

**ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ  
ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΟΥ ΚΑΙ  
ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ  
ΤΗΣ ΓΥΝΑΙΚΑΣ-  
ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΣ ΚΥΚΛΟΣ-  
ΟΡΜΟΝΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ**

**ΓΕΝΙΚΑ**

Ο φυσιολογικός γεννητικός κύκλος της γυναίκας είναι αποτέλεσμα της αρμονικής λειτουργίας και συνεργασίας του υποθαλάμου, της υπόφυσης και των ωοθηκών. Η κορυφή αυτού του «άξονα» είναι ο υποθάλαμος που δέχεται επιδράσεις από τον φλοιό και άλλες περιοχές του εγκεφάλου. Κατά τη γόνιμη ηλικία, ο βασικός στόχος του αναπαραγωγικού συστήματος της γυναίκας είναι η απελευθέρωση των γαμετών (ωοκυττάρων) από την ωοθήκη. Όλα τα γεγονότα που προηγούνται ή σχετίζονται με την ωοθηκική λειτουργία έχουν ως βασικό στόχο την απελευθέρωση ενός ωοκυττάρου σε κάθε γεννητικό κύκλο. Προηγείται λοιπόν αύξηση του μεγέθους των ωοθυλακίων (στην ωοθυλακική ή πρώτη φάση του κύκλου), επικράτηση ενός από αυτά και ωοθυλακιορρηξία που ακολουθείται από ωχρινοποίηση του ραγέντος ωοθυλακίου, που τώρα λέγεται ωχρό σωματίο (στην ωχρινική ή δεύτερη φάση του κύκλου). Ουσιαστικά, η ωχρινική φάση του κύκλου αρχίζει την ημέρα της αιχμής της LH και τελειώνει με την έναρξη της εμμηνορροσίας (Welt 2017). Με δεδομένες τις ορμονικές συσχετίσεις και την ανταπόκριση του ενδομητρίου στις διάφορες φάσεις του κύκλου, η ωοθυλακική φάση ονομάζεται και οιστρογονική (από την επικράτηση της [17β]-οιστραδιόλης) ή παραγωγική ενώ η ωχρινική φάση ονομάζεται και προγεστερονική (από την επι-

## Κεφάλαιο 1

κράτηση της προγεστερόνης) ή εκκριτική. Σε επίτευξη κύησης συνεχίζεται η επιβίωση του ωχρού σωματίου, καθώς δέχεται την επίδραση της χοριακής γοναδοτροπίνης (human chorionic gonadotropin/hCG) από τον τροφοβλαστικό ιστό, ενώ σε έλλειψη κύησης ακολουθεί υποστροφή του (Ιατράκης 2009).

### **1. ΑΞΟΝΑΣ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΥ-ΥΠΟΦΥΣΗΣ- ΩΟΘΗΚΗΣ**

Ο υποθάλαμος προέρχεται από την κοιλιακή μοίρα του εμβρυϊκού διεγκεφάλου και βρίσκεται στη βάση του εγκεφάλου, κάτω από τον θάλαμο, μεταξύ του πρόσθιου ορίου του οπτικού χιάσματος και του οπίσθιου ορίου των μαστίων σχηματίζοντας τα πλάγια τοιχώματα της τρίτης κοιλίας. Τα νευρικά του κύτταρα συγκεντρώνονται σε λειτουργικούς σχηματισμούς, που έχουν εξειδικευτεί για την τέλεση συγκεκριμένης λειτουργίας, και ονομάζονται πυρήνες. Ορισμένες περιοχές του υποθαλάμου που περιβάλλουν την τρίτη κοιλία έχουν ιδιαίτερη λειτουργική σημασία. Αυτές είναι: 1) Η μέση προεξοχή, που αποτελεί έμμεσα το έδαφος της τρίτης κοιλίας και έρχεται σε επαφή με τη βασική μεμβράνη των τριχοειδών του πυλαίου συστήματος (αγγειακού δικτύου κατά μήκος του μίσχου της υπόφυσης). Τα τριχοειδή που σχηματίζονται στη μέση προεξοχή

οδηγούν στο πυλαίο φλεβικό δίκτυο που κατευθύνεται προς τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης (αδενοϋπόφυση), όπου σχηματίζονται τα κολποειδή. Από εκεί το αίμα μεταφέρεται με φλέβες στον σιραγγώδη φλεβικό πόρο. 2) Το αγγειώδες όργανο του τελικού πετάλου που βρίσκεται στο πρόσθιο άκρο της τρίτης κοιλίας και 3) Το κωνάριο που προέρχεται από την οροφή της τρίτης κοιλίας και συνδέεται με αυτή με μίσχο. Το κωνάριο στερείται νευρικών συνδέσεων με τον υπόλοιπο εγκέφαλο και δέχεται συμπαθητική νύρωση μέσω του άνω τραχηλικού γαγγλίου. Η ρύθμιση της λειτουργίας του γίνεται με φωτεινά ερεθίσματα από τον αμφιβληστροειδή. Το κωνάριο παράγει μελατονίνη (Moore & Menaker 2011), η έκκριση της οποίας εμφανίζει ημερήσια διακύμανση (είναι μεγάλη στο σκοτάδι) και σε πειραματόζωα φάνηκε ότι παίζει ρόλο στη ρύθμιση της γοναδικής λειτουργίας (Μεσσήνης 1995).

Σε φυσιολογικές συνθήκες, ο υποθάλαμος δέχεται επιδράσεις από τον φλοιό και άλλες περιοχές του εγκεφάλου (που επίσης δέχονται επιδράσεις από το εξωτερικό περιβάλλον).

Τα κύτταρα του υποθαλάμου εκκρίνουν νευροορμόνες (με εκλυτική ή ανασταλτική δράση) μέσα στην κυκλοφορία του πυλαίου φλεβικού συστήματος, που μεταφέρονται στην αδενοϋπόφυση και επηρεάζουν τη λειτουργία της. Οι ορμόνες αυτές είναι οι GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone-η εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών), η GHRH (Growth Hormone Releasing Hormone-η εκλυτική ορμόνη της αυξητικής ορμόνης), η TRH (Thyrotropin Releasing Hormone-η εκλυτική ορμόνη της έκκρισης της TSH), η CRH (Corticotropin Releasing Hormone, η εκλυτική ορμόνη της ACTH) και η ντοπαμίνη. Η τελευταία είναι ο κύριος φυσικός, υποθαλαμικής προέλευσης, αναστολέας έκκρισης της προλακτίνης (Γρηγορίου & Ιατρούκης 2011)

και γι' αυτό και ταυτίστηκε με τον ανασταλτικό παράγοντα της προλακτίνης (Prolactin Inhibiting Factor [PIF]). Από την αδενοϋπόφυση εκκρίνονται η ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη (Follicle Stimulating Hormone-FSH), η ωχρινοποιητική ορμόνη (Luteinizing Hormone-LH), η αυξητική ή σωματοτρόπος ορμόνη (GH), η θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (Thyroid Stimulating Hormone-TSH), η φλοιοεπινεφριδιοτρόπος ορμόνη (AdrenoCorticoTropic Hormone-ACTH) και η προλακτίνη (prolactin-PRL) (Ιατρούκης 2008).

Ειδικότερα, η PRL εκκρίνεται από τα λακτοτρόφα κύτταρα της υπόφυσης. Στα περισσότερα εργαστήρια, η ανώτερη φυσιολογική τιμή της PRL είναι περίπου 20 ng/mL (20 mcg/L SI units [System International units-διεθνούς συστήματος μονάδων]). Σημειώνεται ότι η συχνότερη μορφή της PRL στον ορό έχει μέγεθος 23 kD. Η μακροπρολακτίνη (ΜΠ) είναι ένας γενικότερος όρος που χρησιμοποιείται για να περιγράψει σύνολα PRL και (αυτο)αντισωμάτων εναντίον της προλακτίνης με συνολικό μέγεθος που μπορεί να ξεπερνά το επταπλάσιο της «κανονικής» PRL και να φτάνει ακόμα και τα 170 kD. Ωστόσο, αυτά τα σύνολα δεν είναι βιολογικά ενεργά αλλά μπορούν να ανιχνευτούν εργαστηριακά (ανοσολογικά) ως «μακροπρολακτιναιμία». Η κατάσταση αυτή δεν έχει κλινική σημασία αλλά θα μπορούσε λανθασμένα να εκληφθεί (και να αντιμετωπιστεί!) ως «υπερπρολακτιναιμία». Για να αποφευχθεί αυτό το ενδεχόμενο (σε συνεννόηση με το εργαστήριο), πριν από τη μέτρηση της PRL, μπορεί να γίνει επεξεργασία του ορού με πολυαιθυλενική γλυκόλη για καθίζηση της ΜΠ και μετά να γίνει η ανοσολογική μέτρηση της PRL.

Όλα τα ερεθίσματα που θα προκαλούσαν αύξηση της PRL συνεπάγονται μεγαλύτερες αυξήσεις της PRL στις γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες. Αυτό, κατά πάσα πιθανότητα, οφείλεται στη

δράση των υψηλότερων επιπέδων οιστραδιόλης πάνω στα λακτοτρόφα κύτταρα. Σε μη θηλάζουσες γυναίκες (και στους άνδρες), η κλινική εξέταση του μαστού και οι εξετάσεις απεικόνισης που πιάζουν τον μαστό (μαστογραφία, υπερηχογράφημα) δεν αυξάνουν την έκκριση της PRL. Έτσι, η PRL μπορεί να μετρηθεί μετά από αυτές τις εξετάσεις. Μικρή αύξηση της PRL μπορεί να παρατηρηθεί ως αντίδραση στο στρες με τιμές που σπάνια ξεπερνούν τα 40 ng/mL.

Φυσιολογικά, αύξηση των τιμών PRL παρατηρούνται στη διάρκεια της κύησης και σε μικρότερο βαθμό κατά τον θηλασμό (ως συνέπεια του ερεθισμού της θηλής), τη φυσική άσκηση και το στρες. Κατά την κύηση, η αύξηση της PRL είναι προοδευτική (μεγαλύτερες τιμές κατά τον τοκετό) με μέση τιμή >200 ng/mL (βλέπε παρακάτω) και φάσμα τιμών >30 έως 600 ng/mL. Η πιθανότερη αιτία της «υπερπρολακτιναιμίας» στη διάρκεια της κύησης είναι οι αυξανόμενες τιμές της οιστραδιόλης. Μέσα σε 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό, η έκκριση της οιστραδιόλης είναι πια ελαττωμένη και, έτσι, οι βασικές τιμές PRL είναι συνήθως φυσιολογικές, ακόμα και σε περίοδο θηλασμού (Snyder 2017).

Στη διάρκεια του θηλασμού, ο ερεθισμός της θηλής αυξάνει τα επίπεδα PRL του ορού, κατά πάσα πιθανότητα, μέσω νευρογενούς αντανακλαστικού. Το μέγεθος της αύξησης είναι ευθέως ανάλογο με τον βαθμό της προϋπάρχουσας υπερπλασίας των λακτοτρόφων κυττάρων λόγω των οιστρογόνων. Έτσι, τις πρώτες εβδομάδες μετά τον τοκετό (ΜΤ), τα επίπεδα της PRL μπορεί να αυξηθούν, μετά από θηλασμό, και μέχρι 300 ng/mL πάνω από τη βασική τιμή (ΒΤ). Αντίθετα, λίγους μήνες ΜΤ, η αύξηση της PRL ως αντίδραση στον θηλασμό είναι συνήθως <10 ng/mL πάνω από τη ΒΤ.

Με την αρομονική συνεργασία του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-ωοθήκες (και

ενδομήτριο) εξασφαλίζεται φυσιολογικός γεννητικός κύκλος με φυσιολογική εμφάνιση εμμηνορρουσίας.

