη, η μυϊκή μάζα μπορεί να μετρηθεί με εξετάσεις όπως η απορροφησιομετρία ακτίνων Χ διπλής ενέργειας (DXA), η ανάλυση βιοαντίστασης (BIA), ή με ανθρωπομετρικούς δείκτες όπως το πάχος της δερματικής πτυχής και η περίμετρος του άνω μέσου βραχίονα (Cruz-Jentoft, Baeyens et al. 2010, Cruz-Jentoft, Landi et al. 2014). Οι ανθρωπομετρικοί δείκτες στερούνται ακριβείας ως προς την εκτίμηση της μυϊκής μάζας σε ηλικιωμένα άτομα, λόγω των σχετιζόμενων με την ηλικία αλλαγών στην εναπόθεση λίπους και ελαστικότητα του δέρματος, και συνεπώς δεν συνιστανται για την διάγνωση της σαρκοπενίας σε επίπεδο εξωτερικού ιατρείου (Cruz-Jentoft, Baeyens et al. 2010, Rubbieri, Mossello et al. 2014). Η DXA και η BIA είναι ακριβείς, όμως λόγω κόστους και διαθεσιμότητας δεν μπορούν να χρησιμοποιούνται ευρέως.

Η μυϊκή ισχύς μπορεί να εκτιμηθεί αξιολογώντας τη δύναμη της χειραψίας, ένα απλό κι αξιόπιστο μέτρο, και η σωματική απόδοση μπορεί να εκτιμηθεί από τη ταχύτητα βάρδισης ή άλλες πρακτικές δοκιμασίες (get-up-and-go test / δοκιμασία short physical performance battery), που μετράνε τη λειτουργική απόδοση του ατόμου (Cruz-Jentoft, Baeyens et al. 2010).

Υπέρταση

Η αυξημένη αρτηριακή πίεση είναι ένα κοινό εύρημα κατά την κλινική εξέταση των γυναικών στην εμμηνόπαυση. Η εκδήλωση αρτηριακής υπέρτασης υπόκειται σε φυλετικό διμορφισμό. Οι γυναίκες στην αναπαραγωγική ηλικία εμφανίζουν χαμηλότερη αρτηριακή πίεση συγκρινόμενες με συνομήλικους άνδρες. Η έναρξη, όμως, της εμμηνόπαυσης εξαλείφει αυτή τη διαφορά (Ong, Tso et al. 2008, Collins, Webb et al. 2016). Η απότομη μετεμμηνόπαιστική αύξηση στην επίπτωση της υπερτάσεως σχετίζεται κυρίως με τη σκλήρυνση του αρτηριακού τοιχώματος, μια μεταβολή που αποδίδεται τόσο στην αύξηση της ηλικίας όσο και στην πτώση των επιπέδων οιστρογόνων (Taddei 2009). Η πτώση των επιπέδων των οιστρογόνων, επιπρόσθετα, ενεργοποιεί το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης καθώς και το συμπαθητικό νευρικό σύστημα (Taddei 2009, Davis, Lambrinouadaki et al. 2015). Σε αυτό το πλαίσιο, η υπέρταση προεξάρχει ως ο κύριος καρδιαγγειακός παράγοντας κινδύνου σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση και συνεπώς η διάγνωση και η θεραπεία της υπερτάσεως θα πρέπει να θεωρείται ως ο βασικός στόχος για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου (Lima, Wofford et al. 2012, Collins, Webb et al. 2016).

Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να μετράται δύο φορές σε κάθε επίσκεψη και θα πρέπει να καταγράφεται ο μέσος όρος της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης. Συστολική αρτηριακή πίεση μεγαλύτερη από 130mmHg ή διαστολική αρτηριακή πίεση μεγαλύτερη από 90mmHg θα πρέπει να κινητοποιεί τον γιατρό προς την εμφάνιση υπερτάσεως (Mancia, Fagard et al. 2013).

Γυναικολογική εξέταση και δοκιμασία κατά Παπανικολάου

Τα πρόσφατα διαθέσιμα στοιχεία καταδεικνύουν ότι η διαγνωστική ακρίβεια της γυναικολογικής κλινικής εξέτασης όσον αφορά τον εντοπισμό γυναικολογικής κακοήθειας ή κολπίτιδας παραμένει χαμηλή (Qaseem, Humphrey et al. 2014). Κατά συνέπεια, η αξιολόγηση μιας γυναίκας μέσης ηλικίας θα πρέπει να εξατομικεύεται, λαμβάνοντας υπόψη συμπτώματα, την παρουσία παραγόντων κινδύνου και την υποκείμενη κατάσταση της υγείας (Shifren and Gass 2014, ACOG 2016).

Η εξέταση κολπικού επιχρίσματος (δοκιμασία κατά Παπανικολάου) αποτελεί την πιο αποτελεσματική μέθοδο για τον έλεγχο του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας (Saslow, Solomon et al. 2012, Sawaya, Kulasingam et al. 2015):

- ⦿ Σε γυναίκες ηλικίας έως 65 ετών: Ο κυτταρολογικός έλεγχος μπορεί να εκτελείται κάθε 3-5 χρόνια παράλληλα με το τεστ για τον ιό των ανθρωπίνων κονδυλωμάτων (HPV) (Saslow, Solomon et al. 2012, Sawaya, Kulasingam et al. 2015).
- ⦿ Σε γυναίκες ηλικίας άνω των 65 ετών: Η δοκιμασία Παπανικολάου μπορεί να διακόπτεται σε γυναίκες με προηγούμενο, επαρκές, αρνητικό ιστορικό ελέγχου (3 αρνητικές δοκιμασίες την τελευταία δεκαετία) (Saslow, Solomon et al. 2012, Sawaya, Kulasingam et al. 2015).
- ⦿ Υστερεκτομή με αφαίρεση του τραχήλου: Η δοκιμασία Παπανικολάου δεν συστήνεται (Sawaya, Kulasingam et al. 2015).
- ⦿ Πληθυσμοί υψηλού κινδύνου: Γυναίκες με ατομικό ιστορικό καρκίνου ή προκαρκινωματώδους αλλοίωσης τραχήλου, ανοσοκαταστολής (π.χ. λοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας) ή ενδομήτρια έκθεση σε διαιθυλστυλβεστρόλη απαιτούν πιο εντατικό έλεγχο από τον γενικό πληθυσμό (Saslow, Solomon et al. 2012, Sawaya, Kulasingam et al. 2015).

Εξέταση μαστών

Η επίπτωση του καρκίνου του μαστού αυξάνεται με την πάροδο της ηλικίας. Η συχνότητα της νόσου αναμένεται να αυξηθεί ακόμη περισσότερο παράλληλα με τον γηράσκοντα πληθυσμό (Senkus, Kyriakides et al. 2013, Senkus, Kyriakides et al. 2015).

Η διαγνωστική αξιολόγηση μιας γυναίκας μέσης ηλικίας θα πρέπει να περιλαμβάνει την κλινική εξέταση των μαστών, η οποία θα πρέπει να συνοδεύεται με απεικονιστικές μεθόδους εξεταστέα, δηλαδή αμφοτερόπλευρη μαστογραφία και υπερηχογράφημα των μαστών και των επιχώριων λεμφαδένων (Senkus, Kyriakides et al. 2015).

Ο συνδυασμός των ευρημάτων της κλινικής εξέτασης των μαστών με τη μαστογραφία οδηγεί σε μεγαλύτερη ευαισθησία αλλά περισσότερα ψευδώς θετικά αποτελέσματα, συγκρινόμενα με την απλή μαστογραφία ελέγχου (Chiarelli, Majrgruz et al. 2009). Στην επόμενη παράγραφο παρατίθεται μεταξύ άλλων αναλυτική περιγραφή των ενδείξεων της μαστογραφίας.

Η διερεύνηση μιας γυναίκας περί την εμμηνόπαυση περιλαμβάνει μια σειρά εξετάσεων που μπορεί να είναι ακριβές και χρονοβόρες, με αρνητικό αντίκτυπο στην οικονομία της υγείας αν εκτελούνται μαζικά. Συνεπώς, είναι σημαντικό να επιλέξουμε τις πιο κατάλληλες εξετάσεις, να ορίσουμε σαφώς τις ενδείξεις για την εκτέλεσή τους όπως επίσης και τα απαραίτητα χρονικά μεσοδιαστήματα για μία πλήρη παρακολούθηση της γυναίκας (Armeni, Lambrinouadaki et al. 2016).

5.1 Γυναικολογικό υπερηχογράφημα και άλλοι τύποι ενδομητρικής απεικόνισης

Το διακολπικό υπερηχογράφημα αποτελεί την εξέταση πρώτης γραμμής για την αξιολόγηση του πάχους του ενδομητρίου καθώς και για την πιθανή παρουσία εστιακών βλαβών, ερευνώντας την ομοιογένεια του ενδομητρίου και τα ενδομητρικά όρια. Με την προσθήκη χρώματος ή μέσω εξέτασης Doppler το διακολπικό υπερηχογράφημα δίνει τη δυνατότητα ταυτοποίησης εστιακών βλαβών προοδευτικά μεταβαλλόμενου μεγέθους, οι οποίες απαιτούν ιστολογική αξιολόγηση για την οριστική διάγνωση (Dreisler, Poulsen et al. 2013).

Όπως αναφέρεται στον κλινικό οδηγό της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Μελέτης Εμμηνόπαυσης και Ανδρόπαυσης (EMAS) (Dreisler, Poulsen et al. 2013), **οι ενδείξεις για υπερηχογραφική αξιολόγηση του ενδομητρίου σε περι- και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είναι οι ακόλουθες:**

- 1) περιεμμηνοπαυσιακή μητρορραγία,
- 2) μετεμμηνοπαυσιακή κολπική αιμόρροια,
- 3) χρόνια πυελικό άλγος.

Επιπρόσθετα, η αξιολόγηση του ενδομητρίου ενδείκνυται επιλεκτικά σε γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη καρκίνου του ενδομητρίου (π.χ. σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, παχυσαρκία, θεραπεία με ταμοξιφέν καθώς επίσης και γενετικοί παράγοντες όπως ο κληρονομικός μη πολυποειδής καρκίνος του παχέος εντέρου) (Ormeer, van Doorn et al. 2007, Dreisler, Poulsen et al. 2013).

Τα βήματα της αξιολόγησης του ενδομητρίου εξαρτώνται από την παρουσία συμπτωμάτων και άλλων παραγόντων κινδύνου. Μία προτεινόμενη προσέγγιση είναι η ακόλουθη (Dreisler, Poulsen et al. 2013):

- **Οι γυναίκες που εμφανίζουν μετεμμηνοπαυσιακή μητρορραγία** απαιτούν αξιολόγηση του ενδομητρίου, αφού ο κίνδυνος του καρκίνου του ενδομητρίου αυξάνει παράλληλα με την ηλικία έως 25% στην ηλικία των 80 ετών. Το πρώτο βήμα στην αξιολόγηση θα πρέπει να είναι η διακολπική υπερηχογραφία, με την πάχυνση του ενδομητρίου να προσδιορίζει περαιτέρω τα ακόλουθα βήματα.

- ▶ Πάχος ενδομητρίου ≤ 4 mm με σαφή οριοθέτηση θεωρείται σχετικά ασφαλές όριο ώστε να παραβλέψουμε τη βιοψία. Σε περιπτώσεις νέας αιμορραγίας ενδείκνυται η υστεροσκόπηση.
- ▶ Πάχος ενδομητρίου ≤ 4 mm χωρίς σαφή οριοθέτηση καθώς και πάχος >4 mm ή μη μετρούμενο αποτελεί ένδειξη για ιστολογική εξέταση ενδομητρίου μέσω υστεροσκόπησης.
- ⊙ Ασυμπτωματικές γυναίκες: Ο καρκίνος του ενδομητρίου δεν εκδηλώνεται πάντα με αιμορραγία, και συνεπώς η οπτική αξιολόγηση του ενδομητρίου είναι απαραίτητη ακόμα και σε γυναίκες χωρίς συμπτώματα (Dreisler, Poulsen et al. 2013). Ωστόσο, η επίπτωση του καρκίνου του ενδομητρίου και προκαρκινωματωδών καταστάσεων είναι σχετικά μικρή σε ασυμπτωματικές μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Κατά συνέπεια, η απόφαση για τον έλεγχο με υπερηχογράφημα θα πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με τη συνύπαρξη παραγόντων κινδύνου για τον καρκίνο του ενδομητρίου, όπως αναφέρθηκε νωρίτερα (π.χ. παχυσαρκία, σύνδρομο πολυκυστικών ωοθυκτών, θεραπεία με ταμοξιφένη καθώς και γενετικοί παράγοντες) (Dreisler, Poulsen et al. 2013).
- ⊙ Οι γυναίκες υπό ορμονική θεραπεία: Αυξημένος κίνδυνος καρκίνου του ενδομητρίου παρατηρείται σε γυναίκες υπό μονοθεραπεία με οιστρογόνα, ή σε γυναίκες που χρησιμοποιούν διαδοχικά οιστρογόνα και προγεσταγόνο, στις περιπτώσεις που η χρήση του προγεσταγόνου είναι μικρότερη από 10 μέρες το μήνα ή σε μακροχρόνια χρήση >10 ετών (Mirkin, Komm et al. 2014, Wachtel, Yang et al. 2015). Αντίθετα, μειωμένος φαίνεται να είναι ο κίνδυνος για καρκίνο του ενδομητρίου σε γυναίκες υπό αγωγή με συνεχή συνδυασμένη χορήγηση οιστρογόνου και προγεσταγόνου (Phipps, Doherty et al. 2011). Η τοπική, μικρή δόση κολπικών οιστρογόνων δεν αναφέρεται να αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου του ενδομητρίου (Rees, Perez-Lopez et al. 2012). Η αξιολόγηση θα πρέπει να ξεκινά με διακολπική υπερηχογραφία και μέτρηση του πάχους του ενδομητρίου. Η πιθανότητα καρκίνου του ενδομητρίου είναι πολύ μικρή σε γυναίκες με πάχος ενδομητρίου <4 mm καθώς επίσης και σε γυναίκες με λεπτό και ομαλό ενδομήτριο (Dreisler, Poulsen et al. 2013). Αιμορραγία και σταγονοειδής αιμόρροια μπορεί να συμβούν φυσιολογικά σε γυναίκες υπό ορμονική θεραπεία μέσα στους πρώτους μήνες της θεραπείας. Συνεπώς, αυτές οι γυναίκες θα πρέπει να ελεγχθούν με διακολπικό υπερηχογράφημα αν τα συμπτώματα επιμένουν μετά από 6-12 μήνες. (Hickey, Ameratunga et al. 2011).

5.2 Αξιολογηση του οστεοπορωτικού καταγματικού κινδύνου

Η οστεοπόρωση είναι ένα σοβαρό πρόβλημα υγείας στη σύγχρονη κοινωνία, οριζόμενη ως μία συστηματική σκελετική νόσος η οποία χαρακτηρίζεται από μειωμένη οστική πυκνότητα (BMD) και διαταραγμένη μικροαρχιτεκτονική του οστικού ιστού, οδηγώντας σε αυξημένη ευθραυστότητα και υψηλό κίνδυνο κατάγματος (Genazzani, Gambacciani et al. 2007, Kanis, McCloskey et al. 2013, Black and Rosen 2016). Οι συνθεστέρες σκελετικές περιοχές για την εμφάνιση καταγμάτων είναι οι σπόνδυλοι,

ο αυχένος του μπριαίου οστού, το άνω αντιβράχιο και ο το εγγύς βραχιόνιο οστού (Kanis, McCloskey et al. 2013).

Η μετεμμηνοπαυσιακή πιθανότητα εμφάνισης οστεοπορωτικού κατάγματος εκτιμάται ως μεγαλύτερη από 40% στις χώρες της Δυτικής Ευρώπης και υψηλότερη από 20% στις αναπτυσσόμενες χώρες, ενώ η πιθανότητα αυτή είναι υψηλότερη από τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού ($\approx 12\%$) (Genazzani, Gambacciani et al. 2007, Brincaat, Calleja-Agius et al. 2011, Kanis, McCloskey et al. 2013). Τα οστεοπορωτικά κατάγματα αντιπροσωπεύουν μία μείζονα οικονομική επιβάρυνση για τα συστήματα υγείας παγκοσμίως, με το μέσο κόστος να αναμένεται να αυξηθεί έως και 20% μέσα στα επόμενα 15 χρόνια, φτάνοντας το ποσό των €38.5 δις στο 2025, σύμφωνα με εκτιμήσεις από 5 Ευρωπαϊκές χώρες (Γαλλία, Γερμανία, Ισπανία, Ιταλία και το Ηνωμένο Βασίλειο) καθώς και τη Σουηδία (Strom, Borgstrom et al. 2011). Ανάλογα δεδομένα των Η.Π.Α. εκτιμούν ότι το κόστος διαχείρισης της οστεοπόρωσης και των επακόλουθων καταγμάτων θα φτάσει τα \$50 δισεκατομμύρια στο 2050 (Pisani, Renna et al. 2016).

Οστική πυκνομετρία

Η μέτρηση της Οστικής πυκνότητας με Απορροφησιμετρία ακτίνων Χ διπλής ενεργείας είναι ένα απαραίτητο εργαλείο για να αξιολογήσουμε τον καταγματικό κίνδυνο (Brincaat, Calleja-Agius et al. 2011, Kanis, Oden et al. 2012, Makras, Vaiopoulos et al. 2012, Compston, Bowring et al. 2013). Τα μέρη του σκελετού που ενδείκνυται για τη μέτρηση της Οστικής πυκνότητας είναι η σπονδυλική στήλη και ο αυχένος του μπριαίου οστού (Kanis, McCloskey et al. 2013, Pisani, Renna et al. 2016).

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, η ταξινόμηση της οστεοπόρωσης σύμφωνα με τις μετρήσεις της Οστικής πυκνότητας βασίζεται στα ακόλουθα κριτήρια (Brincaat, Calleja-Agius et al. 2011, Compston, Bowring et al. 2013):

- ⦿ Φυσιολογικό οστού, T-score > -1
- ⦿ Οστεοπενία, T-score μεταξύ -1 και -2.5
- ⦿ Οστεοπόρωση, T-score κάτω από -2.5
- ⦿ Σοβαρή (εγκατεστημένη) οστεοπόρωση, T-score κάτω από -2.5 και αναγνώριση τουλάχιστον ενός κατάγματος ευθραυστότητας.

Εντούτοις, η εφαρμογή της Μέτρησης Οστικής πυκνότητας με τη χρήση DXA υλοποιείται με ανάλυση του οστού σε δύο διαστάσεις οπότε δεν επιτρέπει τη διάκριση ανάμεσα σε συμπαγές και σπογγώδες οστού, και κατά συνέπεια σχετίζεται με μερικούς τεχνικούς περιορισμούς (Kanis, McCloskey et al. 2013, Pisani, Renna et al. 2016). Η οστεομαλακία, η οποία συναντάται συχνά σε ηλικιωμένους ασθενείς με πτωχή σίτιση, συσχετίζεται με μειωμένη επιμετάλλωση του οστού οδηγώντας σε υποεκτίμηση της ολικής οστικής θεμέλιας ουσίας σε μετρήσεις με DXA (Kanis, McCloskey et al. 2013). Η οστεοαρθρίτιδα μπορεί να οδηγήσει σε εσφαλμένο αποτέλεσμα στις μετρήσεις Οστικής πυκνότητας (Kanis, McCloskey et al. 2013). Το ιστορικό προηγούμενου κατάγματος, η παρουσία οστεοαρθρίτιδας και η σκολίωση οδηγούν σε τερογένεια στις μετρήσεις της Οστικής πυκνότητας (Kanis, McCloskey et al. 2013).

Για γυναίκες ηλικίας 65 ετών και άνω συστήνεται γενικός έλεγχος, αν και η πρακτική αυτή δεν υιοθετείται σε όλες τις χώρες. Ο έλεγχος σε μικρότερη ηλικία θα πρέπει να εξετάζεται με την παρουσία παραγόντων κινδύνου για οστεοπόρωση (Brincat, Calleja-Agius et al. 2011, Armeni, Lambrinouadaki et al. 2016).

Αλγόριθμοι υπολογισμού καταγματικού κινδύνου

Μόνο ο έλεγχος με BMD προλαμβάνει μόλις το 8% των καταγμάτων στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (Brincat, Calleja-Agius et al. 2011). Κατάγματα ευθραυστότητας συμβαίνουν μέχρι και στο 50% των γυναικών με οστεοπενία, οι οποίες αποτελούν ένα πολύ μεγαλύτερο πληθυσμό συγκρινόμενες με τις γυναίκες που πάσχουν από οστεοπόρωση, σύμφωνα με τα αποτελέσματα μετρήσεων οστικής πυκνότητας (Siris, Baim et al. 2010). Λαμβάνοντας υπόψη τις διακυμάνσεις στον καταγματικό κίνδυνο ανάλογα με την εθνικότητα, όπως επίσης και τη δύσκολη κλινική ερμηνεία στις τιμές του T-score, ανεξάρτητα από την ηλικία και την παρουσία παραγόντων κινδύνου, γίνεται προφανές ότι η χρήση μόνο των μετρήσεων της Οστικής πυκνότητας δεν είναι αρκετή για να καθορίσουμε κατάλληλες στρατηγικές αντιμετώπισης (Compston 2015, Pisani, Renna et al. 2016). Τα γεγονότα αυτά συνετέλεσαν στην ανάπτυξη αλγορίθμων για τον υπολογισμό του κινδύνου κατάγματος, οι οποίοι ενσωματώνουν πολλούς παράγοντες κινδύνου για κάταγμα, όπως π.χ. ο υπολογιστής καταγματικού κινδύνου Garvan (Nguyen, Frost et al. 2008), το FRAX (Kanis, Johnell et al. 2008, Siris, Baim et al. 2010), και το QFRacture (Hippisley-Cox and Coupland 2009).

Ο αλγόριθμος FRAX είναι ο πιο ευρέως χρησιμοποιούμενος στην κλινική πράξη (Brincat, Calleja-Agius et al. 2011, McCloskey, Harvey et al. 2016). Αναπτύχθηκε το 2008 στο Πανεπιστήμιο του Sheffield, με τη συνεργασία του Παγκοσμίου Οργανισμού Υγείας, της Διεθνούς Ένωσης Κλινικής Πυκνομετρίας, και του Εθνικού Ιδρύματος Οστεοπόρωσης και αντιπροσωπεύει ένα έγκυρο μοντέλο πρόβλεψης, το οποίο μπορεί να εκτιμήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης οστεοπορωτικού κατάγματος, ενδεδειγμένο για χρήση στην πρωτοβάθμια περίθαλψη (van den Bergh, van Geel et al. 2010, Kanis, Hans et al. 2011, Watts 2011, McCloskey, Johansson et al. 2012, Compston, Bowring et al. 2013, McCloskey, Harvey et al. 2016). Αυτός ο ηλεκτρονικός αλγόριθμος μπορεί να εκτιμήσει την 10ετή πιθανότητα ενός μείζονος κατάγματος (κλινική ένδειξη κατάγματος στον αυχένα του μπριαίου, τη σπονδυλική στήλη, ή τον καρπό) όπως επίσης και την 10ετή πιθανότητα κατάγματος ισχίου σε άνδρες και γυναίκες ενσωματώνοντας παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου όπως η ηλικία, το φύλο, το BMI, η υπερβολική κατανάλωση οινοπνεύματος, το κάπνισμα, το ατομικό ιστορικό κατάγματος ευθραυστότητας, οικογενειακό ιστορικό κατάγματος ισχίου, μακροχρόνια χρήση γλυκοκορτικοειδών σε οποιοδήποτε χρόνο στο παρελθόν, ρευματοειδή αρθρίτιδα, όπως επίσης και οποιαδήποτε άλλη αιτία δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης.

(Kanis, Hans et al. 2011, Watts 2011, McCloskey and Kanis 2012, Kanis, Harvey et al. 2016). Αν είναι διαθέσιμες, οι μετρήσεις οστικής πυκνότητας του ισχίου μπορούν να ενσωματωθούν για να αυξήσουν την ακρίβεια στην εκτίμηση του καταγματικού κινδύνου (Kanis, Hans et al. 2011, Watts 2011, McCloskey, Harvey et al. 2016). Ο αλγόριθμος FRAX είναι διαθέσιμος στην ακόλουθη ιστοσελίδα, <http://www.shef.ac.uk/FRAX> (van den Bergh, van Geel et al. 2010, Kanis, Hans et al. 2011).

Σε μια προσπάθεια βελτίωσης της πρόληψης ενός ενδεχόμενου κατάγματος αναπτύχθηκε πρόσφατα μια νέα τεχνική, το Trabecular bone score (TBS) ή σκορ σπογγώδους οστού, επικυρωμένη από τον οργανισμό FDA (Food and Drug Administration) της Αμερικής. Η τεχνική αυτή είναι διαθέσιμη σε μερικά από τα μηχανήματα μέτρησης οστικής πυκνότητας και παρέχει ένα δείκτη της μικροαρχιτεκτονικής του υπό εξέταση οστικού τμήματος (NOF 2014). Ο TBS εκτιμάται ύστερα από την επεξεργασία των εικόνων οστικής πυκνότητας της σπονδυλικής στήλης, σύμφωνα με τη μεθοδολογία DXA (Harvey, Gluer et al. 2015). Ο TBS είναι ένας ξεχωριστός παράγοντας καταγματικού κινδύνου, ανεξάρτητος από τις τιμές της οστικής πυκνότητας και τις τιμές του FRAX (McCloskey, Oden et al. 2016). Είναι ιδιαίτερα σημαντικός στην ταξινόμηση κινδύνου ατόμων με διαταραχές του μεταβολισμού των οστών, όταν συσχετίζεται με τιμές οστικής πυκνότητας και κλινικούς παράγοντες κινδύνου για κάταγμα (Harvey, Gluer et al. 2015, McCloskey, Oden et al. 2016). Η πρόσφατη βιβλιογραφία υποστηρίζει τη χρήση για την εκτίμηση της πιθανότητας μείζονος κατάγματος, όπως αυτή παρέχεται από τον αλγόριθμο FRAX, σύμφωνα με την τιμή του δείκτη TBS (McCloskey, Oden et al. 2016).

Πίνακας 1. Ταξινόμηση κινδύνου για την αντιμετώπιση της οστικής νόσου.

Κατηγορία χαμηλού κινδύνου, στην οποία η επαναξιολόγηση πρέπει να σχεδιάζεται μετά τα 5 χρόνια ή νωρίτερα, σύμφωνα με την παρουσία κλινικών κριτηρίων. Οι γυναίκες στην κατηγορία χαμηλού κινδύνου απαιτούν συμβουλές για τον πιο κατάλληλο τρόπο ζωής.

Κατηγορία ενδιάμεσου κινδύνου, στην οποία ο κίνδυνος κατάγματος θα πρέπει να εκτιμάται με περισσότερη ακρίβεια, εφαρμόζοντας μετρήσεις Οστικής Πυκνότητας, για να καθορίσουμε την αναγκαιότητα θεραπευτικής παρέμβασης

Κατηγορία υψηλού κινδύνου, στην οποία η γυναίκα θα πρέπει να θεωρείται υποψήφια για θεραπεία, ακόμη και χωρίς μετρήσεις Οστικής Πυκνότητας. Μέτρηση της Οστικής Πυκνότητας συνίσταται ωστόσο να πραγματοποιείται σε περιπτώσεις νεότερων γυναικών.

Η σημασία του διαγνωστικού ελέγχου για την πρόληψη της οστεοπόρωσης στην εμμηνόπαυση παραμένει συζητήσιμη (Brinca, Calleja-Agius et al. 2011, Kanis,

Harvey et al. 2016). Οι κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες της National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) συστήνουν την κατηγοριοποίηση των γυναικών βάσει κλινικών παραγόντων κινδύνου με τη βοήθεια ενδεχομένως αλγορίθμων όπως του FRAX και την μέτρηση οστικής πυκνότητας ως βοηθητικό στοιχείο για να ληφθούν αποφάσεις θεραπείας όπως φαίνεται στον Πίνακα 1 (Compston, Cooper et al. 2009, Brincaat, Calleja-Agius et al. 2011, Compston, Bowring et al. 2013).

5.3 Έλεγχος για καρκίνο μαστού

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

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

5.4 Εκτίμηση καρδιομεταβολικού κινδύνου

Η καρδιαγγειακή νόσος παρουσιάζει σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο φύλων, με τις γυναίκες να εμφανίζουν καρδιαγγειακή νόσο (CVD) περίπου 10 έτη αργότερα από τους άντρες (Schenck-Gustafsson and Rees 2013, Collins, Webb et al. 2016). Οι γυναίκες εκδηλώνουν συχνότερα άτυπα συμπτώματα όπως δύσπνοια, κόπωση ή αδυναμία, δυσφορία, έλλειψη όρεξης, άγχος. Είναι πιο πιθανό να εμφανίσουν σταθερή σπληθάγχη και μη αποφρακτική στεφανιαία νόσο, χαρακτηριζόμενες από μόνιμο σπασμό των στεφανιαίων αγγείων και/ή μικροαγγειακή νόσο (Schenck-Gustafsson and Rees 2013, Collins, Webb et al. 2016). Η αθηρωματική καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί μια συνεχή διαδικασία που εξελίσσεται αργά σε όλη τη διάρκεια της ζωής της γυναίκας (Barrett-Connor 2013). Οι γυναίκες τείνουν να εμφανίζουν ένα λιγότερο αποφρακτικό μοντέλο στεφανιαίας αθηροσκλήρυνσης, με λιγότερες

αθηροσκληρυντικές πλάκες σε οποιαδήποτε ηλικία, ενώ τα σημάδια της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας επισυμβαίνουν νωρίς και γίνεται εμφανής η λειτουργική στεφανιαία νόσος (Elias-Smale, Gunal et al. 2015). Επιπρόσθετα, αυξημένη αρτηριακή πίεση και υπέρταση εμφανίζονται σε μεγάλη μερίδα των γυναικών, εκτιμώμενη περίπου ως το 30-50% του συνολικού γυναικείου πληθυσμού, ακόμη και πριν την ηλικία των 60 ετών (Elias-Smale, Gunal et al. 2015, Collins, Webb et al. 2016). Ένα σημαντικό ποσοστό των συμπτωμάτων που βιώνουν οι γυναίκες στη μέση ηλικία, όπως οι κεφαλαλγίες, διαταραχές του ύπνου, άγχος, εφιδρώσεις, αίσθημα παλμών και εξάψεις σχετίζονται με αυξημένη αρτηριακή πίεση (Elias-Smale, Gunal et al. 2015).

Οι παραδοσιακοί αλγόριθμοι όπως ο SCORE στην Ευρώπη (Systemic Coronary Risk Evaluation risk charts (Graham, Atar et al. 2007, Perk, De Backer et al. 2012) (<http://www.heartscore.org>) και ο Framingham στις ΗΠΑ (<http://cvdrisk.nhlbi.nih.gov/>) υπολογίζουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου ανάλογα με την παρουσία παραγόντων κινδύνου. Δυστυχώς όμως τα μοντέλα αυτά αποδίδουν καλύτερα στον ανδρικό πληθυσμό, δεδομένου ότι βασίστηκαν κυρίως σε μελέτες σε άνδρες (Perk, De Backer et al. 2012, Peters, den Ruijter et al. 2012, Lambrinouadaki, Armeni et al. 2013, Maturana, Franz et al. 2015).

Μία οικονομική και αποτελεσματική προσέγγιση για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου συνιστάται στην **ταυτοποίηση των γυναικών υψηλού κινδύνου** (Armeni, Lambrinouadaki et al. 2016). Το πρώτο βήμα είναι ένα προσεκτικό και λεπτομερές κλινικό ιστορικό λαμβάνοντας υπόψη γενικούς και ειδικά γυναικείους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. **Γενικοί παράγοντες κινδύνου για την καρδιαγγειακή νόσο αποτελούν η παχυσαρκία, ιδιαίτερα η κεντρική παχυσαρκία, το κάπνισμα, ο διαβήτης, η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία και οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου** (στις γυναίκες πριν τα 65 και στους άνδρες πριν τα 55 έτη) (Appelman, van Rijn et al. 2015). **Ειδικό- γυναικείοι παράγοντες για καρδιαγγειακή νόσο αποτελούν το ιστορικό ημικρανιών, το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, η προεκλαμψία, ο σακχαρώδης διαβήτης κύησης, η πρόωμη ωοθηκική ανεπάρκεια και η πρόωρη εμμηνόπαυση, καθώς επίσης και η παρουσία αγγειοκινητικών συμπτωμάτων στην όψιμη εμμηνόπαυση** (Maas 2015). Τέλος, η παρουσία αυτοάνοσων νοσημάτων με υποκείμενη χρόνια φλεγμονή μπορεί επίσης να αυξήσει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου (Mason and Libby 2015).

Αναφορικά με τις **εργαστηριακές εξετάσεις**, απαραίτητο είναι το **λιπιδαιμικό προφίλ** καθώς τόσο οι ευρωπαϊκές όσο και οι αμερικάνικες αρχές κατηγοριοποιούν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και την αναγκαιότητα παρέμβασης ανάλογα με τα επίπεδα χοληστερόλης ορού (Gulati and Merz 2015). Επιπλέον, καθώς η επίπτωση του διαβήτη αυξάνεται μετά την εμμηνόπαυση και ο σακχαρώδης διαβήτης συνοδεύεται με υψηλή θνητότητα και θνησιμότητα στις γυναίκες (IDF 2013), θα πρέπει να αξιολογείται η **γλυκόζη ορού**. Τέλος, η μέτρηση της C- αντιδρώσας πρωτεΐνης (**CRP**) ορού, όντας μία φτηνή και ευρέως διαθέσιμη δοκιμασία, μπορεί επίσης να βοηθήσει στην ταξινόμηση του κινδύνου των μετεμμηνόπαυσιακών γυναικών (Krintus, Kozinski et al. 2014).

Ο **Πίνακας 2** παρουσιάζει τις στρατηγικές πρόληψης της καρδιαγγειακής νόσου ανάλογα με την ταξινόμηση του κινδύνου. Ο **Πίνακας 3** παρουσιάζει τις κύριες ενδείξεις

για τη χορήγηση στατινών, βασιζόμενες στις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιολογίας (ESC) και της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Αθηροσκληρώσεως (EAS) (Galema-Boers and van Lennep). Τέλος στον **Πίνακα 4** παρουσιάζονται οι ενδείξεις για παραπομπή σε καρδιολόγο.

