



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΒΑΡΕΩΣ ΠΑΣΧΟΝΤΑ»**



**ΤΙΤΛΟΣ**

**«Καρδιαγγειακά νοσήματα και Κατάθλιψη σε  
μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες»**

**ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ**

**ΚΡΟΜΜΥΔΑ ΒΑΣΙΛΙΚΗ**

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

ΣΓΑΝΤΖΟΣ ΜΑΡΚΟΣ .....ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

ΖΑΚΥΝΘΙΝΟΣ ΕΠΑΜΕΙΝΩΝΔΑΣ ...ΜΕΛΟΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

ΜΑΚΡΗΣ ΔΗΜΟΣΘΕΝΗΣ ...ΜΕΛΟΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

Λάρισα, / 2020 / 2022



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**



**«ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΒΑΡΕΩΣ ΠΑΣΧΟΝΤΑ»**

**ΤΙΤΛΟΣ:**

**«Cardiovascular diseases and depression in Postmenopausal women»**

## Περιεχόμενα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....	5
ABSTRACT .....	6
<b>1. Εισαγωγή .....</b>	<b>7</b>
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....	9
<b>1. Ανατομία και φυσιολογία του γυναικείου γεννητικού συστήματος.....</b>	<b>9</b>
1.1 Εσωτερικό γεννητικό σύστημα .....	9
<b>2. Αναπαραγωγικός κύκλος της γυναίκας.....</b>	<b>11</b>
<b>3. Ορμονικός έλεγχος του αναπαραγωγικού κύκλου της γυναίκας.....</b>	<b>11</b>
<b>4. Παθοφυσιολογία του γυναικείου αναπαραγωγικού κύκλου .....</b>	<b>14</b>
<b>5. Εμμηνόπαυση .....</b>	<b>15</b>
<b>5.1 Στάδια εμμηνόπαυσης.....</b>	<b>16</b>
<b>6. Καρδιαγγειακά νοσήματα.....</b>	<b>17</b>
<b>6.1 Αθηροσκλήρωση .....</b>	<b>17</b>
5.2 Στεφανιαία νόσος.....	18
5.3 Καρδιακή ανεπάρκεια .....	18
5.4 Καρδιακές αρρυθμίες.....	19
5.5 Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο .....	19
5.6 Παθήσεις των αγγείων .....	20
5.7 Πνευμονική εμβολή .....	21
5.8 Περιφερική αρτηριακή νόσος .....	21
<b>7. Κατάθλιψη.....</b>	<b>22</b>
<b>7.1 Επιδημιολογικά στοιχεία κατάθλιψης.....</b>	<b>22</b>
<b>7.2 Θεωρίες κατάθλιψης.....</b>	<b>23</b>
7.3 Ταξινόμηση κατάθλιψης .....	24
<b>7.4 Κατάθλιψη στις γυναίκες .....</b>	<b>25</b>
7.4.1 Έμμηνος ρήση και κατάθλιψη .....	25
7.4.2 Κατάθλιψη και εγκυμοσύνη .....	26
7.4.3. Κατάθλιψη και εμμηνόπαυση .....	26
<b>8 Φλεγμονή, καρδιαγγειακές νόσοι και κατάθλιψη .....</b>	<b>27</b>
8.1 Διαφορές ανάμεσα στο φύλλο και την φλεγμονή στην κατάθλιψη και τα καρδιαγγειακά νοσήματα.....	27
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	28
<b>1. Μεθοδολογία.....</b>	<b>28</b>
<b>2. Αποτελέσματα.....</b>	<b>30</b>
<b>2.1 Καρδιαγγειακά νοσήματα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες .....</b>	<b>30</b>

2.2 Αλλαγές του καρδιαγγειακού συστήματος μετά την εμμηνόπαυση, που δεν σχετίζονται ....	32
με την χρονολογική ηλικία .....	32
<b>3. Κατάθλιψη κατά την μετεμμηνόπαυσιακή περίοδο των γυναικών.....</b>	<b>35</b>
3.1 Επιδημιολογικά στοιχεία.....	35
3.2 Ψυχοκοινωνικοί παράγοντες και παράγοντες που σχετίζονται με τη γενικότερη υγεία. 35..	35
3.3 Βιολογικοί παράγοντες.....	38
<b>4. Συσχέτιση κατάθλιψης και καρδιαγγειακής νόσου .....</b>	<b>39</b>
4.1 Μετάβαση στην εμμηνόπαυση και φλεγμονή.....	41
<b>5. Συζήτηση .....</b>	<b>43</b>
<b>6. Συμπεράσματα.....</b>	<b>44</b>
Βιβλιογραφία.....	<b>Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.</b>

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Η εμμηνόπαυση είναι μια κρίσιμη περίοδος της αναπαραγωγικής ηλικίας της γυναίκας. Κατά την περίοδο αυτή, συμβαίνουν κρίσιμες αλλαγές στη φυσιολογία της, συμπεριλαμβανομένων αλλαγών στις ορμόνες του φύλλου. Επιπλέον, τα καρδιαγγειακά νοσήματα και η κατάθλιψη είναι δύο παθολογίες που έχουν αυξημένο επιπολασμό στις γυναίκες κατά την περιεμμηνόπαυσιακή και μετεμμηνόπαυσιακή περίοδο. Ωστόσο, λίγες είναι οι μελέτες οι οποίες έχουν επικεντρωθεί στην μελέτη της συσχέτισης των δύο αυτών ασθενειών κατά την μετεμμηνόπαυσιακή περίοδο των γυναικών.

**Σκοπός:** Η διερεύνηση της συσχέτισης των καρδιαγγειακών νοσημάτων και της κατάθλιψης στις μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες.

**Μεθοδολογία:** Για τους σκοπούς της εργασίας πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας στις βάσεις δεδομένων επιστημονικής βιβλιογραφίας CINAHL, Pubmed, ScienceDirect, SCOPUS με τις λέξεις κλειδιά: “Postmenopausal women”, “Menstrual Cycle” , “Menopause”, “Cardiovascular Disease”, “Depressive Symptoms”.

**Αποτελέσματα:** Τα συμπτώματα της κατάθλιψης έχουν συνδεθεί με τον αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων στην μετεμμηνόπαυσιακή περίοδο. Οι υποκείμενοι μηχανισμοί συμπεριλαμβάνουν την φλεγμονώδη απόκριση του οργανισμού, αλλά και τους άλλους βιολογικούς μηχανισμούς που έχουν σαν κοινό παρανομαστή τις αλλοιώσεις στις ορμόνες του φύλλου.

## ABSTRACT

**Introduction:** Menopause is a critical period in a woman's reproductive lifespan. During this period, critical alterations take place, including alteration in sex hormone levels. Furthermore, cardiovascular diseases and depression are two pathologies that have increased prevalence in women during their perimenopausal and postmenopausal periods. However, there is no substantial clinical evidence that focuses on the correlation of these two pathologies during the postmenopausal period.

**Aim:** The assessment of the correlation between CVD and depression in women at postmenopausal period

**Methods:** The data for the investigation of these scientific questions was collected after a systematic review of literature in databases CINAHL ,Pubmed, Science Direct, SCOPUS, implementing the keywords: "Postmenopausal women", "Menstrual Cycle", "Menopause", "Cardiovascular Disease", "Depressive Symptoms".

**Results:** Depression symptoms are linked with an increased prevalence of CVD and depression during postmenopausal period. The underlying mechanisms include inflammation and other biological mechanisms that have as a common factor the fluctuation in sex hormones.

## 1. Εισαγωγή

Η σχέση ανάμεσα στην κατάθλιψη και τις καρδιαγγειακές νόσους, είναι πολύπλοκη και έχει σημαντικές επιδράσεις στην υγεία των γυναικών. Τόσο η κατάθλιψη όσο και οι καρδιαγγειακές νόσοι ανήκουν στις χρόνιες νόσους, και επηρεάζουν αρνητικά τη γενικότερη κατάσταση της υγείας των γυναικών, ανεξαρτήτου ηλικίας και καταστάσεων συννοσηρότητας. Η πρόγνωση είναι χειρότερη για τις γυναίκες που βρίσκονται στην μετεμμηνόπαυση, αφού η μετεμμηνόπαυση δρα σαν παράγοντας επικινδυνότητας και για τις δύο παθολογίες (Mehta et al., 2011).

Το γεγονός ότι τόσο η μετεμμηνόπαυση όσο και οι καρδιαγγειακές νόσοι αποτελούν παράγοντες επικινδυνότητας για την εμφάνιση συμπτωμάτων κατάθλιψης οφείλεται σε πολλούς παράγοντες, ο σημαντικότερος από τους οποίους είναι ότι η αντίδραση του ανοσολογικού συστήματος και της φλεγμονώδους απόκρισης του οργανισμού και στις δύο αυτές καταστάσεις (Hajat et al., 2018).

Η κατάθλιψη έχει μεγαλύτερο επιπολασμό στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες, ενώ οι διαφορές αυτές σε σχέση με το φύλλο εμφανίζονται σε όλες τις ηλικιακές κατηγορίες από την εφηβεία και μετά (Salk et al., 2017). Η κατάθλιψη στις γυναίκες διαπιστώνεται από πρόσφατες μελέτες ότι αποτελεί σημαντικό παράγοντα επικινδυνότητας για την εκδήλωση καρδιαγγειακών ασθενειών και πιο συγκεκριμένα έμφραγμα του μυοκαρδίου, οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο και στεφανιαίες νόσους. Επιπλέον, έχει εξαχθεί το συμπέρασμα ότι οι γυναίκες οι οποίες έχουν υποστεί ένα από τα προαναφερθέντα καρδιαγγειακά συμβάντα, είναι περισσότερο πιθανόν να έχουν κατάθλιψη σε σχέση με τους άντρες. Ωστόσο, παρά την αύξηση των μελετών που στοχεύουν στην εύρεση τρόπων για την βελτίωση των εκβάσεων των καρδιαγγειακών νόσων και της κατάθλιψης, χρειάζονται επιπρόσθετες ερευνητικές προσπάθειες προκειμένου να καταπολεμηθεί αποτελεσματικά η συννοσηρότητα κατάθλιψης και καρδιαγγειακών νόσων στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (Whang et al., 2009, Moller et al, 2007).

Σε γυναίκες οι οποίες βρίσκονται ακόμη σε αναπαραγωγική ηλικία, έχει αποδειχθεί ότι υπάρχει μια αμφίδρομη σχέση ανάμεσα στην κατάθλιψη και τις καρδιαγγειακές ασθένειες, όπου η κατάθλιψη αποτελεί παράγοντα πρόβλεψης για την ανάπτυξη των καρδιαγγειακών νόσων και αντίστροφα (Halaris et al., 2017). Ωστόσο, υπάρχουν περιορισμένες μελέτες οι οποίες να επικεντρώνονται στην κατηγορία των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών και τη μελέτη της παραπάνω αμφίδρομης συσχέτισης, και το πώς επηρεάζουν οι αλλαγές στο σώμα της γυναίκας την συγκεκριμένη περίοδο τη σύνδεση των δύο αυτών ασθενειών.

Η απορρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος, η οποία συμβαίνει κατά τη διάρκεια της μετεμμηνοπαυσιακής περιόδου στις γυναίκες, έχει βρεθεί ότι εμπλέκεται τόσο στην ανάπτυξη κατάθλιψης όσο και στην ανάπτυξη καρδιαγγειακών ασθενειών, γεγονός το οποίο υπογραμμίζει την πιθανότητα μιας κοινής αιτιολογίας. Στην πραγματικότητα, η χρόνια φλεγμονή μικρής έντασης έχει

προταθεί ότι συνεισφέρει στην ανάπτυξη και των δύο αυτών νόσων σε ποικίλο βαθμό. Οι ασθενείς οι οποίες έχουν συννοσηρότητα καρδιαγγειακών νοσημάτων και κατάθλιψη μπορεί να εμφανίσουν ανισορροπίες στο μηχανισμό της ομοιόστασης σε διαφορετικά βιολογικά συστήματα. Πιο συγκεκριμένα, παρατηρούνταν αλλοιώσεις στον άξονα υπόφυσης – υποθαλάμου – επινεφριδίων, το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και τα μονοπάτια σεροτονίνης συνοδεύονται από επακόλουθη φλεγμονή και δυσλειτουργία του ενδοθηλιακού συστήματος. Η διαταραχή των συγκεκριμένων μονοπατιών οδηγεί σε ένα συνδυασμό δημιουργίας παραγόντων επικινδυνότητας και περίοδων ορμονικών αυξομειώσεων που σχετίζονται με την αναπαραγωγική ηλικία. Το γεγονός αυτό έχει προταθεί σε πρόσφατες μελέτες ότι προάγει μία κατάσταση φλεγμονής και μπορεί να συνεισφέρει και στην ανάπτυξη και διατήρηση ενός κύκλου που συνδέει την κατάθλιψη με τις καρδιαγγειακές παθήσεις (Halaris et al., 2017).