Η GnRH είναι νευροπεπτίδιο (δεκαπεπτίδιο) που συντίθεται στους υποθαλαμικούς νευρώνες και εκκρίνεται κατά ώσεις στο υποθαλαμούποφυσιακό πυλαίο σύστημα όπου και δεσμεύεται από ειδικούς υποδοχείς του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης (Casan et al 1999) ώστε να προκαλείται παραγωγή, έκκριση ή αποθήκευση των γοναδοτροπινών, δηλαδή της FSH και της LH μέσα στα γοναδοτρόπα κύτταρα της υπόφυσης (που βρίσκεται σε μια εσοχή της βάσης του κρανίου, το οστικό υπόβαθρο της οποίας είναι το τουρκικό εφίπιο). Αυτή η GnRH ονομάστηκε και GnRH-I αφού στον εγκέφαλο σπονδυλωτών θηλαστικών, περιλαμβάνοντας και τον άνθρωπο, βρέθηκε μια άλλη μορφή αυτού του δεκαπεπτιδίου, η GnRH-II (Morimoto et al 2005) που κωδικοποιείται από ένα διαφορετικό γονίδιο και η αλληλουχία των αμινοξέων του είναι κατά 70% ταυτόσημη με εκείνη της GnRH-I (Urbanski et al 1999). Περίπου 30 μορφές της GnRH και τουλάχιστον πέντε υποδοχείς της προσδιορίστηκαν σε μια μεγάλη ποικιλία σπονδυλωτών και μερικών ασπόνδυλων ζώων (Schneider & Rissman 2008).

Στην αλληλουχία της σειράς των αμινοξέων του δεκαπεπτιδίου της GnRH, η θέση 6 είναι υπεύθυνη για την ενζυματική διάσπαση του μορίου, άρα και για τον χρόνο ημισείας ζωής, οι θέσεις 2 και 3 σχετίζονται με την έκκριση των γοναδοτροπινών, ενώ οι θέσεις 1, 6 και 10 καθορίζουν τη στερεοχημική δομή του μορίου της και επομένως τη δεσμευτική του δύναμη. Η κατά ώσεις έκκριση της GnRH φαίνεται ότι είναι ουσιαστική για τη φυσιολογική έκκριση των γοναδοτροπινών από τα γοναδοτρόπα κύτταρα του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης. Αντίθετα, η συνεχής διέγερση της αδενόποψης

οδηγεί στην προοδευτική μείωση της παραγωγής και έκκρισης των γοναδοτροπινών, φαινόμενο που καλείται απευαισθητοποίηση (Iatράκης 2001) και σχετίζεται με την ελάττωση του αριθμού των υποδοχέων της GnRH στην πρόσθια υπόφυση (down regulation). Έτσι, αδρή εκτίμηση της έκκρισης της GnRH στην πυλαία κυκλοφορία μπορεί να γίνει έμμεσα με μέτρηση της κατά ώσεις έκκρισης της LH στην περιφερική κυκλοφορία. Τα προηγούμενα ισχύουν και σε χορήγηση της GnRH (βλέπε παρακάτω). Κατά την ενδομήτριο ζωή, οι υπεύθυνοι νευρώνες για την παραγωγή της GnRH μεταναστεύουν από την οσφρητική περιοχή στον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου όπου είναι και η τελική τους θέση. Ο υποδοχέας της GnRH εκφράζεται στα υποφυσιακά γοναδοτρόπα κύτταρα της υπόφυσης που αποτελούνται κατά 60% από πολυορμονικά κύτταρα που περιέχουν LH και FSH, 18% από κύτταρα που περιέχουν LH και 22% από κύτταρα που περιέχουν FSH. Η κάλυψη μόνο του 20% των θέσεων σύνδεσης είναι αρκετή για να προκληθεί το 80% της βιολογικής απάντησης. Μια μεγάλη διάρκειας επίδραση της μελατονίνης διεγείρει την απελευθέρωση και σύνθεση της GnRH in vitro (Messenger et al 1999). Αυτή η «φωτοπεριοδική» δραστηριότητα έχει ανιχνευθεί τόσο στην έκκριση της GnRH όσο και στην έκκριση των γοναδοτροπινών και παίζει ρόλο στη φωτοπεριοδική ρύθμιση της αναπαραγωγής. Πράγματι, σε ορισμένα ζώα παρατηρείται γρήγορη ανταπόκριση του άξονα υποθάλαμος - υπόφυση - γονάδες στις φωτοπεριοδικές αλλαγές κατά τη διάρκεια της ημέρας (Bernard et al 1999). Ωστόσο, στις γυναίκες, απουσιάζουν οι κωκάρδιοι ρυθμοί (με επανάληψη μια φορά ημερησίως) της γοναδοτροπικής έκκρισης (Klingman et al 2011). Η απάντηση των υποφυσιακών γοναδοτρόπων κυττάρων στην GnRH έχει

άμεση σχέση με τη συγκέντρωση των υποδοχέων της GnRH (GnRH receptors-GnRHR) στην κυτταρική επιφάνεια (Norwitz et al 1999). Φαίνεται ότι αυτή καθαυτή η GnRH παίζει ρόλο στην τονική αναστολή ή κινητοποίηση της λειτουργίας της GnRH (Witkin 1999). Υποστηρίχθηκε δηλαδή ότι υπάρχει ένας υπερβραχύς μηχανισμός παλίνδρομης ρύθμισης (feedback) που δρα παραπλεύρως του άξονα προς τους νευρώνες της GnRH και βρέθηκαν GnRH συνάψεις στους νευρώνες της GnRH και στις απολήξεις τους. Επιπλέον, υπάρχουν μεταβολές στον αριθμό αυτών των συνάψεων με την πάροδο της ηλικίας και την ορμονική κατάσταση σε ζωικά μοντέλα (Witkin 1999). Πέρα από τον προηγούμενο μηχανισμό feedback, η αύξηση της προγεστερόνης στην ωχρινική φάση αναστέλλει επίσης την GnRH (Caraty & Skinner 1999). Το μονοξείδιο του αζώτου (NO) φαίνεται ότι λειτουργεί επίσης ως διακυτταρικός διαβιβαστής μέσα στον υποθάλαμο και μπορεί να παίζει κάποιο ρόλο στον έλεγχο της έκκρισης της GnRH και στη σεξουαλική συμπεριφορά (Warembourg et al 1999).

Η GnRH απελευθερώνεται από τον υποθάλαμο κατά ώσεις (μέσα στο υποθαλαμο-υποφυσιακό πυλαίο σύστημα αγγείων) για να διεγείρει τη σύνθεση και την απελευθέρωση των LH και FSH (από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης). Η δράση της GnRH στα γοναδοτρόπα κύτταρα συνοπτικά περιλαμβάνει την ενεργοποίηση τριών μηχανισμών σε μοριακό επίπεδο: του συστήματος ασβεστίου-καλμοδουλίνης, της ανακύκλωσης της φωσφοϊνοσιτίδης και τον μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος. Η δέσμευση των υποφυσιακών υποδοχέων από την GnRH δημιουργεί αρχικά αύξηση της έκκρισης της LH και της FSH, στη συνέχεια μείωση και τέλος, λόγω ελάττωσης των υποδοχέων, πλήρη αναστολή.

Η GnRH διασπάται γρήγορα από πεπτιδάσες και έχει βραχύ χρόνο ημισείας ζωής (2 έως 5 λεπτά). Η γρήγορη αποδόμηση εξασφαλίζει την αναγνώριση από την υπόφυση της κατά ώσεις έκκρισης που είναι απαραίτητη για την ικανοποιητική ανταπόκριση (Ιατράκης 2001).

Μετά την έκκρισή τους, οι LH και FSH δρουν στους γοναδικούς υποδοχείς για να διεγείρουν και να διατηρήσουν την παραγωγή και απελευθέρωση των φυλετικών ορμονών. Ενώ λοιπόν σε μια πρώτη φάση η διαδικασία της ωρίμανσης των ωοθυλακίων δεν φαίνεται να εξαρτάται από τις γοναδοτροπίνες, σε μια επόμενη φάση οι γοναδοτροπίνες είναι απαραίτητες για την περαιτέρω ανάπτυξη των ωοθυλακίων. Για να γίνει αυτό, οι υποδοχείς της FSH στις μεμβράνες των κοκκωδών κυττάρων αυξάνουν κάτω από τη δράση της FSH και των οιστρογόνων. Τα τελευταία προκαλούν μτωτική δραστηριότητα των κοκκωδών κυττάρων που συνεπάγεται περαιτέρω αύξηση των υποδοχέων της FSH. Στα κοκκώδη κύτταρα, η FSH αρωματοποιεί τα ανδρογόνα (των οποίων η παραγωγή γίνεται στα κύτταρα της θήκης από την επίδραση της LH) προς οιστρογόνα.

Αρκετά πριν την ωοθυλακιορρηξία γίνεται εκκριτική αιχμή της οιστραδιόλης (που παράγεται από το ωοθυλάκιο) που ακολουθείται από προωοθυλακιορρηκτική αύξηση της FSH και της LH (η κορυφή της οποίας γίνεται μια περίπου ημέρα μετά την αιχμή των οιστρογόνων) και τέλος γίνεται ρήξη του ωοθυλακίου. Απ' ό,τι φάνηκε σε βοοειδή, τα μεγάλα υγιή ωοθυλάκια έχουν μεγαλύτερα επίπεδα οιστραδιόλης σε σύγκριση με υγιή ωοθυλάκια μικρότερου μεγέθους.

Οι αυξημένες ποσότητες των οιστρογόνων δρουν απ' ευθείας στον υποθάλαμο και την υπόφυση προκαλώντας προωοθυλακιορρηκτική αιχμή των γοναδοτροπινών

(θετική παλίνδρομη αλληλορρύθμιση). Η ωοθυλακιορρηξία ακολουθεί 24-36 ώρες μετά τη μεγαλύτερη τιμή της LH. Χωρίς αντισυλληπτικές προφυλάξεις, σε όλη τη διάρκεια της ζωής της, η γυναίκα έχει 400 περίπου ευκαιρίες για κύηση (από ανάλογο αριθμό ωοθυλακιορρηξιών). Κύηση μπορεί να συμβεί αν υπήρξε συνουσία την ημέρα της ωοθυλακιορρηξίας ή τις λίγες ημέρες που προηγούνται (δηλαδή σε ένα σύνολο [κατά προσέγγιση]  $\geq 1200$  ημερών, ανάλογα και με την επιβίωση των σπερματοζωαρίων). Αυτό το περιορισμένο χρονικό περιθώριο για γονιμοποίηση ελέγχεται από την παραγωγή των ωοθηκικών στεροειδών (υπό την επίδραση του υποθαλάμου και της υπόφυσης). Τα ωοθηκικά στεροειδή προκαλούν αναγέννηση του ενδομητρίου (μετά από την απόπτωσή του κατά την εμμηνορροσία), προετοιμάζοντας έτσι το επόμενο «παράθυρο» εμφύτευσης. Τα ωοθυλάκια που δεν καταλήγουν σε ωοθυλακιορρηξία (περισσότερο από το 99,9% των ωοθυλακίων στη διάρκεια της ζωής της γυναίκας) υφίστανται ατρησία διαμέσου μιας διαδικασίας κυτταρικού θανάτου που ονομάζεται απόπτωση. Συγκεκριμένα, τα ωοθυλάκια καταστρέφονται με ένα ρυθμό περίπου 1000 ωοθυλακίων κάθε μήνα μέχρι την ηλικία των 35 ετών, οπότε ο ρυθμός επιταχύνεται (Cunningham et al 2010).

Από εργασίες σε πειραματόζωα φάνηκε ότι η FSH αναστέλλει την υποφυσιακή ανταπόκριση στην GnRH που ενισχύεται από την οιστραδιόλη. Πράγματι, τριήμερη θεραπεία με Metrodin (ενέσιμο 10 IU) σε γόνιμους θήλεις αρουραίους ελαττώνει την αυτόματη προωοθυλακιορρηκτική αιχμή της LH και την ανταπόκριση της LH στην GnRH, ενώ η οιστραδιόλη ενισχύει κατά πολύ την ανταπόκριση της LH στην ένεση GnRH (Schuiling et al 1999).