Πίνακας 2. Στρατηγικές πρόληψης καρδιαγγειακής νόσου (ΚΑΝ) σύμφωνα με την ταξινόμηση κινδύνου (<http://www.heartscore.org/> / Προσαρμοσμένο από (Perk, De Backer et al. 2012)

Κατηγορίες	Ορισμός	Αντιμετώπιση
Πολύ υψηλός κίνδυνος	Άτομα με ένα από τα παρακάτω: <ul style="list-style-type: none"> Υπολογιζόμενο SCORE κινδύνου $\geq 10\%$. ΚΑΝ στοιχειοθετημένη από επεμβατικές ή μη επεμβατικές δοκιμασίες, οξύ ή προηγηθέν στεφανιαίο επεισόδιο, οποιαδήποτε διαδικασία αρτηριακής επαναγγείωσης, περιφερική αρτηριακή νόσος, ισχαιμικό ΑΕΕ ΣΔ τύπου 1 ή 2 \pm καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου και/ή βλάβη σε όργανα στόχους Σοβαρή ΧΝΑ (GFR$<30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$). 	Όλες οι γυναίκες θα πρέπει να λάβουν τις ακόλουθες γενικές οδηγίες: <ul style="list-style-type: none"> Μετρίως απαιτητική σωματική δραστηριότητα 2.5-5 ωρών την εβδομάδα είναι ιδανική σε όλες τις περιπτώσεις Διακοπή καπνίσματος Δίαιτα με μικρή αναλογία κεκορεσμένου λίπους και μεγάλες ποσότητες λαχανικών, φρούτων, προϊόντων ολικής αλέσεως και ψάρια Το σωματικό βάρος θα πρέπει να ρυθμίζεται στοχεύοντας τα βέλτιστα επίπεδα BMI και περιμέτρου μέσης. <u>Μέσου κινδύνου γυναίκες:</u> παραπομπή σε καρδιολόγο ανάλογα με τον παράγοντα κινδύνου (π.χ. σοβαρή μη ρυθμιζόμενη υπέρταση) <u>Υψηλού και πολύ υψηλού κινδύνου γυναίκες:</u> παραπομπή σε καρδιολόγο
Υψηλός κίνδυνος	Άτομα με ένα από τα παρακάτω: <ul style="list-style-type: none"> Υπολογιζόμενο SCORE κινδύνου $\geq 5\%$ και $<10\%$. ΣΔ τύπου 1 ή 2, χωρίς βλάβη στα όργανα στόχους ή καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου Μέτρια ΧΝΑ (GFR 30-59mL/min/1.73m²) Σταθερά αυξημένα επίπεδα μονήρων παραγόντων κινδύνου όπως η σοβαρή υπέρταση ή η οικογενής δυσλιπιδαιμία 	
Μέσος κίνδυνος	Υπολογιζόμενο SCORE κινδύνου ≥ 1 και $<5\%$	
Χαμηλός κίνδυνος	Υπολογιζόμενο SCORE κινδύνου $<1\%$, χωρίς παράγοντες κινδύνου που θα έβαζαν τα άτομα αυτά σε μέσο κίνδυνο.	

ΣΔ=σακχαρώδης διαβήτης; ΧΝΑ= χρόνια νεφρική ανεπάρκεια; GFR=glomerular filtration rate

Πίνακας 3. Ενδείξεις για χορήγηση στατινών (Προσαρμοσμένο από Perk, De Backer et al. 2012, Galema-Boers and van Lennep).

SCORE	
Πολύ υψηλός κίνδυνος	<ul style="list-style-type: none"> • Παρέμβαση στον τρόπο ζωής ± στατίνη για επίπεδα LDL-χοληστερόλης <70 mg/dL. • Παρέμβαση στον τρόπο ζωής και στατίνη για επίπεδα LDL-χοληστερόλης ≥70 mg/dL. • ΣΤΟΧΟΣ: LDL-χοληστερόλη <70 mg/dL ή μείωση των επιπέδων LDL-χοληστερόλης κατά 50%
Υψηλός κίνδυνος	<ul style="list-style-type: none"> • Παρέμβαση στον τρόπο ζωής ± στατίνη για επίπεδα LDL-χοληστερόλης <100 mg/dL. • Παρέμβαση στον τρόπο ζωής και στατίνη για επίπεδα LDL-χοληστερόλης ≥100 mg/dL. • ΣΤΟΧΟΣ: LDL-χοληστερόλη <100 mg/dL
Χαμηλός - Μέτριος κίνδυνος	<ul style="list-style-type: none"> • Παρέμβαση στον τρόπο ζωής για επίπεδα LDL-χοληστερόλης >115 mg/dL. • Εξέτασε τη χορήγηση στατινών αν τα επίπεδα LDL-χοληστερόλης ≥115 mg/dL και δεν βελτιώνονται με την παρέμβαση στον τρόπο ζωής. • ΣΤΟΧΟΣ: LDL-χοληστερόλη <115 mg/dL

*Σημείωση: Η οικογενής υπερχοληστερολαμία θα πρέπει να εκλαμβάνεται ως μια οντότητα υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου
LDL-χοληστερόλη =low density lipoprotein χοληστερόλη*

Πίνακας 4. Ενδείξεις για παραπομπή σε καρδιολόγο (Schenck-Gustafsson and Rees 2013).

1. Ασθενείς με τουλάχιστον μέτριο κίνδυνο καρδιαγγειακής θνητότητας σε 10 έτη
2. Προβληματική ρύθμιση της υπέρτασης
3. Εμφάνιση άτυπων συμπτωμάτων ενός πιθανού μυοκαρδιακού ισχαιμικού συμβάματος, όπως δύσπνοια, άλγος στο άνω μέρος της πλάτης, στο λαιμό ή τη γνάθο, αδυναμία ή καταβολή, απουσία όρεξης
4. Κλινική διάγνωση αρρυθμίας που παραμένει για σημαντικό χρονικό διάστημα

Αντιμετώπιση

6

6.1 Αλλαγές στον τρόπο ζωής

Τα χρόνια νοσήματα που επηρεάζουν τη γυναίκα στην εμμηνόπαυση μπορούν να τροποποιηθούν σε σημαντικό βαθμό από έναν αριθμό παραγόντων τρόπου ζωής, όπως η διατροφή, η φυσική δραστηριότητα, το κάπνισμα και η κατανάλωση οινοπνεύματος. Οι συμβουλές για την απώλεια βάρους πρέπει να περιλαμβάνουν διαιτητικά πλάνα, σύμφωνα με τα οποία συνιστάται η πρόσληψη των παρακάτω: 1) λίπος σε μονο- και πολυακόρεστες παρά σε κεκορεσμένες μορφές, 2) υδατάνθρακες με τη μορφή φρούτων, οσπρίων, ζυμαρικών και ολικής αλέσεως δημητριακών και 3) πρωτεΐνες με τη μορφή ψαριών, πουλερικών ή αποβουτυρωμένων γαλακτοκομικών προϊόντων. Περιορίζοντας την ποσότητα των υδατανθράκων που εμπεριέχεται στα καθημερινά γεύματα και παίρνοντας την αντίστοιχη ενέργεια από φρούτα, λαχανικά και δημητριακά ολικής αλέσεως, βοηθάμε στην πρόληψη του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (Lambrinouadaki, Ceasu et al. 2012, Hernandez-Angeles and Castelo-Branco 2016). Το κάπνισμα είναι παράγοντας κινδύνου πολλών νοσημάτων όπως ο καρκίνος των πνευμόνων, καρδιαγγειακής νόσου και οστεοπόρωσης, και μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την αποτελεσματικότητα της θεραπείας οστεοπόρωσης (Ruan and Mueck 2015).

Η άσκηση μπορεί συχνά να βελτιώσει ή να προλάβει την εμφάνιση πολλών προβλημάτων που επηρεάζουν την περι και μετεμμηνόπαυσιακή γυναίκα, όπως είναι η ανεπιθύμητη πρόσληψη βάρους, η ελάττωση της μυϊκής μάζας και της οστικής αντοχής, η καρδιαγγειακή νόσος και ο σακχαρώδης διαβήτης. Οι μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες θα πρέπει να ενθαρρύνονται ως προς την αερόβια σωματική δραστηριότητα, ασκούμενες την εβδομάδα ≥ 150 λεπτά σε περιπτώσεις μέσης έντασης ασκήσεων και ≥ 75 λεπτά/εβδομάδα σε περιπτώσεις μεγάλης έντασης ασκήσεων. Δραστηριότητες ενδυνάμωσης των μυών θα πρέπει να εκτελούνται τουλάχιστον 2 μέρες την εβδομάδα, στοχεύοντας σε μείζονες ομάδες μυών. Τέλος, οι ενήλικες που δεν μπορούν να πετύχουν τις παραπάνω συστάσεις για άσκηση, θα πρέπει να είναι όσο πιο δραστήριοι μπορούν, σύμφωνα πάντα και με τις ατομικές συνθήκες και ικανότητές τους (Woodward, Lu et al. 2015, Armeni, Lambrinouadaki et al. 2016).

6.2 Παρεμβάσεις

Αντισύλληψη στην περιεμμηνόπαυση

Οι γυναίκες που βιώνουν περιεμμηνόπαυσιακές διαταραχές του κύκλου τείνουν να πιστεύουν ότι δεν είναι πλέον γόνιμες και απέχουν από τη χρήση αντισύλληψης. (Ruan and Mueck 2015). Ωστόσο, η ετήσια πιθανότητα κύησης για γυναίκες ηλικίας 40-44 ετών υπολογίζεται περίπου στο 30% και περίπου 10% για γυναίκες ηλικίας

45-49 ετών (Baldwin and Jensen 2013). Σποραδική ωορρηξία μπορεί να συμβεί ακόμη και σε γυναίκες με μη τακτική κολπική αιμόρροια (Ruan and Mueck 2015). Σε γυναίκες που είναι σε κίνδυνο για μια ανεπιθύμητη εγκυμοσύνη, η αντισύλληψη θα πρέπει να σταματάει δύο χρόνια μετά την τελευταία περίοδο αν είναι μικρότερες από 50 ετών και ένα χρόνο μετά την τελευταία περίοδο αν είναι μεγαλύτερες από 50 ετών (Neves, Birkhauser et al. 2015).

Τα κριτήρια για τη χρήση αντισυλληπτικών σε γυναίκες μεγαλύτερες από 40 ετών συνδέονται με την υποκείμενη κατάσταση της υγείας τους (Ruan and Mueck 2015). Όλες οι διαθέσιμες αντισυλληπτικές μέθοδοι μπορούν να χορηγηθούν σε γυναίκες ηλικίας άνω των 45 ετών, όμως, θα πρέπει να ζυγίζουμε την απόφαση για χορήγηση αντισυλληπτικών ανάλογα με τον σχετικό με την ηλικία κίνδυνο για εκδήλωση άλλων επιπλοκών (Baldwin and Jensen 2013, Ruan and Mueck 2015). Γυναίκες μεγαλύτερες από 40 ετών χωρίς ιδιαίτερους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου μπορούν να λάβουν με ασφάλεια ορμονική αντισύλληψη (Ruan and Mueck 2015). Όσον αφορά τα από του στόματος αντισυλληπτικά, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σκευάσματα με προγεσταγόνα δεύτερης γενιάς, καθώς αυτά έχουν καλύτερο προφίλ ασφαλείας σε ό,τι αφορά τα φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια (Neves, Birkhauser et al. 2015, Ruan and Mueck 2015).

Ειδικά στον περιεμμηνοπαυσιακό πληθυσμό, η χορήγηση από του στόματος αντισυλληπτικών σχετίζεται με μερικά μη ειδικά οφέλη όπως είναι η αποκατάσταση του έμμηνου κύκλου και η θεραπεία περιεμμηνοπαυσιακών αιμορραγικών προβλημάτων και εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων, μειωμένο κίνδυνο καρκίνου ωοθηκών κι ενδομητρίου και πρόληψη οστικής απώλειας (Shifren and Gass 2014, Ruan and Mueck 2015). Σε γυναίκες με καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου όπως η παχυσαρκία, η δυσλιπιδαιμία, το κάπνισμα, η υπέρταση ή ο σακχαρώδης διαβήτης, η χρήση των αντισυλληπτικών θα πρέπει να ζυγίζεται έναντι δυνητικού καρδιαγγειακού κινδύνου.

Ορμονική Θεραπεία (ΟΘ)

Η ΟΘ είναι η θεραπεία εκλογής για την αντιμετώπιση των εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων και της ουρογεννητικής ατροφίας. Επιπρόσθετα, η ΟΘ ενδείκνυται για την πρόληψη κατάγματος σε γυναίκες με εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα. Τα οφέλη της ΟΘ υπερέχουν των κινδύνων ιδιαίτερα σε γυναίκες μικρότερες των 60 ετών ή με ηλικία εμμηνοπαύσεως έως 10 ετών (Neves, Birkhauser et al. 2015, Armeni, Lambrinouadaki et al. 2016, de Villiers, Hall et al. 2016). Τα κύρια οφέλη της ΟΘ περιγράφονται ως ακολούθως:

- Η ΟΘ είναι η πιο αποτελεσματική θεραπεία για τα εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα. Πολλά από τα συστηματικώς χορηγούμενα σκευάσματα της ΟΘ και όλα τα τοπικώς εφαρμοζόμενα προϊόντα οιστρογόνων είναι αποτελεσματικά για την αντιμετώπιση συμπτωμάτων ατροφίας αιδείου και κόλπου, όπως η ξηρότητα του κόλπου, ο καύσος, η δυσπαρεύνια, ο κνησμός και οι υποτροπιάζουσες κολπικές λοιμώξεις.
- Η ΟΘ μπορεί να βοηθήσει στη διαχείριση διαταραχών διάθεσης, διαταραχών ύπνου, μυοσκελετικών ανωμαλιών, προστατεύοντας έναντι και δυνητικά αναστρέφοντας την απώλεια συνδετικού ιστού.

- Η ΟΘ έχει ευεργετική δράση στον οστικό μεταβολισμό. Σκευάσματα τυποποιημένης δοσολογίας μειώνουν την επίπτωση καταγμάτων ευθραυστότητας, ενώ σκευάσματα ΟΘ χαμηλής ή πολύ χαμηλής δόσης βελτιώνουν την οστική πυκνότητα και τους δείκτες οστικής εναλλαγής.
- Η ΟΘ σχετίζεται με βελτίωση των καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου. Σε γυναίκες μικρότερες των 60 ετών ή με εμμηνοπαυσιακή ηλικία έως 10 ετών μετά την τελευταία έμμηνο ρύση, η ΟΘ μπορεί να προστατέψει έναντι της καρδιαγγειακής νόσου.
- Η χρήση ΟΘ είτε ως μεμονωμένη χορήγηση οιστρογόνων είτε ως συνδυασμένη θεραπεία σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου (κατά 23% και 12%, για γυναίκες υπό συνεχιζόμενη χορήγηση οιστρογόνων ή συνδυασμένη ορμονική θεραπεία, αντίστοιχα) καθώς και με χαμηλότερο κίνδυνο πρωκτικού καρκίνου (17% και 11%, για γυναίκες υπό συνεχιζόμενη χορήγηση οιστρογόνων ή συνδυασμένη ορμονική θεραπεία, αντίστοιχα) σε σύγκριση με γυναίκες που δεν έλαβαν ποτέ ΟΘ. (Morch, Lidegaard et al. 2016).

Πίνακας 5. Οιστρογονικά σκευάσματα στην ΟΘ και τρόπος χορήγησης

Από του στόματος φάρμακα → μία φορά ημερησίως

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • 17-β οιστραδιόλη • Εστεροποιημένα οιστρογόνα • Τιβολόνη | <ul style="list-style-type: none"> • Συνεξευγμένα οιστρογόνα • Συνδυασμοί οιστρογόνου - προγεσταγόνου • Συνεξευγμένα οιστρογόνα/ μπαδεζοξιφένη |
|---|---|

Δερματικά έμπλαστρα → δύο φορές την εβδομάδα

- Έμπλαστρα 17- βήτα οιστραδιόλης
- Έμπλαστρα 17- βήτα οιστραδιόλης/ νορεθιστερόνης

Γέλη → Μία φορά ημερησίως

- 17- βήτα οιστραδιόλη

Κολπικά οιστρογόνα

Δισκία ή κρέμες → καθημερινά για 15-20 μέρες, έπειτα 1-2 εβδομαδιαίως

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • 17- βήτα οιστραδιόλη | <ul style="list-style-type: none"> • οιστριόλη |
|--|---|

Σκευάσματα ΟΘ

Οι υστερεκτομηθείσες γυναίκες θα πρέπει να λαμβάνουν σκευάσματα μόνο με οιστρογόνα, ενώ οι γυναίκες με ανέπαφη μήτρα χρειάζονται προσθήκη ενός προγεσταγόνου για να εξουδετερώσει την επιβλαβή δράση των οιστρογόνων στο ενδομήτριο. Πρόσφατα, εισήχθη προς χρήση στην Ευρώπη ένας συνδυασμός συνεξευγμένων οιστρογόνων και μπαδεζοξιφέννης (SERM) σε γυναίκες με ανέπαφη

μήτρα οι οποίες έχουν αντενδείξεις ή εμφανίζουν δυσανεξία στα προγεσταγόνα (Komm, Mirkin et al. 2014, Valera, Gourdy et al. 2015, de Villiers, Hall et al. 2016). Εναλλακτικά, η τιβολόνη είναι ένα συνθετικό στεροειδές με οιστρογονική, ανδρογονική και προγεσταγονική δραστηριότητα και μπορεί να χρησιμοποιηθεί τόσο σε υστερεκτομηθείσες όσο και σε μη υστερεκτομηθείσες γυναίκες (Biglia, Maffei et al. 2010, Lambrinouadaki 2014, de Villiers, Hall et al. 2016).

Στον Πίνακα 5 παρουσιάζονται οι διαθέσιμοι τύποι οιστρογονικών σκευασμάτων ανάλογα με την οδό και τον τρόπο χορήγησης.

Η δοσολογία εξατομικεύεται ανάλογα με τους θεραπευτικούς στόχους και την ηλικία της γυναίκας και τα έτη από την εμμηνόπαυση. Στον Πίνακα 6 παρουσιάζεται μία ταξινόμηση των οιστρογονικών σκευασμάτων ανάλογα με τη δόση των οιστρογόνων.

Πίνακας 6. Δόση οιστρογόνων σε ορμονική θεραπεία εμμηνόπαυσης.

Δόση οιστρογόνου	Ενδείξεις	Από του στόματος οιστρογόνα	Διαδερμική 17β οιστραδιόλη	Τιβολόνη
Κανονική δόση	• Πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια/ πρόωρη εμμηνόπαυση	17β-E2 2-4mg or CEE 0.625-1.25mg	50-100μg	—
	• Περιεμμηνόπαυση	17β-E2 2mg ή CEE 0.625mg	50μg	—
	• Εμμηνόπαυση: πτωχή ανταπόκριση σε χαμηλή δόση	17β-E2 2mg ή CEE 0.625mg	50μg	2.5mg
Χαμηλή δόση	• Περιεμμηνόπαυση	17β-E2 1mg ή CEE 0.300-0.450 mg	25-37μg	—
	• Εμμηνόπαυση	17β-E2 1mg ή CEE 0.300-0.450 mg	25-37μg	2.5mg
Πολύ χαμηλή δόση	• Εμμηνόπαυση: δόση έναρξης ή δόση συντήρησης μετά τον αρχικό έλεγχο των συμπτωμάτων με χαμηλή δόση	17β-E2 0.25-0.5mg	14μg	1.25mg

17β-E2= 17β οιστραδιόλη; CEE, conjugated equine estrogens = συζευγμένα οιστρογόνα.

Τα χρησιμοποιούμενα προγεσταγόνα στην ΟΘ διακρίνονται στη φυσική ανθρώπινη προγεστερόνη και στους συνθετικούς τύπους, τα προγεσταγόνα. Μεταξύ των πιο συχνά χρησιμοποιούμενων προγεσταγόνων στην ΟΘ είναι η μικροσωματική προγεστερόνη, η οξική νορενθινδρόνη (νορεθιστερόνη, NETA), η διυδρογεστερόνη, η δροσπιρενόνη, και η οξική μεδροξυπρογεστερόνη (NAMS 2008, Panay, Hamoda et al. 2013, Lambrinouadaki 2014, Armeni, Lambrinouadaki et al. 2016, Baber, Panay et al. 2016). Όσον αφορά τον τρόπο χορήγησης:

- Τα από του στόματος προγεσταγόνα χορηγούνται μία ή δύο φορές ημερησίως συνεχώς επιφέροντας αμηνόρροια ή κυκλικά 12-14 μέρες το μήνα, έχοντας ως αποτέλεσμα τακτική μηνιαία αιμορραγία.
- Τα διαδερμικά προγεσταγόνα (νορεθιστερόνη) χορηγούνται δύο φορές εβδομαδιαίως, με συνεχή τρόπο οδηγώντας σε αμηνόρροια, ή με κυκλικό τρόπο, δηλαδή για 14 μέρες το μήνα, οδηγώντας σε τακτική μηνιαία αιμορραγία.
- Η κολπική προγεστερόνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί μία φορά ημερησίως πριν την κατάκλιση, με συνεχή τρόπο οδηγώντας σε αμηνόρροια, ή με κυκλικό τρόπο, 12-14 μέρες το μήνα, οδηγώντας σε τακτική μηνιαία αιμορραγία.
- Η Ενδομητρική συσκευή απελευθέρωσης λεβονεργεστρέλης εισάγεται στη μήτρα από το γυναικολόγο. Η συσκευή είναι δραστική για 3-5 χρόνια. Παρέχει αντισύλληψη κατά την περιεμμηνόπαυση ενώ μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με οιστρογόνα ως ΟΘ.

Παρακολούθηση

Η αρχική παρακολούθηση των γυναικών που λαμβάνουν ΟΘ θα πρέπει να γίνεται 2-3 μήνες από την έναρξη της αγωγής, για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της θεραπείας και να συζητηθούν πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες. Παραμονή των εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων συνήθως απαιτεί αύξηση στη δόση του οιστρογόνου. Συχνά παράπονα αφορούν σε μη αναμενόμενη σταγονοειδή αιμόρροια ή αιμορραγία, τάση μαστών, μετεωρισμό, κατακράτηση υγρών, πονοκεφάλους και εναλλαγές διάθεσης. Τα συμπτώματα μπορεί να είναι πιο συχνά σε γυναίκες με μεγάλο χρόνο στην εμμηνόπαυση και τείνουν να υποχωρούν με την πάροδο του χρόνου. Η αντιμετώπιση περιλαμβάνει μείωση στη δόση του οιστρογόνου, αλλαγή του τύπου του προγεσταγόνου ή αλλαγή στην οδό χορήγησης. Από τη στιγμή που η γυναίκα είναι ικανοποιημένη από τη θεραπεία, η παρακολούθηση θα πρέπει να γίνεται σε ετήσια βάση, όπου θα αξιολογείται η σχέση κόστους – οφέλους και θα επαναπροσδιορίζεται η δόση του οιστρογόνου. Η διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται από τις προτιμήσεις της ασθενούς, την ανάλυση κόστους – οφέλους και τη δόση του οιστρογόνου (Manson 2014, Neves, Birkhauser et al. 2015, Baber, Panay et al. 2016).

ΟΘ και καρδιαγγειακός κίνδυνος

Η ΟΘ συσχετίζεται με ευνοϊκό καρδιομεταβολικό προφίλ, βελτιώνοντας τα λιπίδια ορού, τη σύσταση του σώματος, το μεταβολισμό της γλυκόζης και την ινσουλινική αντίσταση καθώς και την αγγειακή λειτουργία (Schenck-Gustafsson, Brincat et al.

2011, de Villiers, Hall et al. 2016). Αρχικές και δευτερογενείς αναλύσεις της μελέτης Women’s Health Initiative (WHI) κατέδειξαν ότι η επίδραση της ΟΘ στην ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ηλικία των γυναικών (Ghazal and Pal 2013). Νεότερες γυναίκες ηλικίας 50-59 ετών ή γυναίκες που βρίσκονται μέσα στα πρώτα 10 έτη από τη μετάβαση στην εμμηνόπαυση εκδηλώνουν μικρότερο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, ενώ έναρξη της ΟΘ σε μεγαλύτερη ηλικία (>60 έτη ή >10 έτη μετεμμνοπαυσιακά) αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο (Ghazal and Pal 2013). Επιπρόσθετα, τα ευρήματα από δύο επιπλέον μελέτες ορόσημο, συγκεκριμένα την Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) και την Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE) trial, υποστηρίζουν την υπόθεση του “παραθύρου της ευκαιρίας” καταδεικνύοντας μία καρδιοπροστατευτική δράση της ΟΘ όταν ξεκινάει κοντά στο χρόνο μετάβασης στην εμμηνόπαυση, οπότε και οι γυναίκες έχουν ακόμη υγιή αγγεία. (Manson, Sturdee, Pines et al. 2011, Hodis, Mack et al. 2014, Baber, Panay et al. 2016).

Ο καρδιαγγειακός έλεγχος μιας μετεμμνοπαυσιακής γυναίκας, σε ό,τι αφορά τη χορήγηση ΟΘ συνίσταται να περιλαμβάνει προσεκτική αξιολόγηση του ατομικού καρδιαγγειακού κινδύνου συμπεριλαμβανομένων παραγόντων κινδύνου όπως η ηλικία και ο χρόνος εμμηνόπαυσης, η παχυσαρκία, η δυσλιπιδαιμία, η υπέρταση, ο διαβήτης και το κάπνισμα (Perk, De Backer et al. 2012, Manson 2014, Baber, Panay et al. 2016). Ο μαζικός έλεγχος του καρδιαγγειακού κινδύνου σε περιπτώσεις των μετεμμνοπαυσιακών γυναικών θα ήταν ιδανικός, όμως, η προσέγγιση αυτή εξαρτάται από τις διαθέσιμες πηγές και δεν είναι πάντα πρακτική. Συνίσταται η ακόλουθη προσέγγιση, η οποία βασίζεται στην ταξινόμηση της εκάστοτε γυναίκας σε επίπεδο καρδιαγγειακού κινδύνου (Schenck-Gustafsson, Brincat et al. 2011, Manson 2014, Armeni, Lambrinouadaki et al. 2016).

Πίνακας 7. Εξατομίκευση της ΟΘ σύμφωνα με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Υψηλός καρδιαγγειακός κίνδυνος: ΟΧΙ ΟΘ

- Ηλικία >60 έτη
- Ηλικία εμμηνόπαυσης >10 έτη
- Μακροχρόνιος κακά ρυθμισμένος σακχαρώδης διαβήτης
- Κλινικά εμφανής καρδιαγγειακή νόσος

Ενδιάμεσος κίνδυνος: διαδερμική ΟΘ

- Ηλικία εμμηνόπαυσης 5-10 έτη
- Δυσλιπιδαιμία
- Παχυσαρκία, ιδιαίτερα κεντρικού τύπου
- Κάπνισμα
- Υπέρταση
- Σακχαρώδης Διαβήτης

Μικρός κίνδυνος: οποιοσδήποτε σκεύασμα ΟΘ

ΟΘ και φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια

Η θεραπεία με τυποποιημένες δόσεις οιστρογόνων από του στόματος, είτε ως μονοθεραπεία, είτε σε συνδυασμό με προγεσταγόνο, έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων (VTE) (Writing Group for the Women's Health Initiative 2002, The Women's Health Initiative Steering 2004). Μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο κίνδυνος της VTE δεν αυξάνεται με τη χορήγηση διαδερμικών οιστρογόνων, αντίθετα από ότι συμβαίνει με τη χορήγηση από του στόματος οιστρογόνων (Canonico, Fournier et al. 2010, Baber, Panay et al. 2016). Μικρή δόση από του στόματος οιστρογόνων ενδέχεται να έχει μικρότερη επίδραση, όσον αφορά τα θρομβοεμβολικά επεισόδια, ωστόσο, δεν υπάρχουν ακόμα σαφείς ενδείξεις (Stuenkel, Gass et al. 2012). Προσθέτοντας προγεσταγόνο, ο κίνδυνος για VTE αυξάνεται σημαντικά (Canonico 2015). Επιπρόσθετα ο κίνδυνος για VTE σχετίζεται με τον τύπο του προγεσταγόνου: η φυσική προγεστερόνη φαίνεται να έχει ευνοϊκό προφίλ κινδύνου, ενώ τα παράγωγα της νορπρεγνάνης και η οξική μεδροξυπρογεστερόνη έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για θρομβοεμβολικά επεισόδια (Tremollieres, Brincat et al. 2011, Canonico 2015, Baber, Panay et al. 2016).

Πίνακας 8. Εξατομίκευση της ΟΘ ανάλογα με τον κίνδυνο VTE.

Έλεγχος για παράγοντες κινδύνου

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό για VTE• Μεγάλη ηλικία• Μεγάλη εμμηνοπαυσιακή ηλικία• Παχυσαρκία | <ul style="list-style-type: none">• Ακινητοποίηση• Σακχαρώδης διαβήτης• Κάπνισμα |
|---|--|

Επιλογή σκευάσματος ΟΘ

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Σε γυναίκες χωρίς παράγοντες κινδύνου, ο απόλυτος κίνδυνος είναι πολύ χαμηλός και οποιοσδήποτε τύπος ΟΘ μπορεί να επιλεγεί. | <ul style="list-style-type: none">• Σε γυναίκες με παράγοντες κινδύνου για VTE, συστήνεται μικρή δόση διαδερμικής οιστραδιόλης (<=50μg) σε συνδυασμό με φυσική προγεστερόνη |
|---|--|

Ο κίνδυνος για VTE είναι σπάνιος στην ηλικιακή ομάδα των 50-59 ετών όπου συνήθως χορηγείται η ΟΘ (Stuenkel, Gass et al. 2012, Baber, Panay et al. 2016). Η παρουσία, όμως, ενός ή περισσότερων παραγόντων κινδύνου θα αυξήσει τον κίνδυνο για VTE. Οι πάροχοι υγειονομικής φροντίδας, πριν τη χορήγηση ΟΘ, θα πρέπει να αξιολογούν κλινικά τον κίνδυνο για VTE σε κάθε ασθενή ξεχωριστά. Δεν συστήνεται ο έλεγχος όλων των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών για την παρουσία θρομβογενετικών μεταλλάξεων, όμως συγκεκριμένες γυναίκες υψηλού κινδύνου με ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό θρομβοεμβολικών επεισοδίων μπορεί να ωφεληθούν από αυτήν την προσέγγιση (National Guideline, Tremollieres, Brincat et al. 2011, Baber, Panay et al. 2016). Μεταξύ των θρομβογενετικών μεταλλάξεων, η

παρουσία των ακολούθων έχει συσχετιστεί με μεγαλύτερο κίνδυνο για VTE: μετάλλαξη προθρομβίνης G20210A και η μετάλλαξη Leiden του παράγοντα V (Scarabin 2014, Canonic 2015). Συστάσεις αναφορικά με την εξατομίκευση της ΟΘ σύμφωνα με τον κίνδυνο για VTE παρουσιάζονται στον **Πίνακα 8**.

ΟΘ και καρκίνος μαστού

Συνδυασμένη ΟΘ με οιστρογόνα/προγεσταγόνα συσχετίζεται με μικρό αλλά υπαρκτό κίνδυνο καρκίνου μαστού στον πληθυσμό των γυναικών μέσης ηλικίας (de Villiers, Gass et al. 2013, Panay, Hamoda et al. 2013). Ο κίνδυνος αυτός αποδίδεται κυρίως στην προσθήκη του προγεσταγόνου, καθώς η μονοθεραπεία με οιστρογόνα για διάρκεια 7 ετών στην μελέτη WHI δεν αύξησε τον κίνδυνο καρκίνου μαστού (The Women's Health Initiative Steering 2004, Chang, Beason et al. 2012, Manson, Chlebowski et al. 2013). Μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η φυσική προγεστερόνη και η διυδρογεστερόνη έχουν πιο ευνοϊκό προφίλ ασφαλείας αναφορικά με τον καρκίνο του μαστού. Τέλος, η διαδοχική ΟΘ μπορεί να έχει ένα πιο ευνοϊκό προφίλ κινδύνου συγκριτικά με τα συνεχή συνδυασμένα σκευάσματα, πιθανώς λόγω της μικρότερης συσσώρευτικής έκθεσης του μαστού στο προγεσταγόνο (Lambrinouadaki 2014).

Σε κλινικό επίπεδο, ένα λεπτομερές ιστορικό συντελεί στον εντοπισμό των γυναικών με υψηλό κίνδυνο για καρκίνο του μαστού, οι οποίες συνήθως αντιπροσωπεύουν μια μειοψηφία. Η ΟΘ μπορεί με ασφάλεια να χορηγηθεί στην πλειοψηφία των περι- και μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών (Panay, Hamoda et al. 2013, Senkus, Kyriakides et al. 2013, Baber, Panay et al. 2016) (**Πίνακας 9**).

Πίνακας 9. ΟΘ στο πλαίσιο του καρκίνου του μαστού.

1. Αναγνώριση των γυναικών υψηλού κινδύνου

⊙ Παράγοντες κινδύνου για καρκίνο του μαστού που αλληλεπιδρούν με την ΟΘ

- Χαμηλό σωματικό βάρος
- Καθημερινή κατανάλωση οινοπνεύματος
- Υψηλή μαστογραφική πυκνότητα

⊙ Παράγοντες κινδύνου για καρκίνο του μαστού που δεν αλληλεπιδρούν με την ΟΘ

- Παχυσαρκία
- Οικογενειακό ιστορικό καρκίνου μαστού
- Ατοκία ή 1ος τοκετός σε ηλικία >30 ετών
- Χειρουργείο μαστού για καλοήγητη πάθηση

2. Εξατομίκευση ΟΘ

- Χρήση οιστρογόνου σε δόση αντιστρόφως ανάλογη με την ηλικία
- Φυσική προγεστερόνη ή διυδρογεστερόνη
- Κυκλικός τρόπος χορήγησης
- Ετήσια ανάλυση κόστους-οφέλους και ρύθμιση δόσης οιστρογόνου

Μη ορμονική θεραπεία εμμηνόπαυσιων συμπτωμάτων

Εναλλακτικές φαρμακευτικές θεραπείες

Η αντιμετώπιση των εξάψεων μπορεί να επιτευχθεί με τη χρήση μη ορμονικής θεραπείας, σε γυναίκες που δεν είναι υποψήφιες για ΟΘ. Η κλονιδίνη, οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (SNRIs) και οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs) είναι αποτελεσματικοί στην αντιμετώπιση των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων (Panay, Hamoda et al. 2013, Mintziori, Lambrinouadaki et al. 2015). Η κλονιδίνη, ένα μόριο με ιδιότητες α-2 αγωνιστή, έχει συσχετιστεί με μείωση των εξάψεων κατόπιν μιας μέσης χορήγησης 3 μηνών, κερδίζοντας έγκριση για τον σκοπό αυτό σε μερικές χώρες. Μεταξύ των SSRIs, η παροξετίνη έχει πάρει ένδειξη για τη θεραπεία των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων. Η βενλαφαξίνη και η δεσβενλαφαξίνη είναι τα πιο συχνά χορηγούμενα SNRIs σε γυναίκες που αποκλείονται από τη χρήση ΟΘ. Η γκαμπαπεντίνη εμφανίζει επίσης ευεργετικά αποτελέσματα, όμως οι ανεπιθύμητες ενέργειες όπως η υπνηλία περιορίζουν την χρήση της σε κλινικό επίπεδο. (Whiteman, Staropoli et al. 2003, Panay, Hamoda et al. 2013, Mintziori, Lambrinouadaki et al. 2015).