Στη σύγχρονη βιβλιογραφία, υπάρχουν αρκετές μελέτες οι οποίες ασχολούνται είτε με τη μελέτη της κατάθλιψης είτε με τη διερεύνηση της ανάπτυξης καρδιαγγειακών νοσημάτων σε γυναίκες που βρίσκονται στην μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο. Ωστόσο, οι μελέτες που διερευνούν τη συσχέτιση των δύο αυτών παθολογιών στην κρίσιμη αυτή περίοδο των γυναικών, είναι περιορισμένες. Σε μια προσπάθεια να καλυφθεί το συγκεκριμένο επιστημονικό κενό, ο σκοπός της παρούσας διατριβής είναι η συλλογή των πιο πρόσφατων δεδομένων μέσω της συστηματικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας, για την συνοπτική καταγραφή των πιο πρόσφατων δεδομένων που αφορούν τη συσχέτιση των δύο παθολογιών: των καρδιαγγειακών νοσημάτων και της κατάθλιψης, ενός δηλαδή συστημικού νοσήματος και ενός νοσήματος που ανήκει στο φάσμα των νευροψυχολογικών διαταραχών στην μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο των γυναικών.



## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 1. Ανατομία και φυσιολογία του γυναικείου γεννητικού συστήματος

Πριν γίνει η ανάλυση των μεταβολών του γυναικείου γεννητικού συστήματος, εκ των οποίων μία από τις σημαντικότερες είναι η έμμηνος ρήση και σε μεταγενέστερες ηλικίες η εμμηνόπαυση, συνίσταται να γίνει μια συνοπτική αποτύπωση της φυσιολογίας του.

#### 1.1 Εσωτερικό γεννητικό σύστημα

Το γυναικείο εσωτερικό γεννητικό σύστημα, αποτελείται από τη μήτρα, τον κολεό, τις ωθήκες, τις σάλπιγγες και το αιδούο. Το αιδούο ουσιαστικά αποτελεί το εξωτερικό γεννητικό σύστημα ενώ τα υπόλοιπα όργανα που αναφέρθηκαν αποτελούν τις δομές του εσωτερικού γεννητικού συστήματος.

Η μήτρα είναι ένα κοίλο και μυώδες όργανο που χωρίζεται από τον τράχηλο μέσω μιας λεπτής ζώνης, του ισθμού. Το μυομήτριο έχει τρεις διακριτές στρώσεις, που δεν διαχωρίζονται διακριτά μεταξύ τους και αποτελούνται από λείο μυϊκό ιστό. Η εξωτερική στρώση σχηματίζεται από επιμήκεις μυϊκές ίνες και έχει έκταση από τον ισθμό μέχρι τον πυθμένα και τον τράχηλο. Η μέση στρώση αποτελείται από σπειροειδείς ίνες και είναι η μεγαλύτερη αναλογικά μυϊκή μάζα που περικλείει το σώμα της μήτρας. Τέλος, η εσωτερική στρώση αποτελείται από κυκλοτερείς μυϊκές ίνες και περιβάλλει τα στόμια των σαλπίγγων, αλλά και το έσω και έξω τραχηλικό στόμιο (Εικόνα 1) (Moore et al., 2015).

Ο κόλπος είναι ένας ινωμυώδης σωλήνας με ενισχυμένες ελαστικές ιδιότητες και εκτείνεται από τον τράχηλο της μήτρας μέχρι και τον παρθενικό υμένα. Το έξω στόμιο του κόλπου βρίσκεται πρόσθια του πρωκτού και οπίσθια της ουρήθρας (Moore et al., 2015).

Οι ωθήκες είναι δύο και είναι συμπαγή όργανα με μήκος που κυμαίνεται από 3-3,5 cm. Συνδέονται με το οπίσθιο, άνω άκρο του πλατέως συνδέσμου με το μεσοωθήκιο, ενώ με τον ίδιο σύνδεσμο, κάθε ωθήκη συνδέεται με το αντίστοιχο κέρασ που βρίσκεται στη μήτρα. Το σημείο στο οποίο οι ωθήκες συνδέονται με το μεσοωθήκιο ονομάζεται πύλη και είναι τα σημεία εισόδου και εξόδου νεύρων και αγγείων. Οι ακριβείς θέσεις τόσο των ωθηκών αλλά και των σαλπίγγων, ποικίλουν σε σημαντικό βαθμό, ωστόσο βρίσκονται ανάμεσα στο χείλος της πυέλου μέχρι και την ορθομητρική πτυχή. Κατά την μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο της γυναίκας, η ωθήκη συρρικνώνεται (Moore et al., 2015).

Οι σάλπιγγες είναι γνωστές και με την ονομασία ωαγωγοί και εκτείνονται από την κάθε ωθήκη μέχρι και το αντίστοιχο κέρασ της μήτρας, ενώ έχουν συνολικό μήκος περίπου 10 cm. Είναι κοίλα όργανα και ο αυλός τους επικοινωνεί με την ενδομητρική κοιλότητα. Οι σάλπιγγες έχουν τέσσερα διακριτά τμήματα: το ενδομητριακό (ενδοτοϊχικό), ο ισθμός, η λήκυριος και ο κώδωνας (Moore et al., 2015).



Εικόνα 1. Σχηματική απεικόνιση του γυναικείου εσωτερικού γεννητικού συστήματος

Η αιμάτωση της μήτρας και του κόλπου γίνεται κατά κύριο λόγο από τον πρόσθιο κλάδο της λαγόνιας αρτηρίας, οι οποίοι έχουν κλάδο την μητρίαία, την θυροειδή και την κοιλιακή μοίρα. Αντίστοιχα, η αιμάτωση των ωοθηκών γίνεται από τις ωοθηκικές αρτηρίες, οι οποίες αποτελούν κλάδους της αορτής, εκφύονται από το οπίσθιο κοιλιακό τοίχωμα και κατέρχονται στο πίσω μέρος της περιτονίας. Οι μεγαλύτερες ωοθηκικές αρτηρίες αιματώνουν τις σάλπιγγες και γίνεται αναστόμωση με τις μητρίαίες αρτηρίες στο κατώτερο χείλος των σαλπίγγων. Η νεύρωση των οργάνων που βρίσκονται στο εσωτερικό της πυέλου γίνονται από πλέγματα νεύρων τόσο του συμπαθητικού όσο και του παρασυμπαθητικού συστήματος. Τα νεύρα που αποτελούν συμπαθητικά πλέγματα προέρχονται από τα συμπαθητικά γάγγλια από το O1 μέχρι και τον O4 της σπονδυλικής στήλης, Αντίστοιχα, οι ίνες οι οποίες αποτελούν τα παρασυμπαθητικά πλέγματα, προέρχονται από τα συμπαθητικά γάγγλια από το I2 μέχρι το I4 των ιερών νεύρων. Τα συμπαθητικά πλέγματα περνούν μέσω του αορτικού πλέγματος στο μητροκολπικό πλέγμα και ωοθήκη. Τα παρασυμπαθητικά νεύρα διέρχονται μέσω του μητροκολπικού πλέγματος και νευρώνουν το σύνολο των οργάνων της πυέλου (Hansen et al., 2021).

Στην πυέλο, υπάρχουν λεμφαδένες, γύρω από τις έσω και έξω λαγόνιες αρτηρίες αλλά και γύρω και έξω από την αορτή. Οι λεμφαδένες που βρίσκονται στα κατώτερα κοιλιακά τοιχώματα καταλήγουν στους θυροειδείς λεμφαδένες και στους έξω λαγόνιους λεμφαδένες. Στον πυθμένα της μήτρας γίνεται η παροχέτευση της λέμφου προς τους παραορτικούς λεμφαδένες, ενώ τα λεμφαγγεία τα οποία βρίσκονται στο περίνεο, παροχετεύουν λέμφο στους μητρίαίους και στους βουβωνικούς λεμφαδένες.

Τα έσω και έξω λαγόνια λεμφαγγεία παροχετεύουν λέμφο μέσω των κοινών λαγόνιων λεμφογαγγλίων στα παραορτικά. (Hansen et al., 2021).

## **2. Αναπαραγωγικός κύκλος της γυναίκας**

Κατά την αναπαραγωγική ηλικία της γυναίκας, το αναπαραγωγικό της σύστημα λειτουργεί μέσω ενός παλινδρομικού, κυκλικού τρόπου που έχει διάρκεια κατά προσέγγιση 20 ημέρες. Το σύστημα αυτό προκαλεί κυκλικές αλλαγές σε αντίστοιχες δομές του αναπαραγωγικού συστήματος, όπως για παράδειγμα στα ωοθυλάκια και στο ενδομήτριο. Οι αλλαγές αυτές αποδίδονται επίσης στη βιβλιογραφία με τους όρους ωοθυλακικός και ενδομήτριος κύκλος αντίστοιχα. Κατά το μέσο περίπου του κύκλου απελευθερώνεται ένα ωάριο, ενώ κατά την ίδια περίοδο το ενδομήτριο έχει διογκωθεί και αναπτυχθεί, προκειμένου να υποδεχτεί πιθανή εγκυμοσύνη σε περίπτωση γονιμοποίησης. Από την άλλη πλευρά, αν το ωάριο δεν γονιμοποιηθεί, το ενδομήτριο αποπίπτει μέσω της έμμηνης ρήσεως και στη συνέχεια ο κύκλος επαναλαμβάνεται (Drapper et al., 2018).

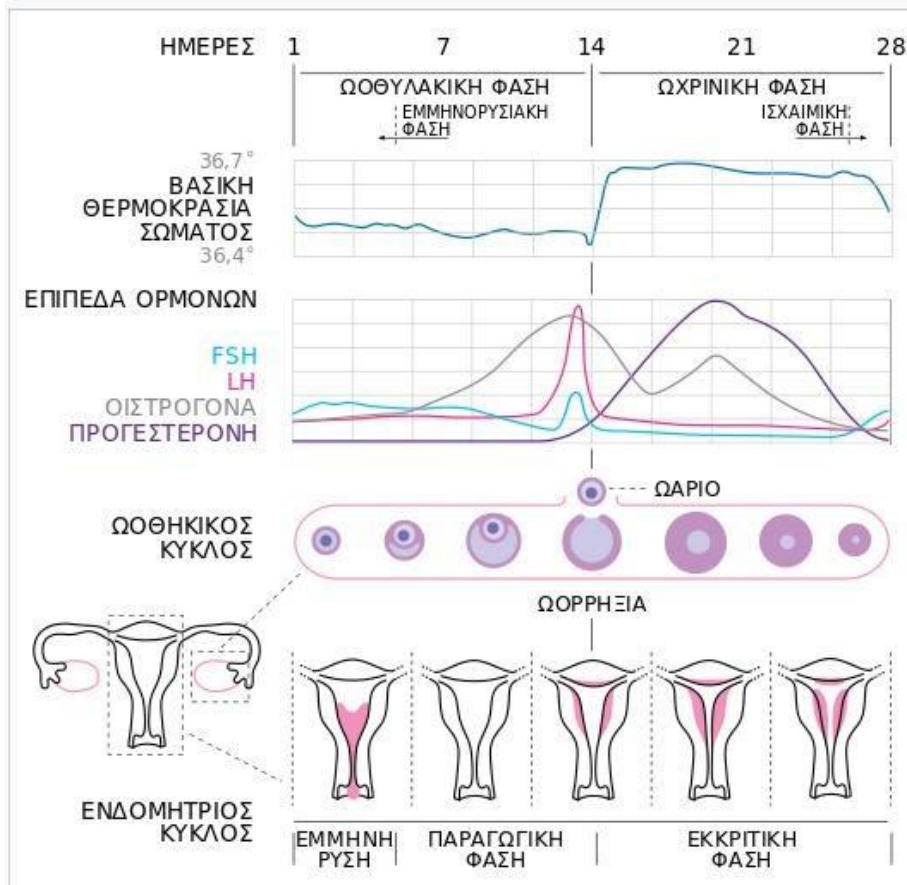
Το ωάριο αναπτύσσεται εντός του ωοθυλακίου. Αναλυτικότερα, το αρχικό, αρχέγονο ωοθυλάκιο σχηματίζεται κατά την ενδομήτρια ζωή και αποτελείται από ένα πρωτογενές ωάριο που περιβάλλεται από τη στιβάδα κοκκιωδών κυττάρων και τη βασική μεμβράνη. Η ωοθυλακική φάση του κύκλου διαρκεί 14 ημέρες, απολυθείτε από την ωορρηξία και στη συνέχεια την ωχρινική φάση (διάρκεια επίσης 14 ημέρες) (Drapper et al., 2018). Στην ωοθυλακική φάση, ένας αριθμός από ωοθυλάκια (περίπου 5-5) εξελίσσονται και διαφοροποιούνται, με αποτέλεσμα το σχηματισμό του ωαρίου μετά τη ρήξη του ωοθυλακίου εντός του φαλλοπιανού πόρου. Για αρκετές γυναίκες η ρήξη του ωοθυλακίου είναι επώδυνη διαδικασία. Κατά την ωχρινική φάση, το ωοθυλάκιο επανέρχεται στην αρχική του μορφή, κλείνει και μετασχηματίζεται σε ωχρό σωματίο. Σε περίπτωση που δεν υπάρχει γονιμοποίηση του ωαρίου, ή αν το γονιμοποιημένο ωάριο δεν εμφυτευτεί στο ενδομήτριο, κατά την 24<sup>η</sup> μέχρι 28<sup>η</sup> ημέρα του κύκλου, παρατηρείται ο εκφυλισμός του ωχρού σωματίου και η ανάπτυξη νέων πρωτογενών ωοθυλακίων.