Η κατά ώσεις έκκριση της GnRH φαί-

νεται ότι είναι ουσιαστική για τη φυσιολογική έκκριση των γοναδοτροπινών από τα γοναδοτρόπα κύτταρα του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης. Αντίθετα, η συνεχής διέγερση της αδενούπόφυσης οδηγεί στην προοδευτική μείωση της παραγωγής και της έκκρισης των γοναδοτροπινών, φαινόμενο που καλείται απευαισθητοποίηση και σχετίζεται με την ελάττωση του αριθμού των υποδοχέων της GnRH στην πρόσθια υπόφυση (down regulation). Με τον τρόπο αυτό, η έκκριση της LH πέφτει σε χαμηλά επίπεδα. Το ίδιο φαινόμενο παρατηρείται και σε υψηλής συχνότητας διέγερση με την GnRH, δηλαδή παράδοξη ελάττωση της γοναδοτροπικής (LH) απάντησης (Hayes et al 1999). Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, υπάρχει εντυπωσιακή συσχέτιση μεταξύ της παλμικής έκκρισης της LH και της γλυκοπρωτεϊνικής ελεύθερης υποομάδας (glycoprotein free alpha-subunit-FAS). Έτσι, η ανταπόκριση της FAS στην GnRH ελαττώνεται επίσης σε υψηλής συχνότητας διέγερση με GnRH. Υποστηρίχθηκε ότι η FAS μπορεί να χρησιμεύσει ως καλύτερος δείκτης (από την LH) στην εκτίμηση της εκκριτικής δραστηριότητας της GnRH (Hayes et al 1999) και διάφορες μελέτες έδειξαν ότι η FAS αυξάνεται γρήγορα μετά από χορήγηση GnRH αγωνιστών (Hirsch et al 2010).

Η έκκριση της FSH και της LH είναι συνάρτηση της συχνότητας και της ποσότητας της χορηγούμενης GnRH (Vizcarrá et al 1999). Αν η χορήγηση της GnRH γίνει κατά ώσεις σε συχνότητα μια ώση την ώρα, τότε διεγείρεται η έκκριση της LH. Αυτό παρατηρείται ακόμα και αν η ενδογενής έκκριση της GnRH έχει ανασταλεί από βλάβη του υποθαλάμου (Ganong 1987). Αντίθετα, τα σταθερά υψηλά επίπεδα της GnRH προκαλούν ελάττωση των υποδοχέων του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης με συνέπεια ελάττωση της έκκρισης της LH. Αυτό οδήγησε στην υπό-

θεση ότι η GnRH ή τα μακράς δράσης ανάλογά της θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως αποτελεσματικά αντισυλληπτικά. Ωστόσο, παρά το ότι τα πρόδρομα αποτελέσματα ήταν ενθαρρυντικά, τα GnRH ανάλογα δεν επικράτησαν ποτέ εμπορικά ως αντισυλληπτικά (Chryssikopoulos et al 1997).

Η ενδοφλέβια χορήγηση νικοτίνης σε πειραματόζωα ελαττώνει την κατά ώσεις έκκριση της LH με την αναστολή της κατά ώσεις έκκρισης της GnRH ενώ φαίνεται ότι χοληνεργικοί νευρώνες εμπλέκονται άμεσα στην όλη διαδικασία (Sano et al 1999). Η γλυκόζη και λιγότερο η φρουκτόζη, φαίνεται να έχουν διεγερτικό ρόλο στην ηλεκτρική δραστηριότητα του υποθαλαμικού τονικού κέντρου έκκρισης της GnRH ενώ η ινσουλίνη έχει ανασταλτική δράση (He et al 1999). Το γονίδιο της GnRH μεταγράφεται τόσο στον εγκέφαλο όσο και στις γονάδες. Σε ορισμένα είδη ζώων, αποδείχθηκε εξωυποφυσιακή έκφραση και δράση της GnRH και η mRNA της GnRH βρέθηκε στην ωθήκη και στον όρχι (Von Schalburg et al 1999, Von Schalburg & Sherwood 1999). Ειδικοί υποδοχείς της GnRH έχουν βρεθεί στα κοκκώδη κύτταρα της ωθήκης του ανθρώπου και του αρουραίου και υπάρχει απευθείας δράση της GnRH στην ωθήκη (Lin et al 1999).

Η προσθήκη GnRH σε καλλιέργειες κοκκωδών κυττάρων αναστέλλει την παραγωγή της προγεστερόνης και της οιστραδιόλης. Έχει υποστηριχτεί ο πιθανός ρόλος της GnRH στην προεμφυτευτική εμβρυϊκή ανάπτυξη, την προετοιμασία του ενδομητρίου και τη διαδικασία της εμφύτευσης. Επιπλέον, σε έμβρυα διαφορετικών ειδών έχει δείχθει η παρουσία ανοσοδραστικής GnRH πριν την εμφύτευση. Πιστεύεται ότι και στον άνθρωπο η GnRH μπορεί να παίζει κάποιο ρόλο στην προεμφυτευτική εμβρυϊκή ανάπτυξη όπως και στη διαδικασία της εμφύτευσης

αφού η GnRH εκφράζεται στα περιεμφυτευτικά ανθρώπινα έμβρυα τόσο στο mRNA όσο και στο πρωτεϊνικό επίπεδο ενώ βρέθηκε υποδοχέας mRNA για την GnRH σε ανθρώπινα έμβρυα. Η ανοσοϊστοχημική εντόπιση της GnRH έδειξε επίσης έντονη χρώση στο στάδιο του μοριδίου και της βλαστοκύστης (Casan et al 1999).

## **2. ΩΟΘΗΚΙΚΟΣ ΚΥΚΛΟΣ- ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΚΟΣ ΚΥΚΛΟΣ- ΕΜΜΗΝΟΡΡΥΣΙΑ**

Κάτω από την επίδραση των γοναδοτροπινών, παρατηρούνται κυκλικές μεταβολές στην έκκριση των ωοθηκικών ορμονών που με τη σειρά τους προκαλούν κυκλικές μεταβολές του ενδομητρίου με περιοδική εμφάνιση της εμμηνορρυσίας. Η μέση διάρκεια του κύκλου είναι περίπου 28 ημέρες, με διακυμάνσεις από 25 έως 35 ημέρες (συνήθως 25-32). Η εμφάνιση εμμηνορρυσίας σε κανονικά διαστήματα είναι ένας έμμεσος δείκτης της κανονικής λειτουργίας του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-ωοθήκες και πολύ λεπτές ισορροπίες ρυθμίζουν τη φυσιολογική εμφάνιση της εμμηνορρυσίας. Ψυχογενείς και διατροφικοί παράγοντες μπορεί να επηρεάσουν αυτή την ισορροπία με αποτέλεσμα την εμφάνιση λειτουργικής υποθαλαμικής αμηνόρροιας (Nappi & Facchinetti 2003).

### **2.1. Ωοθηκικός κύκλος**

Η πρώτη φάση του ωοθηκικού κύκλου κατά την οποία εξελίσσεται το ωοθυλάκιο ονομάζεται ωοθυλακική φάση και σε αυτή γίνεται προοδευτική αύξηση του μεγέθους και ωρίμανση ενός ωοθυλακίου (Ιατράκης 2008). Το τελευταίο προέρχεται από μία ευρύτερη δεξαμενή ωοθυλακίων, των οποίων τα αρχικά στάδια ανάπτυξης

έχουν ξεκινήσει 3 μήνες πριν από τον κύκλο, στον οποίο έγινε η ωοθυλακιορρηξία. Αυτά τα στάδια της αρχικής ωρίμανσης είναι ανεξάρτητα από τη λειτουργία του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση. Έχει πράγματι διαπιστωθεί ότι η αρχική ανάπτυξη του πρωτογενούς ωοθυλακίου και η έντονη μιτωτική δραστηριότητα και αύξηση των κοκκωδών κυττάρων δεν οφείλεται στις γοναδοτροπίνες αλλά σε αυξητικούς παράγοντες με αυτοκρινή-παρακρινή δράση. Κάτω από την επίδραση αυτών των παραγόντων, ενεργοποιείται η επιλογή των πρωτογενών ωοθυλακίων προς ωοθυλακιορρηξία ή προς ατρησία και η επιλογή αυτή είναι ανεξάρτητη από τη δράση των γοναδοτροπινών. Σε αυτούς τους αυξητικούς παράγοντες περιλαμβάνονται ο ανάλογος προς την ινσουλίνη αυξητικός παράγοντας, ο αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών, αγγειογόνοι παράγοντες, ο αυξητικός παράγοντας που προέρχεται από τα αιμοπετάλια, ο αυξητικός επιδερμικός παράγοντας κ.λπ. Όταν το αναπτυσσόμενο ωοθυλάκιο φθάσει στο στάδιο του άντρου (βλέπε παρακάτω), τότε για να συνεχισθεί η ανάπτυξή του απαιτείται η δράση των γοναδοτροπινών. Συγκεκριμένα, η LH δρα στα κύτταρα της θήκης για την παραγωγή ανδρογόνων και η FSH είναι απαραίτητη για τη «στράτευση» των ωοθυλακίων, δηλαδή τη δημιουργία εκείνης της ομάδας των ωοθυλακίων από την οποία θα προέλθει το ωοθυλάκιο που θα φτάσει σε ωοθυλακιορρηξία. Σε πειραματόζωα, φάνηκε ότι η λεπτίνη (ορμόνη των λιποκυττάρων) προκαλεί σύνθεση και έκκριση FSH και LH από τα κύτταρα της υπόφυσης, άσχετα από την παρουσία ή απουσία της GnRH (Tezuka et al 2002).

Στην αρχή κάθε γεννητικού κύκλου παρατηρείται χαρακτηριστική αύξηση της FSH. Καθώς ωριμάζει το ωοθυλάκιο, αυξάνεται το μέγεθος του ωοκυττάρου και τα κοκκώδη κύτταρα που είχαν πλακώδη

εμφάνιση αποκτούν κυβοειδή μορφολογία. Κάτω από την επίδραση της FSH, το ωκύτταρο αναπτύσσει διασυνδέσεις (gap junctions) με τα κοκκώδη κύτταρα που χρησιμεύουν κυρίως ως τροφικές οδοί. Τα κοκκώδη κύτταρα πολλαπλασιάζονται με συνεχείς μιτώσεις και το «αρχέγονο» ωοθυλάκιο ωριμάζει προοδευτικά. Στη φάση αυτή, διακρίνεται μια λεπτή μεμβράνη (βασική μεμβράνη) που διαχωρίζει τα κοκκώδη κύτταρα από τα υποκείμενα κύτταρα του στρώματος της ωοθήκης. Τα κύτταρα του στρώματος διατάσσονται σε διακριτές στιβάδες, την έσω θήκη που βρίσκεται προς τη βασική μεμβράνη του ωοθυλακίου και την έξω θήκη που βρίσκεται προς το στρώμα. Τα κύτταρα της θήκης, κάτω από την επίδραση της LH, παράγουν ανδρογόνα. Προοδευτικά, διακρίνεται αγγείωση που καταλήγει στα εσωτερικά στρώματα του ωοθυλακίου και που είναι απαραίτητη για την περαιτέρω ανάπτυξή του.