Μη φαρμακευτικές εναλλακτικές θεραπείες

Κολπικά ενυδατικά και λιπαντικά προϊόντα

Αν και η τοπική θεραπεία με χαμηλή δόση οιστρογόνων είναι η θεραπεία εκλογής για τα συμπτώματα της ουρογεννητικής ατροφίας (Rees, Perez-Lopez et al. 2012, Palacios, Mejia et al. 2015), μια εναλλακτική προσέγγιση αποτελεί η χρήση μη ορμονικών προϊόντων, τα οποία ενυδατώνουν τους κολπικούς ιστούς και υποκαθιστούν τις κολπικές εκκρίσεις. Τα μακράς δράσης κολπικά ενυδατικά αποτελούν μια επιβεβαιωμένη πρώτης γραμμής θεραπεία για γυναίκες με συμπτωματική αιδοιοκολπική ατροφία (Palacios, Mejia et al. 2015). Συνήθως χορηγείται θεραπεία εφόδου καθημερινής εφαρμογής για 2-3 εβδομάδες και κατόπιν θεραπεία συντήρησης με 1-2 εφαρμογές / εβδομάδα. Η δυσπαρέυνια συνήθως απαιτεί επιπλέον εφαρμογή λιπαντικών με βάση το νερό, τη σιλικόνη ή τα έλαια πριν την επαφή σε συνδυασμό με την τακτική εφαρμογή μακράς δράσεως κολπικών ενυδατικών (Palacios, Mejia et al. 2015, Pickar 2015).

Φυτοοιστρογόνα

Τα φυτοοιστρογόνα είναι ουσίες που παράγονται από τα φυτά με χημική δομή ανάλογη με αυτήν της ανθρώπινης οιστραδιόλης. Οι τέσσερις κύριες κατηγορίες περιλαμβάνουν: ισοφλαβόνες, κουμπεστάνες, λιγνάνες και σιλιβένες (Moreira, Silva et al. 2014). Τα φυτοοιστρογόνα μπορούν να αλληλεπιδράσουν και με τους δύο τύπους οιστρογονικών υποδοχέων (τύπος α και τύπος β). Η αποτελεσματικότητα της εκάστοτε ουσίας εξαρτάται από το μεταβολισμός της στο έντερο, τη συγγένεια προς τους οιστρογονικούς υποδοχείς και την οιστρογονική δραστηριότητα (Morei-

ra, Silva et al. 2014). Ολοένα περισσότερες ενδείξεις καταδεικνύουν σημαντικές ευεργετικές ιδιότητες στη χορήγηση φυτοοιστρογόνων, τόσο in vivo όσο και in vitro, όμως απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να αξιολογήσουμε την αποτελεσματικότητα και ασφάλειά τους στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (Moreira, Silva et al. 2014).

Οι μελέτες που αξιολόγησαν την επίδραση των σκευασμάτων που περιέχουν φυτοοιστρογόνα παρουσίασαν κάποια οφέλη, αναφορικά με τη συχνότητα των εξάψεων και το βαθμό της κολπικής ξηρότητας, τα οποία όμως εκτιμήθηκαν ως κατώτερα του αποτελέσματος της ΟΘ (Panay, Hamoda et al. 2013, Chen, Lin et al. 2015, Franco, Chowdhury et al. 2016). Συνεπώς, τα σκευάσματα φυτοοιστρογόνων αποτελούν μια εναλλακτική πρόταση για τις γυναίκες που δεν επιθυμούν να λάβουν ΟΘ για τη θεραπεία των εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων (Mintzioti, Lambrinouadaki et al. 2015).

Εναλλακτικές θεραπείες

Ο διαλογισμός, η γνωσιακή συμπεριφορολογική θεραπεία, οι τεχνικές χαλάρωσης και ελεγχόμενης αναπνοής, ο βελονισμός και η ομοιοπαθητική ιατρική έχουν όλες χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση των μετεμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων. Σαφείς ενδείξεις αναφορικά με την ασφάλεια αυτών των προσεγγίσεων δεν έχουν τεκμηριωθεί μέχρι σήμερα, κι έτσι δεν μπορεί μέχρι στιγμής να γίνει κάποια σύσταση (de Villiers, Pines et al. 2013, Saensak, Vutyavanich et al. 2014, Velez Toral, Godoy-Izquierdo et al. 2014, Mintzioti, Lambrinouadaki et al. 2015, Armeni, Lambrinouadaki et al. 2016).

Μη ορμονική θεραπεία της οστεοπόρωσης

Ασβέστιο και σκευάσματα βιταμίνης D

Η ημερήσια πρόσληψη σε γυναίκες >50 ετών με κίνδυνο κατάγματος συστήνεται να είναι 1000-1200 mg ασβεστίου και 600-800 IU Βιταμίνης D (Eriksen, Halse et al. 2013, Kanis, McCloskey et al. 2013). Η επάρκεια ασβεστίου και Βιταμίνης D βελτιώνει την οστική επιμετάλλωση, εμποδίζει την ανάπτυξη δευτεροπαθούς υπερπαραθυροειδισμού και ρυθμίζει την οστική εναλλαγή (Eriksen, Halse et al. 2013, Kanis, McCloskey et al. 2013). Επιπρόσθετα, η μέγιστη αποτελεσματικότητα της αντιοστεοπορωτικής θεραπείας επιτυγχάνεται μόνο σε περιπτώσεις επαρκούς πρόσληψης ασβεστίου και βιταμίνης D. (Strom, Borgstrom et al. 2011, Kanis, McCloskey et al. 2013). Οι γυναίκες, συνεπώς θα πρέπει να ενθαρρύνονται να καταναλώνουν γαλακτοκομικά προϊόντα ή άλλες τροφές πλούσιες σε ασβέστιο. Εναλλακτικά, θα πρέπει να συστήνονται διατροφικά συμπληρώματα (Kanis, McCloskey et al. 2013). Η θεραπεία με συμπλήρωμα βιταμίνης D θα πρέπει να ρυθμίζεται σε δόσεις οι οποίες θα επιτυγχάνουν 25-υδροξυβιταμίνης D3 τουλάχιστον 30 ng/ml. Γυναίκες με χαμηλότερη κυκλοφορούσα 25-υδροξυβιταμίνη D συνήθως χρειάζονται υψηλότερες δόσεις συμπληρωμάτων με Βιταμίνη D, εξαρτώμενες από το βαθμό της ανεπάρκειας (Kanis, McCloskey et al. 2013).

Εκλεκτικοί τροποποιητές του υποδοχέα των οιστρογόνων

Οι εκλεκτικοί τροποποιητές του υποδοχέα των οιστρογόνων (SERMS) είναι φάρμακα με ποικίλη αγωνιστική ή ανταγωνιστική δράση στον υποδοχέα των οιστρογόνων ανάλογα με τον ιστό στόχο (Mirkin and Pickar 2015). Οι ενδείξεις για τη χορήγηση των SERMS περιλαμβάνουν τα ακόλουθα (Mirkin and Pickar 2015):

- **Ραλοξιφένη:** πρόληψη και θεραπεία της οστεοπόρωσης σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση, ελάττωση του κινδύνου του διηθητικού καρκίνου του μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση διηθητικού καρκίνου του μαστού ή γυναίκες με οστεοπόρωση.
- **Μπαδεζοξιφένη:** πρόληψη της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης και θεραπεία μέτριων προς σοβαρών αγγειοκινητικών διαταραχών σε γυναίκες μετά τη μετάβαση στην εμμηνόπαυση, όταν χορηγείται σε συνδυασμό με συνεξευγμένα οιστρογόνα (CE/BZA).
- **Οσπεμιφένη:** θεραπεία μέτριας προς σοβαρής αιδοιοκολπικής ατροφίας που ακολουθεί την εμμηνόπαυση (εγκεκριμένη από το Food and Drugs Administration, FDA και European Medicines Agency, EMA).

Η ραλοξιφένη και η μπαδεζοξιφένη είναι εγκεκριμένες για τη μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση. Είναι αποτελεσματικές στη μείωση του κινδύνου των σπονδυλικών καταγμάτων, αν και η αποτελεσματικότητά τους σε μη σπονδυλικά κατάγματα περιορίζεται σε υψηλού κινδύνου υποπληθυσμούς. Η ραλοξιφένη μειώνει την επίπτωση πρωτοπαθούς καρκίνου του μαστού (Cuzick, Sestak et al. 2013). Και τα δύο αυτά σκευάσματα μπορεί να αυξήσουν τη συχνότητα των εξάψεων και τον κίνδυνο φλεβοθρόμβωσης (Palacios, Currie et al. 2015).

Διφωσφονικά

Τα διφωσφονικά είναι ανάλογα του ανόργανου πυροφωσφορικού οξέος και αποτελούν την πιο ευρέως συνταγογραφούμενη αντιοστεοπορωτική θεραπεία, κυρίως λόγω του χαμηλού κόστους τους και του ευνοϊκού γενικώς προφίλ ασφαλείας (Khosla, Bilezikian et al. 2012, McClung, Harris et al. 2013, Grey 2016, Ma, Li et al. 2016). Τα διφωσφονικά προάγουν την απόπτωση των οστεοκλαστών, αναστέλλοντας έτσι την οστική επαναρρόφηση και εμποδίζοντας την σχετική με την ηλικία απώλεια οστικής μάζας όπως επίσης και την επιδείνωση της μικροαρχιτεκτονικής του οστού (Khosla, Bilezikian et al. 2012). Η εντερική απορρόφηση των διφωσφονικών είναι πτωχή (συνήθως <1%) και πρέπει συνεπώς να χορηγούνται με άδειο στομάχι καθώς η τροφή ή τα υγρά που περιέχουν ασβέστιο αναστέλλουν την απορρόφησή τους. (Khosla, Bilezikian et al. 2012, Eriksen, Halse et al. 2013).

Τα διφωσφονικά δεν εκφράζουν σημαντική συγγένεια για άλλους ιστούς, παρά προσδένονται μόνο στην οστική επιφάνεια, με το περίπου 40-60% της χορηγούμενης δόσης να κατανέμεται στο οστόν (Eriksen, Halse et al. 2013, Geusens 2015). Η υπόλοιπη ποσότητα των διφωσφονικών απεκκρίνεται στα ούρα, χωρίς να υφίσταται ουσιαστικό μεταβολισμό (Khosla, Bilezikian et al. 2012, Eriksen, Halse et al. 2013). Ο χρόνος ημισείας ζωής των φαρμάκων είναι μεγάλος, επιτρέποντας τη διαλείπουσα χορήγησή τους. (Khosla, Bilezikian et al. 2012, Geusens 2015). Η συχνότητα της

από του στόματος χορήγησης μπορεί να είναι εβδομαδιαία (αλενδρονάτη, ριζεδρονάτη) ή μηνιαία (ριζεδρονάτη, ιμπανδρονάτη). Τα ενδοφλεβίως χορηγούμενα σκευάσματα δίνονται κάθε 3 μήνες (ιβανδρονάτη) ή μία φορά το χρόνο (ζολενδρονικό οξύ) (Khosla, Bilezikian et al. 2012, Eriksen, Halse et al. 2013, Grey 2016).

Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν ενοχλήσεις στο ανώτερο γαστρεντερικό και αντιδράσεις οξείας φάσεως, οι οποίες συμβαίνουν σε ορισμένες περιπτώσεις χορήγησης από του στόματος κι ενδοφλεβίων σκευασμάτων αντίστοιχα (Khosla, Bilezikian et al. 2012, Eriksen, Halse et al. 2013, Geusens 2015). Άλλες λιγότερο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν την οστεονέκρωση της γνάθου, την κολπική μαρμαρυγή, και τον καρκίνο του οισοφάγου (Eriksen, Halse et al. 2013). Τέλος, το άτυπο κάταγμα του μηριαίου είναι άλλο ένα αποτέλεσμα της μακροχρόνιας θεραπείας και αποδίδεται στην υπερβολική καταστολή της οστικής εναλλαγής. Οι ειδικοί συστήνουν ένα “drug-holiday” 1-3 ετών για να επιτραπεί η ανάκτηση της φυσιολογικής οστικής εναλλαγής (Eriksen, Halse et al. 2013, McClung, Harris et al. 2013, Geusens 2015).

Δενοσουμάμπη

Η δενοσουμάμπη είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα, το οποίο αδρανοποιεί την κυτταροκίνη RANKL, ένα ισχυρό οστεοκλαστικό παράγοντα (Eriksen, Halse et al. 2013, Josse, Khan et al. 2013, Geusens 2015). Η δενοσουμάμπη εμφανίζει ισχυρή αντι-οστεοκλαστική δράση, συντελώντας σε μείωση της οστικής εναλλαγής και αναστολή της οστικής απώλειας (Eriksen, Halse et al. 2013, Josse, Khan et al. 2013). Η δενοσουμάμπη χορηγείται ως υποδόρια ένεση κάθε 6 μήνες και ενδείκνυται για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης σε γυναίκες με υψηλό κίνδυνο για κάταγμα (Josse, Khan et al. 2013, Geusens 2015). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης FREEDOM, η δενοσουμάμπη μειώνει τα σπονδυλικά κατάγματα κατά 68% και τα κατάγματα ισχίου κατά 40% (Bone, Chapurlat et al. 2013). Το προφίλ ασφαλείας είναι γενικά καλό, ενώ οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν δερματικές αντιδράσεις (εξάνθημα, έκζεμα, δερματίτιδα) ή σπάνια κυτταρίτιδα, ενώ έχουν επίσης αναφερθεί σποραδικές περιπτώσεις οστεονέκρωσης της γνάθου και άτυπων καταγμάτων ισχίου. (Eriksen, Halse et al. 2013, Geusens 2015).

Ρανελικό στρόντιο

Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίον δρα το ρανελικό στρόντιο στο ανθρώπινο οστόν παραμένει ακόμη ασαφής, εντούτοις σχετίζεται με ταυτόχρονη μείωση της οστικής επαναρρόφησης και προώθηση του οστικού σχηματισμού (Kanis, McCloskey et al. 2013). Το ρανελικό στρόντιο χορηγείται ημερησίως με τη μορφή διαλυόμενης σκόνης στο νερό, 2 ώρες μακριά από τα γεύματα, προτιμότερα σε ώρες κατακλίσεως (Cianferotti, D’Asta et al. 2013). Αναφορικά με την αποτελεσματικότητά του, η μείωση των σπονδυλικών καταγμάτων είναι εμφανής ανεξάρτητα από τον κίνδυνο κατάγματος, ενώ μείωση σε μη σπονδυλικά και κατάγματα ισχίου παρατηρείται κυρίως σε επιλεγμένες ομάδες υψηλού κινδύνου, όπως ηλικιωμένες γυναίκες με χαμηλή οστική πυκνότητα (Cianferotti, D’Asta et al. 2013, Kanis, McCloskey et al. 2013).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι συνήθως ήπιες και αυτοπεριοριζόμενες, όπως είναι ο γαστρεντερικός ερεθισμός (π.χ. ναυτία και έμετος) (Cianferotti, D'Asta et al. 2013, Kanis, McCloskey et al. 2013). Σε μία συγκεντρωτική ανάλυση φάσης III μελετών έχει αναφερθεί υψηλός κίνδυνος φλεβικών θρομβοεμβολικών συμβαμάτων (αυξημένος κατά 40%), εντούτοις, δεν έχει διαπιστωθεί ακόμη καμία αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ του ρανελικού στροντίου και φλεβικής θρομβοεμβολής (Cianferotti, D'Asta et al. 2013, Kanis, McCloskey et al. 2013). Επειδή η χρήση ρανελικού στροντίου συνδυάστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφράγματος μυοκαρδίου και φλεβικής θρομβοεμβολής, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός φαρμάκων (EMA 2014) συστήνει να χρησιμοποιείται το ρανελικό στρόντιο μόνο σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με σοβαρή οστεοπόρωση, στις οποίες η θεραπεία με άλλα αντιοστεοπορωτικά φάρμακα δεν είναι εφικτή, ενώ δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή, εγκεφαλική αγγειακή νόσο ή αρρυθμιστη υπέρταση (EMA 2014).

Αναβολική θεραπεία

Το ακέραιο μόριο της παραθορμόνης (PTH, αμινοξέα 1-84) καθώς και το 1-34 N-τελικό άκρο (τεριπαρατίδη) χρησιμοποιούνται ως αναβολική θεραπεία για την οστεοπόρωση, χορηγούμενα με τη μορφή καθημερινών υποδορίων ενέσεων για ένα μέγιστο διάστημα 24 μηνών (Uihlein and Leder 2012, Kanis, McCloskey et al. 2013, Geusens 2015). Η διαλείπουσα χορήγηση της PTH μπορεί επιλεκτικά να διεγείρει τους οστεοβλάστες, συντελώντας σε αυξημένο οστικό σχηματισμό τόσο στο φλοιώδες όσο και στο σπογγώδες οστό (Uihlein and Leder 2012). Η τεριπαρατίδη προάγει την οστική αρχιτεκτονική και γεωμετρία με την αύξηση του αριθμού και της δραστηριότητας των οστεοβλαστών (Uihlein and Leder 2012, Kanis, McCloskey et al. 2013, Geusens 2015). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ναυτία, έμετος, ζάλη καθώς επίσης και άλγος στα άκρα. (Uihlein and Leder 2012, Kanis, McCloskey et al. 2013). Μπορεί να παρατηρηθούν ήπιες και παροδικές αυξήσεις του ασβεστίου ορού μετά τη θεραπεία με PTH σε νορμο-ασβεστιαίμικους ασθενείς, ένα γεγονός πιο συχνό με το ακέραιο μόριο (Uihlein and Leder 2012, Kanis, McCloskey et al. 2013). Τα επίπεδα ασβεστίου ορού θα πρέπει να ελέγχονται τακτικά από τον ιατρό (μετά τον πρώτο μήνα από την έναρξη και κατόπιν κάθε 3 μήνες) (Uihlein and Leder 2012, Geusens 2015). Μακροχρόνιες μελέτες σε ζώα έχουν δείξει συσχέτιση της PTH με την εμφάνιση οστεοσαρκώματος, εύρημα που δεν έχει επιβεβαιωθεί σε ανθρώπους (Uihlein and Leder 2012, Kanis, McCloskey et al. 2013, Geusens 2015). Συνεπώς, η χρήση της PTH για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης περιορίζεται στα 2 χρόνια (Uihlein and Leder 2012). Ταυτόχρονη χορήγηση της PTH με αντι-οστεοκλαστικά φάρμακα δεν συστήνεται λόγω της αναστολής της δράσης της PTH (Uihlein and Leder 2012, Geusens 2015). Παρά ταύτα, η σύσταση αυτή μπορεί να μην ισχύει σε περιπτώσεις αντιοστεοκλαστικών φαρμάκων που χορηγούνται άπαξ ανά μεγάλα χρονικά διαστήματα, όπως η Δενοσουμάμπη και το Ζολενδρονικό οξύ (Uihlein and Leder 2012). Μετά την διακοπή της αναβολικής θεραπείας θα πρέπει να ακολουθεί θεραπεία με αντι-οστεοκλαστικό παράγοντα για την πρόληψη της επακόλουθης οστικής απώλειας (Uihlein and Leder 2012, Kanis, McCloskey et al. 2013).

Συνοπτική περιγραφή των μη ορμονικών θεραπειών της οστεοπόρωσης παρατίθεται στον Πίνακα 10.

Πίνακας 10. Εφαρμογή των ορμονικών θεραπειών οστεοπόρωσης

Φάρμακο	Αποτελεσματικότητα		Ανεπιθύμητες ενέργειες	Κλινική σύσταση
	Κατάγματα ΣΣ	Έξω-σπον-διακά κατάγματα		
SERMS	30-50% μείωση	—	<ul style="list-style-type: none"> • Εξέλιξης • VTE 	<ul style="list-style-type: none"> • Γυναίκες σε κίνδυνο για καρβάνιο του μαστού ή προληψία μείωσης τον κίνδυνο για πρωταριακή νόσο) • Αυξημένος κίνδυνος για σπονδυλικά κατάγματα • Προβλητά οστώδους ΓΕΣ
Διφωσφονικά	Έως 50% μείωση	Έως 30-40% μείωση σε κατάγματα ισχίου	<ul style="list-style-type: none"> • Διασποράκες οστώδους ΓΕΣ, καρβάνιος οσσοφάνου • Αντιδράσεις οξείας φάσης • Οστεονέκρωση γνάθου • Κοληπική μαρμαρυγή • Άτυπα κατάγματα 	<ul style="list-style-type: none"> • Οικονομικά συμφέρουσα και αποτελεσματική θεραπεία • Γυναίκες που δεν συμφορώνονται (ενδομήτριο σκευάσματα) • Εξετάστε μια δόκιμη του φαρμάκου μετά από παρατεταμένη θεραπεία (> 5 έτη)
Δενουσομύμη	Έως 68% μείωση	Έως 40% μείωση σε κατάγματα ισχίου	<ul style="list-style-type: none"> • Δερματικό εξάνθημα, έκζεμα, δερματίτιδα • Κυτταρίτιδα • Οστεονέκρωση γνάθου • Άτυπα κατάγματα 	<ul style="list-style-type: none"> • Ηλικιωμένες γυναίκες υψηλού κινδύνου για κατάγματα ΣΣ ή ισχίου • Γυναίκες που δεν επιθυμούν καθημερινά εμβολοειδή ή μηνιαία σκευάσματα • Ανεπιθύμητα συμπτώματα σε θεραπεία ή διακοπή/σπασμένο δίπλωμα • Δυσανεξία στα διφωσφονικά • Νεφρική ανεπάρκεια. • Εξετάστε μια προσωρινή δόκιμη του φαρμάκου μετά παρατεταμένη χορήγηση (< 5 έτη)
Ρανελικό στρόντιο	Έως 40% μείωση	Έως 16% μείωση	<ul style="list-style-type: none"> • Έμετος και διάρροια • VTE • Σύνδρομο DRESS (φαρμακευτικό εξάνθημα με Ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα) • Καρδιογενειακή νόσος 	<ul style="list-style-type: none"> • Θεραπεία 2^{ης} γραμμής σε περίπτωση δυσανεξίας ή ανεξέλεγκτης άλλων φαρμάκων • Δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε περιπτώσεις υψηλού κινδύνου για καρδιογενειακή νόσο ή αρθρίτιση υφίσταται
Τερίπαρατι-δη/ ανασυν-δασμένη PTH	Έως 70% μείωση	Έως 50% μείωση	<ul style="list-style-type: none"> • Υπεροσβεστιάμια • Ζάλη, ναυτία/και έμετος • Οστεοσπρωξιωμα σε ζάλα 	<ul style="list-style-type: none"> • Επιπρόσθετα κατάγματα ή πολλαπλασιαστές ΣΣ • Εξαιρετικά χαμηλά T-scores (<-3.5) • Κατάγμα ή οδοντομετατόπιση της οστικής πυκνότητας ενώ η ασθενής είναι σε αντιστοιχειαστική θεραπεία

VTE: Venous thromboembolism = φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια; ΓΕΣ=γαστρεντερικό σύστημα; ΣΣ=σπονδυλική στήλη

Βιβλιογραφικές αναφορές

1. ACOG (2016). "Practice Bulletin No. 157: Cervical Cancer Screening and Prevention." *Obstet Gynecol* 127(1): e1-e20.
2. Appelman Y, BB van Rijn, ME Ten Haaf, et al (2015). "Sex differences in cardiovascular risk factors and disease prevention." *Atherosclerosis* 241(1): 211-218.
3. Armeni E, I Lambrinoudaki, I Ceasu, et al (2016). "Maintaining postreproductive health: A care pathway from the European Menopause and Andropause Society (EMAS)." *Maturitas* 89: 63-72.
4. Aune D, A Sen, M Prasad, et al (2016). "BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants." *BMJ* 4(353).
5. Avis NE, SL Crawford, G Greendale, et al (2015). "Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition." *JAMA Intern Med* 175(4):531-539.
6. Baber RJ, N Panay, A. Fenton (2016). "2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy." *Climacteric* 19(2): 109-150.
7. Baldwin MK, JT Jensen (2013). "Contraception during the perimenopause." *Maturitas* 76(3): 235-242.
8. Barrett-Connor E (2013). "Menopause, atherosclerosis, and coronary artery disease." *Curr Opin Pharmacol* 13(2): 186-191.
9. Bay-Jensen AC, E Slagboom, P. Chen-An, et al (2013). "Role of hormones in cartilage and joint metabolism: understanding an unhealthy metabolic phenotype in osteoarthritis." *Menopause* 20(5): 578-586.
10. Biglia N, S Maffei, S Lello, RE Nappi (2010). "Tibolone in postmenopausal women: a review based on recent randomised controlled clinical trials." *Gynecol Endocrinol* 26(11): 804-814.
11. Black DM and CJ Rosen (2016). "Clinical Practice. Postmenopausal Osteoporosis." *N Engl J Med* 374(3): 254-262.
12. Blumel JE, P Chedraui, G Baron, et al (2013). "Menopause could be involved in the pathogenesis of muscle and joint aches in mid-aged women." *Maturitas* 75(1): 94-100.
13. Bone HG, R Chapurlat, ML Brandi, et al (2013). "The effect of three or six years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the FREEDOM extension." *J Clin Endocrinol Metab* 98(11): 4483-4492.
14. Bove R, E Secor, LB Chibnik, et al (2014). "Age at surgical menopause influences cognitive decline and Alzheimer pathology in older women." *Neurology* 82(3): 222-229.
15. Brincat M, J Calleja-Agius, CT Erel, et al (2011). "EMAS position statement: Bone densitometry screening for osteoporosis." *Maturitas* 68(1): 98-101.
16. Broer SL, MJ Eijkemans, GJ Scheffer, et al (2011). "Anti-mullerian hormone predicts menopause: a long-term follow-up study in normoovulatory women." *J Clin Endocrinol Metab* 96(8):2532-2539.
17. Broer SL, J van Disseldorp, KA Broeze, et al (2013). "Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach." *Hum Reprod Update* 19(1): 26-36.

18. Brown L, C Bryant, FK Judd (2015). "Positive well-being during the menopausal transition: a systematic review." *Climacteric* 18(4): 456-469.
19. Bruyneel M (2015). "Sleep disturbances in menopausal women: Aetiology and practical aspects." *Maturitas* 81(3): 406-409.
20. Bushnell C, LD McCullough, IA Awad, et al (2014). "Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association." *Stroke* 45(5): 1545-1588.
21. Canonico M (2015). "Hormone therapy and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women." *Maturitas* 26(15): 30006-30002.
22. Canonico M, A Fournier, L Carcaillon, et al (2010). "Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 30(2): 340-345.
23. Chang S-H, TS Beason, JM Hunleth, GA Colditz (2012). "A systematic review of body fat distribution and mortality in older people." *Maturitas* 72(3): 175-191.
24. Chen MN, CC Lin, CF Liu (2015). "Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review." *Climacteric* 18(2): 260-269.
25. Chiarelli AM, V Majpruz, P Brown, et al (2009). "The contribution of clinical breast examination to the accuracy of breast screening." *J Natl Cancer Inst* 101(18): 1236-1243.
26. Cianferotti L, F D'Asta, ML Brandi (2013). "A review on strontium ranelate long-term antifracture efficacy in the treatment of postmenopausal osteoporosis." *Ther Adv Musculoskelet Dis* 5(3): 127-139.
27. Collins P, CM Webb, TJ de Villiers, et al (2016). "Cardiovascular risk assessment in women - an update." *Climacteric* 21: 1-8.
28. Compston J (2015). "FRAX-Where are we now?" *Maturitas* 82(3): 284-287.
29. Compston J, C Bowring, A Cooper, et al (2013). "Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013." *Maturitas* 75(4): 392-396.
30. Compston J, A Cooper, C Cooper, et al (2009). "Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the age of 50 years in the UK." *Maturitas* 62(2): 105-108.
31. Cruz-Jentoft AJ, JP Baeyens, JM Bauer, et al (2010). "Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People." *Age Ageing* 39(4): 412-423.
32. Cruz-Jentoft AJ, F Landi, SM Schneider, et al (2014). "Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWG-SOP and IWGS)." *Age Ageing* 43(6): 748-759.
33. Cuzick J, I Sestak, B Bonanni, et al; and S. C. o. B. C. O. G. for the (2013). "Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data." *Lancet* 381(9880): 1827-1834.
34. Davis SR, C Castelo-Branco, P Chedraui, et al (2012). "Understanding weight gain at menopause." *Climacteric* 15(5): 419-429.
35. Davis SR, I Lambrinoudaki, M Lumsden, et al (2015). "Menopause." *Nature Reviews Disease Primers*: 15004.
36. de Villiers TJ, ML Gass, CJ Haines, et al (2013). "Global Consensus Statement on menopausal hormone therapy." *Maturitas* 74(4): 391-392.
37. de Villiers TJ, JE Hall, JV Pinkerton, et al (2016). "Revised global consensus statement on meno-

- pausal hormone therapy." *Maturitas* 91: 153-155.
38. de Villiers TJ, A Pines, N Panay, et al (2013). "Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health." *Climacteric* 16(3): 316-337.
 39. Depypere H, J Desreux, FR Perez-Lopez, et al (2014). "EMAS position statement: individualized breast cancer screening versus population-based mammography screening programmes." *Maturitas* 79(4): 481-486.
 40. Dreisler E, LG Poulsen, SL Antonsen, et al (2013). "EMAS clinical guide: assessment of the endometrium in peri and postmenopausal women." *Maturitas* 75(2): 181-190.
 41. Druesne-Pecollo N, M Touvier, E Barrandon, et al (2012). "Excess body weight and second primary cancer risk after breast cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies." *Breast Cancer Res Treat* 135(3): 647-654.
 42. Elias-Smale SE, A Gunal, AH Maas (2015). "Gynecardiology: Distinct patterns of ischemic heart disease in middle-aged women." *Maturitas* 81(3): 348-352.
 43. EMA (2014, 21/2/2014). "European Medicines Agency recommends that Protelos/Osseor remain available but with further restrictions." Retrieved 2/11, 2015, from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/02/WC500161971.pdf.
 44. Eriksen EF, J Halse, MH Moen (2013). "New developments in the treatment of osteoporosis." *Acta Obstet Gynecol Scand* 92(6): 620-636.
 45. Eurostat (2013, 31/07/2015). "Life expectancy at birth, by sex." Population and social conditions Retrieved 18 August, 2015.
 46. Fabbrini M, AI Aric, F Tramonti, et al (2015). "Sleep disorders in menopause: results from an Italian Multicentric Study." *Arch Ital Biol* 153(2-3): 204-213.
 47. Fauziana R, A Jeyagurunathan, E Abdin, et al (2016). "Body mass index, waist-hip ratio and risk of chronic medical condition in the elderly population: results from the Well-being of the Singapore Elderly (WISE) Study." *BMC Geriatr* 16(1): 016-0297.
 48. Fisher TE, JL Chervenak (2012). "Lifestyle alterations for the amelioration of hot flashes." *Maturitas* 71(3): 217-220.
 49. Franco OH, R Chowdhury, J Troup, et al (2016). "Use of Plant-Based Therapies and Menopausal Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis." *JAMA* 315(23): 2554-2563.
 50. Galema-Boers JMH, JER van Lennep. "Dyslipidemia testing: Why, for whom and when." *Maturitas* 81(4): 442-445.
 51. Garcia M, SL Mulvagh, CN Bairey Merz, et al (2016). "Cardiovascular Disease in Women: Clinical Perspectives." *Circulation Research* 118(8): 1273-1293.
 52. Genazzani AR, M Gambacciani, T Simoncini (2007). "Menopause and aging, quality of life and sexuality." *Climacteric* 10(2): 88-96.
 53. Georgakis MK, TP Thomopoulos, AA Diamantaras, et al (2016). "Association of Age at Menopause and Duration of Reproductive Period With Depression After Menopause: A Systematic Review and Meta-analysis." *JAMA Psychiatry* 73(2): 139-149.
 54. Geusens P (2015). "New insights into treatment of osteoporosis in postmenopausal women." *RMD Open* 1(Suppl 1): 2015-000051.
 55. Ghazal S, L Pal (2013). "Perspective on hormone therapy 10 years after the WHI." *Maturitas* 76(3): 208-212.
 56. Graham I, D Atar, K Borch-Johnsen, et al (2007). "European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice

- (constituted by representatives of nine societies and by invited experts)." *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 14(2): E1-40.
57. Grey A (2016). "Intravenous zoledronate for osteoporosis: less might be more." *Ther Adv Musculoskelet Dis* 8(4): 119-123.
 58. Guidozi F (2013). "Sleep and sleep disorders in menopausal women." *Climacteric* 16(2): 214-219.
 59. Gulati M, CN Merz (2015). "New cholesterol guidelines and primary prevention in women." *Trends Cardiovasc Med* 25(2): 84-94.
 60. Han TS, A Tajar, ME Lean (2011). "Obesity and weight management in the elderly." *Br Med Bull* 97: 169-196.
 61. Harlow SD, M Gass, JE Hall, et al (2012). "Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging." *Climacteric* 15(2): 105-114.
 62. Harlow SD, M Gass, JE Hall, et al (2012). "Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging." *Menopause* 19(4): 387-395.
 63. Harlow SD, M Gass, JE Hall, et al and S. C. Group (2012). "Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging." *Menopause* 19(4): 387-395.
 64. Harvey NC, CC Gluer, N Binkley, et al (2015). "Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice." *Bone* 78: 216-224.
 65. Hernandez-Angeles C, C Castelo-Branco (2016). "Cardiovascular risk in climacteric women: focus on diet." *Climacteric* 19(3): 215-221.
 66. Hickey M, D Ameratunga, JL Marino (2011). "Unscheduled bleeding in continuous combined hormone therapy users." *Maturitas* 70(4): 400-403.
 67. Hippisley-Cox J, C Coupland (2009). "Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFractureScores." *BMJ* 19(339).
 68. Hodis HN, WJ Mack, D Shoupe, et al (2014). "Abstract 13283: Testing the Menopausal Hormone Therapy Timing Hypothesis: The Early versus Late Intervention Trial with Estradiol." *Circulation* 130(Suppl 2): A13283.
 69. IDF (2013). *IDF Diabetes Atlas* Brussels, Belgium, International Diabetes Federation.
 70. International Working Group on, S. (2011). "Sarcopenia: An Undiagnosed Condition in Older Adults. Current Consensus Definition: Prevalence, Etiology, and Consequences." *Journal of the American Medical Directors Association* 12(4): 249-256.
 71. Jamil Z, SS Fatima, K Ahmed, R Malik (2016). "Anti-Mullerian Hormone: Above and Beyond Conventional Ovarian Reserve Markers." *Dis Markers* 5246217(10): 10.
 72. Jehan S, A Masters-Isarilov, I Salifu, et al (2015). "Sleep Disorders in Postmenopausal Women." *J Sleep Disord Ther* 4(5): 25.
 73. Jenabi E, J. Poorolajal (2015). "The association between hot flushes and smoking in midlife women: a meta-analysis." *Climacteric* 18(6): 797-801.
 74. Josse R, A Khan, D Ngui, M Shapiro (2013). "Denosumab, a new pharmacotherapy option for postmenopausal osteoporosis." *Curr Med Res Opin* 29(3): 205-216.
 75. Kanis JA, D Hans, C Cooper, et al and F. I. Task Force of the (2011). "Interpretation and use of FRAX in clinical practice." *Osteoporos Int* 22(9): 2395-2411.
 76. Kanis JA, NC Harvey, C Cooper, et al (2016). "A systematic review of intervention thresholds based on FRAX: A report prepared for the National Osteoporosis Guideline Group and the Interna-