## **3. Ορμονικός έλεγχος του αναπαραγωγικού κύκλου της γυναίκας.**

Ο κύκλος του ωοθυλακίου ρυθμίζεται από μια αντίστοιχη μηνιαία διακύμανση του επιπέδου συγκεκριμένων ορμονών. Αναλυτικότερα, η GnHR (Gonadotropin-Release Hormone), η οποία εκλύεται από τον υποθάλαμο, είναι υπεύθυνη για την απελευθέρωση των LH (Leutenizing Hormone) και FSH (Follicle Stimulating Hormone). Οι LH και FSH ονομάζονται επίσης και γοναδοτροπίνες. . Και οι δύο αυτές ορμόνες απελευθερώνονται από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης. Η FSH διεγείρει την ανάπτυξη του ωοθυλακίου και της έκκρισης οιστρογόνων από τα κοκκιώδη κύτταρα (σε μεγαλύτερο ποσοστό εκκρίνεται οιστραδιόλη). Κατά τη διάρκεια της ωοθυλακική φάσης, η LH έχει υποστηρικτικό ρόλο και διεγείρει την αναπαραγωγή ανδρογόνων ορμονών από τα κύτταρα της θήκης.

Η LH παίζει επίσης σημαντικό ρόλο και στην πρόκληση της ωορρηξίας, αφού έχει γίνει η ωρίμανση του ωοθυλακίου αλλά και στη διέγερση του σχηματισμού του ωχρού σωματίου. Οι γοναδοτροπικές ορμόνες ρυθμίζονται μέσω ενός κυκλώματος αρνητικής ανάδρασης από την προγεστερόνη και τα οιστρογόνα. Σε περιπτώσεις που τα επίπεδα των οιστρογόνων είναι ιδιαίτερα υψηλά, υπάρχει περίπτωση θετικής ανατροφοδότησης μέσω της έκκρισης μεγάλων ποσοτήτων LH, πριν την ωορρηξία (Santoro et al., 2017, Iacovides et al., 2015).

Με βάση τα παραπάνω στοιχεία, γίνεται αντιληπτό ότι στα αρχικά στάδια του κύκλου, η ανατροφική δράση των οιστρογόνων είναι περιορισμένη (χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων), ενώ τα επίπεδα της FSH είναι υψηλά. Αυτό προκαλεί την ανάπτυξη του ωοθυλακίου και την αύξηση των επιπέδων του οιστρογόνων. Στη συνέχεια παρατηρείται μείωση στη συγκέντρωση της FSH, η οποία έχει ελάχιστη τιμή κατά τη 10<sup>η</sup>-12<sup>η</sup> ημέρα του κύκλου. Η αύξηση των οιστρογόνων προκαλεί, μέσω θετικής ανατροφοδότησης μεγάλη αύξηση στη συγκέντρωση της LH, επακόλουθη ωορρηξία κατά τη 14<sup>η</sup> ημέρα του κύκλου. Στη συνέχεια, η αυξανόμενη παραγωγή οιστρογόνων και προγεστερόνης από το ωχρό σωματίο οδηγεί σταθερά σε μείωση τόσο της LH όσο και της FSH. Την 22<sup>η</sup>-24 ημέρα το ωχρό σωματίο παθαίνει προγραμματισμένο εκφυλισμό, ένα γεγονός που οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στην μείωση όλων των επιπέδων των ωοθυλάκιων ορμονών. Συνεπώς, η επίδραση της αρνητικής ανατροφοδότησης μειώνεται, ενώ οι τιμές αυτών αυξάνονται εκ νέου κατά την επανάληψη του καταμήνιου κύκλου (Εικόνα 2) (Zierau et al., 2012).



Εικόνα 2. Η αυξομείωση της συγκέντρωσης των ορμονών κατά τη διάρκεια του αναπαραγωγικού κύκλου της γυναίκας.

Οι αναπαραγωγικές ορμόνες της γυναίκας μπορεί να διακριθούν σε δύο βασικές κατηγορίες: τα οιστρογόνα και την προγεστερόνη. Τα οιστρογόνα έχουν τις εξής βασικές ιδιότητες σε σχέση με την γυναικεία αναπαραγωγή:

- Διαφοροποιούν την στιβάδα των κοκκιωδών κυττάρων σε απόκριση της αύξησης της FSH
- Υπεύθυνα για την ανάπτυξη δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλλου στις γυναίκες, όπως για παράδειγμα τον λιπώδη ιστό στο στήθος και τους γοφούς.
- Διαμόρφωση συνθηκών για την εγκυμοσύνη, μετά από την εμφύτευση του εμβρύου
- Προαγωγή της ανάπτυξης των μαστών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, διέγερση της ανάπτυξης των γαλακτοφόρων πόρων

Αντίστοιχα οι βασικοί ρόλοι της προγεστερόνης είναι οι εξής:

- Ανάπτυξη κατάλληλων συνθηκών για τη διατήρηση της εγκυμοσύνης

- Προαγωγή της ανάπτυξης των μαστών τόσο κατά την ήβη όσο και κατά την εγκυμοσύνη, μέσω της προαγωγής αύξησης εκκριτικών λοβιδίων (Haggstron et al., 2014).

#### 4. Παθοφυσιολογία του γυναικείου αναπαραγωγικού κύκλου

Οι γυναίκες που ανήκουν στις ηλικιακές κατηγορίες των 20-40 ετών έχουν σε μεγαλύτερο ποσοστό φυσιολογικούς αναπαραγωγικούς κύκλους. Η πιθανότητα εμφάνισης παθολογιών αυξάνεται 2-5 έτη μετά από την εμμηναρχή αλλά και ορισμένους μήνες πριν την εμμηνόπαυση. Οι σημαντικότερες διαταραχές της έμμηνου ρήσης είναι:

- Η συχομηνόρροια, όπως ονομάζεται η εμφάνιση της έμμηνου ρήσης σε χρονικά διαστήματα μικρότερα των 21 ημερών
- Η μητρορραγία, όπως ονομάζεται η αιμορραγία όταν εμφανίζεται σε χρονικά σημεία που δεν συμπίπτουν με την ρυθμικότητα του εμμηνορρυσιακού κύκλου
- Η αμηνόρροια, η οποία είναι η διακοπή της εμμηνορρυσίας
- Η ολιγομηνόρροια, όπως ονομάζεται η μείωση της συχνότητας του εμμηνορρυσιακού κύκλου σε επίπεδα μικρότερα του φυσιολογικού.
- Η δυσλειτουργική αιμορραγία της μήτρας, η οποία σχετίζεται με ανώμαλη αιμορραγία για την οποία δεν υπάρχει αντίστοιχη οργανική αιτιολογία (Khan et al., 2016).

Στις περισσότερες περιπτώσεις, η δυσλειτουργική αιμορραγία στη μήτρα, είναι αποτέλεσμα ανατομικών ανωμαλιών, ενώ εκδηλώνεται μέσω τακτικών επεισοδίων σοβαρής αιμορραγίας. Βαριές αιμορραγίες μπορεί επίσης να εκδηλωθούν και στην περίπτωση που αυξάνεται η επιφάνεια του ενδομητρίου, μέσω αδενομύωσης ή ενδομητρικών πολύποδων. Η εμμηνορρυσία μεγάλης διάρκειας μπορεί να προκληθεί επίσης από αντιδράσεις ξένου σώματος, όπως είναι αυτές οι οποίες συμβαίνουν στα ενδομητριακά σπειράματα (Abid et al., 2014). Η απώλεια αίματος σε μεγαλύτερη ποσότητα από τη φυσιολογική, μπορεί επίσης να προκληθεί και μέσω των διαταραχών στην πήξη του αίματος ή τη λήψη αντιπηκτικών φαρμάκων. Κατά την ενδομητρίτιδα, μπορεί επίσης να προκληθεί αιμορραγία από τη μήτρα και ευαισθησία λόγω φλεγμονής, ενώ αντίστοιχα αίτια πρόκλησης αιμορραγίας είναι και τα ινομύωματα, τα καρκινώματα και οι πολύποδες. Σε μερικές περιπτώσεις, παρατηρείται εσφαλμένη διάγνωση αιμορραγία από τη μήτρα, ενώ υπάρχει αιμορραγία από τον τράχηλο ή τον κόλπο (π.χ σε περιπτώσεις τραχηλίτιδας, διηθητικών καρκινωμάτων, κολπίτιδας) (Khare et al., 2012).

Η αμηνόρροια, μπορεί επίσης να προκληθεί από πολλαπλές αιτίες όπως ο υποθυρεοειδισμός, ο υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός, ή ο πρώιμος εκφυλισμός της ωοθηκικής λειτουργίας. Επιπρόσθετα, το συχνότερο αίτιο ανωοθηλακιορρηξίας είναι αυτή που προκαλείται από το ΣΠΩ (Σύνδρομο Πολυκιστικών Ωοθηκών), το οποίο τις περισσότερες περιπτώσεις εμφανίζεται σε

συνδυασμό με μηνορραγία. Το ΣΠΩ, είναι μία από τις συχνότερες παθοφυσιολογίες του γυναικείου γενετικού συστήματος, και παρατηρείται αύξηση της έκκρισης LH, από την υπόφυση αλλά και υπερπαραγωγή ανδρογόνων που αποτρέπουν την ωρίμανση των ωοθυλακίων στην ωοθήκη. Η ανδροστερόνη που προέρχεται από τις ωοθήκες, μετατρέπεται στην περιφέρεια σε οιστρόνη, η οποία προκαλεί αύξηση της συγκέντρωσης της LH και με τον τρόπο αυτό, τη δημιουργία ενός φαύλου κύκλου (Meczekalski et al., 2014).

Τα επιδημιολογικά στοιχεία, αναφέρουν ότι ένα ποσοστό 30-60% γυναικών παρουσιάζει σοβαρά συμπτώματα, τα οποία επηρεάζουν την ποιότητα ζωής και εμποδίζουν την ομαλή διεξαγωγή καθημερινών δραστηριοτήτων. Επίσης, εκτός από τα σωματικά συμπτώματα, οι παθοφυσιολογικές εκδηλώσεις στο αναπαραγωγικό σύστημα της γυναίκας μπορεί να προκαλέσουν και συναισθηματικές αντιδράσεις. Για παράδειγμα στις περιπτώσεις προεμμηνορρυσιακού συνδρόμου, παρατηρούνται στους ασθενείς ένα σύνολο από συναισθηματικές αντιδράσεις, οι οποίες επικεντρώνονται κατά τη διάρκεια της ωχρινικής φάσης του κύκλου. Το σύνδρομο αυτό, εμφανίζεται σε ποσοστό άνω του 50% σε σχέση με τις εμμηνορρυσιακές γυναίκες, ωστόσο σε ποσοστό μόλις 2-3% των γυναικών αυτών, παρατηρούνται και σοβαρότερα συμπτώματα (Dennerstein et al., 2012).

## 5. Εμμηνόπαυση

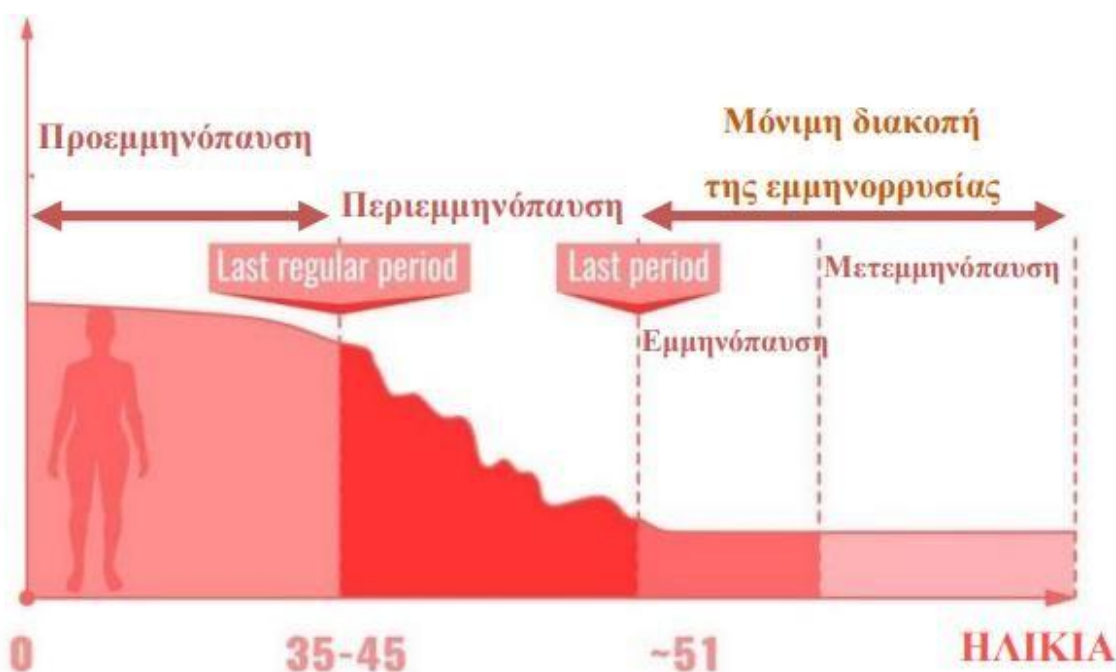
Η εμμηνόπαυση είναι ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα τα οποία καλείται να αντιμετωπίσει κάθε γυναίκα και σχετίζεται με τον αναπαραγωγικό της κύκλο. "Όλες οι γυναίκες παρουσιάζουν παρόμοια συμπτώματα κατά την εμμηνόπαυση, που βασίζονται στις αλλαγές των επιπέδων των ορμονών. Ωστόσο, παράγοντες όπως η οικονομική και κοινωνική κατάσταση, η επαγγελματική απασχόληση και τα επίπεδα σωματικής άσκησης προκαλούν διαφορές στη συμπτωματολογία (Masoumeh et al., 2019).