Σύμφωνα με τη «**θεωρία των δύο κυττάρων**», στα πρωτογενή ωοθυλάκια, **υποδοχείς της LH** υπάρχουν μόνο στα **κύτταρα της θήκης**, ενώ **υποδοχείς της FSH** υπάρχουν μόνο στα **κοκκώδη κύτταρα**. Η βιολογική δράση της FSH περιλαμβάνει τη διακυτταρική επικοινωνία και τη διέγερση της στεροειδογένεσης και έχει καθοριστεί ένας αριθμός γονιδίων που ρυθμίζονται από την FSH (Sason et al 2003). Κάτω από την επίδραση της FSH, τα κοκκώδη κύτταρα (που διαθέτουν υποδοχείς για την FSH) αναπτύσσουν αρωματοποιά συστήματα που σκοπό έχουν τη σύνθεση οιστρογόνων από τα ανδρογόνα. Συγκεκριμένα, κάτω από την επίδραση της FSH στα κοκκώδη κύτταρα, τα ανδρογόνα που παράγονται από τα κύτταρα της θήκης αρωματοποιούνται προς οιστρογόνα με τη βοήθεια της P450 αρωματάσης. Έτσι, σε φυσιολογικές συνθήκες, δημιουργείται ένα οιστρογονικό μικροπερι-

βάλλον στο άωρο ακόμα ωοθυλάκιο. Το οιστρογονικό μικροπεριβάλλον έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της παραγωγής ωοθυλακικού υγρού και την εμφάνιση του άντρου, μέσα στο οποίο βρίσκεται το ωάριο, περιβαλλόμενο από κοκκώδη κύτταρα. Η πλήρης ανάπτυξη της αλληλεπίδρασης μεταξύ των κυττάρων της θήκης και των κοκκωδών κυττάρων, με κατάληξη την παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων οιστραδιόλης, γίνεται μόνο στα ωοθυλάκια, που έχουν αναπτύξει μεγάλο άντρο. Η πρώτη φάση του κύκλου ονομάζεται και οιστρογονική φάση, επειδή από το ωοθυλάκιο που ωριμάζει εκκρίνονται οιστρογόνα σε μεγάλες ποσότητες. Τα ωοθυλάκια με μικρό άντρο δεν μπορούν να μετατρέψουν τα ανδρογόνα σε οιστρογόνα με αποτέλεσμα να επικρατεί σε αυτά το ανδρογονικό μικροπεριβάλλον και να καταλήγουν σε ατρησία. Τα φυσιολογικά επίπεδα της FSH είναι απαραίτητα για την κυριαρχία της οιστραδιόλης μέσα στο άντρο. Αντίθετα, αν δεν υπάρχει FSH, κυριαρχούν τα ανδρογόνα.

Η παρουσία της LH μέσα στο άντρο οδηγεί σε αύξηση των ανδρογόνων και στην παρουσία εκφυλιστικών διαδικασιών, με συνέπεια να αναστέλλεται η περαιτέρω ωρίμανση του ωοθυλακίου και το ωοθυλάκιο να οδηγείται σε ατρησία. Η προοδευτική ανάπτυξη των ωοθυλακίων, όπως αυτή ελέγχεται υπερηχογραφικά, φαίνεται ότι παρουσιάζει περισσότερο «κυματοειδή» παρά συνεχή πορεία (Bargerwald et al 2003). Όπως τονίστηκε ήδη, η μετατροπή του μικροπεριβάλλοντος του ωοθυλακίου από ανδρογονικό σε οιστρογονικό είναι απαραίτητη για την πλήρη ωρίμανση του ωοθυλακίου και τη ρήξη του. Από την ομάδα των ωοθυλακίων που ξεχώρισαν για ωρίμανση, ένα μόνο φτάνει σε ωοθυλακιορρηξία (κυρίαρχο ωοθυλάκιο). Αυτό το ωοθυλάκιο φαίνεται ότι, κάτω από την επίδραση της FSH,



αναπτύσσει ταχύτερα αρωματοποιά ένζυμα στα κοκκώδη κύτταρα. Επομένως, αυτό το ωοθυλάκιο μετατρέπεται ενωρίτερα τα ανδρογόνα (που παράγονται στη θήκη) σε οιστρογόνα. Η επιλογή του ωοθυλακίου που θα φτάσει σε ωοθυλακιορρηξία γίνεται την 5η-6η ημέρα του κύκλου.

Η ανασταλίνη (inhibin) υποστηρίχθηκε ότι εκκρίνεται από το επικρατούν, ωοθυλάκιο και ο ρόλος της είναι να καταστέλλει τα επίπεδα της FSH, και με αυτό τον τρόπο προκαλεί την ατρησία άλλων ωοθυλακίων (σπάνια, γίνεται παράλληλη ωρίμανση και ωοθυλακιορρηξία δύο ωοθυλακίων). Τα υψηλά επίπεδα της οιστραδιόλης αναστέλλουν επίσης την έκκριση της FSH, με τον μηχανισμό της αρνητικής αλληλορύθμισης, και επομένως τα χαμηλά επίπεδα της FSH δεν μπορούν να υποστηρίξουν την ωρίμανση και άλλων ωοθυλακίων. Παράλληλα, το κυρίαρχο ωοθυλάκιο εμποδίζει την περαιτέρω ωρίμανση άλλων ωοθυλακίων με μηχανισμούς παρακρινικής δράσης. Η πρώτη φάση του κύκλου, πριν από την ωοθυλακιορρηξία, μπορεί να ποικίλλει σε διάρκεια και είναι εκείνη που συνήθως καθορίζει τη διάρκεια του κύκλου.

Σε φυσιολογικές συνθήκες (και ενώ έχει προηγηθεί η δράση της FSH και έχει δημιουργηθεί οιστρογονικό μικροπεριβάλλον στο ωοθυλάκιο), 14 περίπου ημέρες πριν από την επόμενη εμμηνορροσία (κάτω από την επίδραση της εκκριτικής αιχμής της LH) γίνεται η ωοθυλακιορρηξία. Η ωοθυλακιορρηξία φάνηκε ότι εξαρτάται επίσης από την παρουσία διαφόρων τοπικών παραγόντων, όπως της πλασμίνης (Beers 1975). Μια γυναίκα με κανονικές εμμηνορροσίες έχει κατά κανόνα ωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους (Malcolm & Cumming 2003).

Μετά τη ρήξη του ωοθυλακίου ακολουθεί η δεύτερη φάση του ωοθηκικού κύκλου και σε αυτή το ραγέν ωοθυλάκιο

μετατρέπεται σε ωχρό σωματίο (ωχρινική φάση). Αυτή η φάση του κύκλου ονομάζεται και (οιστρογονο)-προγεστερονική επειδή σε αυτή εκκρίνονται από το ωχρό σωματίο, οιστρογόνα και, κυρίως, προγεστερόνη. Η τελευταία αυξάνεται προοδευτικά στη διάρκεια της ωχρινικής φάσης και παίζει ουσιαστικό ρόλο στις δομικές και βιοχημικές μεταβολές του ενδομητρίου (Rosario et al 2003). Προς το τέλος του κύκλου σταματά προοδευτικά η λειτουργία του ωχρού σωματίου (η διάρκεια τη ζωής του είναι κατά μέσο όρο 14 ημέρες) και τα επίπεδα των οιστρογόνων και της προγεστερόνης ελαττώνονται. Αφού η διάρκεια της ζωής του ωχρού σωματίου είναι περίπου σταθερή, η δεύτερη φάση του κύκλου, μετά την ωοθυλακιορρηξία, είναι συνήθως σταθερής διάρκειας. Η πτώση της στάθμης των οιστρογόνων και της προγεστερόνης στο τέλος της δεύτερης φάσης του κύκλου, φαίνεται ότι ευθύνεται για την αύξηση της FSH (άρση αρνητικού feedback) και την έναρξη ενός νέου κύκλου. Οι ορμονικές διακυμάνσεις στη διάρκεια του κύκλου παίζουν σημαντικό ρόλο τόσο στα όργανα στόχους όσο και στις αλλαγές της ψυχικής διάθεσης (Steiner et al 2003).

## 2.2. Ενδομητρικός κύκλος

Οι στεροειδείς ορμόνες δρουν σε διάφορες θέσεις στόχους με αντιπροσωπευτικότερη θέση το ενδομήτριο, το οποίο ανταποκρίνεται «βήμα προς βήμα» στις κυκλικές ορμονικές διακυμάνσεις. Κάτω λοιπόν από την ορμονική δράση των ωοθηκών παρατηρείται, αντίστοιχα με τον ωοθηκικό κύκλο και «ενδομητρικός κύκλος». Η ανταπόκριση του ενδομητρίου στα κυμαινόμενα επίπεδα των ωοθηκικών στεροειδών εκφράζεται με αλλαγές στη δομή και στη λειτουργία του (Rosario et al 2003)

ενώ παρατηρείται προοδευτική υπερπλασία (πολλαπλασιασμός των κυττάρων), υπερτροφία (αύξηση του μεγέθους των κυττάρων) και υπεραιμία. Επομένως, το πάχος του ενδομητρίου κυμαίνεται ανάλογα με τη φάση του κύκλου (Ιατράκης 2008).

Οι ιστολογικές εκδηλώσεις του ενδομητρίου είναι αρκετά χαρακτηριστικές τις διάφορες ημέρες του κύκλου, ώστε να μπορεί να γίνει ημερολογιακή καταγραφή του κύκλου. Στην πρώτη (ωοθυλακική ή οιστρογονική) φάση του κύκλου, κάτω από την επίδραση κυρίως των οιστρογόνων, παρατηρείται προοδευτική πάχυνση του ενδομητρίου (πολλαπλασιασμός των επιθηλιακών κυττάρων) που μπορεί σχηματικά να διακριθεί σε μια επιφανειακή (ή λειτουργική) στιβάδα που αποτελεί τα άνω 2/3 του συνολικού πάχους του και μια εν τω βάθει (ή βασική) στιβάδα που αποτελεί το κάτω 1/3. Η ωοθυλακική φάση του κύκλου μπορεί να χωριστεί σε αρχόμενο και προχωρημένο στάδιο. Μετά την ωοθυλακιορρηξία, κάτω από την επίδραση της προγεστερόνης που παράγεται από το ωχρό σωματίο, γίνεται αναστολή της ανάπτυξης του επιθηλίου ενώ οι ενδομητρικοί αδένες γεμίζουν προοδευτικά με έκκριμα πλούσιο σε γλυκογόνο (Darné 2004). Συνοπτικά, η ωοθυλακική φάση του ενδομητρίου λοιπόν χαρακτηρίζεται κυρίως από υπερπλαστικές διεργασίες (παραγωγική φάση) ενώ η ωχρινική φάση του ενδομητρίου χαρακτηρίζεται κυρίως από έκκριση γλυκογόνου (εκκριτική φάση) (Ιατράκης 2009).

Όταν προς το τέλος του κύκλου σταματήσει η λειτουργία του ωχρού σωματίου, τα επίπεδα των οιστρογόνων και της προγεστερόνης ελαττώνονται και στο κατώτερο σημείο τους δεν υποστηρίζουν πια ορμονικά το ενδομήτριο που αποπίπτει με συνέπεια την εμφάνιση της εμμηνορροσίας (περιόδου). Η ανταπόκριση του

ενδομητρίου στα ορμονικά ερεθίσματα μπορεί να ελεγχθεί υπερηχογραφικά τόσο σε φυσιολογικές συνθήκες όσο και μετά από εξωγενή χορήγηση ορμονών (Child et al 2003, Dastidar & Dastidar 2003). Η μείωση των ωοθηκικών στεροειδών προκαλεί αρχικά αγγειόσπασμο που συνεπάγεται την έναρξη της απόπτωσης της συμπαγούς και της σπογγώδους στιβάδας του ενδομητρίου. Η αυτόλυση του στρώματος συνεπάγεται την έκλυση αντιπηκτικών ουσιών που ανταγωνίζονται τον μηχανισμό της πήξης και συνεπάγονται τη διατήρηση της εμμηνορροσίας.