- tional Osteoporosis Foundation." *Arch Osteoporos* 11(1): 016-0278.
77. Kanis JA, O Johnell, A Oden, H Johansson, E McCloskey (2008). "FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK." *Osteoporos Int* 19(4): 385-397.
 78. Kanis JA, EV McCloskey, H Johansson, et al; C. Scientific Advisory Board of the European Society for, O. Economic Aspects of, Osteoarthritis and F. the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis (2013). "European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women." *Osteoporos Int* 24(1): 23-57.
 79. Kanis JA, A Oden, EV McCloskey, H Johansson, DA Wahl, C Cooper (2012). "A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide." *Osteoporos Int* 23(9): 2239-2256.
 80. Keum N, DC Greenwood, DH Lee, et al (2015). "Adult weight gain and adiposity-related cancers: a dose-response meta-analysis of prospective observational studies." *J Natl Cancer Inst* 107(2).
 81. Khaw KT (1992). "Epidemiology of the menopause." *Br Med Bull* 48(2): 249-261.
 82. Khosla S, JP Bilezikian, DW Dempster, et al (2012). "Benefits and risks of bisphosphonate therapy for osteoporosis." *J Clin Endocrinol Metab* 97(7): 2272-2282.
 83. Kim HK, SY Kang, YJ Chung, et al (2015). "The Recent Review of the Genitourinary Syndrome of Menopause." *J Menopausal Med* 21(2): 65-71.
 84. Komm BS, S Mirkin, SN Jenkins (2014). "Development of conjugated estrogens/bazedoxifene, the first tissue selective estrogen complex (TSEC) for management of menopausal hot flashes and postmenopausal bone loss." *Steroids* 90: 71-81.
 85. Krintus M, M Kozinski, J Kubica, G Sypniewska (2014). "Critical appraisal of inflammatory markers in cardiovascular risk stratification." *Crit Rev Clin Lab Sci* 51(5): 263-279.
 86. Lambrinoudaki I (2014). "Progestogens in postmenopausal hormone therapy and the risk of breast cancer." *Maturitas* 77(4): 311-317.
 87. Lambrinoudaki I, E Armeni, G Georgiopoulos, et al (2013). "Subclinical atherosclerosis in menopausal women with low to medium calculated cardiovascular risk." *Int J Cardiol* 164(1): 70-76.
 88. Lambrinoudaki I, M Brincat, CT Erel, et al (2010). "EMAS position statement: managing obese postmenopausal women." *Maturitas* 66(3): 323-326.
 89. Lambrinoudaki I, I Ceasu, H Depypere, et al (2012). "EMAS position statement: Diet and health in midlife and beyond." *Maturitas* 74(1): 99-104.
 90. Lima R, M Wofford, JF Reckelhoff (2012). "Hypertension in Postmenopausal Women." *Curr Hypertens Rep* 14(3): 254-260.
 91. Lima R, M Wofford, JF Reckelhoff (2012). "Hypertension in postmenopausal women." *Curr Hypertens Rep* 14(3): 254-260.
 92. Lisabeth L, C Bushnell (2012). "Menopause and Stroke: An Epidemiologic Review." *Lancet neurology* 11(1): 82-91.
 93. Lisabeth L, C Bushnell (2012). "Stroke risk in women: the role of menopause and hormone therapy." *Lancet Neurol* 11(1): 82-91.
 94. Llana P, MP Garcia-Portilla, D Llana-Suarez, et al (2012). "Depressive disorders and the menopause transition." *Maturitas* 71(2): 120-130.
 95. Lobo RA (2008). "Metabolic syndrome after menopause and the role of hormones." *Maturitas* 60(1): 10-18.
 96. Lutsey PL, BA Virnig, SB Durham, et al (2010). "Correlates and consequences of venous thromboembolism: The Iowa Women's Health Study." *Am J Public Health* 100(8): 1506-1513.
 97. Ma Z, Y Li, M Zhou, et al (2016). "Predictors of Ibandronate Efficacy for the Management of Osteoporosis: A Meta-Regression Analysis." *PLoS One* 11(3).

98. Maas AHEM (2015). "Gyne/cardiology update in middle-aged women." *Maturitas* 81(1): 123.
99. Maki PM (2015). "Verbal memory and menopause." *Maturitas* 82(3): 288-290.
100. Makras P, G Vaiopoulos, GP Lyritis (2012). "2011 guidelines for the diagnosis and treatment of osteoporosis in Greece." *J Musculoskelet Neuronal Interact* 12(1): 38-42.
101. Mancia G, R Fagard, K Narkiewicz, et al (2013). "2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)." *Eur Heart J* 34(28): 2159-2219.
102. Manson JE. The Kronos Early Estrogen Prevention Study by Charlotte Barker, *Womens Health (Lond Engl)*. 2013 Jan;9(1):9-11. doi: 10.2217/whe.12.69.
103. Manson JE (2014). "Current recommendations: what is the clinician to do?" *Fertil Steril* 101(4): 916-921.
104. Manson JE, RT Chlebowski, ML Stefanick, et al (2013). "Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials." *JAMA* 310(13): 1353-1368.
105. Mason JC, P Libby (2015). "Cardiovascular disease in patients with chronic inflammation: mechanisms underlying premature cardiovascular events in rheumatologic conditions." *Eur Heart J* 36(8): 27.
106. Maturana MA, RF Franz, M Metzendorf, et al (2015). "Subclinical cardiovascular disease in postmenopausal women with low/medium cardiovascular risk by the Framingham risk score." *Maturitas* 81(2): 311-316.
107. McCloskey E, H Johansson, A Oden, JA Kanis (2012). "Fracture risk assessment." *Clin Biochem* 45(12): 887-893.
108. McCloskey E, JA Kanis (2012). "FRAX updates 2012." *Curr Opin Rheumatol* 24(5): 554-560.
109. McCloskey EV, NC Harvey, H Johansson, JA Kanis (2016). "FRAX updates 2016." *Curr Opin Rheumatol* 28(4): 433-441.
110. McCloskey EV, A Oden, NC Harvey, et al (2016). "A Meta-Analysis of Trabecular Bone Score in Fracture Risk Prediction and Its Relationship to FRAX." *J Bone Miner Res* 31(5): 940-948.
111. McClung M, ST Harris, PD Miller, et al (2013). "Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday." *Am J Med* 126(1): 13-20.
112. McTigue KM, YF Chang, C Eaton, et al (2014). "Severe obesity, heart disease, and death among white, African American, and Hispanic postmenopausal women." *Obesity* 22(3): 801-810.
113. Mintziori G, I Lambrinoudaki, DG Goulis, et al (2015). "EMAS position statement: Non-hormonal management of menopausal vasomotor symptoms." *Maturitas* 81(3): 410-413.
114. Mirkin S, BS Komm, JH Pickar (2014). "Conjugated estrogens for the treatment of menopausal symptoms: a review of safety data." *Expert Opin Drug Saf* 13(1): 45-56.
115. Mirkin S, JH Pickar (2015). "Selective estrogen receptor modulators (SERMs): a review of clinical data." *Maturitas* 80(1): 52-57.
116. Mørch LS, O Lidegaard, N Keiding, et al (2016). "The influence of hormone therapies on colon and rectal cancer." *Eur J Epidemiol* 31(5): 481-489.
117. Moreira AC, AM Silva, MS Santos, VA Sardao (2014). "Phytoestrogens as alternative hormone replacement therapy in menopause: What is real, what is unknown." *J Steroid Biochem Mol Biol* 143: 61-71.
118. NAMS (2008). "Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of The North American Menopause Society." *Menopause (New York, N.Y.)* 15(4 Pt 1): 584-602.

119. National Guideline C. "Venous thromboembolism and hormone replacement therapy." Retrieved 9/5/2015, from <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=34965>.
120. Neves ECM, M Birkhauser, G Samsioe, et al (2015). "EMAS position statement: The ten point guide to the integral management of menopausal health." *Maturitas* 81(1): 88-92.
121. Nguyen ND, SA Frost, JR Center, et al (2008). "Development of prognostic nomograms for individualizing 5-year and 10-year fracture risks." *Osteoporos Int* 19(10): 1431-1444.
122. NOF (2014). *Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis*. N. O. Foundation. Washington, DC.
123. Ong KL, AW Tso, KS Lam, BM Cheung (2008). "Gender difference in blood pressure control and cardiovascular risk factors in Americans with diagnosed hypertension." *Hypertension* 51(4): 1142-1148.
124. ONS (2015). *National Life Tables, United Kingdom, 2012-2014*.
125. Opmeer BC, HC van Doorn, AP Heintz, et al (2007). "Improving the existing diagnostic strategy by accounting for characteristics of the women in the diagnostic work up for postmenopausal bleeding." *BJOG* 114(1): 51-58.
126. Page JH, KM Rexrode, F Hu, et al (2009). "Waist-height ratio as a predictor of coronary heart disease among women." *Epidemiology* 20(3): 361-366.
127. Palacios S, C Castelo-Branco, H Currie, et al (2015). "Update on management of genitourinary syndrome of menopause: A practical guide." *Maturitas* 26(15): 00752-00755.
128. Palacios S, H Currie, TS Mikkola, E Dragon (2015). "Perspective on prescribing conjugated estrogens/bazedoxifene for estrogen-deficiency symptoms of menopause: a practical guide." *Maturitas* 80(4): 435-440.
129. Palacios S, A Mejia, JL Neyro (2015). "Treatment of the genitourinary syndrome of menopause." *Climacteric* 1: 23-29.
130. Panay N, H Hamoda, R Arya, M Savvas (2013). "The 2013 British Menopause Society & Women's Health Concern recommendations on hormone replacement therapy." *Menopause International* 19(2): 59-68.
131. Perk J, G De Backer, H Gohlke, et al (2012). "European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts)." *Eur Heart J* 33(13): 1635-1701.
132. Perk J, G De Backer, H Gohlke, et al (2012). "European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts)* Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). [Eur Heart J 2012; 33: 1635-1701, doi: 10.1093/eurheartj/ehs092]." *Eur Heart J* 33(17): 2126-2126.
133. Peters SA, HM den Ruijter, ML Bots, KG Moons (2012). "Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review." *Heart* 98(3): 177-184.
134. Phipps AI, JA Doherty, LF Voigt, et al (2011). "Long-term use of continuous-combined estrogen-progestin hormone therapy and risk of endometrial cancer." *Cancer Causes Control* 22(12): 1639-1646.
135. Pickar JH (2015). "Emerging therapies for postmenopausal vaginal atrophy." *Maturitas* 75(1): 3-6.

136. Pisani P, MD Renna, F Conversano, et al (2016). "Major osteoporotic fragility fractures: Risk factor updates and societal impact." *World J Orthop* 7(3): 171-181.
137. Politi MC, MD Schleinitz, NF Col (2008). "Revisiting the duration of vasomotor symptoms of menopause: a meta-analysis." *J Gen Intern Med* 23(9): 1507-1513.
138. Portman DJ, ML Gass (2014). "Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society." *J Sex Med* 11(12): 2865-2872.
139. Qaseem A, LL Humphrey, R Harris, et al (2014). "Screening pelvic examination in adult women: a clinical practice guideline from the American College of Physicians." *Ann Intern Med* 161(1): 67-72.
140. Rees M, FR Perez-Lopez, I Ceasu, et al (2012). "EMAS clinical guide: low-dose vaginal estrogens for postmenopausal vaginal atrophy." *Maturitas* 73(2): 171-174.
141. Renehan AG, M Tyson, M Egger, et al (2008). "Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies." *Lancet* 371(9612): 569-578.
142. Ruan X, AO Mueck (2015). "Impact of smoking on estrogenic efficacy." *Climacteric* 18(1): 38-46.
143. Ruan X, AO Mueck (2015). "Oral contraception for women of middle age." *Maturitas* 26(15): 00734-00733.
144. Rubbieri G, E Mossello, M Di Bari (2014). "Techniques for the diagnosis of sarcopenia." *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism* 11(3): 181-184.
145. Rurik I, C Moczar, N Buono, T Frese, et al (2016). "Early and Menopausal Weight Gain and its Relationship with the Development of Diabetes and Hypertension." *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 15: 15.
146. Saensak S, T Vutyavanich, W Somboonporn, M Srisurapanont (2014). "Relaxation for perimenopausal and postmenopausal symptoms." *Cochrane Database Syst Rev* 20(7).
147. Saslow D, D Solomon, HW Lawson, et al (2012). "American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer." *CA: a cancer journal for clinicians* 62(3): 147-172.
148. Sawaya GF, S Kulasingam, TD Denberg, A Qaseem (2015). "Cervical Cancer Screening in Average-Risk Women: Best Practice Advice From the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians." *Ann Intern Med* 162(12): 851-859.
149. Scarabin PY (2014). "Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women." *Front Horm Res* 43: 21-32.
150. Schenck-Gustafsson K (2009). "Risk factors for cardiovascular disease in women." *Maturitas* 63(3): 186-190.
151. Schenck-Gustafsson K, M Brincat, CT Erel, M Gambacciani, et al (2011). "EMAS position statement: Managing the menopause in the context of coronary heart disease." *Maturitas* 68(1): 94-97.
152. Schenck-Gustafsson K, M Rees (2013). "Cardiology for gynecologists-A minireview." *Maturitas* 75(4): 386-391.
153. Senkus E, S Kyriakides, S Ohno, et al (2015). "Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." *Ann Oncol* 8(26).
154. Senkus E, S Kyriakides, F Penault-Llorca, et al and o. b. o. t. E. G. W. Group (2013). "Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." *Annals of Oncology* 24(suppl 6): vi7-vi23.

155. Shifren JL, ML Gass (2014). "The North American Menopause Society recommendations for clinical care of midlife women." *Menopause* 21(10): 1038-1062.
156. Shobeiri F, E Jenabi, J Poorolajal, S. M. Hazavehei (2016). "The Association between Body Mass Index and Hot Flash in Midlife Women: A Meta-analysis." *J Menopausal Med* 22(1): 14-19.
157. Siris ES, S Baim, A Nattiv (2010). "Primary care use of FRAX: absolute fracture risk assessment in postmenopausal women and older men." *Postgrad Med* 122(1): 82-90.
158. Smith RL, JA Flaws, L Gallicchio (2015). "Does quitting smoking decrease the risk of midlife hot flashes? A longitudinal analysis." *Maturitas* 82(1): 123-127.
159. Soares CN (2014). "Mood disorders in midlife women: understanding the critical window and its clinical implications." *Menopause* 21(2): 198-206.
160. Song M, WC Willett, FB Hu, et al (2016). "Trajectory of body shape across the lifespan and cancer risk." *Int J Cancer* 138(10): 2383-2395.
161. Strom O, F Borgstrom, JA Kanis, et al (2011). "Osteoporosis: burden, health care provision and opportunities in the EU: a report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA)." *Arch Osteoporos* 6(1-2): 59-155.
162. Stuenkel CA, ML Gass, JE Manson, et al (2012). "A decade after the Women's Health Initiative--the experts do agree." *Fertil Steril* 98(2): 313-314.
163. Sturdee DW, A Pines, DF Archer, et al (2011). "Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health." *Climacteric* 14(3): 302-320.
164. Taddei S (2009). "Blood pressure through aging and menopause." *Climacteric* 1: 36-40.
165. Takahashi TA, KM Johnson (2015). "Menopause." *Med Clin North Am* 99(3): 521-534.
166. Tal R, O Tal, BJ Seifer, DB Seifer (2015). "Antimüllerian hormone as predictor of implantation and clinical pregnancy after assisted conception: a systematic review and meta-analysis." *Fertil Steril* 103(1): 119-130.
167. The Women's Health Initiative Steering, C. (2004). "Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: The women's health initiative randomized controlled trial." *JAMA* 291(14): 1701-1712.
168. Thurston RC, MR Sowers, Y Chang, et al (2008). "Adiposity and reporting of vasomotor symptoms among midlife women: the study of women's health across the nation." *Am J Epidemiol* 167(1): 78-85.
169. Thurston RC, MR Sowers, B Sternfeld, et al (2009). "Gains in body fat and vasomotor symptom reporting over the menopausal transition: the study of women's health across the nation." *Am J Epidemiol* 170(6): 766-774.
170. Tremollieres F, M Brincat, CT Erel, et al (2011). "EMAS position statement: Managing menopausal women with a personal or family history of VTE." *Maturitas* 69(2): 195-198.
171. Triantafyllou N, E Armeni, F Christidi, et al (2016). "The intensity of menopausal symptoms is associated with episodic memory in postmenopausal women." *Climacteric* 19(4): 393-399.
172. Tsai J, AM Grant, MG Beckman, et al (2015). "Determinants of venous thromboembolism among hospitalizations of US adults: a multilevel analysis." *PLoS One* 10(4).
173. Uihlein AV, BZ Leder (2012). "Anabolic therapies for osteoporosis." *Endocrinol Metab Clin North Am* 41(3): 507-525.
174. Valera M-C, P Gourdy, F Trémollières, J-F Arnal (2015). "From the Women's Health Initiative to the combination of estrogen and selective estrogen receptor modulators to avoid progestin addition." *Maturitas* 82(3): 274-277.
175. van den Bergh JP, TA van Geel, WF Lems and PP Geusens (2010). "Assessment of individual frac-

- ture risk: FRAX and beyond." *Curr Osteoporos Rep* 8(3): 131-137.
176. van Uffelen JGZ and WJ Brown (2010). "BMI and longevity in women: A time for reflection?" *Maturitas* 67(4): 294-295.
177. Vega Rivera NM, A Gallardo Tenorio, A Fernandez-Guasti, E Estrada Camarena (2016). "The Post-Ovariectomy Interval Affects the Antidepressant-Like Action of Citalopram Combined with Ethinyl-Estradiol in the Forced Swim Test in Middle Aged Rats." *Pharmaceuticals* 9(2).
178. Velez Toral M, D Godoy-Izquierdo, A Padiar Garcia, et al (2014). "Psychosocial interventions in perimenopausal and postmenopausal women: a systematic review of randomised and non-randomised trials and non-controlled studies." *Maturitas* 77(2): 93-110.
179. Voursour E, AC Spyropoulou, KL Koundi, et al (2015). "Vasomotor and depression symptoms may be associated with different sleep disturbance patterns in postmenopausal women." *Menopause* 22(10): 1053-1057.
180. Vujovic S, M Brincat, T Erel, et al (2010). "EMAS position statement: Managing women with premature ovarian failure." *Maturitas* 67(1): 91-93.
181. Wachtel MS, S Yang, S Dissanaikie, JA Margenthaler (2015). "Hormone Replacement Therapy, Likely Neither Angel Nor Demon." *PLoS One* 10(9).
182. Watts NB (2011). "The Fracture Risk Assessment Tool (FRAX(R)): applications in clinical practice." *J Womens Health (Larchmt)* 20(4): 525-531.
183. Webber L, M Davies, R Anderson, et al (2016). "ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency." *Hum Reprod* 31(5): 926-937.
184. Weber MT, PM Maki, MP McDermott (2014). "Cognition and mood in perimenopause: a systematic review and meta-analysis." *J Steroid Biochem Mol Biol* 142: 90-98.
185. Whiteman MK, CA Staropoli, PW Langenberg, et al (2003). "Smoking, body mass, and hot flashes in midlife women." *Obstet Gynecol* 101(2): 264-272.
186. Woodward MJ, CW Lu, R Levandowski, J Kostis, G Bachmann (2015). "The exercise prescription for enhancing overall health of midlife and older women." *Maturitas* 82(1): 65-71.
187. Writing Group for the Women's Health Initiative, I. (2002). "Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the women's health initiative randomized controlled trial." *JAMA* 288(3): 321-333.

Παρουσίαση 28 προτύπων περισταστικών



Κλινικό περιστατικό 1

Γυναίκα 28 ετών, με αμηνόρροια, μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών λόγω λευχαιμίας

Σοφία Καλανταρίδου

Η πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια είναι πολύ συχνή επιπλοκή σε νέες γυναίκες που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία. Μετά από μεταμόσχευση μυελού, λόγω αιματολογικής κακοήθειας, η πιθανότητα να αναπτύξει μια νέα γυναίκα πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια είναι μεγαλύτερη από 90%. Το περιστατικό που παρουσιάζεται αφορά μία νέα γυναίκα, ηλικίας 28 ετών, που υποβλήθηκε σε χημειοθεραπεία και μεταμόσχευση μυελού, λόγω λευχαιμίας, και εμφάνισε πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια.

Το ερώτημα είναι εάν οι νέες γυναίκες με ιστορικό αιματολογικής κακοήθειας μπορούν να πάρουν ορμονική θεραπεία υποκατάστασης. Οι νέες γυναίκες με πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια μετά από μεταμόσχευση μυελού, λόγω αιματολογικής κακοήθειας, πρέπει να πάρουν ορμονική θεραπεία υποκατάστασης τόσο για την αντιμετώπιση των βασανιστικών συμπτωμάτων, όπως είναι οι εξάψεις και οι νυχτερινές εφιδρώσεις, όσο και για την πρόληψη των μακροχρόνιων επιπλοκών, όπως είναι η οστεοπόρωση και τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Μελέτες έχουν δείξει ότι η ορμονική θεραπεία υποκατάστασης δεν αυξάνει τον κίνδυνο υποτροπής του αιματολογικού νοσήματος. Στην παρουσίαση θα γίνει συζήτηση και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας.

Κλινικό περιστατικό 2

Γυναίκα 37 ετών, με αραιομηνόρροια, FSH 45 mIU/ml και μπτέρα με οιστρογονοεξαρτώμενο καρκίνο του μαστού

Σοφία Καλανταρίδου

Η φυσιολογική ηλικία εμμηνοπαύσεως είναι τα 50-51 έτη. Το περιστατικό που παρουσιάζεται αφορά μία νέα γυναίκα, ηλικίας 37 ετών, που εμφανίζει αραιομηνόρροια και FSH 45 mIU/ml. Η μπτέρα της πάσχει από οιστρογονοεξαρτώμενο καρκίνο του μαστού.

Η ασθενής έχει πρόδρομη πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια, με αραιομηνόρροια (E.P. >35 ημέρες) και υψηλά επίπεδα FSH. Στην περίπτωση αυτή έχει σημασία η ύπαρξη συμπτωματολογίας (εάν υπάρχουν εξάψεις ή όχι), η διακύμανση της ωοθηκικής λειτουργίας και το ιστορικό καρκίνου του μαστού. Η ηλικία εμφάνισης του καρκίνου του μαστού στη μπτέρα και η ύπαρξη άλλων συγγενών με το ίδιο ιστορικό θα πρέπει να ληφθούν υπόψη πριν αποφασιστεί η θεραπευτική αγωγή της ασθενούς. Στην παρουσίαση θα γίνει συζήτηση και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας.

Ερωτήσεις πολλαπλής επιλογής (Κλινικά περιστατικά 1 και 2)

1. Μία γυναίκα 42 ετών παρουσιάζει εξάψεις και νυχτερινές εφιδρώσεις. Η αδερφή της είναι 40 ετών και έχει καρκίνο του μαστού.

- A. Η γυναίκα έχει αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού
- B. Η γυναίκα δεν έχει αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού
- Γ. Η γυναίκα μπορεί να λάβει ορμονική θεραπεία υποκατάστασης χωρίς κανένα πρόβλημα, διότι έχει μόνο ένα συγγενή πρώτου βαθμού με καρκίνο του μαστού

2. Μία γυναίκα 35 ετών με σύνδρομο Turner λαμβάνει ορμονική θεραπεία υποκατάστασης από 20ετίας.

- A. Έχει αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού λόγω της μακροχρόνιας λήψης ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης
- B. Θα πρέπει να πάρει ορμονική θεραπεία υποκατάστασης μέχρι την ηλικία της φυσιολογικής εμμηνόπαυσης
- Γ. Θα πρέπει να σταματήσει την ορμονική θεραπεία υποκατάστασης

3. Μία γυναίκα 25 ετών παρουσιάζει υποτροπή non-Hodgkin λεμφώματος και θα υποβληθεί σε μεταμόσχευση μυελού. Έχει έμμηνο ρύση κάθε 28 ημέρες και θέλει να ενημερωθεί για την ωοθηκική της λειτουργία μετά τη μεταμόσχευση.

- A. Η μεταμόσχευση μυελού δεν επηρεάζει την ωοθηκική λειτουργία
- B. Υπάρχει παροδική ωοθηκική δυσλειτουργία, η οποία επανέρχεται εντός 6μήνου
- Γ. Η πιθανότητα πρόωρης ωοθηκικής ανεπάρκειας είναι μεγαλύτερη από 90%

4. Μία γυναίκα 36 ετών παρουσιάζει εξάψεις, νυχτερινές εφιδρώσεις και έχει FSH 85 mIU/ml. Αναφέρει ότι ο πατέρας της πέθανε από καρκίνο του μαστού.

- A. Η γυναίκα έχει αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού
- B. Η γυναίκα δεν έχει αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού
- Γ. Η γυναίκα μπορεί να λάβει ορμονική θεραπεία υποκατάστασης χωρίς κανένα πρόβλημα, διότι έχει μόνο ένα συγγενή πρώτου βαθμού με καρκίνο του μαστού

5. Μία γυναίκα 37 ετών υποβάλλεται σε ολική υστερεκτομία μετά των εξαρτημάτων λόγω ενδομητρίωσης και χρόνιου πυελικού άλγους. Μετά την υστερεκτομία παρουσιάζει νυχτερινές εφιδρώσεις και εξάψεις.

- A. Θα πρέπει να πάρει θεραπεία με οιστρογόνα μόνο, διότι έχει κάνει υστερεκτομία
- B. Θα πρέπει να πάρει συνεχή ορμονική θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα και προγεστερονοειδή
- Γ. Θα πρέπει να πάρει ραλοξιφένη

Κλινικό περιστατικό 3

Γυναίκα 22 ετών, με αρραιομνόρροια, FSH 18 mIU/ml, E₂ 5 pg/ml, και Z-score στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης -2.1

Μελομένη Πέππα

Γυναίκα 22 ετών προσήλθε στο ιατρείο λόγω διαταραχών της εμμήνου ρύσης του τύπου της αρραιομνόρροιας από έτους και αμηνόρροιας από τριμήνου.

Κοινωνικό ιστορικό: Άγαμη χωρίς τέκνα. **Ατομικό ιστορικό:** Ελεύθερο Γυναικολογικό ιστορικό: Εμμηναρχή σε ηλικία 13 ετών φυσιολογική έμμηνος ρύση μέχρι την ηλικία των 21 ετών. **Οικογενειακό ιστορικό:** Η μητέρα πάσχει από οστεοπόρωση υπό αγωγή με διφωσφονικά. Ο πατέρας πάσχει από στεφανιαία νόσο. Δεν έχει αδέρφια. **Συνήθειες:** Δεν καπνίζει, δεν καταναλώνει αλκοόλ. **Κλινική εξέταση:** ΒΣ: 55 Kg, Ύψος: 159 cm, BMI=21,76. Φυσιολογική ανάπτυξη των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου. Χωρίς παθολογικά ευρήματα από την κλινική εξέταση των διαφόρων συστημάτων. Δεν διαπιστώθηκαν ακμή και/ή υπερτρίχωση.

Βιοχημικός-Αιματολογικός έλεγχος: κφ

Ορμονικός έλεγχος:

	Αρχική επίσκεψη	Φ.Τ
TSH (μIU/ml)	2,3	0.27-4.2
Ca ορού (mg/dl)	8,6	8,6-10,3
P ορού (mg/dl)	3,2	2,5-4,5
ALP (U/L)	110	40-129
PTH(pg/mL)	24	10-65
Vit D (ng/ml)	22	>30
FSH (mIU/ml)	18	2,3-18,5 (follicular phase)
LH (IU/L)	10	1-18 (follicular phase)
E2 (pg/ml)	5	27-123 (follicular phase)

Καρυότυπος: Φυσιολογικός 46XX

Μέτρηση οστικής πυκνότητας: BMD ΟΜΣΣ (μέθοδος LUNAR): BMD L1-L4: Z-score=-2,1.

Ερωτήσεις πολλαπλής επιλογής

1. Ποια είναι η πιθανότερη διάγνωση;	A. Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών B. Συγγενής υπερπλασία επινεφριδίων Γ. Πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια Δ. Υποθαλαμική αμηνόρροια
2. Ποια θεραπεία θα δίνετε για την οστεοπενία;	A. Συμπληρωματική χορήγηση ασβεστίου B. Συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D Γ. Ορμονική υποκατάσταση από του στόματος ή διαδερμικά με οιστρογόνα και προγεστερόνη Δ. Όλα τα παραπάνω
3. Ποια επιπλέον εξέταση θα πραγματοποιούσατε σε αυτή την ασθενή, για την επιβεβαίωση της διάγνωσης;	A. Μέτρηση AMH B. Υπερηχογράφημα μήτρας-ωοθηκών Γ. Έλεγχος «εύθραυστου» X Δ. όλα τα παραπάνω
4. Πως θα συμβουλευάτε σχετικά με την αντισύλληψη για την αποφυγή ανεπιθύμητης κύησης;	A. Δεν χρειάζεται αντισύλληψη B. Χρήση αντισυλληπτικών μεθόδων Γ. Αναλόγως του γενετικού ελέγχου Δ. Αναλόγως των μετρήσεων της AMH
5. Πως θα συμβουλευάτε για την γονιμότητα;	A. Πρόληψη με συλλογή και κατάψυξη ωαρίων B. Υποβοηθούμενη αναπαραγωγή Γ. Καμμία προσπάθεια Δ. Δωρεά ωαρίου

Κλινικό περιστατικό 4

Γυναίκα 32 ετών, με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, αραιομηνόρροια και FSH 38 mIU/ml

Μελπομένη Πέππα

Γυναίκα 32 ετών προσήλθε στο ιατρείο λόγω διαταραχών της εμμήνου ρύσης του τύπου της αραιομηνόρροιας από έτους και αμηνόρροιας από τριμήνου και αίσθημα κόπωσης και καταβολής με συνοδές διαταραχές του ύπνου.

Κοινωνικό ιστορικό: Άγαμη χωρίς τέκνα, επιθυμεί εγκυμοσύνη στο μέλλον. **Ατομικό ιστορικό:** Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 γνωστός από 9ετίας υπό αγωγή με ινσουλίνη σύμφωνα με το εντατικοποιημένο σχήμα ινσουλίνης (ινσουλίνη Tresiba το βραδυ και ινσουλίνη Humalog προγευματικά). Υποθυρεοειδισμός λόγω αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας υπό αγωγή με θυροξίνη (T4 100ug/ημερησίως). **Οικογενειακό ιστορικό:** Η μητέρα κφ. Ο πατέρας πάσχει από αρτηριακή υπέρταση και υπερλιπιδαιμία υπό αγωγή. Η μεγαλύτερη αδελφή πάσχει από θυρεοειδίτιδα Hashimoto. **Έξεις:** Καπνίστρια, δεν καταναλώνει αλκοόλ. **Γυναικολογικό ιστορικό:** Εμμηναρχή σε ηλικία 11 ετών, σταθερός κύκλος 32 ημερών μέχρι προ έτους. Αναφερόμενη διακοπή μη επιθυμητής κύησης προ 10ετίας. **Κλινική εξέταση:** ΒΣ: 65Kg, Ύψος: 162cm BMI=24.8 Χωρίς παθολογικά ευρήματα από την κλινική εξέταση

Αιματολογικός-Βιοχημικός έλεγχος: κφ

HbA1c (%) 8

Ορμονικός έλεγχος:

	Αρχική επίσκεψη	Φ.Τ
TSH (μIU/ml)	2	0.27-4.2
T4 (μg/dl)	9.1	5,1-14,1
anti-TPO (iu/ml)	426	<35
anti-Tg (iu/ml)	125	<20
FSH (mIU/ml)	38	2,3-18,5 (follicular phase)
LH (mIU/L)	28	1-18 (follicular phase)
E2 (pg/ml)	10	27-123 (follicular phase)

Καρυότυπος: Φυσιολογικός 46XX

Ερωτήσεις πολλαπλής επιλογής

1. Ποια είναι η πιθανότερη διάγνωση;	A. Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών B. Αμηνόρροια λόγω κακής μεταβολικής ρύθμισης Γ. Πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια Δ. Σύνδρομο πολλαπλής ενδοκρινικής αυτοανασίας τύπου 2
2. Η πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια εκδηλώνεται με:	A. Δευτεροπαθή αμηνόρροια B. Αραιομηνόρροια Γ. Λειτουργικές αιμορραγίες κύκλου Δ. Όλα τα παραπάνω
3. Ποια επιπλέον εξέταση θα πραγματοποιούσατε σε αυτή την ασθενή, για την εδραίωση της διάγνωσης;	A. Έλεγχος αντιωοθηκικών αντισωμάτων B. Μέτρηση AMH Δ. Έλεγχος «εύθραυστου» Χ E. Κανένα από τα παραπάνω
4. Ποια επιπλέον εξέταση θα συστήνατε στην ασθενή;	A. Έλεγχος επινεφριδικής λειτουργίας B. Μέτρηση AMH Γ. Μέτρηση οστικής πυκνότητας Δ. Όλα τα παραπάνω
5. Ποια θεραπεία θα συστήνατε στην ασθενή αυτή;	A. Διακοπή καπνίσματος B. Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης με οιστρογόνα και προγεστερόνη από του στόματος ή διαδερμικά Γ. Καλή μεταβολική ρύθμιση (ΣΔ και υποθυρεοειδισμού) Δ. Όλα τα παραπάνω

Κλινικό περιστατικό 5

Γυναίκα 48 ετών, με μνημοπτορραγίες, FSH 12 mIU/ml και E₂ 350 pg/ml

Δημήτριος Γ. Γουλής

Περιστατικό: Γυναίκα 48 ετών, με ελεύθερο ατομικό και οικογενειακό ιστορικό, παραπονείται για ακανόνιστη κολπική αιμόρροια (μνημοπτορραγία), που ξεκίνησε πριν από τρεις μήνες. Ο βασικός ορμονικός έλεγχος περιλαμβάνει: FSH 12 mIU/ml και E₂ 350 pg/ml, σε τυχαία ημέρα του κύκλου.