Ο ορισμός της εμμηνόπαυσης είναι ότι διακόπτεται η έμμηνος ρήση για 12 συνεχόμενους μήνες ή διακόπτεται η λειτουργία των ωοθηκών, με επακόλουθο αποτέλεσμα την μόνιμη αμηνόρροια. Ταυτόχρονα, παρατηρείται σημαντική μείωση της συγκέντρωσης της προγεστερόνης και των οιστρογόνων, δύο από τις σημαντικότερες ορμόνες του φύλου στις γυναίκες. Η ηλικία έναρξης της εμμηνόπαυσης επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες, όπως είναι η εθνικότητα, η φυλή, το τρόπος ζωής, ο αριθμός των παιδιών που έχουν γεννήσει και το κάπνισμα. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί το εύρημα κλινικών δοκιμών ότι οι γυναίκες που έχουν γεννήσει τέσσερα παιδιά έχουν εμμηνόπαυση 1 χρόνο αργότερα σε σύγκριση με τις γυναίκες που δεν έχουν αποκτήσει παιδιά (Tanbo et al., 2021).

## 5.1 Στάδια εμμηνόπαυσης

Η εμμηνόπαυση περιλαμβάνει τρία βασικά στάδια: την περιεμμηνόπαυση, την εμμηνόπαυση και την μεταεμμηνόπαυση (Εικόνα 3). Η περιεμμηνόπαυση είναι η φάση κατά την οποία υπάρχει μετάβαση από την αναπαραγωγική περίοδο της γυναίκας στην μη αναπαραγωγική περίοδο. Ξεκινάει με την αρχική περίοδο στην οποία εμφανίζονται εμμηνορροϊκές ανωμαλίες και το τέλος της προσδιορίζεται στο τέλος μιας περιόδου αμμηνορροϊας που διαρκεί 1 έτος. Τα συμπτώματα που παρατηρούνται στο στάδιο αυτό περιλαμβάνουν την εφίδρωση, την αϋπνία, τα προβλήματα στο ουροποιητικό σύστημα, αλλά και διαταραχές στην ψυχολογία και την διάθεση που συμπεριλαμβάνουν την κατάθλιψη. Σχετικά με τα επίπεδα των ορμονών, αυξάνονται οι FSH και LH, ενώ μειώνονται τα επίπεδα της οιστραδιόλης. Ο μέσος όρος διάρκειας της περιεμμηνόπαυσης είναι 3-5 έτη (Harlow et al., 2012).

Η φάση εμμηνόπαυσης αφορά την παύση της έμμηνου ρύσης αλλά και την ταυτόχρονη σταθεροποίηση στα επίπεδα ορμονών LH, FSH και των οιστρογόνων. Στη φάση αυτή η εμμηνορροϊα διακόπτεται τουλάχιστον για 12 μήνες συνεχόμενα. Τα κυριότερα κλινικά συμπτώματα είναι η αλλαγές στη διάθεση, οι εξάψεις και η ξηρότητα του δέρματος. Το τρίτο και τελευταίο στάδιο της εμμηνόπαυσης είναι η μετεμμηνόπαυση. Οι γυναίκες στο στάδιο αυτό θεωρούνται υπογόνιμες, αφού οι πιθανότητες εγκυμοσύνης είναι ιδιαίτερα μειωμένες, ωστόσο όχι μηδενικές. Στη συγκεκριμένη φάση υπάρχουν αυξημένες πιθανότητα για την εκδήλωση καρδιαγγειακών νοσημάτων και οστεοπόρωσης. Οι γυναίκες συνεχίζουν να βρίσκονται στην μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο μέχρι τα 65 έτη τους, κατά προσέγγιση (Blumel et al., 2014).



Εικόνα 3. Σχηματική απεικόνιση των διαφορετικών φάσεων εμμηνόπαυσης



## 6. Καρδιαγγειακά νοσήματα

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα μπορούν να διακριθούν σε περαιτέρω κατηγορίες: τη στεφανιαία νόσο, τα εγκεφαλικά επεισόδια και την περιφερειακή αγγειοπάθεια. Το κοινό γνώρισμα όλων αυτών των νοσημάτων είναι η βλάβη των αρτηριών, που ονομάζεται και αθηροσκλήρωση. Η αθηροσκλήρωση είναι μια νόσος προοδευτική, κατά την οποία προκαλούνται αλλοιώσεις στα τοιχώματα των αρτηριών του κυκλοφορικού συστήματος, και επακόλουθες διαταραχές στην αιμάτωση οργάνων. Οι αθηρωματικές πλάκες στις εγκεφαλικές αρτηρίες οδηγούν σε εγκεφαλικά αγγειακά επεισόδια, ενώ οι αθηρωματικές πλάκες στις αρτηρίες των νεφρών και των στεφανιαίων αρτηριών οδηγούν σε νεφρική νόσο και στεφανιαίο νόσο αντίστοιχα. Στην περιφερική αρτηριοπάθεια, οι αρτηρίες οι οποίες νευρώνουν τα κάτω άκρα, μπορεί να συγκεντρώσουν σημαντικές ποσότητες αθηρωματικής πλάκας σε τέτοιο βαθμό που να προκαλέσουν σπασμοί στους ασθενείς, με επακόλουθο ακρωτηριασμό τους (Batnagar et al., 2015).

Η αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσος, έχει διαπιστωθεί τις τελευταίες δεκαετίες, ότι μπορεί να ξεκινήσει από τη νεαρή ηλικία (ακόμη και την πρώτη δεκαετία της ζωής του ατόμου), ωστόσο οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου μπορεί να αργήσουν να εμφανιστούν (5<sup>η</sup> με 6<sup>η</sup> δεκαετία). Επίσης, έχει διαπιστωθεί ότι προκαλείται από παράγοντες επικινδυνότητας όπως είναι οι διατροφικές συνήθειες και μπορεί να αποφευχθεί μέσω της τροποποίησης των συνηθειών αυτών ή να μειωθεί ο ρυθμός εξέλιξής της. Το σύνολο των αιτιολογικών παραγόντων περιλαμβάνει επίσης την παχυσαρκία, την έλλειψη σωματικής άσκησης, το σακχαρώδη διαβήτη αλλά και ψυχοκοινωνικούς παράγοντες όπως είναι το άγχος και η κατάθλιψη (Barquera et al., 2015).

### 6.1 Αθηροσκλήρωση

Η αθηροσκλήρωση αποτελεί μια αργή και προοδευτική παθολογία, η οποία μπορεί να εξελιχθεί με αργό ρυθμό για δεκαετίες, πριν εμφανίσει συμπτώματα που γίνονται αντιληπτά από τον ασθενή ή τους επαγγελματίες υγείας. Η νόσος έχει πολυπαραγοντική αιτιολογία, και αναλυτικότερα μπορεί να οφείλεται σε πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων, των σχηματισμό των λείων μυϊκών ινών σε τοποθεσίες συνδετικού ιστού και τη συσσώρευση μορίων χοληστερόλης και λιπιδίων στο στρώμα γύρω από τα κύτταρα.

Η εναπόθεση λιπιδίων και χοληστερόλης όπως είναι τα προϊόντα που αποβάλλονται μέσω του κυτταρικού μεταβολισμού, αλλά και μεταλλικών ιχνοστοιχείων όπως είναι το ασβέστιο, στα τοιχώματα της ενδοθηλιακής στιβάδας σχηματίζει το αθήρωμα ή την πλάκα. Η πλάκα σχηματίζεται σαν απόκριση στον τραυματισμό του ενδοθηλίου που αποτελεί το σημαντικότερο τμήμα του αρτηριακού τοιχώματος. Οι υπερχοληστερολαιμία, οι οξειδωση των LDL (Low Density Lipoprotein – χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη), αλλά και ο διαβήτης, ή η διατροφή πλούσια σε λιπαρά οξέα και χοληστερόλη, μπορεί να προκαλέσει τον τραυματισμό του ενδοθηλίου του αρτηριακού τοιχώματος. Η

βλάβη στο αρτηριακό τοίχωμα, έχει σαν αποτέλεσμα την απελευθέρωση αυξητικών παραγόντων που προσκαλούν τα αιμοπετάλια. Επομένως, γίνεται αντιληπτό, ότι η αρτηριοσκλήρωση είναι μια πολλαπλασιαστική και αντι-φλεγμονώδης απάντηση στον τραυματισμό και τη βλάβη των επιθηλιακών κυττάρων (Bergheanu et al., 2017).

## **5.2 Στεφανιαία νόσος**

Η στεφανιαία νόσος είναι μία από τις πιο συχνότερες αιτίες θνησιμότητας στις χώρες του Δυτικού κόσμου (Ralapanawa et al., 20121). Επίσης, η συχνότητα της νόσου έχει αυξητικές τάσεις τα τελευταία 50 έτη, ενώ μπορεί να προκαλέσει πλήθος παθολογιών, οι σημαντικότερη από τις οποίες είναι η ανεπάρκεια παροχής οξυγόνου στον καρδιακό μυ. Οι στεφανιαίες αρτηρίες είναι μικρού μεγέθους αιμοφόρα αγγεία, τα οποία έχουν σαν κύριο ρόλο την παροχή θρεπτικών συστατικών και οξυγόνου στον καρδιακό μυ, προκειμένου να διασφαλιστεί η ομαλή λειτουργία του και η μακροβιότητα των κυττάρων. Η στεφανιαία νόσος έχει αργή και σταδιακή ανάπτυξη, κατά τη διάρκεια πολλών ετών και περιλαμβάνει πλήθος κλινικών εκδηλώσεων όπως είναι η αρρυθμίες, η στηθάγχη, η καρδιακή ανεπάρκεια και σε σοβαρές περιπτώσεις της νόσου αιφνίδιο θάνατο (Malakar et al., 2019).

Η στεφανιαία νόσος προκύπτει από τη μείωση της ροής του αίματος στο δίκτυο των αιμοφόρων αγγείων που περιβάλλουν την καρδιά για να διασφαλίσουν την ομαλή της λειτουργία. Η βασικότερη αιτιολογία της νόσου είναι η αθηροσκλήρωση, μέσω της οποίας συντελείται αλλαγή στις δομή και τη σύνθεση στιβάδων του ενδοθηλίου στις μεγαλύτερες σε μέγεθος αρτηρίες. Επομένως, οι αρτηρίες οι οποίες επηρεάζονται σε μεγαλύτερο ποσοστό είναι οι μεγαλύτερες σε μέγεθος αρτηρίες όπως είναι οι εγκεφαλικές αρτηρίες, η στεφανιαίες αρτηρίες και η αορτή. Οι κλινικές εκδηλώσεις της στεφανιαίας νόσου μπορεί να αποτελέσουν τη βάση για τη σταδιοποίηση της νόσου και σε κατάταξη από τις πιο ήπιες προς τις σοβαρότερες είναι: η ασυμπτωματική περίοδος, η εμφάνιση σταθερής στηθάγχης, η εμφάνιση ασταθούς στηθάγχης, το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και το αιφνίδιος θάνατος από καρδιολογικές αιτίες (Malakar et al., 2019).

## **5.3 Καρδιακή ανεπάρκεια**

Στην καρδιακή ανεπάρκεια, παρατηρείται η ανεπαρκής αιμάτωση ή η συμφόρηση των ιστών και οφείλεται στη δυσλειτουργία της καρδιάς. Μπορεί να διακριθεί σε περαιτέρω βασικές κατηγορίες: την συστολική/διαστολική καρδιακή ανεπάρκεια (χαμηλής ή υψηλής παροχής), τη δεξιά ή την αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια και την οξεία ή χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Η συστολική καρδιακή

ανεπάρκεια, εμφανίζεται στις περιπτώσεις στις οποίες η καρδιά παρέχει μέσω της συστολής της την απαιτούμενη ισχύ για την προώθηση του αίματος στην περιφέρεια. Αντίστοιχα, στην διαστολική καρδιακή ανεπάρκεια παρατηρείται αδυναμία πλήρωσης των κοιλιών (Ponikowski et al., 2014).

Στην καρδιακή ανεπάρκεια υψηλή παροχής, η καρδιά είναι αδύνατο να καλύψει τις αυξημένες μεταβολικές ανάγκες που παρουσιάζονται στους περιφερικούς ιστούς. Αν το ίδιο συμβαίνει και στην κατάσταση ηρεμίας, η κατάσταση ονομάζεται ανεπάρκεια χαμηλής παροχής. Η καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί επίσης να διακριθεί σε αριστερή και δεξιά, ανάλογα με το τμήμα στο οποίο εμφανίζεται η δυσλειτουργία. Το πιο συχνό φαινόμενο είναι να ξεκινά το πρόβλημα από την αριστερή κοιλία, όπου και επηρεάζεται περισσότερο η πνευμονική κυκλοφορία. Με την εξέλιξη της νόσου εμφανίζεται και δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια και προκαλείται επακόλουθη συμφόρηση και περιφερειακό οίδημα (Kemp et al., 2012). Η οξεία καρδιακή ανεπάρκεια είναι ένας όρος που χρησιμοποιείται για να περιγράψει την κατάσταση στην οποία η καρδιακή βλάβη συμβαίνει σε άτομο που δεν έχει ιστορικό καρδιαγγειακών παθήσεων. Αντίστοιχα, η χρόνια, χρησιμοποιείται για να περιγράψει καρδιακή ανεπάρκεια σε άτομα με χρόνιες καρδιοπάθειες (Ponikowsky et al., 2014).