Η προώθηση του εμμηνορροσιακού υλικού διαμέσου του τραχηλικού στομίου προς τα έξω γίνεται με τη βοήθεια μικροσυσπάσεων του μυομητρίου (που προκαλούνται από τις προσταγλανδίνες), με τη βοήθεια της βαρύτητας και λόγω του ότι ο τραχηλικός αυλός είναι ευρύτερος από τα σαλπγγικά στόμια. Το 50% του εμμηνορροσιακού υλικού φαίνεται ότι αποβάλλεται τις πρώτες 24 ώρες και το υπόλοιπο στη συνέχεια. Το συνολικό ποσό του εμμηνορροσιακού υλικού, σε φυσιολογικές συνθήκες, μπορεί να φτάσει και τα 80 mL (Darné 2004). Προοδευτικά, γίνεται κατανάλωση των αντιπηκτικών ουσιών με συνέπεια την αποκατάσταση του μηχανισμού της πήξης. Παράλληλα, διατηρείται η αγγειοσυστολή των σπειροειδών αρτηριδίων ενώ τα κύτταρα της βασικής στιβάδας (που δεν είχε αποπέσει κατά την εμμηνορροσία) πολλαπλασιάζονται και επικαλύπτουν προοδευτικά την τραυματική επιφάνεια. Κατά την εμμηνορροσία, έχει ιδιαίτερη σημασία η ισορροπία των αντιπηκτικών και των πηκτικών μηχανισμών αφού, για παράδειγμα, η απουσία της ινωδολύσης θα οδηγούσε σε σχηματισμό ενδομητρικών συμφύσεων και ελαττωμένη γονιμότητα.

Αν έχει προηγηθεί κύηση, το προετοιμασμένο ενδομήτριο (ονομάζεται φθαρτός

στη διάρκεια της κύησης) πρέπει να εξακολουθήσει να υπάρχει για να υποστηρίξει τη διατήρηση της κύησης. Επομένως, στην περίπτωση αυτή είναι απαραίτητη η συνέχιση της λειτουργίας του ωχρού σωματίου. Από τον τροφοβλαστικό ιστό εκκρίνεται η hCG που «ενημερώνει» το ωχρό σωματίο για την ύπαρξη του εμβρύου. Έτσι, το ωχρό σωματίο συνεχίζει τη λειτουργία του, για τουλάχιστον 8 εβδομάδες, για την υποστήριξη της ύπαρξης του ενδομητρίου, στο οποίο έχει εγκατασταθεί το έμβρυο. Στη συνέχεια, την ορμονική υποστήριξη της κύησης αναλαμβάνει ο πλακούντας (Ιατράκης 2009).

### 3. ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ

Η ωσθήκη παράγει τα φυλετικά στεροειδή που χωρίζονται σε ομάδες ανάλογα με τον αριθμό των ατόμων άνθρακα που περιέχουν. Η κύρια πρόδρομη ουσία για τη στεροειδογένεση είναι η χοληστερόλη ([www.eugonia.com.gr](http://www.eugonia.com.gr), <http://encyclopedia2.thefreedictionary.com/Cholesterol>). Μια σταθερή προμήθεια χοληστερόλης είναι απαραίτητη για την παραγωγή των στεροειδών ορμονών και αυτή παρέχεται στα κύτταρα από τον ορό διαμέσου ειδικών φορέων (HDL [high-density lipoprotein] ή LDL [low-density lipoprotein]). Μια μικρότερη πηγή χοληστερόλης περιλαμβάνει τη de novo σύνθεση της από οξικό οξύ. Η ικανότητα σύνθεσης στεροειδών de novo από οξικό οξύ είναι αποκλειστικό χαρακτηριστικό των (μεσεγγυματικών) κυττάρων της θήκης, και σε αυτά γίνεται έκφραση των υποδοχέων της LH.

Υπάρχουν τρεις κύριες ομάδες στεροειδών με 21, 19 και 18 άτομα άνθρακα στις οποίες ανήκουν αντίστοιχα τα προγεσταγόνα, τα ανδρογόνα και τα οιστρο-

γόνα. Στην ομάδα με 21 άτομα άνθρακα, εκτός από τα προγεσταγόνα, ανήκουν και τα κορτικοστεροειδή. Στον ωθηκικό όμως ιστό δεν παράγονται γλυκοκορτικοειδή και αλατοκορτικοειδή (παράγονται στα επινεφρίδια που έχουν το ένζυμο 21-υδροξυλάση). Η στεροειδογένεση ρυθμίζεται από ένζυμα της ομάδας του κυτοχρώματος P450. Στη διαδικασία της στεροειδογένεσης παρατηρείται ελάττωση του αριθμού των ατόμων άνθρακα με αφετηρία τη χοληστερόλη που έχει 27 άτομα άνθρακα. Σε όλη αυτή τη διαδικασία μπορεί να συμβεί απόσχιση αλυσίδας, αντιδράσεις υδροξυλίωσης (προσθήκη ομάδας OH) και ελάττωση ή δημιουργία διπλών δεσμών με προσθήκη ή αφαίρεση υδρογόνου αντίστοιχα. Για παράδειγμα, η μετατροπή της χοληστερόλης σε προγεγενολόνη περιλαμβάνει απόσχιση της πλάγιας αλυσίδας. Η μετατροπή της χοληστερόλης σε προγεγενολόνη γίνεται μέσα στα μιτοχόνδρια με την παρεμβολή του κυτοχρώματος P450<sub>sc</sub> που είναι συνδεδεμένο στην έσω μεμβράνη του μιτοχονδρίου. Το P450<sub>sc</sub> ρυθμίζεται από ένα γονίδιο του χρωμοσώματος 15 και οι γενετικές ανωμαλίες του καταλήγουν συνήθως σε θάνατο λόγω της ανικανότητας στεροειδογένεσης.

Τα επόμενα στάδια της στεροειδογένεσης κωδικοποιούνται από διαφορετικά γονίδια. Η μετατροπή της προγεγενολόνης σε προγεστερόνη γίνεται με μετατροπή της 3-υδροξυλικής ομάδας σε κετόνη και τη μεταφορά του διπλού δεσμού από τη θέση 5-6 στη θέση 4-5. Η 17-OH προγεστερόνη γίνεται με υδροξυλίωση της προγεστερόνης στη θέση 17. Η ανδροστενδιόνη (ΑΔ) προέρχεται από την απόσχιση της πλάγιας αλυσίδας της 17-υδροξυπρογεστερόνης. Στη διάρκεια της αναπαραγωγικής ζωής, το κύριο ανδρογόνο είναι η ΑΔ, που αποτελεί παράλληλα το κύριο «προϊόν» των αναπτυσσόμενων ωοθυλα-

κίων. Ο ρυθμός κάθαρσης της ΑΔ δεν διαφέρει μεταξύ των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας (προεμμηνοπαυσιακών) και των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών.

Η υδροξυλίωση της ανδροστενδιόνης στη θέση 17 προκαλεί τον σχηματισμό της τεστοστερόνης. Η ανδροστενδιόνη και η τεστοστερόνη έχουν 19 άτομα άνθρακα και ονομάζονται C-19 στεροειδή. Τα ανδρογόνα αποτελούν προδρόμους των οιστρογόνων και είναι απαραίτητα για τη φυσιολογική εμφάνιση του κύκλου και τη φυσιολογική γονιμότητα. Η ικανότητα της ωθητικής παραγωγής ανδρογόνων φαίνεται ότι αρχίζει να ελαττώνεται λίγο πριν τη συμπλήρωση του 30ου έτους της ηλικίας (Piltonen et al 2003).

Φυσιολογικά, με μια διαδικασία που ονομάζεται αρωματοποίηση, η ανδροστενδιόνη μετατρέπεται σε οιστρόνη και η τεστοστερόνη σε οιστραδιόλη. Η οιστρόνη και η οιστραδιόλη είναι στεροειδή με 18 άτομα άνθρακα (C-18 στεροειδή). Η εμφάνιση του απαραίτητου αρωματοποιού συστήματος στα κοκκώδη κύτταρα του κυρίαρχου ωοθυλακίου γίνεται με τη δράση της FSH (μέσω της ενεργοποίησης του P450c 17α κυττοχρώματος των μιτοχονδρίων). Τέλος παρατηρείται αμφίδρομη μετατροπή της οιστρόνης σε οιστραδιόλη.

Καθώς οι συγκεντρώσεις των οιστρογόνων από το κυρίαρχο ωοθυλάκιο αυξάνουν, η FSH αναστέλλεται κεντρικά με αρνητική παλίνδρομη αλληλορρύθμιση (Bachus 2005).

#### **4. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ ΣΕ ΟΡΓΑΝΑ ΣΤΟΧΟΥΣ**

Εκτός από το ενδομήτριο, που είναι «αντιπροσωπευτικός» στόχος των στεροειδών ορμονών, υπάρχουν και άλλα όργανα-ιστοί στόχοι τους. Ο μαστός για παρά-

δειγμα ανταποκρίνεται «κυκλικά» στις φυσιολογικές ορμονικές διακυμάνσεις. Στον μαστό, τα εξωκυττάρια επίπεδα του ελεύθερου IGF-1 (Insulin-like Growth Factor-1) διπλασιάζονται τοπικά στη διάρκεια της ωχρινικής φάσης (όταν τα επίπεδα των οιστρογόνων και της προγεστερόνης είναι αυξημένα), σε σύγκριση με την ωοθυλακική φάση (Dabrosin 2003). Ο κόλπος κάτω από την επίδραση των στεροειδών διατηρεί το όξινο pH του. Στα οστά, τα οιστρογόνα ρυθμίζουν τη διαδικασία της οστικής ανακατασκευής και η έλλειψή τους είναι γνωστό ότι οδηγεί προοδευτικά σε οστεοπόρωση.

Ευεργετική επίδραση έχουν τα φυσικά οιστρογόνα και στο καρδιαγγειακό σύστημα όπου δρουν έμμεσα, επηρεάζοντας τον μεταβολισμό των λιπιδίων (μειώνουν τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης και της ολικής χοληστερόλης), και άμεσα στο αγγειακό τοίχωμα. Με τα προηγούμενα δεδομένα θεωρήθηκε ότι ερμηνεύεται η ευεργετική επίδραση της μετεμμηνοπαυσιακής ορμονικής θεραπείας (υποκατάστασης) στη μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων μετά την εμμηνόπαυση, μια «κλασική» γνώση που όμως αργότερα αμφισβητήθηκε έντονα (Ιατράκης 2017α) και, σήμερα, έχει εδραιωθεί ότι δεν ισχύει.

Στο δέρμα, τα στεροειδή αυξάνουν τη μωτική δραστηριότητα, την αμάτωση, τον σχηματισμό κολλαγόνου και την καθήλωση νερού και νατρίου στον εξωκυττάριο χώρο.

Οι ορμόνες του φύλου, όπως είναι τα οιστρογόνα, η προγεστερόνη και η τεστοστερόνη έχουν σημαντική επίδραση στον εγκέφαλο, τη νοητική λειτουργία (ΝΛ) και τη συμπεριφορά (Le et al 2020). Επίσης, έχουν βρεθεί οιστρογονικοί υποδοχείς σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου με ιδιαίτερη συγκέντρωση στον βασικό προσεγγέφαλο (ΒΠ). Ο ΒΠ είναι η κύρια πηγή της χολινεργικής νευρώσεως του ιπ-

ποκάμπου (ΙΚ). Το χολινεργικό σύστημα (ΧΣ) είναι νευροδιαβιβαστικό σύστημα (ΝΣ) που είναι σημαντικό στη ρύθμιση της μνήμης και της μάθησης, ενώ ο ΙΚ είναι η κύρια περιοχή της ΝΛ που ρυθμίζεται από τον εγκέφαλο. Γενικά, το ΧΣ διεγείρεται από τα οιστρογόνα (ΟΓ). Πράγματι, τα ΟΓ αυξάνουν τη σύνθεση της ακετυλχολίνης (ΑΧ) που χρησιμοποιούν οι χολινεργικοί νευρώνες για να επικοινωνούν με άλλα νευρικά κύτταρα (ΝΚ).