Σχολιασμός: Όπως σε κάθε περίπτωση, σε αυτό το περιστατικό προέχει η διάγνωση. Η ηλικία και το ορμονικό profile της γυναίκας θα μπορούσε να είναι συμβατά με τη διάγνωση της περιεμμηνόπαυσης. Οι συγκεντρώσεις της FSH ορού είναι, συνήθως, αυξημένες κατά τα στάδια -3α (όψιμη αναπαραγωγική περίοδος) και -2 (πρώιμη μετάβαση στην εμμηνόπαυση) της ταξινόμησης STRAW+10. Κατά τα στάδια αυτά, οι συγκεντρώσεις των οιστρογόνων (οιστραδιόλη ορού) είναι, συνήθως, υψηλές, καθώς οι ωοθήκες απαντούν στη διέγερση που δέχονται από τις γοναδοτροπίνες («εσωτερικό» σύνδρομο υπερδιέγερσης ωοθηκών).

Ωστόσο, υπάρχουν ορισμένα σημεία που χρήζουν προσοχής. Οι συγκεκριμένες φάσεις χαρακτηρίζονται από μικρές (-3α) ή μεγαλύτερες (-2) μεταβολές της διάρκειας και της ροής της έμμηνης ρύσης, αλλά όχι από μνημοπτορραγία. Αντίθετα, η μη ύπαρξη αγγειοκινητικών συμπτωμάτων, είναι, μάλλον, ο κανόνας για τις συγκεκριμένες φάσεις.

Η ακανόνιστη, σε χρονικά διαστήματα και ποσότητα, κολπική αιμόρροια (μνημοπτορραγία) αποτελεί μία κλινική οντότητα που χρήζει ιδιαίτερης προσοχής. Η διαφορική διάγνωση είναι εκτεταμένη και περιλαμβάνει:

- Δομικές ανωμαλίες της μήτρας (ινομυώματα, ενδομήτριοι πολύποδες, αδеноμύωση)
- Διαταραχές της ωοθυλακιορρηξίας
- Διαταραχές του ηπκτικού μηχανισμού
- Ιατρογενή αίτια (π.χ. λήψη αντιπηκτικών)
- Νεοπλασίες (υπερπλασία ενδομητρίου, καρκίνος ενδομητρίου, σάρκωμα μήτρας)
- Λοιμώξεις και φλεγμονές (ενδομητρίτιδα, πεελική φλεγμονή)

Σε κάθε περίπτωση, η κολπική αιμόρροια αδιευκρίνιστης αιτιολογίας αποτελεί απόλυτη αντένδειξη χορήγησης θεραπείας ορμονικής υποκτάτασης (ΘΟΥ).

Αντιμετώπιση: Το αμέσως επόμενο βήμα είναι ο γυναικολογικός έλεγχος (ιστορικό, κλινική εξέταση, υπερηχογραφικός έλεγχος). Ανάλογα με τα ευρήματα, η διαγνωστική προσέγγιση μπορεί να προχωρήσει περαιτέρω (επιπρόσθετος ορμονικός έλεγχος, έλεγχος του ηπκτικού μηχανισμού, Pap test, βιοψία ενδομητρίου, λαπαροσκόπηση, υστεροσκόπηση) με σκοπό την, κατά το δυνατόν, αιτιολογική ταξινόμηση της μνημοπτορραγίας.

Μήνυμα: Η διάγνωση της περιεμμηνόπαυσης προϋποθέτει τον αποκλεισμό άλλων κλινικών οντοτήτων, η ύπαρξη των οποίων πρέπει να διερευνάται συστηματικά, εφ' όσον υπάρχει κλινική υποψία.

Κλινικό περιστατικό 6

Γυναίκα 51 ετών, με έντονες εξάψεις, αϋπνία, καταθλιπτικά συμπτώματα και μητέρα με ιστορικό καρκίνου του μαστού

Δημήτριος Γ. Γουλής

Περιστατικό: Γυναίκα 51 ετών, με έντονα αγγειοκινητικά συμπτώματα. Η τελευταία έμμηνος ρύση έλαβε χώρα πριν από 12 μήνες. Το ατομικό ιατρικό ιστορικό της είναι ελεύθερο. Η μητέρα της γυναίκας διαγνώσθηκε με καρκίνο του μαστού πριν από 10 έτη. Αντιμετωπίστηκε με χειρουργική επέμβαση, χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία. Εννέα έτη μετά είναι ελεύθερη νόσου.

Σχολιασμός: Η κλινική εικόνα της γυναίκας (συμπτώματα, διάρκεια αμηνόρροιας) είναι συμβατή με εμμνόπαυση φάσης +1α (πρώιμη μετεμμνόπαυση) κατά την ταξινόμηση STRAW+10. Τα έντονα αγγειοκινητικά συμπτώματα και η ηλικία της γυναίκας (φάση +1α, πρόσφατη εγκατάσταση εμμνόπαυσης, ηλικία < 60 ετών) αποτελούν ενδείξεις για χορήγηση θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης (ΘΟΥ). Η ΘΟΥ θα είναι συνδυασμένη (οιστρογόνα και προγεσταγόνα), καθώς η γυναίκα δεν έχει υποστεί υστερεκτομή. Είναι σημαντικό να ληφθούν υπ' όψιν οι προτιμήσεις και οι προσδοκίες της γυναίκας.

Το επόμενο βήμα είναι η διερεύνηση για την ύπαρξη αντενδείξεων για τη χορήγηση ΘΟΥ. Αυτές περιλαμβάνουν:

Απόλυτες αντενδείξεις:

- Ατομικό ιστορικό καρκίνου του μαστού, στεφανιαίας νόσου, θρομβοεμβολικού επεισοδίου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, ενεργού ηπατικής νόσου, κοιλιακής αιμόρροιας αδιευκρίνιστης αιτιολογίας και παροδικής ισχαιμικής προσβολής
- Ύπαρξη παραγόντων κινδύνου για καρκίνο του ενδομτρίου.

Σχετικές αντενδείξεις (ενδείξεις για χορήγηση διαδερμικής μορφής ΘΟΥ):

- Υπερτριγλυκεριδιαμία, ενεργός νόσων των χοληφόρων, θρομβοφιλία (π.χ. μεταλλάξεις παράγοντα Leiden V, χωρίς ιστορικό θρομβοεμβολικού επεισοδίου) και ημικρανία με επεισόδια αύρας.

Η ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού καρκίνου του μαστού δεν αποτελεί αντένδειξη χορήγησης ΘΟΥ.

Αντιμετώπιση: Η διενέργεια κλινικής εξέτασης (ψηλάφησης) των μαστών και μαστογραφιών, σε τακτική βάση, συστήνεται σε γυναίκες που λαμβάνουν ΘΟΥ. Στη μελέτη WHI, ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού με τη χρήση συνδυασμένης ΘΟΥ (οιστρογόνα και προγεσταγόνα) δεν αύξανε έως το τέταρτο έτος της χρήσης. Ωστόσο, αυξημένος ήταν ο κίνδυνος εμφάνισης παθολογικών μαστογραφιών, οι οποίες έρχιζαν περαιτέρω διερεύνησης. Η διακοπή της ΘΟΥ για 1-2 μήνες πριν τη διενέργεια μαστογραφίας δεν ελάττωνε αυτόν τον κίνδυνο.

Η διενέργεια του γενετικού ελέγχου για μεταλλάξεις των γονιδίων BRCA1 και BRCA2 θα μπορούσε να βοηθήσει στη λήψη κλινικών αποφάσεων (προφυλακτική μαστεκτομή και ωοθηκο-σαλπινγεκτομή). Μία προοπτική μελέτη 1300 γυναικών που έφεραν μεταλλάξεις στα γονίδια BRCA δεν έδειξε ότι η ΘΟΥ εξαλείφει το θεραπευτικό

αποτέλεσμα των προφυλακτικών επεμβάσεων, όσον αφορά τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού. Επομένως, αποτελεί λογική προσέγγιση η χορήγηση ΘΟΥ από τη στιγμή της διενέργειας προφυλακτικών επεμβάσεων, σε γυναίκες ηλικίας περί των 50 ετών. Οι προσωπικές προτιμήσεις των γυναικών θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν, μετά από συστηματική ενημέρωση για τις διαθέσιμες εναλλακτικές επιλογές (σκευάσματα, δόσεις, οδοί χορήγησης ΘΟΥ).

Μήνυμα: Η συστηματική εντόπιση των απόλυτων και σχετικών αντενδείξεων χορήγησης, όπως και οι προσωπικές προτιμήσεις της ασθενούς, αποτελούν αναπόσπαστο μέρος της θεραπευτικής χορήγησης ΘΟΥ.

Ερωτήσεις πολλαπλής επιλογής (Κλινικά περιστατικά 5 και 6)

<p>1. Ποιο από τα παρακάτω είναι πιθανότερο να διαταραχθεί πρώτο (νωρίτερα), καθώς η γυναίκα εισέρχεται στην περιεμμνόπαυση;</p>	<p>A. Οθουλακιοτρόπος ορμόνη (FSH) B. Ωχρινοτρόπος ορμόνη (LH) Γ. Αντιμυλλεριανή ορμόνη (AMH) Δ. Έμμηνος ρύση (συχνομηνόρροια, αραιομηνόρροια) E. Κλινική εικόνα (αγγειοκινητικά συμπτώματα)</p>
<p>2. Ποια δοσολογία οιστρογόνου θα χορηγούσατε, ως θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, κατά την περιεμμνόπαυση;</p>	<p>A. Τυποποιημένη δόση (Standard dose): 2 mg (per os) ή 50 μg (διαδερμικά) 17-β οιστραδιόλης B. Χαμηλή δόση (Low dose): 1 mg (per os) ή 25 - 37 μg (διαδερμικά) 17-β οιστραδιόλης Γ. Πολύ χαμηλή δόση (Ultra low dose): 0,25 - 0,5 mg (per os) ή 3 - 14 μg (διαδερμικά) 17-β οιστραδιόλης Δ. (A) ή (B) E. (B) ή (Γ)</p>
<p>3. Το σύστημα STRAW+10 (Stages of Reproductive Aging Workshop) περιγράφει κλινικά, ορμονικά και υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά της γυναίκας, από την εμμηναρχή έως την τρίτη ηλικία. Σε ποιες γυναίκες δεν μπορεί να εφαρμοσθεί;</p>	<p>A. Εφαρμόζεται σε όλες ανεξαιρέτως τις γυναίκες B. Σε αυτές που έχουν υποστεί υστερεκτομή Γ. Σε παχύσαρκες γυναίκες Δ. Σε καπνίστριες E. (B) και (Γ)</p>
<p>4. Ποιο από τα παρακάτω αποτελεί απόλυτη αντένδειξη χορήγησης θεραπειάς ορμονικής υποκατάστασης με οιστρογόνα και προγεσταγόνα;</p>	<p>A. Καρκίνος του μαστού, σε συγγενή πρώτου βαθμού B. Φλεβική θρόμβωση, σε συγγενή πρώτου βαθμού Γ. Παχυσαρκία Δ. Καρδιακή ανεπάρκεια E. Αδιάγνωστη κολπική αιμόρροια</p>
<p>5. Ποιοι παράγοντες έχει αποδειχθεί ότι επιτείνουν την εμφάνιση των εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων;</p>	<p>A. Κατάχρηση αλκοόλ B. Κάπνισμα Γ. Έλλειψη συντρόφου Δ. (A) και (B) E. (B) και (Γ)</p>

Κλινικό περιστατικό 7

Γυναίκα 49 ετών, αραιομηνόρροια, αύξηση βάρους και αρθραλγίες

Κωνσταντίνος Πανουλής

Γυναίκα 49 ετών, προσήλθε στο τμήμα εμμηνόπαυσης, λόγω διαταραχών στην περίοδο, αύξηση βάρους 6 κιλών και πόνων στους μύς και τις αρθρώσεις. Η τελευταία περίοδος ήταν προ 3 μηνών.

Κοινωνικό Ιστορικό: Έγγαμη με τρία παιδιά μετά την ηλικία των 30 ετών.

Ατομικό Ιστορικό: Αναφέρει ήπιες εξάψεις, καταθλιπτική συμπεριφορά και κολπική ξηρότητα. Λοιπό ιστορικό: ελεύθερο.

Κληρονομικό Ιστορικό: Ελεύθερο για γυναικολογικό καρκίνο και θρομβοεμβολικά επεισόδια.

Γυναικολογικό Ιστορικό: Εμμηναρχή σε ηλικία 10 ετών. Φυσιολογικός κύκλος μέχρι και προ έτους, τώρα παρουσιάζει λιγότερη ποσότητα αίματος κάθε 2 ή 3 μήνες.

Συνήθειες: δεν καπνίζει, δεν πίνει, έχει φυσιολογικό ΔΜΣ.

Κλινική Εξέταση: Χωρίς παθολογικά ευρήματα κατά την κλινική εξέταση.

Βιοχημικός-Αιματολογικός έλεγχος: φυσιολογικός.

Ορμονικός έλεγχος: FSH=60, LH=40, E2=10, PRL=10. TSH=2.8

Ερωτήσεις πολλαπλής επιλογής

1. Πώς θα χειριστείτε τη γυναίκα:

- A. Οι πόνοι στους μύς και τις αρθρώσεις ενδέχεται να οφείλονται σε αρχόμενη ρευματοπάθεια, για το λόγο αυτό θα πρέπει να παραπεμφθεί σε ρευματολόγο
- B. Οι πόνοι στους μύς και τις αρθρώσεις ενδέχεται να οφείλονται σε οστεοπόρωση, γι'αυτό πρέπει να κάνουμε μέτρηση οστικής πυκνότητας
- Γ. Οι πόνοι στους μύς και τις αρθρώσεις ενδέχεται να οφείλονται σε ένδεια οιστρογόνων στο πλαίσιο εμμηνόπαυσιακών συμπτωμάτων και μπορεί να βελτιωθούν με την ΟΘ
- Δ. Οι πόνοι στους μύς και τις αρθρώσεις ενδέχεται να οφείλονται σε κατάθλιψη, οπότε πρέπει να παραπεμφθεί σε ψυχίατρο

2. Εάν δώσουμε ΟΘ, ποια από τις παρακάτω θεωρείται θεραπεία εκλογής:

- A. Συνεχής συνδυασμένη ορμονική θεραπεία
- B. Κυκλική θεραπεία με οιστρογόνα και προγεσταγόνα
- Γ. SERMS
- Δ. Μονοθεραπεία με οιστρογόνα

(συνέχεια στην επόμενη σελίδα)

(συνέχεια από την προηγούμενη σελίδα)

3. Σε ποια δοσολογία πρέπει να χορηγηθεί η ΟΘ:

- A. 1 mg E2 / 5mg dydrogesterone κυκλικά
- B. 1 mg E2 / 5mg dydrogesterone συνεχώς
- Γ. 0,5mg E2 / 5mg dydrogesterone κυκλικά
- Δ. 0,5mg E2 / 5mg dydrogesterone συνεχώς

4. Εναλλακτικά θα μπορούσε να πάρει τιβολόνη:

- A. Όχι, γιατί δεν είναι σε εμμηνόπαυση
- B. Ναι, γιατί δεν είναι σε εμμηνόπαυση
- Γ. Ναι, γιατί είναι σε εμμηνόπαυση
- Δ. Τίποτε από τα παραπάνω

5. Με την Ορμονική Θεραπεία:

- A. Θα έχει βελτίωση στις εξάρσεις, στα μυοσκελετικά ενοχλήματα, την κολπική ξηρότητα καθώς και μείωση οστικής απώλειας
- B. Θα έχει βελτίωση μόνο στις εξάρσεις
- Γ. Θα έχει βελτίωση μόνο στην κολπική ξηρότητα
- Δ. Θα έχει βελτίωση μόνο στην αύξηση βάρους

Κλινικό περιστατικό 8

Γυναίκα 52 ετών, τελευταία έμμηνος ρύση προ εξαμήνου, βαριά εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα, παχύσαρκη και καπνίστρια

Κωνσταντίνος Πανουλής

Γυναίκα 52 ετών, προσήλθε στο τμήμα εμμηνόπαυσης με βαριά εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα. Η τελευταία περίοδος ήταν προ 6 μηνών.

Κοινωνικό Ιστορικό: Έγγαμη με δύο παιδιά.

Ατομικό Ιστορικό: Αναφέρει εξάρσεις καθημερινά (10 φορές την ημέρα), νυχτρικές επιδρώσεις, νευρική κατάσταση, ευερεθιστότητα, καταθλιπτική συμπεριφορά και κολπική ξηρότητα. Λοιπό ιστορικό ελεύθερο.

Κληρονομικό Ιστορικό: Ελεύθερο για γυναικολογικό καρκίνο και θρομβοεμβολικά επεισόδια.

Γυναικολογικό Ιστορικό: Εμμηναρχή σε ηλικία 9 ετών. Ανέκαθεν παχύσαρκη και ακατάστατος κύκλος. 2 φυσιολογικοί τοκετοί. Δυκολεύτηκε να μείνει έγκυος. Στην δεύτερη κύηση εμφανίστηκε σακχαρώδης διαβήτης κύησης.

Συνθήξεις: Καπνίζει 1 πακέτο τσιγάρα την ημέρα, δεν πίνει, έχει βάρος 80 κιλά και ύψος 160cm.

Κλινική Εξέταση: Αρτηριακή πίεση 150/90. Χωρίς παθολογικά ευρήματα κατά την κλινική εξέταση

Βιοχημικός-Αιματολογικός έλεγχος: φυσιολογικός

Ορμονικός έλεγχος: FSH=35, LH=20, E2=27, PRL=19. TSH 4.5

Ερωτήσεις πολλαπλής επιλογής

1. Τι περαιτέρω έλεγχος χρειάζεται σε αυτή τη γυναίκα	A. Έλεγχος θυρεοειδούς B. Καμπύλη ανοχής γλυκόζης / HbA1c Γ. Καταγραφή αρτηριακής πίεσης για το ενδεχόμενο λήψης αντιυπερτασικής αγωγής Δ. Έλεγχος λιπιδίων E. Όλα τα παραπάνω
2. Σε ποια περίπτωση θα αποφεύγατε να δώσετε ΟΘ	A. Χοληστερίνη > 250 mg/dL B. HbA1c 11.0% Γ. αντισώματα θυρεοειδούς θετικά Δ. HDL<30mg/dL
3. Τι θεραπεία θα ήταν ενδειγμένη σε αυτή την γυναίκα:	A. Αντικαταθλιπτική αγωγή B. Αντιοστεοπωρωτική αγωγή Γ. Ορμονική Θεραπεία Δ. Τίποτε από τα παραπάνω
4. Ποια είναι η καλύτερη οδός χορήγησης της Ορμονικής Θεραπείας:	A. Από του στόματος B. Διακολπική Γ. Διαδερμική Δ. Όλα τα παραπάνω
5. Η Ορμονική Θεραπεία από του στόματος αυξάνει τον κίνδυνο σε αυτή τη γυναίκα για:	A. Θρομβοεμβολικά επεισόδια B. έμφραγμα Γ. καρκίνο του ενδομητρίου Δ. Όλα τα παραπάνω

Κλινικό περιστατικό 9

Γυναίκα 54 ετών, δύο έτη μετά την εμμηνόπαυση, βαριά εμμηνόπαυσιακά συμπτώματα και σακχαρώδη διαβήτη

Νεοκλής Γεωργόπουλος

Γυναίκα 54 ετών προσήλθε στο ιατρείο λόγω βαριών εμμηνόπαυσιακών συμπτωμάτων δύο έτη μετά την εμμηνόπαυση. Η γυναίκα δεν έχει λάβει καμία θεραπεία για τα συμπτώματα αυτά. Πάσχει από σακχαρώδη διαβήτη από την ηλικία των 40 ετών και είναι υπό αγωγή με Μετφορμίνη.

Κοινωνικό ιστορικό: Έγγαμη με δύο τέκνα. **Ατομικό ιστορικό:** Ελεύθερο

Γυναικολογικό ιστορικό: Εμμηναρχή σε ηλικία 13 ετών φυσιολογική έμμηνος ρύση μέχρι την ηλικία των 50 ετών. Διαταραχές εμμηνορρυσιακού κύκλου από 50-52 και τελευταία έμμηνος ρύσης σε ηλικία 52 ετών. **Οικογενειακό ιστορικό:** Η μητέρα πάσχει από σακχαρώδη διαβήτη από ηλικίας 53 ετών, υπό αγωγή με Ινσουλίνη. **Συνήθειες:** Δεν καπνίζει, δεν καταναλώνει αλκοόλ. **Κλινική εξέταση:** ΒΣ: 75 Kg, Ύψος: 159 cm, BMI=29,67.

Χωρίς παθολογικά ευρήματα από την κλινική εξέταση των διαφόρων συστημάτων.

Βιοχημικός-Αιματολογικός έλεγχος: κφ, HbA1C: 7.1%

Ορμονικός έλεγχος: FSH:68, LH:46, E2:12, PRL:15, θυρεοειδικός έλεγχος:κφ

Μέτρηση οστικής πυκνότητας: BMD ΟΜΣΣ (μέθοδος LUNAR): BMD L1-L4: T-score=-1,5.

Ερωτήσεις πολλαπλής επιλογής

1. Θεραπεία εκλογής:

- A. Καμία αγωγή
- B. ΘΟΥ
- Γ. Τιμπολόνη
- Δ. Ραλοξιφένη

2. Η Θεραπεία Ορμονικής Υποκατάστασης (ΘΟΥ) από του στόματος αυξάνει τον κίνδυνο (ένα είναι λάθος):

- A. Θρομβοεμβολικών επεισοδίων
- B. Καρκίνου του μαστού μετά 3 έτη χορήγησης
- Γ. Καρκίνου του ενδομητρίου
- Δ. Ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου

3. Η διαδερμική Θεραπεία Ορμονικής Υποκατάστασης (ΘΟΥ) αυξάνει τον κίνδυνο:

- A. Χολόστασης
- B. Θρομβοεμβολικών επεισοδίων
- Γ. Καρκίνου του ενδομητρίου
- Δ. Καρκίνου του μαστού μετά 3 έτη χορήγησης

(συνέχεια στην επόμενη σελίδα)

(συνέχεια από την προηγούμενη σελίδα)

4. Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί αντένδειξη χορήγησης ΘΟΥ:	A. Πάντα B. Ποτέ Γ. Όταν είναι Ινσουλινοεξαρτώμενος Δ. Όταν υπάρχει εγκατεστημένη μακροαγγειοπάθεια
5. Η ΘΟΥ επί οστεοπενίας πρέπει να συμπληρωθεί με:	A. Ασβέστιο και βιταμίνη D B. Τίποτα Γ. Διφωσφονικά Δ. Τεριπαρατίδη

Κλινικό περιστατικό 10

Γυναίκα 58 ετών, 6 χρόνια μετά την εμμηνόπαυση, δύο χρόνια μετά από τη διακοπή ορμονικής θεραπείας, εξάψεις, ελαττωμένη libido, αρθραλγίες, καταθλιπτικά

Νεοκλής Γεωργόπουλος

Γυναίκα 58 ετών προσήλθε στο ιατρείο 6 χρόνια μετά την εμμηνόπαυση, δύο χρόνια μετά από τη διακοπή της διαδερμικής θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης την οποία έλαβε για 4 χρόνια με εξάψεις, ελαττωμένη libido, αρθραλγίες, καταθλιπτικά συμπτώματα και αϋπνίες. Δεν παίρνει φάρμακα.

Κοινωνικό ιστορικό: Έγγαμη με ένα τέκνο. **Ατομικό ιστορικό:** Ελεύθερο. **Γυναικολογικό ιστορικό:** Εμμηναρχή σε ηλικία 12.5 ετών φυσιολογική έμμηνος ρύση μέχρι την ηλικία των 50 ετών. Εμμηνόπαυση σε ηλικία 52 ετών. **Οικογενειακό ιστορικό:** Ελεύθερο. **Συνήθειες:** καπνίζει και καταναλώνει αλκοόλ σε μικρές ποσότητες. **Κλινική εξέταση:** ΒΣ: 62 Kg, Ύψος: 160 cm, BMI=24,22.

Χωρίς παθολογικά ευρήματα από την κλινική εξέταση των διαφόρων συστημάτων.

Βιοχημικός-Αιματολογικός έλεγχος: κφ

Ορμονικός έλεγχος: FSH:74, LH:52, E2:18, PRL:12, θυρεοειδικός έλεγχος: κφ

Μέτρηση οστικής πυκνότητας: BMD ΟΜΣΣ (μέθοδος LUNAR): BMD L1-L4: T-score=-2,5.

Ερωτήσεις πολλαπλής επιλογής (Κλινικό περιστατικό 10)

1. Θεραπεία εκλογής για τα αγγειοκινητικά συμπτώματα:	A. Καμία αγωγή B. ΘΟΥ Γ. Τιμπολόνη Δ. Ραλοξιφένη
2. Αντένδειξη σχετική ή απόλυτη χορήγησης ΘΟΥ είναι (ένα είναι λάθος):	A. Ηλικία B. Προηγούμενη χορήγηση ΘΟΥ Γ. Κάπνισμα Δ. Εξάψεις
3. Χρειάζεται θεραπεία οστεοπόρωσης και αν ναι τί;	A. Ασβέστιο και βιταμίνη D B. Διφωσφωρικά Γ. Ραλοξιφένη Δ. Διφωσφωρικά και Ασβέστιο και βιταμίνη D
4. Χρειάζεται θεραπεία για καταθλιπτικά συμπτώματα και αϋπνίες και αν ναι τί;	A. Αντικαταθλιπτικά και ψυχοθεραπεία B. Ανδρογόνα Γ. Τίποτα Δ. Υπναγωγά
5. Χρειάζεται θεραπεία για ελαττωμένη libido και αν ναι τί;	A. Αντικαταθλιπτικά B. Ανδρογόνα Γ. Τίποτα Δ. DHEA

Κλινικό περιστατικό 11

Γυναίκα 60 ετών, με κολπική ξηρότητα και δυσπαρευνία

Σταύρος Αθανασίου

Γυναίκα 60 ετών με εμμηνόπαυση απο Βετίας προσήλθε λόγω συμπτωμάτων ουρογεννητικού συνδρόμου της εμμηνόπαυσης με περισσότερο ενοχλητικό σύμπτωμα την δυσπαρευνία και την κολπική ξηρότητα που δεν της επέτρεπαν να έχει σεξουαλική επαφή.

Ελεύθερο ατομικό αναμνηστικό. Δεν έχει αλλεργίες. Δεν λαμβάνει φάρμακα για κάποιο νόσημα. Δεν έλαβε ορμονική θεραπεία υποκατάστασης λόγω απουσίας συστηματικών συμπτωμάτων εμμηνόπαυσης.

Γυναικολογικό ιστορικό: ελεύθερο. Έχει κάνει 2 καισαρικές τομές.

Είναι παντρεμένη και επιθυμεί να έχει σεξουαλικές επαφές. Ο σύζυγος είναι υγιής όπως και τα παιδιά της.

Οικογενειακό ιστορικό: Η μητέρα πέθανε από καρκίνο μαστού που διεγνώσθη στα 70 έτη. Ο πατέρας ζει και έχει Σ.Δ. τύπου II από 65 ετών και Αρτηριακή Υπέρταση από 60 ετών.

Παρούσα νόσος: Εμμηνόπαυση, Δυσπαρεύνια, Κολπική ξηρότητα, χωρίς άλλα εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα

Κλινική εξέταση: Ωχρότητα προδόμου και κόλπου, σμίκρυνση της εισόδου του κόλπου, υποστροφή των μικρών χειλέων του κόλπου, έντονη ξηρότητα κόλπου, έντονο άλγος κατά την είσοδο του μητροσκοπίου, πετέχειες, απουσία ελαστικότητας και ευθρυπτότητα. Το pH του κολπικού υγρού ήταν 6.5 και ο δείκτης ωριμότητας 5 (90% παραβασικά, 10% διάμεσα και 0% επιπολής επιθηλιακά κύτταρα).

Διάγνωση: Ουρογεννητικό σύνδρομο της εμμηνόπαυσης

Θεραπεία:

- **Ενυδατικά με την σεξουαλική επαφή ή και λιπαντικά** αρκετές φορές την εβδομάδα σε συνδυασμό με συχνές σεξουαλικές επαφές (≥ 2 /εβδομάδα).

Για 6 μήνες αντιμετώπιζε επαρκώς τα συμπτώματα της αν και ένιωθε ότι χανόταν ο αυθορμητισμός της στιγμής και δεν της άρεσε ο τρόπος χορήγησης. Μετά τους 6 μήνες όμως τα συμπτώματα άρχισαν να επιδεινώνονται και κατόπιν ενός μεγάλου χρονικού διαστήματος αποχής από την σεξουαλική επαφή για οικογενειακούς λόγους (>1 μήνα) η χρήση ενυδατικών και λιπαντικών δεν απέδιδε. Επίσης, στα συμπτώματα άρχισαν να προστίθενται το αίσθημα καύσου, κνησμού, κολπική υπερέκκριση και κολπική αιμόρροια μετά την σεξουαλική επαφή, κάψιμο κατά την ούρηση, απότομη επιθυμία προς ούρηση, συχνουρία, νυχτουρία με τάση επιδείνωσης.

- **Χαμηλής δοσολογίας κολπικά οιστρογόνα:** Άρχισε να τα χρησιμοποιεί αν και ανησυχούσε για την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου μαστού και ότι θα ήταν εφ' όρου ζωής εξαρτημένη από την χρήση τους. Έκανε τακτικό γυναικολογικό έλεγχο (υπερηχογράφημα έσω γεννητικών οργάνων) και ήταν τυπική στον έλεγχο ρουτίνας μαστού και τραχήλου μήτρας. Τα συμπτώματα από το γεννητικό σύστημα υφέθηκαν πλήρως αλλά η απότομη επιθυμία προς ούρηση, και η συχνουρία υφέθηκαν μερικώς.

Αφού λάμβανε κολπικά οιστρογόνα για ένα έτος σταμάτησε την χρήση τους. 3 μήνες από την παύση χρήσης τους τα συμπτώματα από το γεννητικό σύστημα είχαν πλήρως υποτροπιάσει και ένιωθε χειρότερα από πριν και προστέθηκε η εμφάνιση υποτροπιάζουσων ουρολοιμώξεων.

Έγινε επανέναρξη κολπικών οιστρογόνων. Μετά από αρκετές φορές έναρξης και παύσης της χρήσης των κολπικών οιστρογόνων αποφάσισε να σταματήσει την χρήση με συνέπεια την αποφυγή των σεξουαλικών επαφών.

- **Laser θεραπεία ανάπλασης κόλπου:** Εγιναν 3 θεραπείες με fractional CO2 laser που αντιμετώπισαν με επιτυχία τα συμπτώματα. Συνεστήθη παρακολούθηση μετά από 65 μήνες.

Κλινικό περιστατικό 12

Γυναίκα 64 ετών, με ακράτεια από προσπάθεια

Σταύρος Αθανασίου

Η κα ΚΓ, 64 ετών προσήλθε με αναφερόμενη ακράτεια ούρων από προσπάθεια. Το σύμπτωμα εμφανίστηκε μετά τη γέννηση του 2ου παιδιού με φυσιολογικό τοκετό σε ηλικία 37 ετών, αλλά βελτιώθηκε μετά από ένα έτος. Η ακράτεια προσπαθείας επανεμφανίστηκε προ της εμμηνόπαυσης σε ηλικία 49 ετών και επιδεινώθηκε με την πάροδο του χρόνου, ιδιαίτερα μετά την εμμηνόπαυση. Η ακράτεια συνέβαινε καθημερινά με το βήχα, το φτέρνισμα, το γέλιο αλλά και κατά την έντονη δραστηριότητα. Συγχρόνως με την ακράτεια προσπαθείας, η ασθενής ανέφερε επιτακτική ακράτεια, έπειξε προς ούρηση και συχνουρία αλλά όχι νυκτουρία είτε δυσκολίες ούρησης

Ατομικό αναμνηστικό: Καπνίστρια (20 τσιγάρα) με χρόνιο βήχα και υπέρταση. Κατανάλωνε αρκετά υγρά και 5-7 ροφήματα με καφεΐνη ημερησίως. Δεν ανεφερε αλλεργίες. Ελάμβανε αντιυπερτασική αγωγή με διουρητικά. Είχε κάνει 2 φυσιολογικούς τοκετούς.

Κλινική εξέταση: Η κλινική εξέταση έδειξε φυσιολογική στήριξη του κόλπου και της μήτρας και μικρού βαθμού ατροφία του κόλπου. Η ακράτεια ούρων προσπαθείας ήταν εμφανής στη δοκιμασία βήχα.

Διαγνωστικές εξετάσεις: Η γενική εξέταση ούρων και η ουροκαλλιέργεια ήταν φυσιολογικές. Ο υπερηχογραφικός έλεγχος των έσω γεννητικών οργάνων, νεφρών και ουροδόχου ήταν φυσιολογικός και δεν ανεδείξε σημαντικό υπόλειμμα ούρων μετά την ούρηση.

Θεραπεία: Συνεστήθη συντηρητική αγωγή με ασκήσεις πυελικών μυών, τοπική θεραπεία με οιστρογόνα και μείωση των πόσιμων υγρών και καφέ και διακοπή καπνίσματος. Συγχρόνως ζητήθηκε καρδιολογική εκτίμηση και αλλαγή του αντιυπερτασικού σε μη διουρητικό αντιυπερτασικό. Σε επανεξέταση μετά 3μηνο η ασθενής ανέφερε βελτίωση των ερεθιστικών συμπτωμάτων, αλλά παρουσίασε μικρή μόνο διαφορά στο σύμπτωμα της ακράτειας από προσπάθεια.

Ο ουροδυναμικός έλεγχος έδειξε ουροδυναμικό stress incontinence και συνεστήθη τοποθέτηση κολπικής ταινίας ελεύθερη τάσης.