#### **5.4 Καρδιακές αρρυθμίες**

Οι φυσιολογική καρδιακή συχνότητα κατά την κατάσταση ηρεμίας του οργανισμού, είναι περίπου 50-100 παλμούς ανά λεπτό. Η αρρυθμίες ορίζονται σαν οι παθολογικές καταστάσεις στις οποίες υπάρχουν διαταραχές στον καρδιακό ρυθμό είτε λόγω εμφάνισης έκτακτων συστολών είτε πρόκειται για διαταραχές της καρδιακής συχνότητας είτε για την αύξηση (ταχυκαρδία) ή την ελάττωση του καρδιακού ρυθμού πέρα των φυσιολογικών ορίων (Odotaro et al., 2016).

Οι αρρυθμίες είναι τις περισσότερες φορές αποτέλεσμα των παθήσεων της καρδιάς, όπως είναι ο σχηματισμός αθηρωματικών πλακών στα στεφανιαία αγγεία. Ωστόσο, σε σπανιότερες περιπτώσεις, οι αρρυθμίες μπορεί να είναι αποτέλεσμα πιο σοβαρών παθήσεων όπως είναι οι μυοκαρδιοπάθειες και οι μυοκαρδίτιδες ή να εμφανίζονται μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Ο τρόπος αντιμετώπισης των αρρυθμιών έγκειται στον τρόπο αντιμετώπισης των υποκείμενων καρδιαγγειακών παθήσεων (Emdin et al., 2016).

#### **5.5 Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.**

Ο ορισμός του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου καθορίζει την παθολογία σαν τη βλάβη που επέρχεται στον εγκεφαλικό ιστό, μέσω αιμορραγίας από ρήξη αγγείου (αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο) είτε μέσω διακοπής της παροχής του αίματος στην περιοχή (ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο). Τα επιδημιολογικά δεδομένα γύρω από την πάθηση την καθιστούν σαν μία από τις

σοβαρότερες παθήσεις του καρδιαγγειακού συστήματος, αφού έχει μεγαλύτερα ποσοστά θνησιμότητας συγκριτικά με τις υπόλοιπες. Πιο συγκεκριμένα, στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι ένα άτομο του γενικού πληθυσμού, πεθαίνει κάθε 40 δευτερόλεπτα στις ΗΠΑ, από την εκδήλωση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (Guzik et al., 2017).

Κατά την εκδήλωση του καρδιακού εγκεφαλικού επεισοδίου, τα εγκεφαλικά κύτταρα νεκρώνονται και ο ασθενής χάνει την ικανότητα να ελέγξει τα σημεία του σώματος που ελέγχονται από την αντίστοιχη περιοχή του εγκεφάλου. Οι ικανότητες αυτές, περιλαμβάνουν κινητικές δεξιότητες, αλλά και σύνθετες δραστηριότητες που εμπλέκουν το νευρικό σύστημα, όπως για παράδειγμα το λόγο και τη μνήμη. Οι επιπλοκές οι οποίες οφείλονται στο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, έχουν αιφνίδια εμφάνιση, και από τις συχνότερες είναι η αδυναμία στο πρόσωπο, το μούδιασμα και η παράλυση στο πρόσωπο και τα άκρα (στη μία πλευρά του σώματος τις περισσότερες περιπτώσεις), δυσκολίες στην ομιλία και την όραση αλλά και δυσκολίες στο περπάτημα (Odutayo et al., 2016).

## **5.6 Παθήσεις των αγγείων**

Εκτός από την αθηροσκλήρωση η οποία αναλύθηκε σε ξεχωριστή παράγραφο, μία ακόμη από τις συχνά αναφερόμενες παθήσεις των αγγείων είναι η αρτηριακή υπέρταση, η οποία ανήκει στην ευρύτερη κατηγορία των χρόνιων καρδιαγγειακών νοσημάτων. Ο ορισμός της υπέρτασης είναι η αύξηση της αρτηριακής πίεσης μετά από επαναλαμβανόμενες μετρήσεις, σε τιμές μεγαλύτερες από 140 mmHg για τη διαστολική και σε τιμές μεγαλύτερες από 90mmHg για τη συστολική. Στις περισσότερες περιπτώσεις η ακριβής αιτιολογία της υπέρτασης είναι άγνωστη, και για το λόγο αυτό χρησιμοποιείται για να την περιγράψει ο όρος πρωτοπαθής υπέρταση. Από την άλλη πλευρά, στη δευτεροπαθή υπέρταση η υποκείμενη αιτιολογία είναι γνωστή και μπορεί να οφείλεται σε δυσλειτουργία του ενδοκρινικού συστήματος, των νεφρών, του νευρολογικού συστήματος, στην κύηση ή ακόμη και σε κάποια φαρμακευτική αγωγή (Shahai et al., 2019).

Ο επιπολασμός της υπέρτασης είναι αρκετά μεγάλος, ώστε θεωρείται ένα σημαντικό πρόβλημα για τη δημόσια υγεία αλλά και ένας από τους βασικότερους παράγοντες επικινδυνότητας για την ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και καρδιακής ανεπάρκειας. Ενδεικτικά, αναφέρονται τα ευρήματα μιας πρόσφατης επιδημιολογικής μελέτης, σύμφωνα με την οποία παγκοσμίως, το 31,1% των ενηλίκων που ανήκουν σε πληθυσμούς χαμηλών εισοδημάτων πάσχουν από αρτηριακή υπέρταση (1,04 δισεκατομμύρια άνθρωποι) και το αντίστοιχο ποσοστό σε πληθυσμούς υψηλών εισοδημάτων είναι 28,5% (349 εκατομμύρια άνθρωποι) (Mills et al., 2020).

## 5.7 Πνευμονική εμβολή

Πρόκειται για παθολογικές καταστάσεις στις οποίες θρομβώσεις στα αγγεία που αιματώνουν τα κάτω άκρα αποκολλώνται και μετακινούνται σε σημαντικά όργανα του οργανισμού, όπως είναι οι πνεύμονες και η καρδιά. Μία από τις πιο επικίνδυνες επιπλοκές της αποκόλλησης θρόμβων αποτελεί η πνευμονική εμβολή, στην οποία τα κομμάτια του θρόμβου από την αποφραγμένη αρτηρία φτάνουν στην πνευμονική κυκλοφορία. Οι σημαντικότεροι παράγοντες επικινδυνότητας για τις πνευμονικές εμβολές είναι η παχυσαρκία, η χρήση αντισυλληπτικής φαρμακευτικής αγωγής για παρατεταμένο χρονικό διάστημα, αλλά και τα μεγάλα διαστήματα ακινησίας (Doherty et al., 2017).

## 5.8 Περιφερική αρτηριακή νόσος

Η περιφερική αρτηριακή νόσος είναι μία από παθήσεις που είναι υπεύθυνη για αυξημένα ποσοστά νοσηρότητας στις ανεπτυγμένες χώρες. Προκαλείται από μία βλάβη στη λειτουργία ή στη δομή/μορφολογία των αρτηριών που αιματώνουν τα κάτω άκρα με αποτέλεσμα να μη γίνεται επαρκής οξυγόνωση. Είναι μια νόσος η οποία έχει αργή εξέλιξη και οφείλεται στο μεγαλύτερο ποσοστό στην ανάπτυξη αθηρωματικής πλάκας σε μεγάλο ποσοστό της επιφάνειας του ενδοθηλίου των αρτηριών. Η αθηρωματική πλάκα έχει σαν αποτέλεσμα την βαθμιαία μείωση της ροής του αίματος στο συγκεκριμένο σημείο και τελικά την απόφραξη αυτής. Οι αρτηρίες των κάτω άκρων στις οποίες εμφανίζεται η αθηρωματική πλάκα περισσότερο συχνά είναι η αορτή, οι ιγνυακές, οι μηριαίες και οι λαγόνιες αλλά και οι κνημιαίες. Παράγοντες επικινδυνότητας για την περιφερική αρτηριακή νόσο συμπεριλαμβάνουν την υπέρταση, τον σακχαρώδη διαβήτη, την υπερλιπιδαιμία αλλά και την παχυσαρκία (Fowkes et al., 2013).

Οι κλινικές εκδηλώσεις της περιφερικής αρτηριακής νόσου μπορεί να περιλαμβάνουν τη μείωση της ικανότητας του ασθενή στο βάδισμα αλλά και τη μείωση της γενικότερης λειτουργικότητας του ασθενή, με αποτέλεσμα να υπάρχουν σοβαρές συνέπειες τόσο στις κοινωνικές του όσο και στις επαγγελματικές του δραστηριότητες. Σε πιο προχωρημένα στάδια της νόσου παρατηρείται η κλινική εκδήλωση της κρίσιμης ισχαιμίας, στην οποία, λόγω της παρατεταμένης μείωσης της αιμάτωσης των ιστών, μπορεί να προκληθεί γάγγραινα και νέκρωση των ιστών ενώ σε ακραίες περιπτώσεις οδηγεί σε ακρωτηριασμό του αντίστοιχου μέλους. Εκτός από τη συγκεκριμένη επιπλοκή, σε λιγότερη σοβαρή νόσο αυξάνονται σημαντικά οι πιθανότητα εκδήλωσης εμφράγματος του μυοκαρδίου ή καρδιακού εγκεφαλικού επεισοδίου (Criqui et al., 2015).

## 7. Κατάθλιψη

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, η κατάθλιψη ορίζεται σαν κοινή ψυχική διαταραχή στην οποία ο ασθενής παρουσιάζει απώλεια ενδιαφέροντος, απώλεια ευχαρίστησης, συναισθήματα που αφορούν χαμηλή αυτοεκτίμηση ή/και αισθήματα ενοχής, διαταραχές ύπνου και μειωμένη ενέργεια. Η κατάθλιψη συνδέεται επίσης σε αρκετές περιπτώσεις με τα αυξημένα επίπεδα άγχους. Τα συμπτώματα της καταθλιπτικής διαταραχής μπορεί να είναι παροδικά ή χρόνια, να υποτροπιάζουν και να οδηγήσουν τον ασθενή σε έντονη μείωση της λειτουργικότητας του και σε πολλές περιπτώσεις σε απώλεια της ικανότητας να ανταπεξέρχεται στις καθημερινές του ανάγκες. Στις βαρύτερες μορφές κατάθλιψης, η νόσος μπορεί να οδηγήσει και σε απόπειρες αυτοκτονίας (Holtzheimer et al., 2011).

Η κατάθλιψη διαγιγνώσκεται όταν εμφανίζονται στον ασθενή πέντε ή περισσότερα συμπτώματα τα οποία έχουν διάρκεια 2 εβδομάδες ή και περισσότερο και προκαλούν μια γενικότερη μεταβολή της προηγούμενης κατάστασης του ατόμου. Ένα από τα συμπτώματα πρέπει να είναι η απώλεια ευχαρίστησης ή ενδιαφέροντος ή η καταθλιπτική διάθεση. Επιπλέον, τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν την απώλεια βάρους (μεταβολή της τάξης του 5% ή και περισσότερο σε χρονικό διάστημα 30 ημερών περίπου), υπερυπνία ή αϋπνία, κόπωση ή απώλεια ενέργειας ακόμη και σε τυπικές καθημερινές δραστηριότητες, μειωμένη ικανότητα κριτικής σκέψης, απώλεια συγκέντρωσης, επαναλαμβανόμενες σκέψεις θανάτου, αυτοκτονικός ιδεασμός ή απόπειρες αυτοκτονίας ή σχεδιασμός αυτοκτονίας (Gelenberg et al., 2013).