Το γλουταμινικό σύστημα είναι, επίσης, ένα ΝΣ που εμπλέκεται στη μάθηση και τη μνήμη και επηρεάζεται, επίσης από τα ΟΓ. Τα ΟΓ διεγείρουν τους νευρώνες και την ικανότητά τους να επικοινωνούν μεταξύ τους. Ενδεχομένως, επίσης τα ΟΓ συμμετέχουν στη ρύθμιση γονιδίων που επηρεάζουν τη διαφοροποίηση, την αναγέννηση, την πλαστικότητα και την επιβίωση των νευρώνων. Ενδεικτικά, στον ΙΚ οι συναπτικές ικανότητες των νευρώνων ενισχύονται από την παρουσία των ΟΓ. Επίσης, τα ΟΓ φάνηκε να δρουν ως αντιοξειδωτικά που θωρακίζουν τα ΝΚ από τη βλάβη που θα προκαλούσαν οι ελεύθερες ρίζες.

Στους νευρώνες, περιλαμβάνοντας τους νευρώνες του ΙΚ, φάνηκε να υπάρχουν μιτοχονδριακοί οιστρογονικοί υποδοχείς και, ενδεχομένως, τα ΟΓ βελτιώνουν τη μιτοχονδριακή λειτουργία στον εγκέφαλο που είναι μια περιοχή μεγάλων ενεργειακών απαιτήσεων. Τα ΟΓ μπορεί, επίσης, να επηρεάζουν την επιδιόρθωση του DNA. Για παράδειγμα, σε θηλυκούς πηθήκους, μετά από ωοθηκεκτομή, η χορήγηση ΟΓ αύξησε τη μεταγραφή ενζύμων επιδιόρθωσης του DNA στον εγκέφαλο (Grodstein 2021). Ωστόσο, τα ΟΓ αυξάνουν τα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, που είναι δείκτης φλεγμονής (ΦΝ) και η ΦΝ έχει συσχετιστεί με ελαττωμένη νοητική λειτουργία και άνοια.

Επίσης, τα ΟΓ αυξάνουν τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου, που είναι παράγοντας κινδύνου για επηρεασμό της ΝΛ και άνοια. Τα προηγούμενα συμπεράσματα προέρχονται κυρίως από ερευνητικά στοιχεία σε ζώα.

Από επιδημιολογικά στοιχεία, έχει διαπιστωθεί ότι οι γυναίκες βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο από τους άνδρες για άνοια και επηρεασμό της μνήμης που σχετίζονται με τη γήρανση. Λίγα είναι γνωστά για τις διαφορές της μνήμης μεταξύ ανδρών και γυναικών σε νεότερες ηλικίες αν και περιεμμηνοπαυσιακά μερικές γυναίκες περιγράφουν προβλήματα μη καλής μνήμης, δυσκολία στην επιλογή των λέξεων κ.λπ. Κατά τη σύγκριση ανδρών και γυναικών ηλικίας 45-55 ετών διαπιστώθηκε ότι οι γυναίκες υπερτερούν των ανδρών σε λεπτομερείς δοκιμασίες ελέγχου της μνήμης και αυτό αποδόθηκε στις υψηλότερες συγκεντρώσεις των ΟΓ στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Ωστόσο, αυτές οι διαφορές ατονούν τα «μετεμμηνοπαυσιακά» χρόνια, κατά πάσα πιθανότητα, λόγω της πτώσης των ΟΓ.

Επίσης, δεν βρέθηκε «αναλογική» σχέση μεταξύ της ΝΛ και των επιπέδων της οιστρονής ή της οιστραδιόλης (E2) και την προοδευτική ελάττωση των επιπέδων τους. Από περιορισμένα στοιχεία, φάνηκε ότι οι γυναίκες με υψηλότερα επίπεδα ελεύθερης E2 και βιοδιαθέσιμης E2, που κατά πάσα πιθανότητα αντιπροσωπεύουν την E2 που διατίθεται στον εγκέφαλο, παρουσιάζουν μικρότερη επιδείνωση της ΝΛ. Με τα προηγούμενα δεδομένα, λογικό θα ήταν οι γυναίκες με μεγαλύτερη διάρκεια της αναπαραγωγικής τους ηλικίας να έχουν μικρότερο επηρεασμό της ΝΛ. Ωστόσο, στις προηγούμενες γυναίκες, δεν διαπιστώθηκε μικρότερος κίνδυνος άνοιας. Μικρές μελέτες έδειξαν ήπια ευμενή δράση της εξωγενούς χορήγησης οιστρογόνων σε γυναίκες μετεμμηνοπαυσιακής ηλικίας.

Ωστόσο, οι μεγαλύτερες μελέτες δεν έδειξαν όφελος ενώ έδειξαν και ενδεχόμενη επιζήμια δράση (Grodstein 2021).

Τέλος, σε σπάνιες περιπτώσεις, παρατηρήθηκε σε διαδοχικούς κύκλους, κυκλική ψύχωση με εμφάνιση λίγες μέρες πριν από την εμμηνορροσία και υποχώρηση στη διάρκεια της εμμηνορροσίας ή λίγο μετά από αυτή (Stein et al 2003).

## 5. ΨΥΧΟΣΥΝΘΕΣΗ ΤΟΥ ΘΗΛΕΟΣ

Από πολύ νωρίς καθορίζεται και στα δύο φύλα η ψυχοσεξουαλική κατεύθυνση. Πέρα από το χρωμοσωμικό φύλο και την ανατομική εμφάνιση (άρσεν ή θήλυ), πολύ μεγάλη σημασία έχει το ψυχολογικό φύλο. Ήδη μέχρι περίπου την ηλικία των δύο ετών, το ψυχολογικό φύλο έχει σταθεροποιηθεί και το παιδί «αισθάνεται» σαν αγόρι ή κορίτσι. Η καθιερωμένη (όχι και απαραίτητα σωστή) διαφορετική αντιμετώπιση και ενδυμασία των δύο φύλων έχει κάνει τους γονείς (και/ή το άμεσο περιβάλλον του) από νωρίς να αντιμετωπίζουν και να ντύνουν το παιδί τους ανάλογα με το ανατομικό φύλο του και το παιδί ανταποκρίνεται σε αυτό τον ρόλο. Έτσι, το ψυχολογικό φύλο του παιδιού έχει αναπτυχθεί από νωρίς. Ο τρόπος που αντιμετωπίζουν οι γονείς την παιδική περιέργεια και την εξερεύνηση των γεννητικών τους οργάνων παίζει επίσης σημαντικό ρόλο στην ψυχοσεξουαλική εξέλιξη του μικρού παιδιού. Η περαιτέρω ψυχοσεξουαλική ανάπτυξη μπορεί να διαφέρει σε κάθε άτομο ανάλογα με τα διάφορα σεξουαλικά και κοινωνικά πρότυπα και τα σεξουαλικά πιστεύω των μελών της οικογένειας.

Στο τέλος του δημοτικού σχολείου, το παιδί πλησιάζει στο τέλος της παιδικής του ηλικίας, η προσωπικότητα του είναι

σχεδόν «ολοκληρωμένη» και έχει συντελεστεί σημαντική ανάπτυξη των διανοητικών και σωματικών ικανοτήτων του. Η μετάβαση από την παιδική ηλικία στην εφηβεία χαρακτηρίζεται από μεγάλες αλλαγές. Αυτή η μεταβατική περίοδος μπορεί να χαρακτηρίζεται από την προοδευτική εξαφάνιση της «παιδικότητας» και «οικειότητας», όμως πολλά εξαρτώνται από την αρμονική σχέση με τους γονείς και την αγάπη που το παιδί αντλεί από αυτούς. Το μεταβατικό αυτό στάδιο επηρεάζεται και από κοινωνικές παραμέτρους που σπάνια είναι τα καλύτερα πρότυπα για την ολοκλήρωση της ψυχικής υγείας του παιδιού. Σιγά-σιγά ολοκληρώνεται η σωματική και συναισθηματική ανάπτυξη της έφηβης που «κουβαλάει» τις εμπειρίες της παιδικής ηλικίας και καλείται να παίξει όλο και πιο ενεργό ρόλο στο οικογενειακό και κοινωνικό περιβάλλον. Από την εφηβεία και μετά, οι ορμονικές επιδράσεις παίζουν κάποιο ρόλο και στην ψυχική διάθεση της γυναίκας, με χαρακτηριστικότερες περιόδους εκείνες που περιλαμβάνουν το τέλος της εκκριτικής φάσης και την ωοθυλακιορρηξία (Ιατρικής 2009).

## 6. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΜΕΤΑΒΑΣΗ ΣΤΗΝ ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΥΤΗ

Προς το τέλος της γόνιμης περιόδου της γυναίκας παρουσιάζεται έκπτωση της ωοθηρικής λειτουργίας που είναι συνήθως προοδευτική και έχει διάρκεια λίγων ετών. Η ωοθήκη παύει να λειτουργεί λίγο μετά την ηλικία των 50 ετών. Το γεγονός αυτό σηματοδοτεί πολλές μεταβολές (κυρίως δυσάρεστες).

Από τη μέση ηλικία των 40 ετών ( $\pm 5$  έτη), οι ωοθήκες ανταποκρίνονται λιγότερο στις δράσεις της FSH και της LH, είτε διότι ο αριθμός των υποδοχέων σε κάθε ωοθυλάκιο ελαττώνεται είτε διότι αυξανόμενοι αριθμοί ωοθυλακίων εξαφανίζονται, ή και τα δύο (Oats & Abraham 2005).

**Κλιμακτήριος** είναι το μεταβατικό στάδιο κατά τη διάρκεια της γήρανσης της γυναίκας που σηματοδοτεί το πέρασμα από την αναπαραγωγική στη μη αναπαραγωγική περίοδο της ζωής της (Sawin 2005). Αυτός ο ορισμός δίνεται και από την “Comite des Nomenclatures de la Federation Internationale de Gynecologie et d’Obstetrique” (Sundheimer & Nathan 2019). Ωστόσο, ως κλιμακτήριος ορίστηκε και η περίοδος που περιλαμβάνει τόσο την περιεμμηνόπαυση, όσο και την εμμηνόπαυση και τη μετεμμηνόπαυση (Taechakraichana 2002). Σημειώνεται ότι η ορολογία «κλιμακτήριος» δεν αναφέρεται σε σύγχρονα άρθρα ανασκόπησης που αφορούν την περιεμμηνόπαυση και τη μετεμμηνόπαυση (Casan 2020).

Αρκετά χρόνια πριν την εμμηνόπαυση, και για τις περισσότερες γυναίκες γύρω στο 40ό έτος, αρχίζει μια μεταβατική περίοδος, η προεμμηνόπαυση, η οποία χαρακτηρίζεται από ήπιες ενδοκρινικές διαταραχές και τελειώνει με την εμμηνόπαυση. Κατά την περίοδο αυτή, η LH δεν μεταβάλλεται, επειδή τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη είναι ακόμα αρκετά για τη διατήρηση του μηχανισμού της παλίνδρομης αλληλορρύθμισης της LH.

Συνήθως μετά την ηλικία των 45 ετών (αλλά και νωρίτερα) τα μέσα επίπεδα των οιστρογόνων είναι χαμηλά. Η υπόφυση, λοιπόν, αναγκάζεται να εκκρίνει συνεχώς μεγαλύτερες ποσότητες FSH αλλά η ωοθήκη εκκρίνει συνεχώς χαμηλότερα επίπεδα οιστρογόνων. Επίσης, η μείωση της παραγωγής της ανασταλτίνης (inhibin),

λόγω της αριθμητικής μείωσης των πρωτογενών ωοθυλακίων, συνεπάγεται την ελάττωση του αρνητικού feed-back που αυτή εξασκεί στην έκκριση της FSH, με αποτέλεσμα την περαιτέρω αύξηση της FSH.