Σε μετεχειρητική εξέταση στους 6 μήνες υπήρχε πλήρης ίαση της ακράτειας με μόνο αναφερόμενο σύμπτωμα την έπειξη προς ούρηση. Συνεστήθη συνέχιση της αγωγής με ασκήσεις πυελικών μυών και διακοπή του καπνίσματος

Ερωτήσεις πολλαπλής επιλογής

(Κλινικά περιστατικά 11 και 12)

1. Η μετεμμηνοπauσιακή ακράτεια ούρων προσπαθείας	A. Αντιμετωπίζεται με συστηματική θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης με οιστρογόνα B. Έχει συσχέτιση με υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις Γ. Αντιμετωπίζεται με φυσιοθεραπεία πυελικού εδάφους Δ. Αντιμετωπίζεται με αντιχολινεργικά E. Όλα τα ανωτέρω
2. Όσον αφορά τη χειρουργική αντιμετώπιση της ακράτειας προσπαθείας σε μετεμμηνοπauσιακές γυναίκες	A. Η πρόσθια κολπορραφία αποτελεί θεραπεία εκλογής B. Η χρήση κολπικών ταινιών αντενδύκνεται Γ. Η πιθανότητα διαβρωσης κόλπου μετά από τοποθέτηση οπισθοβικής ταινίας είναι 7-10% Δ. Σε μεικτού τύπου συστήνεται πάντοτε η εκτέλεση ουροδυναμικού ελέγχου E. Όλα τα ανωτέρω
3. Σε απουσία κολπικής λοίμωξης ποια τιμή pH είναι χαρακτηριστική στην εμμηνόπauση	A. 2-3 B. 3-3.5 Γ. 3.5-4 Δ. >4.5 E. Κανένα από τα παραπάνω
4. Ποια είναι η θεραπεία 1 ^{ns} εκλογής σε μετεμμηνοπauσιακές γυναίκες με συμπτώματα ουρογεννητικού συνδρόμου της εμμηνόπauσης	A. Οσπεμφένη B. Γαλακτικό οξύ Γ. Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά Δ. Τοπικά ενυδατικά E. Συστηματική ορμονική θεραπεία υποκατάστασης
5. Ποια είναι τα κλινικά σημεία της αιδοιοκολπικής ατροφίας	A. Πετέχειες κολπικών τοιχωμάτων B. Ωχρότητα Γ. Ερυθρότητα Δ. Ξηρότητα E. Όλα τα παραπάνω

Κλινικό περιστατικό 13

Γυναίκα 55 ετών (Βάρος= 59 kg, Ύψος=164 cm), καπνίστρια, 5 έτη στην εμμηνόπαυση προσκομίζει μέτρηση οστικής πυκνότητας στην ΟΜΣΣ με T-score= 1,7 και στον αυχένα του μηριαίου T-score= -1.5. Το υπόλοιπο ατομικό και οικογενειακό αναμνηστικό είναι ελεύθερο Συμewών Τουρνής

Ερωτήσεις πολλαπλής επιλογής

1. Ποια από τα παρακάτω αποτελούν ενδείξεις μέτρησης οστικής πυκνότητας;	A. Προηγούμενο κάταγμα περιφερικού σκελετού B. Εμμηνόπαυση πριν την ηλικία των 50 ετών Γ. Κάταγμα ισχίου γονέα Δ. Όλα τα παραπάνω
2. Ποιο είναι το ιδανικό μεσοδιάστημα μέτρησης οστικής πυκνότητας;	A. Κάθε 1 χρόνο B. Κάθε 2 χρόνια Γ. Εξαρτάται από την τιμή της οστικής πυκνότητας και τη θεραπευτική παρέμβαση Δ. Κανένα από τα παραπάνω
3. Η διαπίστωση μειωμένης οστικής πυκνότητας στην οστική πυκνότητα κατά την οστική πυκνομετρία υποδηλώνει πάντοτε οστεοπόρωση.	A. Σωστό B. Λάθος
4. Ποιος είναι ο απαραίτητος παρακλινικός έλεγχος;	A. Ακτινογραφία Θωρακικής και Οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης B. Βασικός αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος Γ. Προσδιορισμός κορτιζόλης και PTH ορού Δ. Κανένα από τα παραπάνω
5. Η ασθενής χρήζει θεραπείας;	A. Ναι B. Όχι

Κλινικό περιστατικό 14

Γυναίκα 58 ετών (Βάρος= 62 kg, Ύψος=167 cm), 8 έτη από την εμμηνόπαυση λαμβάνει ραλοξιφαίνη τα τελευταία 5 έτη. Από τον υπόλοιπο παρακλινικό έλεγχο παρουσιάζει ασβεστιουρία, για την οποία λαμβάνει αγωγή με υδροχλωροθειαζίδη. Κατά τον επαναληπτικό έλεγχο παρουσιάζει μείωση οστικής πυκνότητας 6,6% εντός 2ετίας στο συνολικό ισχίο. Διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση

Συμεών Τουρνής

Ερωτήσεις πολλαπλής επιλογής	
1. Η ραλοξιφαίνη μειώνει τον κίνδυνο:	A. Σπονδυλικών καταγμάτων B. Μη σπονδυλικών καταγμάτων Γ. Τα Α και Β
2. Απαιτείται περαιτέρω παρακλινικός έλεγχος:	A. Ναι B. Όχι
3. Η ταχεία οστική απώλεια περιορίζεται μετά τα πρώτα χρόνια της εμμηνόπαυσης.	A. Σωστό B. Λάθος
4. Η παρατηρούμενη μείωση οστικής πυκνότητας υπό αγωγή θα μπορούσε να θεωρηθεί αποτυχία θεραπείας;	A. Ναι B. Όχι
5. Υπάρχουν προγνωστικοί βιοχημικοί δείκτες ταχείας οστικής απώλειας και αν ναι ποιοι;	A. Δεν υπάρχουν B. Ασβέστιο ούρων 24ωρου Γ. CTX ορού Δ. PTH ορού E. Κανένα από τα παραπάνω

Κλινικό περιστατικό 15

Γυναίκα 58 ετών, με T-score -2,8 στον αυχένα του αριστερού μηριαίου οστού

Ιωάννης Τριανταφυλλόπουλος

Ερωτήσεις πολλαπλής επιλογής

1. Ποιο στοιχείο <u>δεν</u> περιλαμβάνεται στο εργαλείο υπολογισμού της 10ετούς πιθανότητας οστεοπορωτικού κατάγματος FRAX;	A. BMD B. T-score Γ. Ηλικία, φύλο, βάρος ασθενούς Δ. Κάπνισμα, αλκοόλ, λήψη κορτιζόνης Ε. Ατομικό και οικογενειακό ιστορικό κατάγματος
2. Ποια η <u>καταλληλότερη</u> θέση μέτρησηDXA σε αυτή την ηλικία;	A. Αυχένος μηριαίου B. Οσφυϊκή μοίρα σπονδυλικής στήλης Γ. Καρπός Δ. Πτέρνα Ε. Όλες οι ανωτέρω
3. Τι <u>δεν</u> περιλαμβάνεται στον ελάχιστο απαραίτητο έλεγχο πριν την έναρξη θεραπευτικής αγωγής;	A. Ασβέστιο ορού (διορθωμένο προς αλβουμίνη ορού) B. Γενική αίματος, ΤΚΕ Γ. Κρεατινίνη, Αλκαλική φωσφατάση, TSH Δ. Παραθορμόνη (PTH) Ε. 25-OH-βιταμίνη D3
4. Η φαρμακευτική αγωγή πρώτης εκλογής σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση είναι (μία σωστή απάντηση):	A. Ραλοξιφαίνη B. Ντενοσουμάμπη Γ. Διφωσφονικά Δ. Τεριπαρατίδη Ε. Ρανελικό στρόντιο
5. Συμπληρώστε Σωστό (Σ) ή Λάθος (Λ).	A. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια που χρήζουν αγωγής δύναται να χορηγηθεί Ντενοσουμάμπη. B. Σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης κακοήθειας μαστού αρχικά μπορεί να προτιμηθεί η ραλοξιφαίνη. Γ. Σε ασθενείς που αρχικά αντιμετωπίστηκαν με χορήγηση Ντενοσουμάμπης ή Τεριπαρατίδης δεν απαιτείται η συνέχιση της αγωγής με Διφωσφονικά. Δ. Σε περίπτωση χορήγησης Ντενοσουμάμπης ή Τεριπαρατίδης δεν απαιτείται η συγχορήγηση συμπληρώματος ασβεστίου και βιταμίνης D3. Ε. Οι διαταραχές του ανώτερου πεπτικού συστήματος του ασθενούς αποτελούν σημαντικό κριτήριο θεραπευτικής επιλογής.

Κλινικό περιστατικό 16

Γυναίκα 62 ετών, με σπονδυλικό κάταγμα που παρουσιάστηκε κατά τη διάρκεια θεραπείας με διφωσφονικά και T-score -1,4 στον αυχένα του αριστερού μηριαίου οστού

Ιωάννης Τριανταφυλλόπουλος

Ερωτήσεις πολλαπλής επιλογής

1. Ποια η <u>συχνότερη θέση</u> εντόπισης των οστεοπορωτικών καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης;	A. Κατώτερη ΟΜΣΣ B. Ανώτερη ΘΜΣΣ Γ. Κατώτερη ΑΜΣΣ Δ. Κατώτερη ΘΜΣΣ και ανώτερη ΟΜΣΣ Ε. Όλη η σπονδυλική στήλη
2. Ποια η <u>καταλληλότερη θέση</u> μέτρησης DXA σε αυτή την ηλικία;	A. Πτέρνα B. Καρπός Γ. Ισχίο Δ. Σπονδυλική στήλη Ε. Όλες οι ανωτέρω
3. Ποια η <u>λάθος απάντηση</u> στην αρχική αντιμετώπιση της ασθενούς;	A. Μείωση του άλγους B. Πρώιμη κινητοποίηση Γ. Χειρουργική αποκατάσταση Δ. Αντιμετώπιση οστεοπόρωσης Ε. Ανεύρεση και αντιμετώπιση τυχόν υποκείμενης νόσου
4. Ποια η <u>καταλληλότερη</u> θεραπεία;	A. Ορμονική θεραπεία υποκατάστασης B. Εκλεκτικοί τροποποιητές υποδοχέων οιστρογόνων Γ. Ενδοφλέβια χορήγηση διφωσφονικών Δ. Ντενοσουμάμπη Ε. Τεριπαρατίδη
5. Ποιες είναι οι <u>δύο καταλληλότερες</u> μέθοδοι απεικόνισης για τη διάγνωση σκελετικής μετάστασης;	A. Απλές ακτινογραφίες B. DXA Γ. Αξονική τομογραφία Δ. Μαγνητική τομογραφία Ε. Σπινθηρογράφημα οστών

Κλινικό περιστατικό 17

Γυναίκα 42 ετών, με πρωτοπαθή υπογονιμότητα και FSH 16 mIU/ml

Μαρία Κρεατσά

Γυναίκα ηλικίας 42 ετών με ιστορικό πρωτοπαθούς υπογονιμότητας διάρκειας 3 ετών προσέρχεται λόγω επιθυμίας τεκνοποίησης. Η ασθενής παρουσιάζει σταθερό εμμηνορυσιακό κύκλο 28-30 ημερών. Από το ατομικό ιστορικό της δεν αναφέρεται παρουσία συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών, ενδομητρίωσης ή ινομυωμάτων και η σαλπιγγογραφία παρουσιάζει φυσιολογικά ευρήματα. Επίσης δεν αναφέρονται ιστορικό γυναικολογικών επεμβάσεων, αυτοάνοσων νοσημάτων, παρουσία σακχαρώδους διαβήτη ή άλλων ενδοκρινολογικών διαταραχών αλλά ούτε και συστηματική λήψη αντισυλληπτικών δισκίων ή άλλων φαρμάκων. Η σαλπιγγογραφία παρουσιάζει φυσιολογικά ευρήματα. Ο ορμονολογικός έλεγχος κατά τη 2^η μέρα του κύκλου ανέδειξε τιμές FSH: 16 mIU/ mL, και E2: 24 pg/ml ενώ η AMH ήταν 0,6 ng/ml. Η προγεστερόνη την 21^η μέρα του κύκλου ήταν 15 ng/ml, ενώ η PRL και η TSH ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων. Η ασθενής εμφανίζει φυσιολογικό δείκτη μάζας σώματος και δεν καπνίζει. Το σπερμοδιάγραμμα του συζύγου είναι απόλυτα φυσιολογικό. Η ασθενής επιθυμεί να ενημερωθεί για τις πιθανότητες αυτόματης σύλληψης καθώς και για την πιθανότητα επίτευξης εγκυμοσύνης με τη βοήθεια των μεθόδων της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Ερωτήσεις πολλαπλής επιλογής

- | | |
|--|--|
| 1. Από ποια ηλικία και πάνω ξεκινά η σημαντική πτώση της ωοθηκικής λειτουργίας; | A. >30
B. >35
Γ. >37
Δ. >40 |
| 2. Ποια τιμή της FSH είναι ενδεικτική της παρουσίας μειωμένων αποθεμάτων ωοθυλακίων; | A. >8 mIU/mL
B. >10 mIU/mL
Γ. >15 mIU/ mL
Δ. >20 mIU/ mL |
| 3. Ποιες τιμές FSH υποδηλώνουν εμμηνόπausη ή πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια; | A. >10 mIU/ mL
B. >20 mIU/ mL
Γ. >25 mIU/ mL
Δ. >30 mIU/ mL |

(συνέχεια στην επόμενη σελίδα)

(συνέχεια από την προηγούμενη σελίδα)

4. Αυξημένα επίπεδα FSH > 10 mIU/ mL μπορεί να υποδηλώνουν:

- A. Μη τακτική ωοθυλακιορρηξία
- B. Μειωμένη ικανότητα γονιμοποίησης του ωαρίου
- Γ. Αυξημένη πιθανότητα χρωμοσωμικών ανωμαλιών και αποβολών
- Δ. Μειωμένη απάντηση στην εξωγενή χορήγηση γοναδοτροπινών.

5. Η πιο ευαίσθητη δοκιμασία ελέγχου αποθεμάτων ωοθηκικής λειτουργίας που αυξάνει την προγνωστική αξία της FSH είναι:

- A. Ωοθηκικός όγκος
- B. Αριθμός ωοθηκικών καταβολών
- Γ. Ινχιμπίνη Β
- Δ. AMH

Κλινικό περιστατικό 18

Γυναίκα 49 ετών, με αραιομηνόρροια και επιθυμία να τεκνοποιήσει *Μαρία Κρεατσά*

Γυναίκα ηλικίας 49 ετών με ιστορικό δευτεροπαθούς υπογονιμότητας διάρκειας 5 ετών προσέρχεται με σκοπό τη διερεύνηση πιθανότητας τεκνοποίησης. Η ασθενής εμφανίζει επεισόδια αραιομηνόρροιας τα τελευταία δύο χρόνια. Από το ατομικό ιστορικό της δεν αναφέρεται παρουσία συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών, ενδομητρίωσης ή ινομυωμάτων και η σαλπιγγογραφία παρουσιάζει φυσιολογικά ευρήματα. Επίσης δεν αναφέρονται ιστορικό γυναικολογικών χειρουργείων, αυτοάνοσων νοσημάτων, παρουσία σακχαρώδους διαβήτη ή άλλων ενδοκρινολογικών διαταραχών ούτε και συστηματική λήψη φαρμάκων. Ο ορμονολογικός έλεγχος ανέδειξε τιμές FSH: 60 mIU/mL, και E2: 15 pg/ml κατά τη 2^η μέρα του κύκλου και η AMH ήταν 0,2 ng/ml. Η τιμή της προγεστερόνης την 21^η μέρα του κύκλου ήταν 1,1 ng/ml, ενώ η PRL και η TSH ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων. Η ασθενής εμφανίζει φυσιολογικό δείκτη μάζας σώματος και δεν καπνίζει. Το σπερμοδιάγραμμα του συζύγου είναι απόλυτα φυσιολογικό. Η ασθενής επιθυμεί να ενημερωθεί για την πιθανότητα επίτευξης εγκυμοσύνης σε αυτή την ηλικία με αυτόματη σύλληψη ή με τη βοήθεια των μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Ερωτήσεις πολλαπλής επιλογής
(Κλινικό περιστατικό 18)

1. Η περίοδος της περιεμμηνόπαυσης χαρακτηρίζεται από:	A. Έναρξη κατά μέσο όρο στα 47.5 έτη ηλικίας B. Συνεχής αύξηση της FSH Γ. Μεταβλητότητα της εμμήνου ρύσεως Δ. Αγγειοκινητικά συμπτώματα
2. Οι διαταραχές της περιόδου που παρουσιάζονται στην περίοδο της περιεμμηνόπαυσης αφορούν:	A. Μεταβλητότητα μήκους EP (>7 ημέρες του φυσιολογικού) B. Απώλεια 2 ή περισσότερων κύκλων EP και διάστημα αμηνόρροιας > ή = 60 ημέρες Γ. Μηνορραγία Δ. Ολιγομηνόρροια, spotting
3. Η συχνότητα κυήσεων ανά έτος επί απουσίας αντισύλληψης στα 45- 49 έτη ηλικίας είναι:	A. 5% B. 10% Γ. 20% Δ. 30%
4. Η συχνότητα αυτόματων αποβολών σε ηλικία > 45 ετών ανέρχεται σε:	A. 10% B. 20 % Γ. 35% Δ. >50%
5. Η ενδεδειγμένη θεραπεία για την επίτευξη εγκυμοσύνης είναι:	A. Πρόκληση ωοθυλακιωρρηξίας B. Ελεγχόμενη ωοθηκική διέγερση/ εξωσωματική γονιμοποίηση Γ. Φυσικός κύκλος/ εξωσωματική γονιμοποίηση Δ. Δωρεά ωαρίων

Κλινικό περιστατικό 19

Γυναίκα 44 ετών, με καθ' ἑξιν αποβολές και FSH 9 mIU/ml

Χάρης Συριστατίδης

Κατά βάση, η ηλικία της γυναίκας πάνω από τα 37 έτη σχετίζεται με μειωμένη γονιμότητα. Μετά τα 40 αυτή η γονιμότητα, αλλά και η πιθανότητα σύλληψης με οποιαδήποτε μέθοδο υποβοηθούμενης αναπαραγωγής ελαττώνεται δραματικά, και κυμαίνεται σε ποσοστά <10%, ενώ μετά τα 42 <5%.

Οι καθ' ἑξιν αποβολές δείχνουν προβληματική γονιμότητα, αλλά όχι ελαττωμένη. Σχετίζονται με χρωμοσωμικές ανωμαλίες, αλλά και κάποιον άλλο παράγοντα (ανατομικό ή μη) που τις προκαλεί.

Η FSH σε οποιαδήποτε ηλικία είναι αναξιόπιστη να προβλέψει το τελικό αποτέλεσμα μετά από οποιαδήποτε προσπάθεια, αλλά και να καθορίσει το διαγνωστικό και θεραπευτικό πλάνο.

Στη γυναίκα αυτή θα συστήναμε έλεγχο θρομβοφιλίας, καρύτυπο, υστεροσκόπηση και πιθανά PGD. Μία υψηλής αποτελεσματικότητας επιλογή θα ήταν η δωρεά ωαρίου, μετά από αρνητικό προηγούμενο έλεγχο.

Κλινικό περιστατικό 20

Γυναίκα 46 ετών, με έντονο προεμμηνορρυσιακό σύνδρομο και επιθυμία αντισύλληψης

Χάρης Συριστατίδης

Το σύνδρομο αυτό χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα, μέτρια έως σοβαρά συναισθηματικά, σωματικά και συμπτώματα συμπεριφοράς που αναπτύσσονται κατά τη διάρκεια της ωχρινικής φάσης του κύκλου και εξαφανίζονται μέσα σε λίγες ημέρες μετά την έμμηνη ρύση. Παρατηρείται στο 30-40% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας. Αν και η αιτιολογία του είναι ασαφής, αρκετές θεωρίες υποδεικνύουν αυξημένη ευαισθησία στις φυσιολογικές ορμονικές αλλαγές και σε ανωμαλίες των νευροδιαβιβαστών. Ως φάρμακα εκλογής προτείνονται τα συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά και σεροτονινεργικά αντικαταθλιπτικά, αλλά και την τροποποίηση του τρόπου ζωής, και γνωσιακή συμπεριφοριστική θεραπεία.

Η συνδυασμένη χρήση ορμονικών σκευασμάτων ως αντισυλληπτικών και των παραπάνω δεν έχει αποδειχθεί ότι αντενδείκνυνται. Η εναλλακτική μέθοδος είναι η χρήση του ενδομητρικού σπειράματος.

Η αυξημένη ηλικία από μόνη της δεν αποτελεί αντένδειξη για τη χρήση οποιωνδήποτε συνδυασμένων ορμονικών αντισυλληπτικών, αν και θεωρητικά αυξάνει σχετικά ο κίνδυνος φλεβικής θρόμβωσης και εμφράγματος του μυοκαρδίου. Η συχνότητα όμως εμφάνισης αυτών των κινδύνων σε χρήστες συνδυασμένων ορμονικών αντισυλληπτικών ηλικίας άνω των 40 ετών δεν διαφέρει από εκείνη που παρατηρήθηκε σε νεότερες γυναίκες. Ακόμη, η χρήση των νέων συνδυασμένων ορμονικών αντισυλληπτικών που περιέχουν φυσικά οιστρογόνα έχει συσχετιστεί με ένα βελτιωμένο προφίλ ασφάλειας του είδους αυτού.

Η τελική σύσταση θα περιλαμβάνει τα στοιχεία αυτά αλλά και τη θέληση της γυναίκας.

Ερωτήσεις πολλαπλής επιλογής

(Κλινικά περιστατικά 19 και 20)

<p>1. Η μείωση της γονιμότητας της γυναίκας αρχίζει από:</p>	<p>A. Τα 40 έτη B. Τα 35 έτη Γ. Τα 42 έτη Δ. Τα 30 έτη</p>
<p>2. Για τη διερεύνηση των καθ' έξιν αποβολών, χρειάζονται οι ακόλουθες εξετάσεις</p>	<p>A. Καρυότυπος του ζεύγους B. Έλεγχος θρομβοφιλίας Γ. Υστεροσκόπηση Δ. Όλα τα παραπάνω</p>
<p>3. Τα αντισυλληπτικά αντενδείκνυται σε γυναίκες ηλικίας πάνω από 40 έτη, γιατί</p>	<p>A. Προκαλούν έμφραγμα του μυοκαρδίου B. Προκαλούν θρόμβωση Γ. Τα α και β Δ. Δεν αντενδείκνυται</p>
<p>4. Το προεμμηνορρυσιακό σύνδρομο</p>	<p>A. Παρατηρείται στο 30-40% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας B. Σχετίζεται με αυξημένη ευαισθησία στις φυσιολογικές ορμονικές αλλαγές και σε ανωμαλίες των νευροδιαβιβαστών Γ. Σχετίζεται με αυξημένη ευαισθησία σε διαταραχές σε ορμονικές αλλαγές Δ. Τα A και B E. Τα A και Γ</p>
<p>5. Σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας μετά τα 40 μπορεί να χορηγηθεί</p>	<p>A. Αντισυλληπτικά B. Ενδομήτριο σπείραμα Γ. Μόνο προγεστερόνη Δ. Τα A και B E. Τα B και Γ</p>

Κλινικό περιστατικό 21

Γυναίκα 54 ετών, ιστορικό συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών, παχυσαρκία και αραίωση τριχωτού κεφαλής

Μάριος Μαρκόπουλος

Παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου στη γυναίκα

Η καρδιαγγειακή νόσος είναι η κυρία αιτία θανάτου στις γυναίκες. Η πλειοψηφία των κύριων παραγόντων κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου είναι κοινοί και στα δύο φύλα, εντούτοις στις γυναίκες παρατηρούνται επιπρόσθετα σημαντικοί παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την ωοθηκική λειτουργία και την εμφάνιση επιπλοκών κατά την κύηση (Πίνακας 1).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΚΥΡΙΑ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΤΙΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ.

ΜΗ ΑΝΑΣΤΡΕΨΙΜΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

ΑΤΟΜΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ
ΗΛΙΚΙΑ > 55 ΕΤΗ
ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΠΡΩΪΜΗΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ (ΣΥΓΓΕΝΗΣ Α' ΒΑΘΜΟΥ
ΑΡΡΕΝ <50 ΕΤΩΝ, ΘΗΛΥ <60 ΕΤΩΝ)
ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ

ΑΝΑΣΤΡΕΨΙΜΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ
ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ
ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ
ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ
ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ
ΨΥΧΙΚΗ ΝΟΣΟΣ (ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ, ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΜΕΤΑΤΡΑΥΜΑΤΙΚΟΥ ΣΤΡΕΣ)
ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ/ΡΕΥΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΟΙ ΜΕ ΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ
ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑ/ΕΚΚΛΑΜΨΙΑ
ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ

Η ηλικία αποτελεί κύριο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, με διπλασιασμό περίπου του κινδύνου ανά δεκαετία μετά την ηλικία των 40 ετών. Η επικράτηση ενός ανδρογονικού ορμονικού προφίλ στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση, ως αποτέλεσμα της δραματικής ελάττωσης των επιπέδων των οιστρογόνων, σχετίζεται

με την επιδείνωση της αντίστασης στην ινσουλίνη, της κοιλιακής εναπόθεσης του λιπώδους ιστού, των δεικτών χρόνιας φλεγμονής και του λιπιδαιμικού προφίλ, που στο σύνολο τους συνθέτουν ένα δυσμενές καρδιομεταβολικό περιβάλλον.

Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και καρδιαγγειακή νόσος

Οι ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (ΣΠΩ) έχουν αυξημένη επίπτωση υπερινσουλιναιμίας και αντίστασης στην ινσουλίνη, η οποία αποτελεί συχνό αλλά όχι απαραίτητο εγγενές χαρακτηριστικό του συνδρόμου, με συχνότητα εμφάνισης 50-70%. Η αντίσταση στην ινσουλίνη παρατηρείται τόσο σε λεπτόσωμες όσο και σε παχύσαρκες ασθενείς με ΣΠΩ, ενώ επιδεινώνεται από την παρουσία της παχυσαρκίας. Ο κίνδυνος εμφάνισης διαταραχής ανοχής στη γλυκόζη και σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) τύπου 2 στις ασθενείς με ΣΠΩ είναι αυξημένος κατά 3-7 φορές σε σχέση με τις γυναίκες χωρίς ΣΠΩ. Επιπρόσθετα, στο ΣΠΩ η διαταραχή στην ανοχή της γλυκόζης εμφανίζεται σε νεαρότερη ηλικία, συνηθέστερα στη 3η και 4η δεκαετία, σε σύγκριση με το φυσιολογικό γυναικείο πληθυσμό.

Η κεντρικού τύπου παχυσαρκία παρατηρείται στο 20-60% των ασθενών με ΣΠΩ. Οι ασθενείς με ΣΠΩ και παχυσαρκία εμφανίζουν αυξημένη επίπτωση διαταραχής ανοχής στη γλυκόζη (31-35%) και ΣΔ τύπου 2 (7.5-10%). Η επιδείνωση της διαταραχής του μεταβολισμού των υδατανθράκων στις ασθενείς αυτές μπορεί να είναι ταχεία με ποσοστό μετάπτωσης από την ευγλυκαιμία στην αντίσταση της ινσουλίνης και εν συνεχεία στο ΣΔ τύπου 2 σε ποσοστό 5-15% μέσα σε διάστημα 3 ετών. Η παχυσαρκία συσχετίζεται με σημαντικό αριθμό παραγόντων εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου (αντίσταση στην ινσουλίνη, υπερτριγλυκεριδαιμία, ελαττωμένα επίπεδα HDL και αντιπονεκτίνης) και αύξηση της συνολικής θνησιμότητας από καρδιαγγειακά συμβάματα. Η παχυσαρκία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίας νόσου και αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων. Επιπρόσθετα, η αύξηση του ΔΜΣ εμφανίζει συνεχή γραμμική συσχέτιση με την αύξηση του κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο.

Οι ασθενείς με ΣΠΩ εμφανίζουν αυξημένη επίπτωση των παραμέτρων του μεταβολικού συνδρόμου (αρτηριακή υπέρταση, αυξημένη περίμετρος μέσης, αυξημένα επίπεδα γλυκόζης νηστείας και τριγλυκεριδίων και ελαττωμένα επίπεδα HDL). Η δυσλιπιδαιμία παρατηρείται σε ποσοστό έως και 70% των ασθενών με ΣΠΩ ανάλογα με τη βαρύτητα του συνδρόμου και την συνυπάρχουσα παχυσαρκία και αφορά στα ελαττωμένα επίπεδα HDL και στα αυξημένα επίπεδα LDL, τριγλυκεριδίων και χαμηλής πυκνότητας LDL.

Η επίπτωση επιπρόσθετων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου είναι, επίσης, αυξημένη στις ασθενείς με ΣΠΩ. Οι ασθενείς αυτές εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης, C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), ινωδογόνου, αναστολέα τύπου 1 του ενεργοποιητή του πλάσμινογόνου (PAI-1), ενδοθηλίνης-1, λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων. Στις ασθενείς με ΣΠΩ υπάρχουν ενδείξεις διαταραχής της ενδοθηλιακής λειτουργίας με αυξημένο πάχος μέσου-έσω χιτώνα των καρωτίδων, αυξημένη αρτηριακή σκληρία, ασβέστωση, αθηροσκληρήνωση και στένωση των στεφανιαίων αγγείων.

Αθροιστικά το δυσμενές ορμονικό και καρδιομεταβολικό προφίλ των ασθενών με ΣΠΩ έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο κατά 5-7 φορές σε σχέση με τις γυναίκες χωρίς ΣΠΩ. Εντούτοις, δεν παρατηρείται ανάλογη αύξηση της επίπτωσης των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και της θνητότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα στις ασθενείς με ΣΠΩ. Οι περισσότερες κλινικές μελέτες υποδεικνύουν μια σχετικά μικρή αύξηση (1.5-2 φορές) της επίπτωσης των καρδιαγγειακών νοσημάτων στον πληθυσμό των ασθενών με ΣΠΩ σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Οι ασθενείς με ΣΠΩ εμφανίζουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για στεφανιαία νόσο (44%) αλλά όχι για έμφραγμα του μυοκαρδίου. Αξιοσημείωτη είναι η απουσία συσχέτισης του ΣΠΩ με αυξημένη επίπτωση για καρδιαγγειακά νοσήματα σύμφωνα με τα αποτελέσματα ορισμένων μελετών.

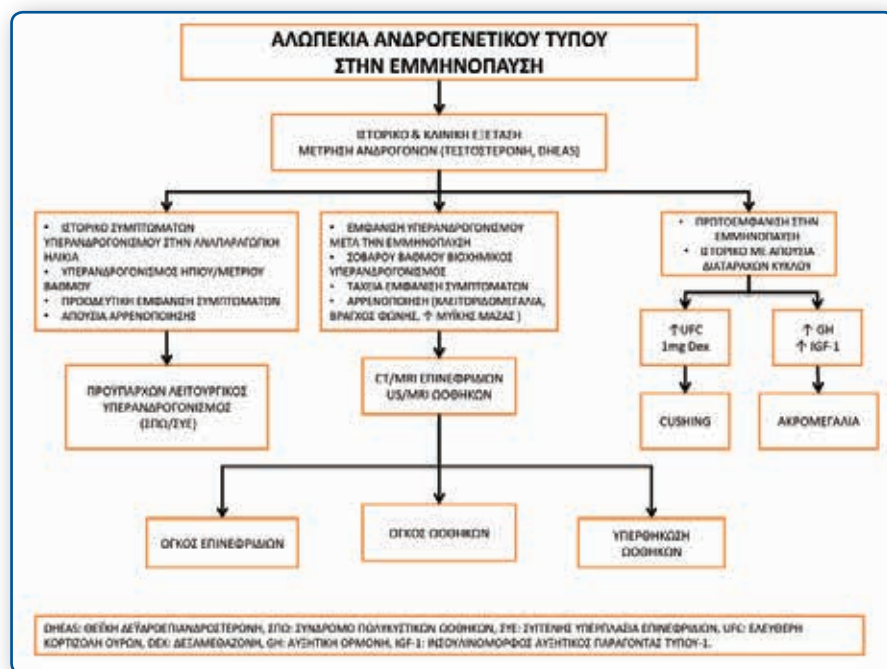
Η αναντιστοιχία του αυξημένου κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο και των παρατηρούμενων καρδιαγγειακών συμβαμάτων στις ασθενείς αυτές πιθανώς αποδίδεται στην ετερογένεια των ασθενών με ΣΠΩ ανάλογα με τον ορισμό του συνδρόμου. Είναι σαφές ότι ο ορισμός του ΣΠΩ που εμπεριέχει ως απαραίτητο διαγνωστικό κριτήριο την παρουσία κλινικού/βιοχημικού υπερανδρογονισμού συνοδεύεται από την μεγαλύτερη επίπτωση των παραμέτρων καρδιαγγειακού κινδύνου, ενώ αντίθετα επί απουσίας αυξημένων επιπέδων ανδρογόνων στις ασθενείς με ιστορικό πολυκυστικής μορφολογίας των ωοθηκών και αραιομηνόρροιας, παρατηρούνται σε σημαντικά μικρότερο βαθμό διαταραχές όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη, η δυσλιπιδαιμία, η παχυσαρκία και τα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης και CRP. Η αύξηση του κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο στις υπερανδρογονικές ασθενείς με ΣΠΩ αποδίδεται σαφώς στην αυξημένη επίπτωση μείζονων παραγόντων κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου (ΣΔ τύπου 2, μεταβολικό σύνδρομο, παχυσαρκία) και πιθανά στην υπερανδρογοναιμία αυτή καθ'αυτή, καθώς τα αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων και των δεικτών της ανδρογονικότητας σχετίζονται με επιδείνωση της αθηροσκλήρυνσης στα στεφανιαία αγγεία και με αυξημένη επίπτωση και συχνότητα της στεφανιαίας νόσου στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση. Ο αυξημένος βαθμός αθηρωμάτωσης στις καρωτίδες γυναικών με χαμηλότερα από το φυσιολογικό επίπεδα ανδρογόνων υπογραμμίζει το γεγονός της διατήρησης υγιούς καρδιαγγειακού συστήματος στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση και προϋποθέτει επίπεδα ανδρογόνων εντός των φυσιολογικών ορίων αντίστοιχα για την ηλικία τους.

Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και εμμηνόπαυση

Με την πάροδο της ηλικίας παρατηρείται προοδευτικά ελάττωση των επιπέδων των ανδρογόνων τόσο των φυσιολογικών γυναικών όσο και των γυναικών με ΣΠΩ. Οι ασθενείς με ΣΠΩ εμφανίζουν συχνά βελτίωση της συμπτωματολογίας του συνδρόμου κατά την 5^η δεκαετία της ζωής. Εντούτοις, οι ασθενείς με το κλασσικό ΣΠΩ τα πρώτα χρόνια μετά την εμμηνόπαυση εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα ωοθηκικών και επινεφριδικών ανδρογόνων σε σύγκριση με τις μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες χωρίς ΣΠΩ. Η παραμένουσα σχετική υπερανδρογοναιμία που χαρακτηρίζει τις μετεμμηνόπαυσιακές ασθενείς με ΣΠΩ παίζει, πιθανώς, επιβαρυντικό ρόλο στις

μεταβολικές διαταραχές που παρατηρούνται στο ΣΠΩ ήδη από την αναπαραγωγική ηλικία και που φαίνεται ότι διατηρούνται σε κάποιο βαθμό μετά την εμμηνόπαυση.

Η αραίωση του τριχωτού της κεφαλής (ανδρογενής αλωπεκία) αποτελεί ένα από τα κλινικά σημεία υπερανδρογονισμού, ο οποίος αποτελεί το πιο συχνό διαγνωστικό χαρακτηριστικό του ΣΠΩ. Ως μεμονωμένο σημείο υπερανδρογονισμού η αραίωση του τριχωτού της κεφαλής απαντάται σε ποσοστό 10% περίπου των ασθενών με ΣΠΩ. Στις ασθενείς με ΣΠΩ τα κλινικά σημεία του υπερανδρογονισμού είναι πιθανό να παραμείνουν ή και να επιδεινωθούν μετά το πέρας της αναπαραγωγικής ηλικίας λόγω της σχετικής υπερανδρογοναιμίας στην εμμηνόπαυση. Αξίζει να σημειωθεί ότι στην περίπτωση απουσίας κλινικού υπερανδρογονισμού κατά την αναπαραγωγική ηλικία ή επί ταχείας επιδείνωσης αυτού μετά την εμμηνόπαυση ή/και εμφάνισης ανδρογενούς αλωπεκίας μετά την εμμηνόπαυση, ιδιαίτερα όταν συνυπάρχουν και άλλα σημεία αρρενοποίησης (κλειτοριδομεγαλία, βράγχος φωνής, αύξηση μυϊκής μάζας), απαιτείται η εργαστηριακή διερεύνηση της υπερανδρογοναιμίας για την διαφορική διάγνωση άλλων αιτιών υπερανδρογονισμού και ιδιαίτερα τον αποκλεισμό των αρρενοποιητικών όγκων των ωοθηκών και των επινεφριδίων (Αλγόριθμος διαφορικής διάγνωσης των κυριότερων αιτιών αλωπεκίας ανδρογενετικού τύπου στην εμμηνόπαυση – Σχήμα 1).



Εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών μετά την εμμηνόπαυση

Με στόχο την διερεύνηση του κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο και την πρωτογενή πρόληψη αυτής στις ασθενείς με ΣΠΩ συστήνεται ο τακτικός έλεγχος της παρουσίας μεταβολικών διαταραχών και των παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Ο

πληθυσμιακός έλεγχος του καρδιαγγειακού κινδύνου περιλαμβάνει τον έλεγχο για υπερχοληστεριναίμια, δυσλιπιδαιμία, διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, παχυσαρκία και αρτηριακή υπέρταση σε όλες τις μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς με ΣΠΩ (Πίνακας 2).

ΠΙΝΑΚΑΣ 2: ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΓΙΑ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΩΝ ΩΘΗΚΩΝ (ΣΠΩ).

ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΙ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ	ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΕΛΕΓΧΟΥ	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ
ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΙΝΑΙΜΙΑ - ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ	ΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΟ ΠΡΟΦΙΛ ΝΗΣΤΕΙΑΣ (ΟΛΙΚΗ ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ, HDL, LDL, ΤΡΙΓΛΥΚΕΡΙΔΙΑ)	ΟΛΕΣ ΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΠΩ	ΑΝΑ 2 ΕΤΗ, ΑΝΑ ΕΤΟΣ ΕΠΙ ΑΥΞΗΣΗΣ ΣΩΜΑΤΙΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ
ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΑΝΟΧΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ	ΚΑΜΠΥΛΗ ΣΑΚΧΑΡΟΥ ΜΕ 75 ΓΡ. ΓΛΥΚΟΖΗΣ (ΔΙΩΡΗ)	ΔΜΣ >30 ΛΕΠΤΟΣΩΜΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΠΩ ΗΛΙΚΙΑΣ >40 ΕΤΩΝ Ή ΑΤΟΜΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΣΔ ΚΥΗΣΗΣ / ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΣΔ ΤΥΠΟΥ 2	ΑΝΑ 2 ΕΤΗ ΕΠΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΑΜΠΥΛΗΣ ΣΑΚΧΑΡΟΥ, ΑΝΑ ΕΤΟΣ ΕΠΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΑΜΠΥΛΗΣ ΣΑΚΧΑΡΟΥ ΚΑΙ ΕΠΙΠΡΟΣΘΕΤΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ, ΑΝΑ ΕΤΟΣ ΕΠΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ ΑΝΟΧΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ
ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 2	ΚΑΜΠΥΛΗ ΣΑΚΧΑΡΟΥ ΜΕ 75 ΓΡ. ΓΛΥΚΟΖΗΣ (ΔΙΩΡΗ) ΗΒΑ 1c	ΔΜΣ >30 ΛΕΠΤΟΣΩΜΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΠΩ ΗΛΙΚΙΑΣ >40 ΕΤΩΝ Ή ΑΤΟΜΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΣΔ ΚΥΗΣΗΣ / ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΣΔ ΤΥΠΟΥ 2	ΑΝΑ 2 ΕΤΗ ΕΠΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΑΜΠΥΛΗΣ ΣΑΚΧΑΡΟΥ, ΑΝΑ ΕΤΟΣ ΕΠΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΑΜΠΥΛΗΣ ΣΑΚΧΑΡΟΥ ΚΑΙ ΕΠΙΠΡΟΣΘΕΤΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ, ΑΝΑ ΕΤΟΣ ΕΠΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ ΑΝΟΧΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ
ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ (ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ)	ΔΜΣ, ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ ΜΕΣΗΣ	ΟΛΕΣ ΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΠΩ	ΑΝΑ ΕΠΙΣΚΕΨΗ
ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ	ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ	ΟΛΕΣ ΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΠΩ	ΑΝΑ ΕΠΙΣΚΕΨΗ
ΜΗ ΑΛΚΟΟΛΙΚΟ ΛΙΠΩΔΕΣ ΗΠΑΡ	SGOT, SGPT, γ-GT	ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΠΩ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ	ΑΝΑ ΕΤΟΣ

*HD*L: ΥΨΗΛΗΣ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑΣ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΗ, *LD*L: ΧΑΜΗΛΗΣ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑΣ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΗ, *ΣΔ*: ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ, *ΔΜΣ*: ΔΕΙΚΤΗΣ ΜΑΖΑΣ ΣΩΜΑΤΟΣ, *ΗΒΑ 1c*: ΓΛΥΚΟΖΥΛΙΩΜΕΝΗ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ, *SGOT*: ΟΞΑΛΟΪΚΗ ΤΡΑΝΣΑΜΙΝΑΣΗ, *SGPT*: ΠΥΡΟΣΤΑΦΥΛΙΚΗ ΤΡΑΝΣΑΜΙΝΑΣΗ, *γ-GT*: γ-ΓΛΟΥΤΑΜΥΛΟΤΡΑΝΣΦΕΡΑΣΗ.

Στις ασθενείς με ΣΠΩ συστήνεται, επίσης, ο υπολογισμός του ατομικού κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου με την χρήση των μαθηματικών αλγορίθμων ποσοτικοποίησης του ατομικού 10ετούς κινδύνου εμφάνισης σοβαρού καρδιαγγειακού συμβάματος (π.χ. Framingham score). Η αναγνώριση των ασθενών υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο (10ετής κίνδυνος >10%) πρέπει να συνοδεύεται από την προσπάθεια ελάττωσης των παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο με την αλλαγή του τρόπου ζωής σε όλους τους ασθενείς και τη χορήγηση φαρμακευτικής θεραπείας όπου ενδείκνυται.

Θεραπευτική προσέγγιση

Η αλλαγή του τρόπου ζωής αποτελεί τη θεραπεία πρώτης γραμμής σε όλες τις ασθενείς με ΣΠΩ με στόχο τη βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και της υπερανδρογοναιμίας. Η φαρμακευτική θεραπεία της αντίστασης στην ινσουλίνη και της δυσλιπιδαιμίας συστήνεται σε επιλεγμένες περιπτώσεις ασθενών με ινσουλινοαντίσταση και αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου.

Η αλλαγή του τρόπου ζωής στο πλαίσιο της τροποποίησης του καρδιαγγειακού κινδύνου περιλαμβάνει την διαιτητική αγωγή και την υιοθέτηση υγιών διατροφικών συνηθειών, τη σωματική άσκηση και την διακοπή του καπνίσματος. Στις ασθενείς με ΣΠΩ η αλλαγή του τρόπου ζωής έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση του σωματικού βάρους και τη βελτίωση της υπερανδρογοναιμίας και της υπερινσουλιναίμιας, χωρίς ωστόσο σημαντική βελτίωση της αντίστασης στην ινσουλίνη και της δυσλιπιδαιμίας των ασθενών αυτών.

Η σύσταση για απώλεια βάρους στις ασθενείς με ΣΠΩ έχει ως στόχο την ελάττωση του σωματικού βάρους τουλάχιστον κατά 5-10%, ελάττωση η οποία συχνά αρκεί για τη βελτίωση των μεταβολικών παραμέτρων του ΣΠΩ, και επιδιώκεται αρχικά με την κατάλληλη διαιτητική αγωγή. Επιπρόσθετα, η υιοθέτηση μιας ισορροπημένης διατροφής μεσογειακού τύπου συνοδεύεται από ελάττωση των σοβαρών καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου και πιθανά στις ασθενείς με ΣΠΩ. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας στο πλαίσιο της πρωτογενούς πρόληψης των καρδιαγγειακών νοσημάτων συστήνεται η υιοθέτηση υγιεινών διατροφικών συνηθειών με τα ακόλουθα χαρακτηριστικά: ελάχιστη κατανάλωση trans-πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, κατανάλωση κορεσμένων λιπαρών οξέων σε ποσοστό <10% της συνολικής θερμιδικής πρόσληψης, κατανάλωση σε καθημερινή βάση 30 – 45 γρ. φυτικών ινών, 200 γρ. φρούτων και 200 γρ. λαχανικών, και κατανάλωση ψαριών τουλάχιστον 2 φορές την εβδομάδα (τουλάχιστον 1 φορά την εβδομάδα κατανάλωση ψαριών υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά οξέα). Η ελάττωση του σωματικού βάρους στις παχύσαρκες ασθενείς με ΣΠΩ μπορεί να επιτευχθεί με συνδυασμό διαιτητικής αγωγής και φαρμακευτικής θεραπείας (ορλιστάτη).

Η συστηματική σωματική άσκηση συστήνεται για την ελάττωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και τη διατήρηση του σωματικού βάρους ιδιαίτερα στις περιπτώσεις των ασθενών που δυσκολεύονται να διατηρήσουν το σωματικό τους βάρος αποκλειστικά

με τη διατροφή. Σύμφωνα με τις συστάσεις της Αμερικάνικης Εταιρίας Καρδιολογίας συστήνεται αερόβια άσκηση διάρκειας 30 λεπτών με συχνότητα 3 φορές την εβδομάδα κατ'ελάχιστον, και σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ συστήνεται σωματική άσκηση ή δραστηριότητα (κολύμβηση, περπάτημα, ενασχόληση με οικιακές δουλειές) διάρκειας 30-45 λεπτών με συχνότητα 3-5 φορές την εβδομάδα.

Η ψυχολογική υποστήριξη των ασθενών με ΣΠΩ κρίνεται, επίσης, συχνά απαραίτητη για τη διατήρηση της συμπεριφορικής αλλαγής του τρόπου ζωής και την αντιμετώπιση της αγχώδους διαταραχής ή των καταθλιπτικών συμπτωμάτων που συχνά εμφανίζουν οι ασθενείς με ΣΠΩ.

Η φαρμακευτική αντιμετώπιση της αντίστασης στην ινσουλίνη με τη χορήγηση μετφορμίνης συστήνεται στο ΣΠΩ στις ασθενείς με παχυσαρκία και αντίσταση στην ινσουλίνη, στις ασθενείς με ΣΠΩ στις οποίες η αλλαγή του τρόπου ζωής δεν συνοδεύεται από βελτίωση της ινσουλινοαντίστασης ή στις ασθενείς με φυσιολογικό σωματικό βάρος και αντίσταση στην ινσουλίνη. Η θεραπεία με μετφορμίνη στις ασθενείς με ΣΠΩ έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση της υπερινσουλιναϊμίας και των μεταγευματικών επιπέδων της γλυκόζης, τη βελτίωση των δεικτών ευαισθησίας της ινσουλίνης, της δυσλιπιδαιμίας, των σωματομετρικών χαρακτηριστικών (ΔΜΣ, περιφέρεια μέσης/ισχίων) και παραμέτρων ενδοθηλιακής λειτουργίας και συστηματικής φλεγμονής (CRP). Τα οφέλη της θεραπείας με μετφορμίνη παρατηρούνται κυρίως στις περιπτώσεις των ασθενών με υπερανδρογοναιμία, υπερινσουλιναϊμία και παχυσαρκία, ενώ στις ασθενείς με ηπιότερες μορφές του ΣΠΩ και απουσία υπερινσουλιναϊμίας τα οφέλη είναι περιορισμένα (ελάττωση των επιπέδων της ινσουλίνης και της συστολικής αρτηριακής πίεσης στις ασθενείς με $\Delta\text{M}\Sigma < 30$, οριακή ελάττωση περιφέρειας μέσης/ισχίων χωρίς μεταβολή του ΔΜΣ). Η θεραπεία υποκατάστασης με καλσιφερόλη στις ασθενείς με ΣΠΩ και έλλειψη βιταμίνης D συνοδεύεται από βελτίωση της ευαισθησίας της ινσουλίνης και της υπερινσουλιναϊμίας.

Η φαρμακευτική θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας των ασθενών με ΣΠΩ με χορήγηση στατινών αφορά στις ασθενείς με αυξημένα επίπεδα LDL. Η χορήγηση στατινών στις ασθενείς με ΣΠΩ ελαττώνει τα επίπεδα της LDL και ολικής χοληστερόλης, χωρίς ωστόσο να συνοδεύεται από βελτίωση παραμέτρων όπως τα επίπεδα HDL, CRP, ινσουλίνης νηστείας και αντίστασης στην ινσουλίνη, σε αντίθεση με ότι παρατηρείται στο γενικό πληθυσμό. Η συγχορήγηση στατινών με μετφορμίνη είναι πιο αποτελεσματική στην ελάττωση των επιπέδων της LDL, της ολικής χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων, σε σύγκριση με την ελάττωση που παρατηρείται κατά τη μονοθεραπεία με μετφορμίνη στις ασθενείς με ΣΠΩ. Επιπρόσθετα, υπάρχουν ενδείξεις ότι η θεραπεία με στατίνες σε συνδυασμό με μετφορμίνη ή ως μονοθεραπεία ελαττώνει την υπερανδρογοναιμία στις ασθενείς με ΣΠΩ. Η θεραπεία με στατίνες προτείνεται, επίσης, στις ασθενείς με μέτρια αυξημένο 10-ετή ατομικό κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου ($\geq 7.5\%$).

Η αντιμετώπιση της ανδρογενούς αλωπεκίας στις ασθενείς με ΣΠΩ περιλαμβάνει τη φαρμακευτική θεραπεία με αντιανδρογόνα με ή χωρίς τοπική θεραπεία με μινοξιδίλη, σε συνδυασμό με τη χορήγηση μετφορμίνης και την αλλαγή του τρόπου ζωής των γυναικών αυτών με στόχο τη βελτίωση της υπερανδρογοναιμίας (Πίνακας 3).

ΠΙΝΑΚΑΣ 3: ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΛΩΠΕΚΙΑΣ ΑΝΔΡΟΓΕΝΕΤΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΜΕ ΣΠΩ.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ	
ΑΝΤΙΑΝΔΡΟΓΟΝΑ	ΟΞΙΚΗ ΚΥΠΡΟΤΕΡΟΝΗ ΣΠΙΡΟΝΟΛΑΚΤΟΝΗ ΦΛΟΥΤΑΜΙΔΗ
ΤΟΠΙΚΗ ΑΓΩΓΗ	ΜΙΝΟΞΙΔΙΛΗ
ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΤΕΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ	ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ

Κλινικό περιστατικό 22

Γυναίκα 51 ετών, ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη κύησης και προεκλαμψίας, έντονα εμμηνόπαυσιακά συμπτώματα

Μάριος Μαρκόπουλος

Σακχαρώδης διαβήτης κύησης και καρδιαγγειακός κίνδυνος

Οι γυναίκες με ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) κύησης έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ τύπου 2 και μεταβολικού συνδρόμου, που αποτελούν κύριους παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου. Ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΔ τύπου 2 στις γυναίκες με ιστορικό ΣΔ κύησης είναι αυξημένος κατά 4-7 φορές σε σχέση με το γενικό πληθυσμό και είναι μεγαλύτερος στις γυναίκες με παχυσαρκία (ΔΜΣ>30), με ιστορικό ινσουλινοεξαρτώμενου ΣΔ κύησης και πρώιμης εμφάνισης σε ηλικία κύησης <24 βδομάδων. Οι γυναίκες με ιστορικό ΣΔ κύησης εμφανίζουν, επίσης, αυξημένη επίπτωση των παραμέτρων του μεταβολικού συνδρόμου (αρτηριακή υπέρταση, παχυσαρκία, δυσλιπιδαιμία, διαταραχές του μεταβολισμού των υδατανθράκων). Στις γυναίκες με ιστορικό ΣΔ κύησης υπάρχουν ενδείξεις διαταραχής της ενδοθηλιακής λειτουργίας και υποκλινικής αθηροσκλήρυνσης. Η πρώιμη υποκλινική αθηροσκλήρυνση στις γυναίκες με ιστορικό ΣΔ κύησης παρατηρείται πριν από την εμφάνιση του ΣΔ τύπου 2 ή του μεταβολικού συνδρόμου, και είναι ανεξάρτητη από την ηλικία, την παρουσία παχυσαρκίας προ της εγκυμοσύνης, τον τόκο και τους φυλετικούς παράγοντες. Συνολικά, οι γυναίκες με ιστορικό ΣΔ κύησης έχουν σημαντικά αυξημένο (66-85%) κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου και πρώιμότερη εμφάνιση αυτής σε σύγκριση με τις γυναίκες χωρίς ιστορικό ΣΔ κύησης.

Προεκλαμψία και καρδιαγγειακός κίνδυνος

Οι γυναίκες με ιστορικό προεκλαμψίας έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου (αρτηριακής υπέρτασης, ισχαιμίας του μυοκαρδίου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, θρομβοεμβολικού επεισοδίου), που στην ηλικιακή ομάδα των 50-59 ετών είναι περίπου διπλάσιος σε σχέση με τις γυναίκες χωρίς ιστορικό προεκλαμψίας (17.8% έναντι 8.3%, αντίστοιχα). Ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου στις γυναίκες αυτές είναι ανάλογος της βαρύτητας και του αριθμού των επεισοδίων της προεκλαμψίας, και είναι πιο αυξημένος επί πρώιμης εμφάνισης της νόσου και επί συνύπαρξης ενδομήτριας υπολειπόμενης ανάπτυξης και πρόωρου τοκετού. Ο κίνδυνος θανάτου από καρδιαγγειακή νόσο διπλασιάζεται στις γυναίκες με ιστορικό προεκλαμψίας μετά την 34η εβδομάδα της κύησης και είναι σημαντικά αυξημένος (κατά 9-10 φορές) στις ασθενείς με πρώιμη εμφάνιση της νόσου (<34 εβδομάδες) και σοβαρή ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη και πρόωρο τοκετό. Οι ασθενείς με υπέρταση της κύησης ή προεκλαμψία εμφανίζουν διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων (αυξημένα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης), του λιπιδαιμικού προφίλ και της ενδοθηλιακής λειτουργίας, ενώ το 20% των ασθενών με ιστορικό προεκλαμψίας και υπολειπόμενης ενδομήτριας ανάπτυξης θα εμφανίσουν το μεταβολικό σύνδρομο. Οι γυναίκες με ιστορικό προεκλαμψίας έχουν διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ τύπου 2, ενώ στις γυναίκες με ιστορικό προεκλαμψίας και ΣΔ κύησης ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΔ τύπου 2 πολλαπλασιάζεται (κατά 16-18 φορές). Στις ασθενείς με ιστορικό προεκλαμψίας ή υπέρτασης της κύησης παρατηρείται, επίσης, μικρή αύξηση του κινδύνου μυοκαρδιοπάθειας που διατηρείται και μετά την 5ετία από τον τοκετό.

Ορμονική θεραπεία και καρδιαγγειακός κίνδυνος

Η αντιμετώπιση των εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων περιλαμβάνει την ορμονική και μη φαρμακευτική θεραπεία, την αλλαγή του τρόπου ζωής και την εφαρμογή εναλλακτικών μεθόδων θεραπείας. Η ορμονική θεραπεία (ΟΘ) έχει ως πρωταρχική ένδειξη τη θεραπεία των εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων και αποτελεί την πιο αποτελεσματική θεραπεία για την εξάλειψη των σοβαρών εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων. Η ΟΘ περιλαμβάνει τη χορήγηση συνδυασμού οιστρογόνου και προγεσταγόνου ή τη μονοθεραπεία είτε με οιστρογόνα στις υστερεκτομηθείσες γυναίκες είτε με τιβολόνη (συνθετικό στεροειδές με οιστρογονική, προγεσταγονική και ήπια ανδρογονική δράση).

Η επίδραση της ΟΘ στον καρδιαγγειακό κίνδυνο εξαρτάται από την έναρξη της χορήγησής της. Η έναρξη της ΟΘ νωρίς στην εμμηνόπαυση (σε διάστημα <10 ετών από την εμμηνόπαυση) έχει προστατευτική δράση στο καρδιαγγειακό σύστημα και σχετίζεται με βελτίωση των ανθρωπομετρικών δεικτών κεντρικής παχυσαρκίας, του μεταβολισμού των υδατανθράκων, της δυσλιπιδαιμίας και της ενδοθηλιακής λειτουργίας. Η χορήγηση ΟΘ κατά την πρώτη δεκαετία μετά την εμμηνόπαυση συνοδεύεται πιθανώς από ελάττωση του κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο και από ελάττωση του συνολικού κινδύνου θνησιμότητας από οποιαδήποτε νόσο στις

γυναίκες ηλικίας 50-59 ετών με απουσία επιπρόσθετων της ηλικίας παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Ωστόσο, στις γυναίκες που λαμβάνουν στην ηλικία αυτή συνδυασμένη ΟΘ με οιστρογόνα και προγεσταγόνα παρατηρείται αύξηση του κινδύνου καρκίνου του μαστού και αύξηση του κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου στις περιπτώσεις της ΟΘ μόνο με οιστρογόνα. Η έναρξη της ΟΘ σε διάστημα μεγαλύτερο από 10 έτη μετά την εμμηνόπαυση αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο στεφανιαίου επεισοδίου.

Η θεραπεία με τιβολόνη έχει μικτή επίδραση σε διάφορους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (βελτίωση της αντίσταση στην ινσουλίνη, της δυσλιπιδαιμίας και των επιπέδων λιποπρωτεΐνης-α, και δυσμενής επίδραση στα επίπεδα HDL, C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, προθρομβίνης και D-dimers), ωστόσο δεν αυξάνει την αρτηριακή πίεση ακόμα και σε γυναίκες με αρτηριακή υπέρταση και συνολικά δεν φαίνεται να αυξάνει σημαντικά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο όταν χορηγείται νωρίς στην εμμηνόπαυση.

Καρδιαγγειακός κίνδυνος - σχήματα ορμονικής θεραπείας

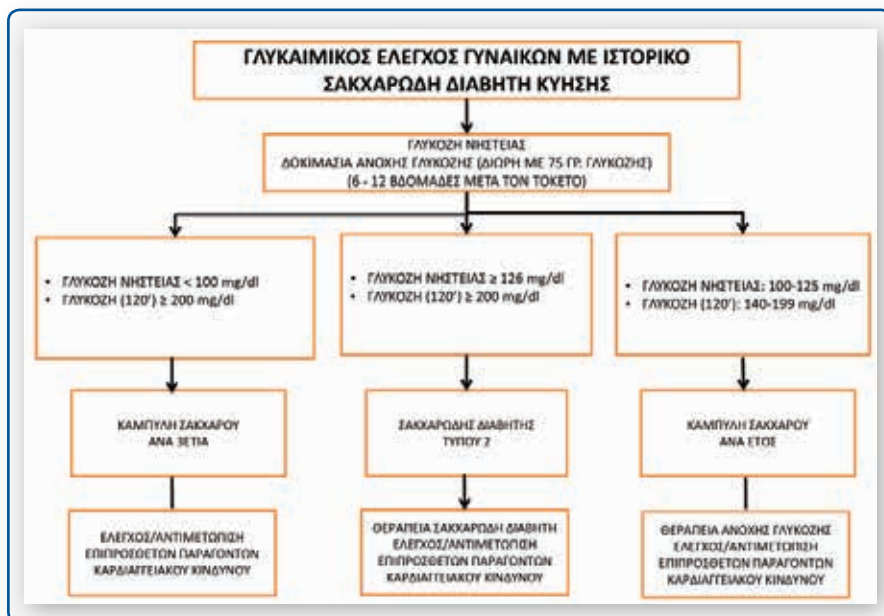
Η χορήγηση της ΟΘ πρέπει να εξατομικεύεται με βάση τον ατομικό κίνδυνο για καρκίνο του μαστού, φλεβική θρόμβωση και καρδιαγγειακή νόσο. Ο αποκλεισμός των γυναικών υψηλού κινδύνου και η επιλογή του κατάλληλου θεραπευτικού σχήματος ΟΘ μετά τον έλεγχο των παραγόντων κινδύνου και την κατηγοριοποίηση των ασθενών σε χαμηλού, μέτριου και υψηλού κινδύνου επιτρέπει τον ασφαλέστερο ορμονικό χειρισμό των εμμηνόπαυσιακών συμπτωμάτων (Πίνακας 1).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1: ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΕΝΤΟΝΩΝ ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΩΝ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΚΙΝΔΥΝΟ.	
ΑΠΟΛΥΤΕΣ ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΟΡΜΟΝΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	ΜΗ ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ – ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ
ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ > 10 ΕΤΗ ΗΛΙΚΙΑ > 60 ΕΤΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΡΩΤΙΔΩΝ ΜΗ ΡΥΘΜΙΖΟΜΕΝΟΣ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ	
ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΟΡΜΟΝΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΟΡΜΟΝΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΑ
ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗΣ 5-10 ΕΤΗ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΗ ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΑΠΝΙΣΜΑ	
ΑΠΟΥΣΙΑ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	ΑΠΟ ΤΟ ΣΤΟΜΑ Η' ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΟΡΜΟΝΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
ΗΛΙΚΙΑ < 60 ΕΤΗ ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ < 10 ΕΤΗ	

Στις περιπτώσεις γυναικών με έντονα εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα και παρουσία παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο αλλά χωρίς υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο συστήνεται η έναρξη της ΟΘ με χαμηλή δόση ορμονών για τον ελάχιστο χρόνο και την επιλογή της ασφαλέστερης οδού χορήγησης αυτών. Στη χαμηλής δοσολογίας ΟΘ συστήνεται χορήγηση 17β οιστραδιόλης σε δοσολογία 0.5-1 mg από του στόματος ή 25-50 μg διαδερμικά ή συζευγμένων οιστρογόνων σε δοσολογία 0.3-0.625 mg από του στόματος. Στις γυναίκες με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο ή σε γυναίκες με προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο προτιμάται γενικά η διαδερμική χορήγηση οιστρογόνων λόγω της μεγαλύτερης ασφάλειας στην αποφυγή πιθανού θρομβωτικού επεισοδίου από την αποφυγή του μεταβολισμού των ορμονών στο ήπαρ που συνοδεύει την από του στόματος χορήγηση των οιστρογόνων. Στις ασθενείς αυτές συστήνεται η διαδερμική χορήγηση χαμηλής δόσης οιστρογόνου (25μg) σε συνδυασμό με διακοπική χορήγηση φυσικής προγεστερόνης (100mg), σχήμα που έχει το ασφαλέστερο προφίλ όσον αφορά το καρδιαγγειακό σύστημα και το μαστό. Εναλλακτικά της προγεστερόνης μπορεί να χορηγηθεί δυδρογεστερόνη σε δόση 5-10 mg. Στην περίπτωση ΟΘ με τιβολόνη γίνεται από του στόματος χορήγηση σε δόση 1.25-2.5 mg.

Πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου στις ασθενείς με ΣΔ κύησης - προεκλαμψία

Η ελάττωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και η πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου στις εμμηνοπαυσιακές ασθενείς με ιστορικό ΣΔ κύησης και προεκλαμψίας απαιτεί μακροχρόνια παρακολούθηση με τακτικό γλυκαιμικό έλεγχο και επιπρόσθετα έλεγχο και θεραπεία των πιθανών συνυπαρχόντων παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, όπως η αρτηριακή υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, η παχυσαρκία και το κάπνισμα (Σχήμα 1). Στις ασθενείς με επιπρόσθετους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου ή/και διαταραχή της ευαισθησίας στην ινσουλίνη συστήνεται η επανάληψη της δοκιμασίας ανοχής της γλυκόζης ανά έτος, ενώ επί φυσιολογικής καμπύλης γλυκόζης συστήνεται η επανάληψη ανά τριετία.



Η φαρμακευτική θεραπεία (ορλιστάτη) για την ελάττωση του αυξημένου σωματικού βάρους συστήνεται στις γυναίκες με ΔΜΣ >28 και επιδείνωση των τιμών του εργαστηριακού γλυκαιμικού ελέγχου (σάκχαρο νηστείας ή γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη).

Η αλλαγή στον τρόπο ζωής συνοδεύεται από σημαντική ελάττωση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου στις ασθενείς αυτές ακόμα και στην περίπτωση γυναικών με φυσιολογικές τιμές γλυκαιμικού ελέγχου (έως 55% μείωση του κινδύνου εμφάνισης του ΣΔ τύπου 2 στις ασθενείς με διαταραχή ανοχής της γλυκόζης / προ-διαβήτη). Η αλλαγή του τρόπου ζωής στις γυναίκες με ιστορικό προεκλαμψίας ελαττώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου έως 13%.

Η αλλαγή του τρόπου ζωής που συστήνεται στις γυναίκες αυτές συνίσταται σε:

- αύξηση της φυσικής δραστηριότητας με συστηματική άσκηση (150 λεπτά / εβδομάδα μέτριας έντασης άσκηση ή 75 λεπτά / εβδομάδα υψηλής έντασης άσκηση)
- διαιτητική αγωγή με μεσογειακού τύπου διατροφή (συστηματική κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, σιτηρών ολικής αλέσεως, ελαιολάδου και ξηρών καρπών).

Η χορήγηση μετφορμίνης είναι εξίσου αποτελεσματική με την αλλαγή του τρόπου ζωής όσον αφορά στην ελάττωση του κινδύνου εμφάνισης ΣΔ τύπου 2 στις γυναίκες με ιστορικό ΣΔ κύησης. Ο συνδυασμός διαιτητικής αγωγής, σωματικής άσκησης και ταυτόχρονη φαρμακευτική αγωγή με μετφορμίνη ελαττώνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ τύπου 2 στις γυναίκες με ιστορικό ΣΔ κύησης, ιδιαίτερα στις γυναίκες με ΔΜΣ >35 και ηλικία <60 έτη.

Ερωτήσεις πολλαπλής επιλογής

(Κλινικά περιστατικά 21 και 22)

1. Σημειώστε τις σωστές απαντήσεις: Ποιοι από τους παρακάτω είναι κύριοι παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο στις γυναίκες;

- A. Ηλικία >50 έτη
- B. Εμμηνοπαυση
- Γ. Προεκλαμψία
- Δ. Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης
- E. Υπέρταση της κύησης
- Z. Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών
- H. Υπερτριγλυκεριδαίμια

2. Σημειώστε τη σωστή απάντηση σχετικά με το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών (ΣΠΩ) στην εμμηνοπαυση:

- A. Στο ΣΠΩ η υπερανδρογοναιμία ωοθηκικής και επινεφριδικής προέλευσης διατηρείται μετά την εμμηνοπαυση.
- B. Τα επίπεδα των ωοθηκικών και επινεφριδικών ανδρογόνων ελαττώνονται με την ηλικία στις φυσιολογικές γυναίκες και στις ασθενείς με ΣΠΩ.
- Γ. Η εμμηνοπαυση σχετίζεται με βελτίωση του ΣΠΩ και αύξηση του αριθμού των παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο.
- Δ. A+B
- E. B+Γ
- Z. Όλα τα παραπάνω είναι σωστά

(συνέχεια στην επόμενη σελίδα)

(συνέχεια από την προηγούμενη σελίδα)

3. Σημειώστε τις σωστές απαντήσεις σχετικά με το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών (ΣΠΩ) και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο:

- A. Στο ΣΠΩ παρατηρείται αύξηση των παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα.
- B. Οι ασθενείς με ΣΠΩ έχουν αυξημένο κίνδυνο θανάτου από καρδιαγγειακά νοσήματα.
- Γ. Όλες οι ασθενείς με ΣΠΩ μετά την εμμηνόπαυση πρέπει να ελέγχονται για παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου.
- Δ. Το ιστορικό πολυκυστικής μορφολογίας των ωοθηκών στην αναπαραγωγική ηλικία σχετίζεται με αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου μετά την εμμηνόπαυση.
- E. Η πρωτογενής πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων απαιτεί τη διαιτητική αγωγή σε συνδυασμό με μετφορμίνη και στατίνες σε όλες τις ασθενείς με ΣΠΩ μετά την εμμηνόπαυση.