Τα συμπτώματα της κατάθλιψης μπορεί να προκαλέσουν σημαντική διαταραχή ή απώλεια της λειτουργικότητας του ασθενή στον επαγγελματικό, τον κοινωνικό ή άλλους λειτουργικού τομείς, και δεν οφείλονται σε άμεσες παρενέργειες στη φυσιολογία του οργανισμού από φαρμακευτικές ουσίες (π.χ. κατάχρηση ναρκωτικών) ή από μια παθολογία της φυσιολογίας (π.χ. κατάθλιψη παρουσιάζεται σε ορισμένες περιπτώσεις υποθυρεοειδισμού) (Gelenberg et al., 2013)

### 7.1 Επιδημιολογικά στοιχεία κατάθλιψης

Η κατάθλιψη είναι μία παθολογία που μπορεί να επηρεάσει τα άτομα ανεξαρτήτου ηλικίας και ιστορικού, ωστόσο η ύπαρξη προηγούμενης καταθλιπτικής διαταραχής αυξάνει τον κίνδυνο για την εκδήλωση ενός μεταγενέστερου επεισοδίου. Στη βιβλιογραφία έχουν αναγνωριστεί συγκεκριμένοι παράγοντες επικινδυνότητας για την εμφάνιση της παθολογίας, ωστόσο τα συμπτώματα που εκδηλώνονται στους ασθενείς μπορεί να διαφέρουν ανάλογα με την ηλικία, το φύλο, την πολιτιστική και εθνική ομάδα. Η διάγνωση των διαφορετικών αυτών συμπτωμάτων είναι εξέχουσας σημασίας για τον σχεδιασμό ατομικευμένης θεραπείας που τα αντιμετωπίζει κατάλληλα. Αν και η κατάθλιψη είναι μια παθολογία που μπορεί να προσβάλλει οποιονδήποτε, οι βασικότεροι παράγοντες επικινδυνότητας είναι:

- Κληρονομικότητα: το οικογενειακό ιστορικό με άτομο μέλος με κατάθλιψη αυξάνει την πιθανότητα κατάθλιψης
- Πρώιμες παιδικές εμπειρίες: σημαντικά γεγονότα όπως απώλειες αγαπημένων προσώπων ή κακοποίηση σωματικού, ψυχολογικού ή σεξουαλικού τύπου, πριν την εφηβεία
- Άγχος: χρόνιο στρες αλλά και απότομη αύξηση του άγχους μετά από αρνητικά γεγονότα
- Κατάχρηση ουσιών όπως αλκοόλ ή κατασταλτικών φαρμάκων
- Οικογενειακή κατάσταση: Υψηλότερος κίνδυνος σε μοναχικά άτομα ή σε διαζευγμένα άτομα
- Εργασιακή κατάσταση: τα ποσοστά για την εμφάνιση της νόσου αυξάνονται σε άτομα που μένουν άνεργα για περισσότερο από 6 μήνες
- Σωματικές νόσου: διαταραχή των ορμονικών ισορροπιών, διαταραχές του θυρεοειδή, καρδιαγγειακές παθήσεις, χρόνιες ιογενείς λοιμώξεις (Almeida et al., 2012)
- Φαρμακευτική αγωγή: Κατανάλωση ηρεμιστικών φαρμάκων και παυσίπονων
- Φύλο: η κατάθλιψη είναι συχνότερη στις γυναίκες. Αναλυτικότερα, η συχνότητα κατάθλιψης στις γυναίκες είναι 4/10 ενώ η αντίστοιχη συχνότητα στους άντρες είναι 1/10. Επίσης, η γυναίκες εκδηλώνουν μορφές κατάθλιψης που σχετίζονται με τη φυσιολογία τους όπως είναι η επιλόχεια κατάθλιψη.
- Έλλειψη κοινωνικής στήριξης: οι έλλειψη σχέσεων που δρουν ενθαρρυντικά, έχει σαν αποτέλεσμα να μειώνεται ο κίνδυνος της κατάθλιψης, ανεξαρτήτου φύλου. Ο περιορισμός των κοινωνικών δικτύων είναι επίσης ένας σημαντικός παράγοντας επικινδυνότητας για την εμφάνιση κατάθλιψης.
- Χαμηλή κοινωνικοοικονομική θέση: πολιτισμικοί παράγοντες ή οικονομικά προβλήματα, κοινωνική απομόνωση και αυξημένο άγχος στην καθημερινότητα
- Διαταραχές ύπνου, αϋπνία: τα χρόνια προβλήματα επηρεάζουν την ομαλή λειτουργία του ύπνου του ασθενή, σχετίζονται και την αυξημένη συχνότητα επεισοδίων κατάθλιψης (Janssens et al., 2010).

## 7.2 Θεωρίες κατάθλιψης

Οι θεωρίες σχετικά με την κατάθλιψη, επιχειρούν να παρέχουν τεκμηριωμένες εξηγήσεις για την εμφάνιση της νόσου αλλά και τις αντίστοιχες κλινικές εκδηλώσεις. Ακόμη και σήμερα, υπάρχουν αρκετές ενστάσεις σχετικά με την ευρύτερη αποδοχή μιας θεωρίας σχετικά με την κατάθλιψη, αφού η ψυχολογία, σε αντίθεση με τις βιολογικές επιστήμες δεν είναι ένα ενοποιημένο επιστημονικό πεδίο. Συνεπώς οι διαφορετικές σχολές σκέψης, στην επιστήμη της ψυχολογίας διατυπώνουν και διαφορετικές θεωρίες σχετικά με τη εκδήλωση της κατάθλιψης. Οι σημαντικότερες από τις θεωρίες αυτές συνοψίζονται στις επόμενες παραγράφους (Gilbert et al., 2016).

Οι ψυχοδυναμικές θεωρίες, ο πατέρας των οποίων είναι ο διάσημος ψυχολόγος Φρόιντ, υποστηρίζουν ότι, προκειμένου να ξεπεραστεί από τον ασθενή μια ψυχολογική διαταραχή, πρέπει να επιτύχει με επιτυχία μία σειρά από αναπτυξιακές συγκρούσεις. Οι διαπροσωπική θεωρία ανήκει επίσης στην ευρύτερη κατηγορία των ψυχοδυναμικών θεωριών, και διατυπώνει ότι η κατάθλιψη είναι αποτέλεσμα απόρριψης ή αποφυγής των καταθλιπτικών ατόμων από το κοινωνικό σύνολο (Ribeiro et al., 2017). Η γνωστική θεωρία της συμπεριφοράς, αποτυπώνει επίσης ότι οι ασθενείς με κατάθλιψη έχουν διαφορετικό τρόπο σκέψης σε σχέση με τους μη καταθλιπτικούς ανθρώπους, και η συγκεκριμένη διαφορά σκέψης οδηγεί στην εμφάνιση της νόσου, σαν απόκριση σε στρεσογόνους παράγοντες (Sockol et al., 2015).

Η γενετική θεωρία στηρίζεται στην κληρονομικότητα, αν υπάρχει κάποιο μέλος της οικογένειας που έχει εκδηλώσει τη νόσο. Μέχρι και σήμερα, αρκετές μελέτες έχουν προσπαθήσει να ταυτοποιήσουν γονίδια τα οποία ευθύνονται για την εκδήλωση της κατάθλιψης, ωστόσο οι μελέτες αυτές έχουν καταλήξει σε ετερογενή αποτελέσματα. Επίσης, η κληρονομία ενός γονιδίου είναι παράγοντας προδιάθεσης, και στην τελική εκδήλωση της νόσου, σημαντικό ρόλο παίζει και το περιβάλλον (Flint et al., 2014).

### 7.3 Ταξινόμηση κατάθλιψης

Τα συστήματα ταξινόμησης της κατάθλιψης τα οποία έχουν προταθεί μέχρι και σήμερα, έχουν σαν κοινό στόχο την κατηγοριοποίηση των σταδίων της κατάθλιψης με βάση τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων που παρατηρούνται κατά την κλινική αξιολόγηση του ασθενή. Στη σύγχρονη κλινική πρακτική έχει επικρατήσει η χρήση του DSM-V, το οποίο έχει αναθεωρηθεί και χρησιμοποιείται ευρέως. Η ταξινόμηση της κατάθλιψης σύμφωνα με το σύστημα αυτό ξεκινάει από τις πιο σοβαρές μορφές για να καταλήξει στις πιο ήπιες μορφές κατάθλιψης. Αναλυτικότερα:

- Μείζων καταθλιπτική διαταραχή: σύνθετη κατάσταση με μεγάλο φάσμα συμπτωμάτων. Ορίζεται ότι πρέπει να εμφανίζονται 5 τουλάχιστον συμπτώματα για τουλάχιστον 2 εβδομάδες, ενώ το πιο διαδεδομένο σύμπτωμα είναι το αίσθημα δυστυχίας. Συνδέεται με αυξημένα ποσοστά θνησιμότητας, κυρίως μέσω αυτοκτονιών, ενώ ο επιπολασμός στο γενικό πληθυσμό είναι περίπου 7% (Kender et al., 2016).
- Δισθυμική διαταραχή: ονομάζεται η επίμονη καταθλιπτική διαταραχή η οποία είναι ένας είδος χρόνιας κατάθλιψης και για να διαγνωστεί ένας ασθενής με αυτή πρέπει να τα συμπτώματα να εμφανίζονται για περισσότερες από τις μισές ημέρες σε χρονικό διάστημα 2 ετών. Περίπου το 30% των καταθλίψεων ταξινομούνται στη συγκεκριμένη κατηγορία. Τα πιο συχνά συμπτώματα της δισθυμικής διαταραχής περιλαμβάνουν έλλειψη ύπνου, όρεξης, χαμηλή αυτοεκτίμηση και κοινωνική απόσυρση (Rhebergen et al., 2014).



- Κυκλοθυμική διαταραχή: παρουσιάζεται σε άτομα τα οποία βιώνουν μια ανακύκλωση της διάθεσης και της ψυχολογίας τους για μια περίοδο που διαρκεί περισσότερο από δύο έτη, ωστόσο δεν πληρούν τα διαγνωστικά κριτήρια για την εμφάνιση διπολικής διαταραχής ή καταθλιπτικής διαταραχής. Εμφανίζει δυσκολία την διάγνωσή της σε μικρότερες ηλικίες, όπου και υπάρχει ευμετάβλητη διάθεση. Η συχνότητά της κυμαίνεται από 0,04 μέχρι και 1% στο γενικό πλήθος, ενώ δεν υπάρχει διαφοροποίησή της ανάλογα με το φύλο (Koukopoulos et al., 2014).

## 7.4 Κατάθλιψη στις γυναίκες

### 7.4.1 Έμμηνος ρήση και κατάθλιψη

Όπως αναφέρθηκε και σε προηγούμενο κεφάλαιο, η έμμηνος ρήση αποτελεί αναπόσπαστο τμήμα του φυσιολογικού αναπαραγωγικού κύκλου των γυναικών. Ο αναπαραγωγικός αυτός κύκλος, ωστόσο περιλαμβάνει αλλαγές κατά τη διάρκεια της ζωής της γυναίκας, όπως είναι η εγκυμοσύνη, η επιλόχεια περίοδος και η εμμηνόπαυση. Οι καταστάσεις αυτές φέρνουν αλλαγές στην ορμονική ισορροπία των γυναικών και σε ορισμένες περιπτώσεις επιδρούν στη διάθεσή τους. Είναι γνωστό ότι οι ορμόνες επιδρούν στον τμήμα του εγκεφάλου που καθορίζει τη διάθεση. Οι αλλαγές στο σώμα των γυναικών αντανακλώνται στη συμπεριφορά τους, ακόμη και στις διαφορετικές φάσεις του έμμηνου κύκλου. Σε ένα μικρό ποσοστό των γυναικών οι αλλαγές στη διάθεση είναι πιο σοβαρής μορφής και μπορεί να εμφανίζονται με αυξημένη συχνότητα, ενώ συσχετίζονται και με την εμφάνιση καταθλιπτικών συμπτωμάτων (Souza et al. , 2012, Zukov et al., 2010).

Κατά το φυσιολογικό εμμηνορρησιακό κύκλο, οι αλλαγές στη διάθεση των γυναικών είναι περισσότερο συχνές μετά την ωορρηξία και επιδεινώνονται μέχρι την έμμηνο ρήση. Οι διαταραχές αυτές είναι γνωστές με τον γενικότερο όρο προεμμηνορροϊκή δυσφορική διαταραχή (Pre-Menstrual Dysphoric Disorder – PMDD). Οι κλινικές δοκιμές που έχουν δημοσιευτεί μέχρι και σήμερα, έχουν δείξει η συμπτωματολογία που παρατηρείται λόγω του συνδρόμου PMS, είναι το αποτέλεσμα ανώμαλης απόκρισης του οργανισμού στις φυσιολογικές τιμές της προγεστερόνης και των οιστρογόνων. Επομένως, ανάλογα με την ευαισθησία που έχει κάθε γυναίκα στις στεροειδείς ορμόνες, η απόκριση της συνδέεται με την συμπτωματολογία της. Η PMDD είναι μια σοβαρή διαταραχή στην οποία μπορεί να εκδηλωθούν σοβαρά συμπτώματα έντασης, ευερεθιστότητας και κατάθλιψης, πριν από την εκδήλωση της έμμηνο ρήσης. Η συχνότητα του PMDD είναι περίπου 3-8% και αφορά το γυναικείο πληθυσμό που έχει έμμηνο ρύση (Zukov et al., 2010, Hantsoo et al., 2020).

#### 7.4.2 Κατάθλιψη και εγκυμοσύνη

Συμπτώματα κατάθλιψης εμφανίζονται και σε μεγάλο ποσοστό στις γυναίκες μετά την πρώτη γέννηση παιδιού. Μάλιστα, η συχνότητα είναι ιδιαίτερα αυξημένη, αφού 1 στις 3 γυναίκες επηρεάζεται. Ωστόσο, μόνο το 10-15% από αυτές τις γυναίκες εμφανίζουν σοβαρά συμπτώματα σε τέτοιο βαθμό ώστε να διαγνωστούν με επιλόχεια κατάθλιψη. Η επιλόχεια κατάθλιψη μπορεί να διαχωριστεί σε μέτρια και σοβαρή επιλόχεια κατάθλιψη ανάλογα με τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων που εκδηλώνονται μετά τον τοκετό. Όσον αφορά τους παράγοντες επικινδυνότητας της νόσου, το μεγαλύτερο ποσοστό έχει κοινωνικό ή ψυχοκοινωνικό χαρακτήρα. Επίσης, οι γυναίκες οι οποίες έχουν ιστορικό κατάθλιψης ή ιστορικό εκδήλωσης άλλων συναισθηματικών ασθενειών, έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης επιλόχειας κατάθλιψης, και για το λόγο αυτό συνίσταται η παρακολούθησή τους, κατά την περίοδο που ακολουθεί τον τοκετό (Becker et al., 2016).