Η ωοθυλακική δυσλειτουργία αντικατοπτρίζεται στη βράχυνση της παραγωγικής φάσης και, επομένως, στη μείωση της διάρκειας του κύκλου. Τα μειωμένα επίπεδα των οιστρογόνων συντελούν στην ελάττωση της διάρκειας και της βαρύτητας της εμμηνορροσίας. Ωστόσο, σε γυναίκες με ανώμαλες εμμηνορροσίες ή αμηνόρροια διάρκειας όχι μεγαλύτερης των έξι μηνών, ανιχνεύτηκαν αυξημένα επίπεδα οιστρογόνων σε σύγκριση με τις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας (Sengos, Iatrakis et al 2000). Στη διάρκεια των εμμηνορροσιών μπορεί να βρεθούν αυξημένα βασικά επίπεδα οιστραδιόλης, συχνά σε συνδυασμό με ωοθυλακικές κύστες (Sawin 2005). Αν (και όταν) συμβαίνουν ωοθυλακιορρηξίες, τα επίπεδα της προγεστερόνης βρίσκονται στα προκλιμακτηριακά επίπεδα. Σε αρκετές όμως γυναίκες, η περίοδος αυτή χαρακτηρίζεται από συχνούς ανωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους με συνέπεια την υπερπλασία του ενδομητρίου, κάτω από την επίδραση των οιστρογόνων, που εκφράζεται με εμμηνορροσία βαριά και ανώμαλη. Η κατάσταση αυτή μπορεί να οδηγήσει σε άτυπη υπερπλασία και αδενοκαρκίνωμα του ενδομητρίου, αν διαρκέσει πολύ και δεν αντιμετωπιστεί με χορήγηση προγεσταγόνων.

### **6.1. Σύστημα STRAW +10 (Stages of Reproductive Aging Workshop)**

Το σύστημα αυτό χωρίζει τη ζωή της γυναίκας σε σχέση με την αναπαραγωγική της λειτουργία σε 7 στάδια, που αρχίζουν από το -5 (εμμηναρχή) και καταλήγουν

στο +2 (προχωρημένη εμμηνόπαυση). Στο στάδιο -1 (late menopausal transition/ βλέπε παρακάτω), υπάρχει χαρακτηριστική ποικιλία στη διάρκεια των κύκλων, η FSH είναι συνήθως >25 IU/L και η ανασταλίνη Β είναι χαμηλή ενώ πολλές γυναίκες αρχίζουν να έχουν σχετική συμπτωματολογία που μπορεί να περιλαμβάνει αγγειοκινητικά συμπτώματα και διαταραχές του ύπνου. Το στάδιο +1 είναι η αρχόμενη μετεμμηνόπαυσιακή περίοδος που περιλαμβάνει τα πρώτα 6 χρόνια μετά την τελευταία εμμηνορροσία (ΤΕ) και χωρίζεται στα (υπο)στάδια +1a, +1b και +1c. Το στάδιο αυτό ξεκινά 1 έτος μετά την ΤΕ.

### 6.1.1. Περιεμμηνόπαυση

Ως «περιεμμηνόπαυση» (“perimenopause” ή “menopausal transition”) ορίζεται η μεταβατική χρονική περίοδος πριν την εμμηνόπαυση και ο πρώτος χρόνος μετά την εμμηνόπαυση (Sawin 2005, Sengos et al 2000). Η περίοδος αυτή αντιστοιχεί στο στάδιο -1 (βλέπε παραπάνω) και αρχίζει 4 χρόνια περίπου πριν την εμμηνόπαυση (Casper 2020) και κατά τη διάρκειά της οι γυναίκες φαίνεται να έχουν μεγαλύτερη συχνότητα μεταβολών της διάθεσης συγκριτικά με τις γυναίκες προεμμηνόπαυσιακής ή μετεμμηνόπαυσιακής ηλικίας. Το **συχνότερο σύμπτωμα της περιεμμηνόπαυσης είναι οι εξάψεις** που, σε ορισμένους πληθυσμούς, παρατηρούνται μέχρι και στο 80% των γυναικών. Τα συμπτώματα ατροφίας του ουρογεννητικού συστήματος λόγω οιστρογονικής ανεπάρκειας, που περιλαμβάνουν κολπική ξηρότητα, δυσπαρευνία και, μερικές φορές, σεξουαλική δυσλειτουργία εμφανίζονται κυρίως σε προχωρημένη περιεμμηνόπαυση.

### 6.1.2. Εμμηνόπαυση

Ο όρος «εμμηνόπαυση», αναφέρεται στην τελευταία εμμηνορροσία της γυναίκας, στην «παύση της εμμηνορροσίας». Ακρι-

βέστερος όρος θα μπορούσε να χαρακτηριστεί εκείνος της Εταιρείας της Εμμηνόπαυσης της Βορείου Αμερικής που ορίζει ως εμμηνόπαυση «τη μόνιμη παύση της εμμηνορροσίας από την απώλεια της δραστηριότητας των ωοθυλακίων» (Sawin 2005). Η εμμηνόπαυση είναι ένας όρος που χρησιμοποιείται αναδρομικά, όταν διαπιστώνεται ότι η γυναίκα δεν έχει πλέον εμμηνορροσίες. Στις περισσότερες γυναίκες η εμμηνόπαυση συμβαίνει μεταξύ 50 και 52 ετών, ενώ σε ακραίες περιπτώσεις, μπορεί να εμφανισθεί λίγο μετά τα 40 έτη ή να καθυστερήσει μετά το 55ο έτος. Η μέση ηλικία της εμμηνόπαυσης (ΕΠ) είναι τα 51,4 έτη (Bachus 2005, Casper 2020) και στο 95% των γυναικών η ΕΠ συμβαίνει μεταξύ της ηλικίας των 45 και 55 ετών (Martin & Barbieri 2021). Σπάνια, ακόμα και μετά παρέλευση πολλών μηνών, μπορεί η «υπερλειτουργούσα» υπόφυση (υψηλά επίπεδα FSH) να καταφέρει να διεγείρει τις ωοθήκες με συνέπεια την προσωρινή εξαφάνιση των εμμηνόπαυσιακών συμπτωμάτων, την επανεμφάνιση της τάσης των μαστών και την εμμηνορροσία (Ιατράκης 2017β). Ωστόσο, δεν είναι απαραίτητη η εύρεση της φυσιολογικά αυξημένης FSH για να γίνει η διάγνωση της εμμηνόπαυσης.

### 6.1.3. Μετεμμηνόπαυση

Λαμβάνοντας υπόψη τους ορισμούς της περιεμμηνόπαυσης και της εμμηνόπαυσης (βλέπε παραπάνω), ως μετεμμηνόπαυση ορίζεται η χρονική περίοδος που ακολουθεί το πρώτο έτος μετά την εμμηνόπαυση (<https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/15224-menopause-perimenopause-and-postmenopause> [πρόσβαση 2020]) (στάδιο 1 [βλέπε σύστημα STRAW +10]). Δώδεκα μήνες αμηνόρροιας θεωρείται ότι αντιστοιχούν σε κλινική εμμηνόπαυση και το διάστημα που ακολουθεί ορίστηκε ως «μετεμμηνόπαυση» στο σύ-



στημα “STRAW” το 2001 (Stages of Reproductive Aging Workshop), σύστημα που ανανεώθηκε 10 έτη αργότερα ως “STRAW +10” (βλέπε παραπάνω).

Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (ΜΓ), υπάρχει ελάττωση της κυκλοφορούσας **ανδροστενδιόνης** (ΑΔ) στο 50% περίπου εκείνης που υπάρχει σε νέες γυναίκες. Με δεδομένο ότι στη διάρκεια της αναπαραγωγικής ζωής, η ΑΔ αποτελεί το κύριο «προϊόν» των αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων, η προηγούμενη ελάττωση αντανακλά την απουσία ωοθυλακικής δραστηριότητας. Στις ΜΓ, η παραγωγή της ΑΔ γίνεται από τα επινεφρίδια (80%) με μικρή ωοθηκική συμμετοχή (20%) και η αιχμή συγκέντρωσής της συμβαίνει στις  $\geq 8$  π.μ. ενώ οι χαμηλότερες τιμές παρατηρούνται στις  $\geq 3$  μ.μ. Ωστόσο, με δεδομένο ότι ο ρυθμός κάθαρσης της ΑΔ δεν διαφέρει μεταξύ προεμμηνοπαυσιακών και ΜΓ, η μετεμμηνοπαυσιακή ελάττωση των επιπέδων της αντιπροσωπεύει την ελάττωση στην παραγωγή της (Sundheimer & Nathan 2019).

Στις ΜΓ, τα επίπεδα της **τεστοστερόνης** (ΤΣ) είναι ελαφρά χαμηλότερα από εκείνα των προεμμηνοπαυσιακών γυναικών (ΠΓ) και η αιχμή συγκέντρωσής της συμβαίνει στις 8 π.μ. ενώ οι χαμηλότερες τιμές παρατηρούνται στις 4 μ.μ. Ωστόσο, η απευθείας ωοθηκική έκκριση της ΤΣ είναι μεγαλύτερη στις ΜΓ συγκριτικά με τις ΠΓ. Όπως και με την ΑΔ, ο ρυθμός κάθαρσης της ΤΣ δεν διαφέρει μεταξύ ΠΓ και ΜΓ. Σε «αντίθεση» με την ΑΔ, μετά την εμμηνόπαυση, οι ωοθήκες παραμένουν η κύρια πηγή ΤΣ. Κάποια συμμετοχή στα επίπεδα της ΤΣ στις ΜΓ έχει και η ΑΔ.

Στις ΜΓ, υπάρχει ελάττωση των οιστρογόνων και η μεγαλύτερη ελάττωση αφορά την **οιστραδιόλη** (Sundheimer & Nathan 2019, Martin & Barbieri 2021). Η τελευταία προέρχεται από τη μετατροπή της **οιστρονης**. Και η οιστρόνη (E1), όπως η ανδροστενδιόνη και η τεστοστερόνη, παρουσιάζει τις μεγαλύτερες συγκεντρώσεις τις πρωινές ώρες, κάτι που μπορεί να ερμηνευτεί και από το ότι η μεγαλύτερη ποσότητα της E1 παράγεται από την αρωματοποίηση (ΑΡ) της ΑΔ. Η ΑΡ παράγεται στον λιπώδη και μυϊκό ιστό (που συνυφέρουν έως 40%), στο ήπαρ, τον εγκέφαλο, τον μυελό των οστών, τις ρίζες των τριχών κ.λπ.

Τέλος, στις ΜΓ, τα επίπεδα της **προγεστερόνης** (ΠΡ) αποτελούν μόνο το 30% των επιπέδων της ΠΡ κατά την ωοθυλακική φάση των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας και η προσέλευσή της φαίνεται ότι είναι τα επινεφρίδια (Sundheimer & Nathan 2019).

Το συχνότερο σύμπτωμα της μετεμμηνοπαύσης (κυρίως τα πρώτα χρόνια) είναι οι εξάψεις που, σε ορισμένους πληθυσμούς, παρατηρούνται μέχρι και στο 80% των γυναικών. Μετεμμηνοπαυσιακά, μπορεί να έχουν πλέον «εγκατασταθεί» και τα συμπτώματα ατροφίας του ουρογεννητικού συστήματος (στο 50% περίπου των γυναικών) λόγω οιστρογονικής ανεπάρκειας (που αναφέρθηκε παραπάνω), με συνέπεια κολπική ξηρότητα, δυσπαρενία κ.λπ. Κατά τη διάρκεια της μετεμμηνοπαύσης, οι γυναίκες φαίνεται να έχουν μικρότερη συχνότητα μεταβολών της διάθεσης συγκριτικά με τις γυναίκες περιεμμηνοπαυσιακής ηλικίας.

## Βιβλιογραφία

Bachus K. The Menstrual Cycle. In: Badier TJ (ed). Ob/Gyn Secrets. Philadelphia, Elsevier Mosby 2005.

Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA. A

new model for ovarian follicular development during the human menstrual cycle. Fertil Steril 2003, 80:116-22.

Beers WH. Follicular plasminogen and

plasminogen activator and the effect of plasmin on ovarian follicle wall. Cell 1975, 6:379.