4. Σημειώστε τη σωστή απάντηση:

- A. Η προεκλαμψία σχετίζεται με αύξηση της θνησιμότητας και της θνητότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα.
- B. Οι γυναίκες με ιστορικό ΣΔ κύησης έχουν ενδείξεις πρώιμης αθηροσκλήρυνσης.
- Γ. Οι γυναίκες με ιστορικό ΣΔ κύησης εμφανίζουν καρδιαγγειακή νόσο σε μικρότερη ηλικία.
- Δ. Στις γυναίκες με ιστορικό υπέρταση της κύησης ή προεκλαμψίας παρατηρείται αυξημένη επίπτωση των παραμέτρων του μεταβολικού συνδρόμου.
- E. Όλα τα παραπάνω.
- Z. Κανένα από τα παραπάνω.

5. Σημειώστε τις λάθος απαντήσεις σχετικά με την ορμονική θεραπεία (ΟΘ):

- A. Η ΟΘ έχει καρδιοπροστατευτική δράση μετά την εμμηνόπαυση.
- B. Η ΟΘ αντενδείκνυται σε όλες τις μετεμμηνόπαυσιακές ασθενείς παρουσία παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου.
- Γ. Γυναίκα 56 ετών σε εμμηνόπαυση από 5ετία με υπέρταση και παχυσαρκία έχει απόλυτη αντένδειξη για ΟΘ.
- Δ. Στις ασθενείς με ιστορικό ΣΔ κύησης και προεκλαμψίας η ΟΘ αντενδείκνυται.
- E. Η διαδερμική χορήγηση οιστρογόνων σε συνδυασμό με την διακολλητική χορήγηση φυσικής προγεστερόνης έχει το ασφαλέστερο προφίλ σχετικά με το καρδιαγγειακό και το μαστό.

Κλινικό περιστατικό 23

Γυναίκα 56 ετών, 4 έτη στην εμμηνόπαυση, τριγλυκερίδια 190 mg/dL, γλυκόζη 110 mg/dl

Κίμων Σταματελόπουλος

Αναφορικά με τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου βλέπουμε ότι η γυναίκα αυτή παρουσιάζει ήπια υπερτριγλυκεριδαιμία (150-200 mg/dl) και διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (εφόσον αυτά τα επίπεδα σακχάρου έχουν τεκμηριωθεί και σε δεύτερη μέτρηση). Με βάση τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας δεν μπορεί να αποκλειστεί η ύπαρξη σακχαρώδη διαβήτη χωρίς περαιτέρω διερεύνηση. Πρόκειται για μια γυναίκα που πέρασε σε εμμηνόπαυση σε φυσιολογική ηλικία. Επιπλέον βρίσκεται σε εμμηνόπαυση για χρονικό διάστημα μικρότερο των 5 ετών, το οποίο θεωρείται μικρό για να επηρεάσει αρνητικά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Τα δεδομένα που έχουμε δεν επαρκούν για μια εκτίμηση του ολικού καρδιαγγειακού κινδύνου μέσω του αλγόριθμου HeartScore (<https://escol.escardio.org/HeartScore3/default.aspx?model=Greece>). Στον αλγόριθμο αυτό περιλαμβάνονται η ηλικία, το φύλο, η συστολική αρτηριακή πίεση, η ολική χοληστερόλη και η το κάπνισμα. Εάν όμως θεωρήσουμε ότι η γυναίκα αυτή δεν είναι καπνίστρια και έχει φυσιολογική αρτηριακή πίεση ιατρείου (120/80 mmHg) και ολική χοληστερίνη (185mg/dL), ο συνολικός κίνδυνος καρδιαγγειακής θνητότητας στην επόμενη 10ετία με βάση το ελληνικό HeartScore είναι χαμηλός (1%). Έχει όμως υπερτριγλυκεριδαιμία και διαταραχή της γλυκόζης νηστείας, παράγοντες που δεν περιλαμβάνονται στο HeartScore αλλά είναι γνωστό ότι επηρεάζουν σημαντικά το συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο ιδιαίτερα στην εμμηνόπαυση. Επομένως είναι πιθανό να υποεκτιμάται ο υπολογιζόμενος κίνδυνος μόνο με τη χρήση αυτού του εργαλείου. Συνεπώς θα πρέπει να γίνει περαιτέρω διερεύνηση της ασθενούς με σκοπό την ακριβέστερη διαστρωμάτωση κινδύνου.

Με βάση το παραπάνω σκεπτικό, παρατίθενται οι οδηγίες προς τη γυναίκα για την ακριβέστερη διαστρωμάτωση και διαχείριση του καρδιαγγειακού της κινδύνου:

1. Αποκλεισμός ύπαρξης σακχαρώδη διαβήτη με διενέργεια καμπύλης σακχάρου.
2. Αναζήτηση και αντιμετώπιση πιθανών δευτεροπαθών αιτιών υπερτριγλυκεριδαιμίας. Πιθανά δευτεροπαθή αίτια αποτελούν αυξημένη κατανάλωση οινοπνεύματος, παχυσαρκία, κακή ρύθμιση σακχαρώδη διαβήτη, υποθυρεοειδισμός, νεφρωσικό σύνδρομο, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και φάρμακα (οιστρογόνα, ραλοξιφαίνη, ταμοξιφαίνη, κορτικοειδή, ρητίνες δέσμευσης των χολικών αλάτων, ρετινοϊκό οξύ, αναστολείς β-αδρενεργικών υποδοχέων, θειαζίδες).
3. Αναζήτηση ύπαρξης υποκλινικής αθηρωμάτωσης με τη διενέργεια υπερηχογραφήματος καρωτίδων ή/και μέτρηση σφυροβραχιονίου δείκτη ή/και μέτρηση ασβεστίου στο στεφανιαίο δίκτυο.

4. Σε όλες τις περιπτώσεις θα δοθούν συστάσεις για αλλαγή του τρόπου διαβίωσης όσον αφορά στη διατροφή, στην απώλεια βάρους και στη σωματική άσκηση.
- Όσον αφορά τα τριγλυκερίδια και εφόσον δεν ανευρεθεί δευτεροπαθές αίτιο, συστήνεται διατροφή με μείωση των υδατανθράκων (45-60% της ημερήσιας πρόσληψης) και ειδικά της φρουκτόζης καθώς και αποφυγή των κορεσμένων και ειδικά των trans λιπαρών οξέων. Παράλληλα συστήνεται αύξηση της πρόσληψης ακόρεστων λιπαρών οξέων και ιχθυελαιίων καθώς και ενδιάμεσων αλύσων τριγλυκεριδίων. Επί υπερκατανάλωσης οιοπνεύματος συνιστάται μείωση στις επιτρεπτές δόσεις. Επίσης συστήνεται απώλεια βάρους 5-10% του αρχικού και αερόβιος άσκηση τουλάχιστον 2 φορές την εβδομάδα. Συνολικά, ο συνδυασμός των παραπάνω παρεμβάσεων, με καλή συμμόρφωση της ασθενούς, μπορεί να πετύχει μειώσεις των τριγλυκεριδίων >50%.
 - Η διαπίστωση διαταραγμένης γλυκόζης νηστείας καθορίζει αναγκαία τη χορήγηση οδηγιών για βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου. Οι οδηγίες στα περισσότερα σημεία είναι όμοιες με αυτές για την αντιμετώπιση της υπερτριγλυκεριδαιμίας.
5. Αναλόγως των ευρημάτων θα δοθούν επίσης οι ακόλουθες οδηγίες:
- Εάν ανευρεθούν σακχαρώδης διαβήτης ή/και ενδείξεις υποκλινικής αθηρωμάτωσης τότε η γυναίκα διαστρωματώνεται ως υψηλού κινδύνου και θα πρέπει να ακολουθηθεί επιθετική στρατηγική για τη ρύθμιση των κλασικών παραγόντων κινδύνου της γυναίκας. Αναφορικά με το λιπιδαιμικό προφίλ, θα πρέπει να χορηγηθεί αγωγή με στατίνη με στόχο τα επίπεδα LDL-χοληστερόλης <100mg/dL.
 - Εάν δεν ανευρεθεί διαβήτης ή/και υποκλινική αθηρωμάτωση, η γυναίκα διαστρωματώνεται ως χαμηλού-μετρίου κινδύνου και θα δοθούν οι οδηγίες της παραγράφου 4, με οδηγίες για επανεκτίμηση σε 3 με 6 μήνες.
6. Φαρμακευτική αγωγή κατά της υπερτριγλυκεριδαιμίας δεν συστήνεται στην πρώτη προσέγγιση αυτής της ασθενούς γιατί τα καρδιαγγειακά οφέλη από τη φαρμακευτική μείωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων δεν έχουν τεκμηριωθεί σαφώς μέχρι σήμερα.
7. Επί παρουσίας ενοχλητικών εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων (ιδίως εξάψεων). Στην περίπτωση αυτή, εάν η νεαρή εμμηνοπαυσιακή ηλικία (4 έτη) διαστρωματωθεί ως χαμηλού κινδύνου, είναι υποψήφια για τη χορήγηση ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης. Πιθανά σκευάσματα που μπορεί να προταθούν περιλαμβάνουν τα ακόλουθα
- Χαμηλή δόση → 17β-οιστραδιόλη 1mg ή CEE 0,300-0,450mg (από του στόματος), 25-37μg διαδερμικής οιστραδιόλης
 - Πολύ χαμηλής δόσης (δόση έναρξης ή δόση συντήρησης μετά τον αρχικό έλεγχο των συμπτωμάτων με χαμηλή δόση) → 17β-οιστραδιόλη 0,25 – 0,5mg (από του στόματος) ή 14μg διαδερμικής οιστραδιόλης
 - Διαδερμικά σκευάσματα ορμονικής υποκατάστασης πρέπει να προτιμηθούν στη συγκεκριμένη γυναίκα λόγω της υπερτριγλυκεριδαιμίας η οποία επηρεάζεται αρνητικά από την από του στόματος χορήγηση ορμονικής θεραπείας.

Ερωτήσεις πολλαπλής επιλογής (Κλινικό περιστατικό 23)

1. Ποιοι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου ΔΕΝ είναι απαραίτητοι για την εκτίμηση του κινδύνου θανατηφόρου καρδιαγγειακού συμβάματος σύμφωνα με τον αλγόριθμο HeartScore; Δύο σωστές απαντήσεις	A. Ηλικία ασθενούς B. Φύλο Γ. Συστολική αρτηριακή πίεση Δ. Διαστολική αρτηριακή πίεση E. Ολική χοληστερόλη Z. LDL-χοληστερόλη H. Κάπνισμα
2. Ποια από τις παρακάτω πληροφορίες ΔΕΝ χρειάζεται πριν από τη λήψη απόφασης για χορήγηση ΟΘ σε αυτή τη γυναίκα;	A. Παρουσία ενοχλητικών κλιμακτηριακών συμπτωμάτων (π.χ. εξάψεις) B. Παρουσία κοιλιακής παχυσαρκίας Γ. Ατομικό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου Δ. Βάρος σώματος E. Απόφαση ασθενούς
3. Ποιος είναι ο πλέον ενδεικνυόμενος τρόπος αντιμετώπισης της υπερτριγλυκεριδαιμίας;	A. Άμεση χορήγηση φαινοφιμπράτης και επανεκτίμηση B. Διόρθωση του γλυκαιμικού προφίλ και επανεκτίμηση Γ. Δίαιτα – άσκηση και επανεκτίμηση
4. Ποια από τα παρακάτω ΔΕΝ αποτελούν πιθανά αίτια υπερλιπιδαιμίας σε αυτή τη γυναίκα;	A. Παχυσαρκία B. Αναστολείς β αδρενεργικών υποδοχέων Γ. Κακή ρύθμιση σακχαρώδη διαβήτη Δ. Ραλοξιφαίνη E. Αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτασίνης (α-ΜΕΑ)
5. Σύμφωνα με υπάρχοντα δεδομένα, η γυναίκα αυτή παρουσιάζει διαταραχή γλυκόζης νηστείας. Με ποιο τρόπο θα διερευνούσατε περαιτέρω το γλυκαιμικό προφίλ της γυναίκας αυτής;	A. Τυχαία μέτρηση γλυκόζης τριχοειδικού αίματος B. Νέα μέτρηση γλυκόζης νηστείας Γ. Μέτρηση επιπέδων γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης E. Διενέργεια καμπύλης σακχάρου

Κλινικό περιστατικό 24

Γυναίκα 61 ετών, 10 έτη στην εμμηνόπαυση, χοληστερόλη 230 mg/dL, υπέρταση

Κίμων Σταματελόπουλος

Σύμφωνα με τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου αυτής της γυναίκας υπάρχει υπερχοληστεριναιμία και υπέρταση χωρίς αγωγή. Με βάση της εκτίμηση του ολικού καρδιαγγειακού κινδύνου μέσω του αλγορίθμου HeartScore (<https://escol.es-cardio.org/HeartScore3/default.aspx?model=Greece>), ο συνολικός κίνδυνος καρδιαγγειακής θνητότητας στην επόμενη 10ετία είναι υψηλός (5%). Επιπλέον βρίσκεται σε εμμηνόπαυση για χρονικό διάστημα 10 ετών, το οποίο θεωρείται επαρκές για να επηρεάσει αρνητικά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Στη συγκεκριμένη περίπτωση η γυναίκα θεωρείται ήδη ως υψηλού κινδύνου και επομένως δεν χρειάζεται ακριβέστερη δισαρωμάτωση με αναζήτηση ύπαρξης υποκλινικής αθηρωμάτωσης.

Επομένως η γυναίκα αυτή δισαρωμάτωσης ως υψηλού κινδύνου και θα πρέπει να ακολουθηθεί επιθετική στρατηγική για τη ρύθμιση των κλασικών παραγόντων κινδύνου της. Συστήνεται εντατική αλλαγή του τρόπου διαβίωσης όσον αφορά στη διατροφή, στην απώλεια βάρους και στη σωματική άσκηση. Αναφορικά με το λιπιδαιμικό προφίλ, θα πρέπει να χορηγηθεί αγωγή με στατίνη με στόχο τα επίπεδα LDL-χοληστερόλης <100mg/dL. Τέλος, όσον αφορά την αρτηριακή υπέρταση επιπλέον των υγιεινοδιαιτητικών συστάσεων θα πρέπει να γίνει έναρξη αντι-υπερτασικής αγωγής με στόχο αρτηριακής πίεσης ιατρείου 140/90 mmHg. Η ασθενής θα πρέπει να επανεκτιμηθεί μετά από 1 μήνα για την αρτηριακή της υπέρταση και μετά από 2-3 μήνες για την εκτίμηση των αποτελεσμάτων όσον αφορά τις μεταβολές στο συνολικό καρδιαγγειακό της κίνδυνο.

Επιπρόσθετα, η ηλικία της γυναίκας (61 έτη), ο υψηλός υπολογιζόμενος καρδιαγγειακός κίνδυνος καθώς και τα έτη εμμηνόπαυσης (10 έτη) καθιστούν δυνητικά επικίνδυνη τη λήψη απόφασης για χορήγηση ορμονικής θεραπείας.

Ερωτήσεις πολλαπλής επιλογής

1. Η γυναίκα αυτή παρουσιάζει έντονες και ενοχλητικές εξάψεις και μας ζητά να λάβει ΟΘ. Ποιοι είναι οι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου που καθιστούν επικίνδυνη τη χορήγηση ΟΘ σε αυτή τη γυναίκα;

- A. Ηλικία
- B. Εμμηνοπαυσιακή ηλικία
- Γ. Υψηλός υπολογιζόμενος καρδιαγγειακός κίνδυνος
- Δ. Όλα τα παραπάνω

(συνέχεια στην επόμενη σελίδα)

(συνέχεια από την προηγούμενη σελίδα)

2. Ποιος πρέπει να είναι ο στόχος της θεραπείας αναφορικά με τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης σε αυτή τη γυναίκα;

- A. $\leq 160/100$ mmHg
- B. $\leq 140/90$ mmHg
- Γ. $\leq 130/85$ mmHg

3. Ποιος πρέπει να είναι ο στόχος της θεραπείας ως προς το λιπιδαιμικό προφίλ αυτής της γυναίκας;

- A. Ολική χοληστερόλη ≤ 190 mg/dL
- B. LDL-χοληστερόλη < 100 mg/dL
- Γ. HDL-χοληστερόλη > 46 mg/dL
- Δ. Τριγλυκερίδια νηστείας < 150 mg/dL

4. Εκτιμώντας τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας της υπερηχογραφικής αξιολόγησης του πάχους του τοιχώματος των καρωτίδων, θα συνηγορούσατε στη γυναίκα αυτή την εν λόγω εξέταση;

- A. Ναι είναι υποψήφια αφού έχει ήδη 2 απορρυθμισμένους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου
- B. Όχι αφού έχει ήδη διαστρωματωθεί ως υψηλό καρδιαγγειακού κινδύνου.
- Γ. Όχι αφού δε θα λάβει αγωγή με ΟΘ
- Δ. Ναι, εφόσον δεν έχει τεκμηριωθεί από τον εργαστηριακό έλεγχο η ανάγκη για φαρμακοθεραπεία.
- Ε. Μόνο αν αναφέρει οικογενειακό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου σε συγγενή πρώτου βαθμού

5. Κατά τη δεύτερη επίσκεψη (μετά από ένα μήνα) η ασθενής συνεχίζει να παρουσιάζει ανεπαρκώς ελεγχόμενη αρτηριακή πίεση. Πως θα τη διαχειριστείτε περαιτέρω;

- A. Συνέχιση της ίδιας αγωγής και επανεκτίμηση σε 1 μήνα.
- B. Παραπομπή στον ειδικό
- Γ. Χορήγηση αυστηρότερων υγιεινοδιατροφικών μέτρων
- Δ. Επανεκτίμηση καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου και αλλαγή της αγωγής

Κλινικό περιστατικό 25

Γυναίκα 52 ετών, υπό ορμονική θεραπεία λόγω εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων με απρόβλεπτη κολπική αιμόρροια

Αρετή Αυγουλέα

Γυναίκα 52 ετών σε εμμηνόπαυση από 2ετίας και αγωγή με συνεχή συνδυασμένη ορμονική θεραπεία (1mg 17β-οιστραδιόλη/δροσπιρενόνη) από έτους λόγω εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων, προσήλθε στο ιατρείο εμμηνόπαυσης με απρόβλεπτη κολπική αιμόρροια, την οποία εμφάνισε για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια λήψης της ΟΘ. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας αναφέρει ύφεση των κλιμακτηριακών συμπτωμάτων και κυρίως των εξάψεων, των εφιδρώσεων και της ψυχοσυναισθηματικής αστάθειας.

Κοινωνικό Ιστορικό: Έγγαμη με 2 παιδιά

Ατομικό Ιστορικό: Ελεύθερο

Κληρονομικό Ιστορικό: Αρνητικό ιστορικό γυναικολογικού καρκίνου

Γυναικολογικό Ιστορικό: Εμμηναρχή σε ηλικία 13 ετών και εμμηνόπαυση 50 ετών. Τελευταίο Τεστ Παπανικολάου αρνητικό (-) προ 6 μηνών. Διακολπικό U/S προ έτους με πάχος ενδομητρίου <5χιλ και χωρίς άλλη παθολογία. Μαστογραφικός έλεγχος αρνητικός (-) προ έτους. Αρτηριακή Πίεση φυσιολογική.

Συνήθειες: δεν καπνίζει, δεν καταναλώνει αλκοόλ, φυσιολογικός ΔΜΣ

Κλινική Εξέταση: Βάρος=70 κιλά, Ύψος=175cm και χωρίς παθολογικά ευρήματα κατά την κλινική εξέταση

Βιοχημικός-Αιματολογικός έλεγχος: φυσιολογικός

Ορμονικός έλεγχος: FSH=50, LH=30, E2=32, PRL=10. Ορμονικός έλεγχος θυρεοειδούς φυσιολογικός

Μέτρηση οστικής πυκνότητας ΟΜΣΣ και ΙΣΧΙΟΥ μετά τη διάγνωση του Ca μαστού:

Μέτρηση οστικής πυκνότητας ΟΜΣΣ: T-score 0,1.

Μέτρηση οστικής πυκνότητας (AP) ΙΣΧΙΟΥ: T-score -0,3

Ερωτήσεις πολλαπλής επιλογής

1. Τι εξέταση πρέπει να ζητήσουμε:

- A. Διακολπικό u/s μήτρας-ωοθηκών
- B. MRI
- Γ. Διαγνωστική απόξεση
- Δ. Καμία Εξέταση

(συνέχεια στην επόμενη σελίδα)

(συνέχεια από την προηγούμενη σελίδα)

2. Πότε θα προχωρήσουμε σε περαιτέρω διερεύνηση του ενδομητρίου:

- A. Εάν το ενδομήτριο είναι ανομοιογενές
- B. Εάν το πάχος του ενδομητρίου είναι πάνω από 4 χιλ
- Γ. Εάν το πάχος του ενδομητρίου είναι πάνω από 7 χιλ
- Δ. Το A + B

3. Εάν αποκλεισθεί το ενδεχόμενο παθολογίας ενδομητρίου, πως θα συνεχίσετε την αγωγή:

- A. συνέχιση της ίδιας αγωγή ΟΘ χαμηλής δόσης
- B. Αλλαγή του σχήματος σε πολύ χαμηλή δόση (ultra low dose, 0.5mg E2 / drospirenone)
- Γ. Διακοπή της αγωγής και επανεκτίμηση σε 2-3 μήνες
- Δ. Το B + Γ

4. Αν προτείνουμε αλλαγή σε διαδερμική αγωγή:

- A. Η επίδραση στο ενδομήτριο θα ήταν μικρότερη
- B. Η δράση στο ενδομήτριο θα ήταν η ίδια
- Γ. Η δράση στο ενδομήτριο θα ήταν μεγαλύτερη
- Δ. Η επίδραση στο ενδομήτριο εξαρτάται από το βάρος της ασθενούς

5. Εάν η ασθενής επανέλθει σε 3 μήνες με κλιμακτηριακά συμπτώματα:

- A. Θα ξαναρχίσουμε την αγωγή ΟΘ χαμηλής δόσης (1mg E2)
- B. Θα αρχίσουμε ΟΘ πολύ χαμηλής δόσης (0.5mg E2)
- Γ. Θα της πούμε να κάνει υπομονή
- Δ. Θα της χορηγήσουμε SERMS

Κλινικό περιστατικό 26

Γυναίκα 49 ετών, με χειρουργηθέντα καρκίνο μαστού και κάταγμα

Αρετή Αυγουλέα

Γυναίκα 49 ετών που είχε υποβληθεί σε ολική μαστεκτομή, χημειοθεραπεία και ορμονική θεραπεία με αναστολέα αρωματάσης, λόγω αδενοκαρκινώματος δεξιού μαστού (ER-positive Ca) από 2ετίας, προσήλθε στο τμήμα εμμηνόπαυσης, λόγω ήπιων κλιμακτηριακών συμπτωμάτων και αναφερόμενου κατάγματος στον Ο5 σπόνδυλο, επιβεβαιωμένο με MRI από τριμήνου. Δεν παρουσιάζει μετάσταση, βάσει του πρόσφατου ογκολογικού ελέγχου που προσκόμισε. Χωρίς κληρονομικό ιστορικό κατάγματος και χωρίς προηγούμενη αντιοστεοπορωτική αγωγή.

Κοινωνικό Ιστορικό: Έγγαμη με τρία παιδιά μετά την ηλικία των 30 ετών.

Ατομικό Ιστορικό: Αναφέρει καταθλιπτική συμπεριφορά και κοιλιακή ξηρότητα. Λοιπό ιστορικό: ελεύθερο.

Γυναικολογικό Ιστορικό: Εμμηναρχή σε ηλικία 12 ετών. Φυσιολογικός κύκλος μέχρι και την έναρξη χημειοθεραπείας και ορμονικής θεραπείας.

Συνήθειες: κάπνισμα.

Κλινική Εξέταση: Βάρος=70 κιλά, Ύψος=175cm και χωρίς παθολογικά ευρήματα κατά την κλινική εξέταση.

Βιοχημικός-Αιματολογικός έλεγχος: φυσιολογικός.

Ορμονικός έλεγχος: FSH=90, LH=40, E2=10, PRL=10. Ορμονικός έλεγχος θυρεοειδούς=φυσιολογικός

Μέτρηση οστικής πυκνότητας ΟΜΣΣ και ΙΣΧΙΟΥ μετά τη διάγνωση του Ca μαστού:

Μέτρηση οστικής πυκνότητας ΟΜΣΣ: T-score -1, 1.

Μέτρηση οστικής πυκνότητας (ΑΡ) ΙΣΧΙΟΥ: T-score -2, 1

Ερωτήσεις πολλαπλής επιλογής

1. Θεραπεία εκλογής για τα κλιμακτηριακά συμπτώματα:	A. SERMS B. SSRI Γ. Ορμονική Θεραπεία Υποκατάστασης Δ. Καμία Αγωγή
2. Θεραπεία εκλογής για την οστεοπόρωση:	A. SERMS B. Διφωσφονικά Γ. Μόνο Ασβέστιο και Βιταμίνη D Δ. Καμία Αγωγή
3. Η Θεραπεία εκλογής για την οστεοπόρωση πρέπει να συμπληρωθεί με:	A. Βιταμίνη D B. Ασβέστιο Γ. Ασβέστιο και Βιταμίνη D Δ. Ενεργό Βιταμίνη D
4. Η Θεραπεία για την οστεοπόρωση πρέπει να συνεχιστεί	A. Μέχρι τη διακοπή της Ορμονικής Θεραπείας B. Όσο ο κίνδυνος νέου κατάγματος παραμένει υψηλός Γ. Μετά από 5 έτη Δ. Μέχρι να γίνει φυσιολογική η οστική πυκνότητα
5. Σε ER-positive Ca μαστού έχει αντένδειξη η χορήγηση τοπικής Ορμονικής Θεραπείας;	A. Δεν έχει επίσημη ένδειξη βάσει των διεθνών οδηγιών B. Δεν έχει αντένδειξη Γ. Έχει ένδειξη μετά από 10 έτη Δ. Έχει ένδειξη στον μη ER-positive Ca μαστού

Κλινικό περιστατικό 27

Γυναίκα 47 ετών, με ολική υστερεκτομή μετά των εξαρτημάτων λόγω όγκου οριακής κακοήθειας ωοθήκης και βαριά εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα

Θεόδωρος Πανασκάλτσος

Γυναίκα 47 ετών υποβάλλεται σε λαπαροσκοπική ολική υστερεκτομή και άμφω εξαρτηματεκτομή, λόγω κυστικού μορφώματος διαστάσεων 5x5 cm στην Αριστερή Ωοθήκη. Η ιστολογική εξέταση έδειξε ότι επρόκειτο για ορώδη όγκο οριακής κακοήθειας με μικροθηλώδες πρότυπο ανάπτυξης (micropapillary serous borderline tumour), που επεκτείνεται στην επιφάνεια της ωοθήκης. Από το ιστορικό της ήταν γνωστό ότι η μητέρα της απεβίωσε σε ηλικία 41 ετών, λόγω μεταστατικού καρκίνου ωοθηκών, και η αδελφή της μητέρας της είχε πεθάνει σε ηλικία 51 ετών από μεταστατικό καρκίνο μαστού.

Ερωτήσεις

1. Η ασθενής υπεβλήθη στην σωστή χειρουργική επέμβαση και γιατί;
2. Με βάση το ιστορικό, ποιος είναι ο κίνδυνος να είναι φορέας BRCA μετάλλαξης;
3. Με αυτή την ιστολογική διάγνωση, δύναται να λάβει Ορμονική Θεραπεία, λόγω της χειρουργικής πρόωρης εμμηνοπαύσεως; Υπάρχουν απόλυτες και σχετικές αντενδείξεις;
4. Λόγω του οικογενειακού ιστορικού και του όποιου κινδύνου καρκίνου μαστού στο μέλλον, αν συνταγογραφούσατε Ορμονική Θεραπεία, πώς θα επηρεαζόταν η απόφασή σας ως προς το προτεινόμενο σχήμα;
5. Δύο χρόνια μετά, η ασθενής παραπονείται για έντονη δυσπαρέννια, λόγω ξηρότητας του κόλπου. Τι θα κάνετε;

Κλινικό περιστατικό 28

Γυναίκα 42 ετών, με ολική υστερεκτομή μετά των εξαρτημάτων λόγω καρκίνου ενδομητρίου σταδίου I κατά FIGO

Θεόδωρος Πανοσκάλτσος

Γυναίκα 42 ετών υποβάλλεται σε λαπαροσκοπική ολική υστερεκτομή και άμφω εξαρτηματεκτομή, λόγω ενδομητριοειδούς καρκίνου ενδομητρίου grade 2, σε ιστολογική βιοψία απόξεσης, λόγω μνημομητρορραγιών. Η ιστολογική εξέταση έδειξε ότι επρόκειτο για ενδομητριοειδή καρκίνο grade 2, που επεκτείνεται στον ισθμό και βλεννογόνο ενδοτραχήλου και διηθούσε περισσότερο από το μισό του μυομητρικού πάχους. Κατόπιν, η ασθενής υπεβλήθη σε εξωτερική πνευλική ακτινοβολία και βραχυθεραπεία. Από το ιστορικό της ήταν γνωστό ότι ο πατέρας της πέθανε από μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου σε ηλικία 51 ετών.

Ερωτήσεις

1. Η ασθενής υπεβλήθη στην σωστή χειρουργική επέμβαση και γιατί;
2. Με βάση το ιστορικό, ποιος είναι ο κίνδυνος να είναι φορέας HNPCC μετάλλαξης;
3. Με αυτή την ιστολογική διάγνωση, δύναται να λάβει Ορμονική Θεραπεία, λόγω της χειρουργικής πρόωρης εμμηνόπαυσης; Υπάρχουν απόλυτες και σχετικές αντενδείξεις;
4. Λόγω του οικογενειακού ιστορικού και του όποιου κινδύνου καρκίνου μαστού στο μέλλον, αν συνταγογραφήσατε Ορμονική Θεραπεία, πώς θα επηρεαζόταν η απόφασή σας ως προς το προτεινόμενο σχήμα;
5. Έξι μήνες μετά, η ασθενής παραπονείται για έντονη δυσπαρεΰνια και κολπική αιμόρροια μετά τη σεξουαλική επαφή. Τι θα κάνετε;

Απαντήσεις ερωτήσεων πολλαπλής επιλογής

Αριθμός περιστατικού	Σωστές απαντήσεις
1.	1.Α, 2.Β, 3.Γ, 4.Α, 5.Β
2.	
3.	1.Γ, 2.Δ, 3.Δ, 4.Β, 5.Δ
4.	1.Δ, 2.Δ, 3.Ε, 4.Δ, 5.Δ
5.	
6.	1.Γ, 2.Δ, 3.Β, 4.Ε, 5.Ε
7.	1.Γ, 2.Β, 3.Α, 4.Α, 5.Α
8.	1.Ε, 2.Β, 3.Γ, 4.Γ, 5.Α
9.	1.Β, 2.Γ, 3.Δ, 4.Δ, 5.Α
10.	1.Α, 2.Δ, 3.Δ, 4.Α, 5.Γ
11.	
12.	1.Γ, 2.Δ, 3.Δ, 4.Δ, 5.Ε
13.	1.Γ, 2.Γ, 3.Β, 4.Β, 5.Β
14.	1.Α, 2.Α, 3.Β, 4.Α, 5.Γ
15.	1.Β, 2.Β, 3.Δ, 4.Γ, 5Α(Σ), Β(Σ), Γ(Λ), Δ(Λ), Ε(Σ)
16.	1.Δ, 2.Δ, 3.Γ, 4.Δ, 5.ΔΕ
17.	1.Γ, 2.Β, 3.Γ, 4.Α,Β,Γ,Δ, 5.Δ
18.	1.Α,Β,Γ,Δ, 2.Α,Β,Γ,Δ, 3.Β, 4.Γ, 5.Δ
19.	
20.	1.Β, 2.Δ, 3.Δ, 4.Δ, 5.Δ
21.	
22.	1.Β,Γ,Δ,Ε, 2.ΣΤ, 3.Α,Γ, 4.Ε, 5.Α,Β,Γ,Δ
23.	1.Δ,Ζ, 2.Β, 3.Γ, 4.Ε, 5.Δ
24.	1.Δ, 2.Β, 3.Β, 4.Β, 5.Β
25.	1.Α, 2.Δ, 3.Δ, 4.Β, 5.Β
26.	1.Β, 2.Β, 3.Γ, 4.Β, 5.Α

REPLENSTMMD

Η **μη ορμονική επιλογή** στην αντιμετώπιση της κοιλιακής ξηρότητας & ατροφίας^{1,2,3,4}

Πατενταρισμένη σύνθεση με μοναδικές βιοπροσκολλητικές ιδιότητες



ΣΥΣΤΗΝΕΤΑΙ ΠΑΓΚΟΣΜΙΩΣ ΑΠΟ ΤΟΥΣ ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΟΥΣ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΟΥΣ



Ιατροτεχνολογικό προϊόν - Medical Device Class IIA

- Αυξάνει την κοιλιακή υγρασία και την ποσότητα **των κοιλιακών εκκρίσεων**
- Επαναφέρει την **ελαστικότητα και συνοχή του επιθηλίου**

ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ

1 περιέκτης / 3 ημέρες για 1 μήνα και στην συνέχεια

1 περιέκτης / εβδομάδα ώστε να διατηρηθεί

η φυσιολογική κοιλιακή λειτουργία

BIB/NOCP/NDV/1, "Management of menopausal symptoms", D. Gady MD, H.E. J. Med. 2006;335. 2. "Comparative study, Replens versus local estrogen" Fert & Sterility, vol. 61 No 1 Jan. 1994. 3. "Replens versus Dienoestrol cream in the symptomatic treatment of vaginal atrophy", Maturitas, 1996 Apr;23(3):299-635. 4. "Long term Nonhormonal treatment of vaginal dryness", G. Bachmann MD, Clinical Practice in Sexuality vol. 8 No. 6/9. 5. "Treating vaginal dryness in breast cancer patients" Marie M. Geifand, MD, Journal of women's health, vol. 3 No 6, 1994.



Στα φαρμακεία

ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΣΕΙΡΑ

ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

CystanilTM
D-Mannose

Ισχυρός σύμμαχος στην Αντιμετώπιση & Πρόληψη της Κυστίτιδας



ΚΟΙΛΙΚΗ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ

RepHreshTM GEL

Προλαμβάνει τις καλιπίτιδες, Προστατεύει την κοιλιακή υγεία

ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Pre-SeedTM GEL

Ενισχύει τη φυσική γονιμότητα. Ιδανικό για κάθε ζευγάρι κατά τη διάρκεια τεκνοποίησης.



Στα φαρμακεία

WEICON
PHARMACEUTICALS

www.wellcon.gr
Τηλ.: 210.7770918