#### 7.4.3. Κατάθλιψη και εμμηνόπαυση

Όπως αναφέρθηκε και σε προηγούμενο κεφάλαιο, η μετάβαση από την αναπαραγωγική ηλικία στην εμμηνόπαυση, συνδυάζεται από αντίστοιχες αλλαγές στον αναπαραγωγικό κύκλο και τις ορμόνες της γυναίκας. Οι αλλαγές αυτές προκαλούν και ένα σύνολο συμπτωμάτων που επηρεάζουν την καθημερινότητά τους. Οι αλλαγές που παρατηρούνται με μεγαλύτερη συχνότητα συμπεριλαμβάνουν εξάψεις (μέτριας ή μεγάλης έντασης) και οι διαταραχές ύπνου. Επίσης κατά τη διάρκεια της μετάβασης στην εμμηνόπαυση, παρατηρούνται αύξηση του άγχους και των καταθλιπτικών διαταραχών. Αυτά τα δύο ψυχοκοινωνικά συμπτώματα αλληλεπιδρούν μεταξύ τους, ενώ οι γυναίκες που διαγιγνώσκονται με κατάθλιψη έχουν εξάψεις μεγαλύτερης έντασης αλλά και χειρότερη ποιότητα ύπνου (Kravitz et al., 2014).

Από τα παραπάνω γίνεται αντιληπτό ότι η μετάβαση στην εμμηνόπαυση, αποτελεί μία περίοδο κρίσιμη για τη γυναίκα, όπου παρουσιάζονται συμπτώματα κατάθλιψης ποικίλης έντασης. Η παραδοχή αυτή υποστηρίζεται και από τα ευρήματα πρόσφατων μελετών σύμφωνα με τις οποίες οι γυναίκες που βρίσκονται στην εμμηνόπαυση έχουν τριπλάσιες πιθανότητες για την εκδήλωση κάποιου καταθλιπτικού επεισοδίου κατά τη διάρκεια της περιεμμηνόπαυση και εμμηνόπαυσης σε σύγκριση με τις γυναίκες που βρίσκονται στην προεμμηνόπαυση. Στις ίδιες μελέτες αναφέρεται επίσης στην πλειοψηφία των γυναικών εκδηλώνονται και συμπτώματα άγχους, τα οποία προηγούνται των συμπτωμάτων της κατάθλιψης (Santoro et al., 2016).

Όσον αφορά την απώλεια ύπνου, αυτή συσχετίζεται με την κατάθλιψη και προκαλείται πιθανότατα λόγω της μείωσης στα επίπεδα της οιστραδιόλης και επακόλουθη επιμήκυνση της λανθάνουσας υπνικής φάσης (χρονική περίοδος πριν τον ύπνο). Οι διαταραχές του ύπνου συσχετίζονται και με τις

εξάψεις και η σύνδεση είναι ανάλογη, δηλαδή όσο σοβαρότερες είναι οι εξάψεις τόσο σοβαρότερες είναι και οι διαταραχές ύπνου (Kravitz et al., 2014).

## **8 Φλεγμονή, καρδιαγγειακές νόσοι και κατάθλιψη**

Οι βιοδείκτες φλεγμονής, είναι ένα σημαντικό χαρακτηριστικό της απορρύθμισης του ανοσοποιητικού συστήματος. Οι δείκτες οι οποίοι έχουν χρησιμοποιηθεί για το σκοπό αυτό πιο διεξοδικά, συμπεριλαμβάνουν την ομάδα κυτταροκινών ιντερλευκίνης (IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12). Μεγαλύτερης σημασίας είναι ο IL-6 που παράγεται στο σημείο της φλεγμονής, σε απόκριση της βλάβης στον ιστό και σαν ρυθμιστής κυτταρικών λειτουργιών. Σημαντικός παράγοντας είναι επίσης και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων α (Tumor Necrosis Factor α – TNFα) που είναι σημαντικός διαμεσολαβητής της φλεγμονώδους απόκρισης. Οι μέτρηση των παραπάνω παραγόντων δεν αποτελεί μόνο ένα αποτελεσματικό εργαλείο για την δημιουργία ενός προφίλ φλεγμονής, αλλά δίνει επίσης και τη δυνατότητα να αναγνωριστούν άτομα που είναι ευάλωτα στις φλεγμονές (Tanaka et al., 2014).

Σε ασθενείς με κατάθλιψη, αλλά και σε ασθενείς με καρδιαγγειακές παθήσεις, έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών. Σε πρόσφατες μελέτες, έχει διαπιστωθεί ότι τα επίπεδα της IL-6 και της CRP είναι αυξημένα σε ασθενείς με κατάθλιψη, ενώ οι ίδιο δείκτες παρουσιάζονται αυξημένοι και σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και καρδιακή ανεπάρκεια (DuBrock et al., 2018). Δεδομένων των διαπιστώσεων ανάμεσα στην φλεγμονή και στην κατάθλιψη, αλλά και ανάμεσα στην φλεγμονή και στα καρδιαγγειακά νοσήματα ανεξάρτητα, προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι είναι λίγες οι μελέτες οι οποίες έχουν διερευνήσει τις δύο αυτές συσχετίσεις ταυτόχρονα.

### **8.1 Διαφορές ανάμεσα στο φύλλο και την φλεγμονή στην κατάθλιψη και τα καρδιαγγειακά νοσήματα.**

Κατά τη διερεύνηση των δεικτών φλεγμονής στα καρδιαγγειακά νοσήματα και την κατάθλιψη, φαίνεται ότι το φύλλο παίζει σημαντικό ρόλο. Ειδικότερα, στις γυναίκες με καρδιακή ανεπάρκεια, έχουν βρεθεί χαμηλότερα επίπεδα TNF-α, τα οποία αυξάνονται με μεγαλύτερο ρυθμό μετά την ηλικία των 50. Επίσης, το μοτίβο της αύξησης των δεικτών αυτών στις γυναίκες, διαφέρει με το αντίστοιχο μοτίβο αύξησης που παρατηρείται στους άντρες και είναι γραμμικό. Η αλλαγές στο επίπεδο της φλεγμονής στις γυναίκες, φαίνεται ότι σχετίζονται με της φυσιολογικές και ορμονικές αλλαγές που συμβαίνουν μαζί με φυσιολογικές και ορμονικές αλλαγές λόγω της αναπαραγωγικής ηλικίας της γυναίκας. Χαρακτηριστικές είναι οι αλλαγές οι οποίες συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της εμμηνόπαυσης. Επαληθεύοντας την παραδοχή αυτή, έχει βρεθεί ότι οι επιδράσεις της ορμόνης του φύλλου οιστραδιόλης στο καρδιαγγειακό σύστημα, μειώνονται κατά την εμμηνόπαυση, όπου και παρατηρείται σημαντική μείωση της συγκεκριμένης ορμόνης (Clarkson et al., 2018).

Επίσης, η συσχέτιση της φλεγμονής με την κατάθλιψη, φαίνεται επίσης ότι επηρεάζεται από το φύλλο. Οι προ-φλεγμονώδεις κυττοκίνες όπως είναι οι IL-8 και η IFN-γ, έχουν βρεθεί ότι είναι αυξημένες σε γυναίκες με κατάθλιψη. Το ίδιο συμβαίνει και με τα επίπεδα της CRP στις γυναίκες με βαριά μορφή κατάθλιψης. Επομένως, υπάρχουν αρκετές αποδείξεις οι οποίες υποστηρίζουν ότι υπάρχει μια στενή σύνδεση ανάμεσα σε διαταραχές της διάθεσης και τη φλεγμονή σε γυναίκες με κατάθλιψη (Birur et al., 2017, Kohler et al., 2017).

Ακόμη ένα σύστημα το οποίο παίζει σημαντικό ρόλο στη φλεγμονώδη απόκριση είναι το σύστημα RAAS, το οποίο έχει σαν βασική λειτουργία τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης. Σε περίπτωση δυσλειτουργίας του, το σύστημα RAAS φαίνεται ότι αποτελεί παράγοντα που επιβαρύνει τα καρδιαγγειακά νοσήματα και την κατάθλιψη στις γυναίκες. Το RAAS φαίνεται ότι μπορεί να προκαλέσει φλεγμονή, μία κατάσταση που είναι απαραίτητη για την διατήρηση της ομοιόστασης μετά από το στρες ή το τραύμα στο ανθρωπινό σώμα (Vian et al., 2017).

Σε αρκετές μελέτες έχει αποδειχτεί πως το σύστημα RAAS σχετίζεται με την παθογένεση και την αύξηση παραγόντων επικινδυνότητας καρδιαγγειακών νοσημάτων όπως είναι η υπέρταση, η καρδιακή ανεπάρκεια, ο στεφανιαίο σύνδρομο και το μεταβολικό σύνδρομο. Η σχέση αυτή φαίνεται επίσης και από μελέτες οι οποίες χρησιμοποιούν το RAAS σαν τρόπο θεραπευτικής αντιμετώπισης των καρδιαγγειακών νοσημάτων (φάρμακα που παρεμποδίζουν τη λειτουργία της αγγειοτενσίνης, ανταγωνιστές αλδοστερόνης) (Nair et al., 2018, Yusuf et al., 2000).

Αν και το μεγαλύτερο ποσοστό ερευνών έχει επικεντρωθεί στην διερεύνηση της δραστηριότητας του RAAS στην περίπτωση των καρδιαγγειακών νοσημάτων, πρόσφατες μελέτες έχουν αποδείξει την εμπλοκή του και στην κατάθλιψη. Ευρήματα μελετών τόσο σε ανθρώπους όσο και σε πειραματόζωα, έχουν συνδέσει την αλδοστερόνη με την κατάθλιψη. Πιο συγκεκριμένα, τα επίπεδα της αλδοστερόνης, εμφανίζονται αυξημένα, τόσο σε ανθρώπους όσο και σε ζώα με κατάθλιψη. Επίσης, σε καταθλιπτικούς ασθενείς όπου εμφανίζεται ένας στρεσογόνος παράγοντας, τα επίπεδα της παραγόμενης αλδοστερόνης αυξάνονται. Αντίστοιχα, τα αυξημένα επίπεδα αλδοστερόνης συσχετίζονται με ψυχιατρικά προβλήματα όπως είναι η κατάθλιψη και το στρες (Reincke et al., 2018).

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **1. Μεθοδολογία**

Η συλλογή δεσομένων για το ειδικό μέρος της πτυχιακής πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας στις βάσεις δεδομένων Pubmed, ScienceDirect, SCOPUS και CINAHL, χρησιμοποιώντας τον αλγόριθμο αναζήτησης “Postmenopause” OR “Postmenopausal

women” OR “Menstrual Cycle” OR “Menopause” AND “Cardiovascular Disease” OR “CVD” AND “Depression” OR “Depressive Symptoms”. Τα κριτήρια ένταξης των μελετών ήταν τα εξής:

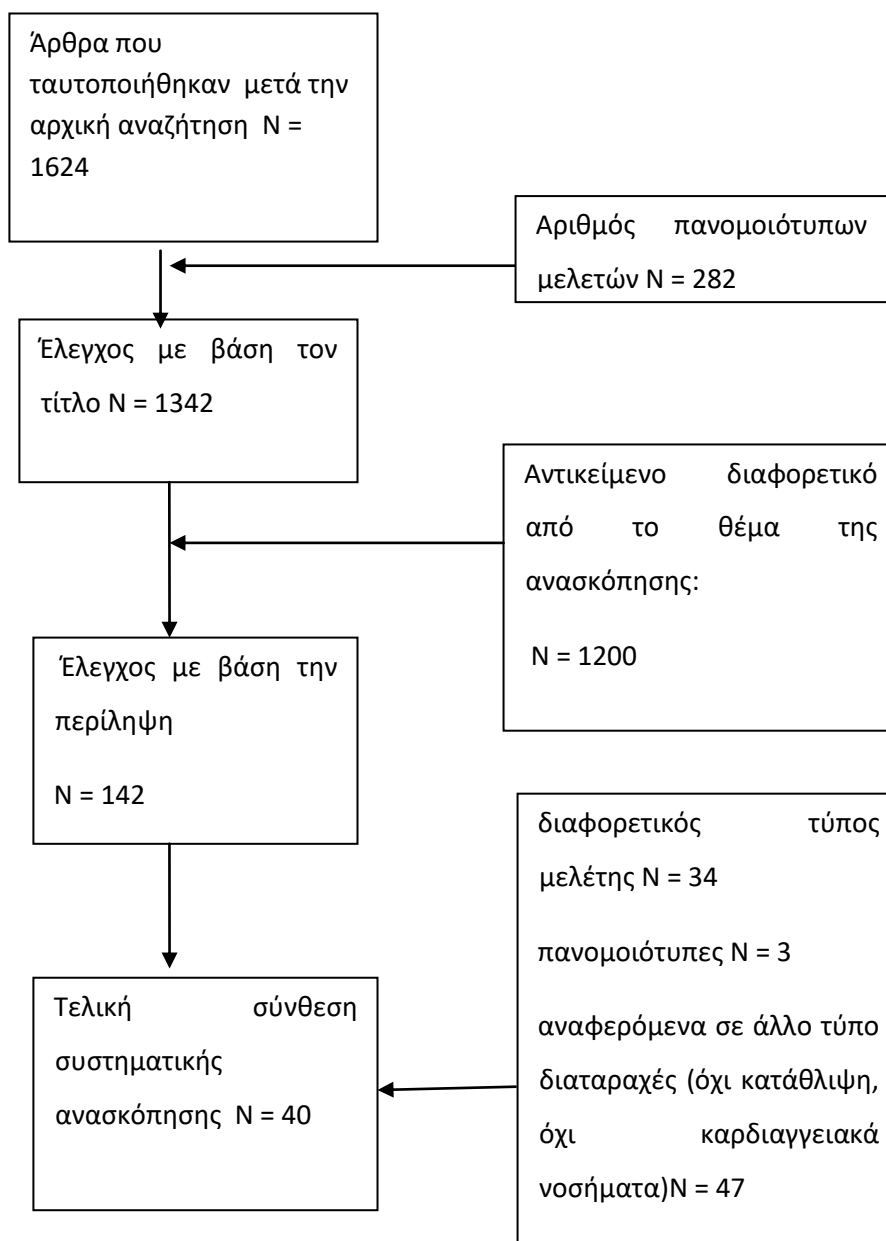
- Χρονολογία δημοσίευσης μετά το 2010,
- Γλώσσα γραφής Αγγλικά ή Ελληνικά
- Δείγμα μελέτης που συμπεριλάμβανε γυναίκες που βρίσκονταν στην εμμηνόπαυση

Μελέτη της συσχέτισης ανάμεσα στις καρδιαγγειακές νόσους και την κατάθλιψη. Οι μεθοδολογίες των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη βιβλιογραφική ανασκόπηση ήταν κατά το μεγαλύτερο ποσοστό τους RTCs (randomized control trials) τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές), αναδρομικές μελέτες και μελέτες παρατήρησης.