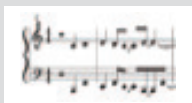
Bernard DJ, Abuav Nussbaum R, Horton

- TH, Turek FW. Photoperiodic effects on gonadotropin-releasing hormone (GnRH) content and the GnRH-immunoreactive neuronal system of male Siberian hamsters. *Biol Reprod* 1999, 60: 272-6.
- Caraty A, Skinner DC. Progesterone priming is essential for the full expression of the positive feedback effect of estradiol in inducing the preovulatory gonadotropin-releasing hormone surge in the ewe. *Endocrinology* 1999, 140: 165-70.
- Casan EM, Raga F, Polan ML. GnRH mRNA and protein expression in human preimplantation embryos. *Mol Hum Reprod* 1999, 5: 234-9.
- Casper RF. Clinical manifestations and diagnosis of menopause. UpToDate 2020.
- Child TJ, Sylvestre C, Tan SL. Endometrial volume and thickness measurements predict pituitary suppression and non-suppression during IVF. *Hum Reprod* 2002, 17:3110-3.
- Chryssikopoulos A, Phocas I, Rizos D, Kontoravidis A. Cyclic and individualized administration of gonadotropin-releasing hormone agonists plus progesterone: an alternative protocol for contraception. *Gynecol Endocrinol* 1997, 11:119-26.
- Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. Maternal and Fetal Anatomy and Physiology. In: *Williams Obstetrics*, New York, The McGraw-Hill Companies 2010.
- Dabrosin C. Increase of free insulin-like growth factor-1 in normal human breast in vivo late in the menstrual cycle. *Breast Cancer Res Treat* 2003, 80:193-8.
- Darné FJ. Physiology of normal menstruation and the ovarian cycle. In: Arulkumaran S, Symonds IM, Fowle A (eds). *Oxford handbook of Obstetrics & Gynaecology*. Oxford, Oxford University Press 2004.
- Dastidar KG, Dastidar SG. Dynamics of endometrial thickness over time: a reappraisal to standardize ultrasonographic measurements in an infertility program. *Fertil Steril* 2003, 80:213-5.
- Ganong WF. Physiology of Reproduction. In: Pernoll ML, Benson RC (eds). *Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment*. Norwalk, Appleton & Lange 1987.
- Grodstein F. Estrogen and cognitive function. UpToDate 2021.
- Γρηγορίου Ο, Ιατράκης Γ. Προλακτίνη. Ενημερωτική έκδοση της Ελληνικής Εταιρείας Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας. Αθήνα 2011.
- Hayes FJ, McNicholl DJ, Schoenfeld D, Marsh EE, Hall JE. Free alpha-subunit is superior to luteinizing hormone as a marker of gonadotropin-releasing hormone despite desensitization at fast pulse frequencies. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84:1028-36.
- He D, Funabashi T, Sano A, Uemura T, Minaguchi H, Kimura F. Effects of glucose and related substrates on the recovery of the electrical activity of gonadotropin-releasing hormone pulse generator which is decreased by insulin-induced hypoglycemia in the estrogenprimed ovariectomized rat. *Brain Res* 1999, 820:71-6.
- Hirsch HJ, Lahlou N, Gillis D, Strich D, Rosenberg-Hagen B, Chertin B, Farkas A, Hartman H, Spitz IM. Free alpha-subunit is the most sensitive marker of gonadotropin recovery after treatment of central precocious puberty with the histrelin implant. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95:2841-4.
- Ιατράκης Γ. GnRH ανάλογα. Ενημερωτική έκδοση της Ελληνικής Εταιρείας Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας. Αθήνα 2001.
- Ιατράκης Γ. Φυσιολογία του Αναπαραγωγικού Συστήματος της Γυναίκας Γεννητικός Κύκλος-Ορμονικές Επιδράσεις. Βιβλίο Γυναικολογίας & Μαιευτικής. Αθήνα, Εκδόσεις «Δεσμός» 2009.
- Ιατράκης Γ. Φυσιολογία του Αναπαραγωγικού Συστήματος της Γυναίκας Γεννητικός Κύκλος-Ορμονικές Επιδράσεις. Βιβλίο Γυναικολογίας. Αθήνα, Εκδόσεις «Δεσμός» 2017α.
- Ιατράκης Γ. Κλιμακτήριος Εμμηνόπαυση. Βιβλίο Γυναικολογίας. Αθήνα, Εκδόσεις «Δεσμός» 2017β.
- Klingman KM, Marsh EE, Klerman EB, Anderson EJ, Hall JE. Absence of circadian rhythms of gonadotropin secretion in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2011, 96:1456-61.
- Le J, Thomas N, Gurvich C. Cognition, The Menstrual Cycle, and Premenstrual Disorders: A Review. *Review Brain Sci* 2020, 10:198.
- Lin Y, Kahn JA, Hillensjo T. Is there a difference in the function of granulosa-luteal cells in patients undergoing in-vitro fertilization either with gonadotrophin-releasing hormone agonist or gonadotrophin-releasing hormone antagonist? *Hum Reprod* 1999, 14: 885-8.
- Malcolm CE, Cumming DC. Does anovulation exist in eumenorrhic women? *Obstet Gynecol* 2003, 102:317-8.
- Martin KA, Barbieri RL. Treatment of menopausal symptoms with hormone therapy. UpToDate 2021.
- Messenger S, Caillol M, Martinet L. Longterm exposure of hypothalamic explants to melatonin alters the release of gonadotrophin releasing hormone and the density of melatonin binding sites in the pars tuberalis of the male mink (*Mustela vison*). *J Pineal Res* 1999, 26: 17-27.
- Μεσσήνης Ι. Νευροενδοκρινική ρύθμιση του γεννητικού κύκλου της γυναίκας. Λόλης Δ (εκδ.) Γυναικολογία και Μαιευτική. Αθήνα, Εκδόσεις Παρισιάνος 1995.
- Moore AF, Menaker M. The effect of light on melatonin secretion in the cultured pineal glands of *Anolis lizard*s. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2011, 160:301-8.
- Morimoto C, Osuga Y, Yano T, Takemura Y, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Yoshino O, Koga K, Kugu K, Taketani Y. GnRH II as a possible cytostatic regulator in the development of endometriosis. *Hum Reprod*. 2005, 20:3212-8.
- Nappi RE, Facchinetti F. Psychoneuroendocrine correlates of secondary amenorrhea. *Arch Women Ment Health* 2003, 6:83-9.
- Norwitz ER, Cardona GR, Jeong KH, Chin WW. Identification and characterization of the gonadotropin-releasing hormone response elements in the mouse gonadotropin-releasing hormone receptor gene. *J Biol Chem* 1999, 274: 867-80.
- Oats J, Abraham S (eds). A woman's middle years. menopause. In: *Fundamentals of Obstetrics and Gynaecology*. Edinburgh, Elsevier Mosby 2005.
- Piltonen T, Koivunen R, Ruokonen A, Tapanainen JS. Ovarian age-related responsiveness to human chorionic gonadotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88:3327-32.
- Rosario G, Sachdeva G, Okulicz WC, Ace CI, Katkam RR, Puri CP. Role of progesterone in structural and biochemical remodeling of endometrium.

- Front Biosci 2003, 8:S924-35.
- Sano A, Funabashi T, Kawaguchi M, Shinohara K, Kimura F. Intravenous injections of nicotine decrease the pulsatile secretion of LH by inhibiting the gonadotropin releasing hormone (GnRH) pulse generator activity in female rats. *Psychoneuroendocrinology* 1999, 24:397-407.
- Sasson R, Dantes A, Tajima K, Amsterdam A. Novel genes modulated by FSH in normal and immortalized FSH-responsive cells: new insights into the mechanism of FSH action. *FASEB J* 2003, 17:1256-66.
- Sawin SW. Menopause. In: Bader TJ (ed). *Ob/Gyn Secrets*. Philadelphia, Elsevier Mosby 2005.
- Schneider JS, Rissman EF. Gonadotropin-releasing hormone II: a multi-purpose neuropeptide. *Integr Comp Biol* 2008, 48:588-95.
- Schuiling GA, Valkhof N, Koiter TR. FSH inhibits the augmentation by oestradiol of the pituitary responsiveness to GnRH in the female rat. *Hum Reprod* 1999, 14:21-6.
- Sengos C, Iatrakis G, Andreacos C, Xygakis A, Papapetrou P. Hormonal reproductive status of women at menopausal transition compared to that observed in a group of midreproductive-aged women. *Clin Exp Obst & Gyn* 2000, XXVII:54-6.
- Snyder PJ. Causes of hyperprolactinemia. *UpToDate* 2017.
- Stein D, Blumenshon R, Hanukoglu A, Witztum E. Cyclic psychosis associated with the menstrual cycle. *Harefuah* 2003, 142:512-6.
- Steiner M, Dunn E, Born L. Hormones and mood: from menarche to menopause and beyond. *J Affect Disord* 2003, 74:67-83.
- Sundheimer LW, Nathan L. Menopause & Postmenopause. In: DeCherney AH et al. *Obstetrics & Gynecology: CURRENT Diagnosis & Treatment*. LANGE 2019.
- Taechakraichana N, Jaisamran U, Panyakhamlerd K, Chaikittisilpa S, Limpaphayom KK. Climacteric: concept, consequence and care. *J Med Assoc Thai* 2002, 85 Suppl 1:S1-15.
- Tezuka M, Irahara M, Ogura K, Kiyokawa M, Tamura T, Matsuzaki T, Yasui T, Aono T. Effects of leptin on gonadotropin secretion in juvenile female rat pituitary cells. *Eur J Endocrinol* 2002, 146:261-6.
- Urbanski HF, White RB, Fernald RD, Kohama SG, Garyfallou VT, Densmore VS. Regional expression of mRNA encoding a second form of gonadotropin releasing hormone in the macaque brain. *Endocrinology* 1999, 140:1945-8.
- Vizcarra JA, Wettemann RP, Morgan GL. Influence of dose, frequency, and duration of infused gonadotropin releasing hormone on secretion of luteinizing hormone and follicle stimulating hormone in nutritionally anestrus beef cows. *Domest Anim Endocrinol* 1999, 16:171-81.
- Von Schalburg KR, Sherwood NM. Regulation and expression of gonadotropin releasing hormone gene differs in brain and gonads in rainbow trout. *Endocrinology* 1999, 140:3012-24.
- Von Schalburg KR, Warby CM, Sherwood NM. Evidence for gonadotropin releasing hormone peptides in the ovary and testis of rainbow trout. *Biol Reprod* 1999, 60:1338-44.
- Warembourg M, Leroy D, Jolivet A. Nitric oxide synthase in the guinea pig preoptic area and hypothalamus: distribution, effect of estrogen, and colocalization with progesterone receptor. *J Comp Neurol* 1999, 407:207-27.
- Witkin JW. Synchronized neuronal networks: the GnRH system. *Microsc Res Tech* 1999, 44:11-8.
- Welt CK. Physiology of the normal menstrual cycle. *UpToDate* 2017.

## Σύνοψη κεφαλαίου 1

### ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΟΥ & ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΤΗΣ ΓΥΝΑΙΚΑΣ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΣ ΚΥΚΛΟΣ



- Η GnRH απελευθερώνεται από τον υποθάλαμο κατά ώσεις (μέσα στο υποθαλαμο-υποφυσιακό πυλαίο σύστημα αγγείων) για να διεγείρει τη σύνθεση και την απελευθέρωση των LH και FSH (από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης).
- Κάτω από την επίδραση των γοναδοτροπινών, παρατηρούνται κυκλικές μεταβολές στην έκκριση των ωθητικών ορμονών που με τη σειρά τους προκαλούν κυκλικές μεταβολές του ενδομητρίου με περιοδική εμφάνιση της εμμηνορρυσίας.
- Οι στεροειδείς ορμόνες δρουν σε διάφορες θέσεις στόχους με αντιπροσωπευτικότερη θέση το ενδομήτριο, το οποίο ανταποκρίνεται «βήμα προς βήμα» στις κυκλικές ορμονικές διακυμάνσεις.
- Εκτός από το ενδομήτριο, που είναι «αντιπροσωπευτικός» στόχος των στεροειδών ορμονών, υπάρχουν και άλλα όργανα-ιστοί στόχοι τους.