Αντίθετα τα κριτήρια απόρριψης των μελετών ήταν τα εξής:

- Χρονολογία δημοσίευσης πριν το 2010
- Γλώσσα δημοσίευσης διαφορετική από Αγγλικά, Ελληνικά
- Μεταπτυχιακές και διδακτορικές διατριβές
- Δείγματα ασθενών που δεν βρισκόταν στην μετεμμηνόπαυσιακή περίοδο
- Μελέτες που διερευνούσαν είτε την κατάθλιψη είτε τις καρδιαγγειακές παθήσεις ξεχωριστά.

Η διαδικασία της επιλογής των άρθρων στα οποία βασίστηκε η σύσταση του ειδικού μέρους της εργασίας απεικονίζεται στον Σχήμα 1.



## 2.Αποτελέσματα

### 2.1 Καρδιαγγειακά νοσήματα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Αρκετά από τα χαρακτηριστικά που εμφανίζονται κατά την εμμηνόπαυση, έχουν αξιολογηθεί ότι δρουν σαν παράγοντες επικινδυνότητας για την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων. Τα χαρακτηριστικά αυτά συμπεριλαμβάνουν την ηλικία έναρξης της εμμηνόπαυσης, τον τύπο της εμμηνόπαυσης, το στάδιο της εμμηνόπαυσης, την ποσότητα της ενδογενούς οιστραδιόλης αλλά και συμπτώματα που σχετίζονται με την εμμηνόπαυση.

Το 2016, μία μετα-ανάλυση που χρησιμοποίησε συγκεντρωτικά δεδομένα από 32 μελέτες παρατήρησης, με συνολικό δείγμα 310.329 γυναικών, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι γυναίκες στις οποίες η εμμηνόπαυση ξεκίνησε νωρίτερα, είχαν μεγαλύτερες πιθανότητες να εμφανίσουν καρδιαγγειακά νοσήματα σε σύγκριση με τις γυναίκες στις οποίες η εμμηνόπαυση ξεκίνησε μετά τα 45 έτη, ένα ηλικιακό εύρος που θεωρείται φυσιολογικό. Επίσης, στην ίδια μελέτη αναφέρεται ότι γυναίκες οι οποίες είχαν έναρξη εμμηνόπαυσης στις ηλικίες 50-54 έτη, είχαν χαμηλότερο ρίσκο για θανατηφόρα έκβαση κάποιου καρδιαγγειακού νοσήματος (Muca et al., 2016). Στα ίδια περίπου συμπεράσματα καταλήγει και η μελέτη των Ley et al., η οποία ωστόσο δεν έχει τόσο μεγάλο δείγμα και έχει διαφορετική μεθοδολογία, αφού πρόκειται για μελέτη παρατήρησης 78.814 νοσηλευτριών κατά το χρονικό διάστημα από το 1980 μέχρι και το 2012 (Ley et al., 2017).

Επιπρόσθετα, σε μια μετα-ανάλυση που χρησιμοποιήθηκαν συγκεντρωτικά δεδομένα από 3 μελέτες προοπτικής, και στην οποία καταγράφηκαν 3568 περιπτώσεις καρδιακής ανεπάρκειας, τα συμπεράσματα είναι παρόμοια με τις προηγούμενες μελέτες. Πιο συγκεκριμένα, οι συγγραφείς αναφέρουν ότι οι γυναίκες στις οποίες η εμμηνόπαυση είχε έναρξη σε μικρότερες ηλικίες (ηλικίες μικρότερες των 45 ετών), εμφανίζεται στατιστικά σημαντικό αυξημένο ρίσκο για καρδιακή ανεπάρκεια (Appiah et al., 2016).

Επίσης στη μελέτη EPSE, Η οποία συνέβη χρησιμοποίησε ένα δείγμα από 1684 γυναίκες σε ηλικία μεγαλύτερη των 64 ετών, ανακαλύφθηκε μια αντιστρόφως ανάλογη συσχέτιση ανάμεσα στην ηλικία έναρξης της φυσιολογικής εμμηνόπαυσης και το συνολικό ρίσκο για καρδιαγγειακές νόσους. Η έναρξη της εμμηνόπαυσης σε μεταγενέστερη ηλικία συσχετίζεται με αυξημένο συνολικό ρίσκο θνησιμότητας από καρδιαγγειακές νόσους (Tom et al., 2012).

Σχετικά με τα στάδια της εμμηνόπαυσης, σε μια μελέτη παρατήρησης σε 2037 γυναίκες ηλικίας 44-56 ετών από την Κορέα, χρησιμοποιήθηκαν δείκτες αξιολόγησης του καρδιαγγειακού συστήματος για να διερευνηθεί τυχόν συσχέτιση με τα στάδια της εμμηνόπαυσης. Στη μελέτη αυτή αναφέρεται ότι η οι γυναίκες μέσης ηλικίας οι οποίες βρίσκονταν στην εμμηνόπαυση, είχαν χειρότερους δείκτες (μέτρηση ταχύτητας της κυκλοφορίας στην καρωτίδα), σε σχέση με την τις γυναίκες ίδιας ηλικίας που βρίσκονταν στην περι-εμμηνοπαυσιακή περίοδο (Khan et al., 2018).

Τα επίπεδα της ενδογενούς οιστραδιόλης κατά την εμμηνόπαυση, έχουν επίσης συσχετιστεί με ένα μεγάλο εύρος καρδιαγγειακών νόσων. Πιο συγκεκριμένα, τα υψηλότερα επίπεδα στη συγκέντρωση οιστραδιόλης έχουν συσχετιστεί με αυξημένες πιθανότητες σχηματισμού αθηρωματικής πλάκας στις καρωτιδικές αρτηρίες (El Khoudary et al., 2016). Επιπλέον, άλλα συμπτώματα όπως είναι οι εξάψεις που παρατηρούνται κατά την εμμηνόπαυση έχουν συσχετιστεί με αγγειοκινητικά συμπτώματα. Αναλυτικότερα, οι γυναίκες που ανέφεραν εξάψεις, είχαν περισσότερες πιθανότητες να σχηματίσουν αθηρωματική πλάκα στην καρωτίδα αρτηρία (Thurston et al., 2012).

Άλλες μελέτες σε γυναίκες που ήταν σε μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο, δείχνουν σημαντικές συσχετίσεις ανάμεσα στην ποιότητα του ύπνου και την ανάπτυξη μεταβολικού συνδρόμου αλλά και τον σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας στις καρωτίδες αρτηρίες. Η κακή ποιότητα ύπνου, όπως προκύπτει από ερωτηματολόγια αυτό-αναφοράς προκύπτει με βάση τα δεδομένα της ίδιας μελέτης, είναι ανεξάρτητος παράγοντας της αύξησης της σκληρότητας των αρτηριών (Makarem et al., 2019). Τη συσχέτιση ανάμεσα στην ποιότητα ύπνου και τα καρδιαγγειακά νοσήματα, σε γυναίκες στην μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο, επιβεβαιώνει και η μελέτη των Janssen et al., οι οποίοι σαν βασικό αντικείμενο έχουν τη διερεύνηση της κατάθλιψης στη συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών, ωστόσο λόγω της σύνδεσης των καταθλιπτικών συμπτωμάτων με την κακή ποιότητα ύπνου, περιλαμβάνουν την ποιότητα ύπνου, σα δευτερεύον μέτρο έκβασης. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης παρατήρησης, δείχνουν ότι η μικρότερη διάρκεια ύπνου, η κακή ποιότητα ύπνου και η σοβαρότητα της αϋπνίας σχετίζεται με τα καρδιαγγειακά νοσήματα, όπως αυτά αξιολογούνται μέσω του δείκτη AHA's Life's Simple 7. Ωστόσο οι συγγραφείς τονίζουν ότι η συσχέτιση αυτή που διαπιστώθηκε ισχύει μόνο για τις γυναίκες στην εμμηνόπαυση ή κατά την μετεμμηνόπαυση, και όχι στις γυναίκες που βρίσκονται στην προ-εμμηνόπαυσιακή περίοδο (Jansen et al., 2012).

## **2.2 Αλλαγές του καρδιαγγειακού συστήματος μετά την εμμηνόπαυση, που δεν σχετίζονται με την χρονολογική ηλικία**

Η μελέτη SWAN, παρέχει τις πιο αξιόπιστες αποδείξεις, σχετικά με την επίδραση που έχει η αναπαραγωγική ηλικία της γυναίκας στις αλλαγές των λιπιδίων. Πιο συγκεκριμένα, οι παράμετροι του λιπιδιακού μεταβολισμού οι οποίοι εξετάζονται είναι η ολική χοληστερόλη, η LDL-C, αλλά και τα επίπεδα απολιποπρωτεΐνης Β. Τα επίπεδα των παραμέτρων αυτών αυξάνονται κατακόρυφα, σε ένα σχετικά μικρό χρονικό διάστημα (από το χρόνο πριν μέχρι το χρόνο μετά την τελική έμμηνο ρήση). Επίσης, η ίδια μελέτη αναφέρει ότι οι αλλαγές αυτές στο προφίλ των λιπιδίων στις γυναίκες, είναι ανεξάρτητες από την επίδραση της ηλικίας (Thurston et al., 2018). Από την άλλη πλευρά, έχει βρεθεί ότι τα επίπεδα της HDL-C έχουν μια πολύπλοκη συσχέτιση με την εμμηνόπαυση. Πιο συγκεκριμένα επηρεάζεται η λειτουργική ικανότητα χωρητικότητα της HDL. Η εμμηνόπαυση συνδέεται με την επιρροή της HDL-C στην επικινδυνότητα για ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων. Αναλυτικότερα, τα υψηλά επίπεδα HDL-C, που παρουσιάζονται πριν την εμμηνόπαυση, δρουν προστατευτικά για το κυκλοφοριακό σύστημα και μειώνουν την πιθανότητα εκδήλωσης καρδιαγγειακών νοσημάτων. Ωστόσο, κατά την εμμηνόπαυση και τη μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο, τα επίπεδα αυτά μειώνονται και υπάρχουν μεγαλύτερες πιθανότητες αθηροσκλήρωσης στις καρωτιδικές αρτηρίες. Οι αλλαγές οι οποίες παρατηρούνται στην HDL κατά την εμμηνόπαυση και διατηρούνται από εκεί και μετά για το υπόλοιπο τη ζωής της γυναίκας, περιλαμβάνουν αλλαγές στην κατανομή των μορίων της HDL, και μείωση στην ικανότητα να προάγουν το πρώτο βήμα της αντίστροφης μεταφοράς χοληστερόλης (El Khoudary et al., 2019, El Khoudary et al., 2016).



Αν και η εμμηνόπαυση δεν έχει συνδεθεί με την απ' ευθείας αύξηση της αρτηριακής πίεσης, της ινσουλίνης ή της γλυκόζης, ανεξάρτητα από την παράμετρο της ηλικίας, η συχνότητα εμφάνισης του μεταβολικού συνδρόμου στις γυναίκες, φαίνεται ότι αυξάνεται μετά την εμμηνόπαυση, ανεξάρτητα από τη χρονολογική ηλικία. Αυτή η διαπίστωση γίνεται από αρκετές μελέτες κοόρτης. Στις ίδιες μελέτες, αναφέρεται επίσης ότι η εξέλιξη αλλά και η αύξηση της σοβαρότητας του μεταβολικού συνδρόμου είναι περισσότερο έκδηλη στην μετεμμηνόπαυσιακή περίοδο ( $P < 0.05$ ). Αξιοσημείωτο είναι επίσης το εύρημα των μελετών ότι η αύξηση αυτή στην σοβαρότητα του μεταβολικού συνδρόμου είναι περισσότερο έκδηλη σε Αφροαμερικανές γυναίκες σε σχέση με σύγκριση με τις Λευκές γυναίκες του δείγματος (Gurka et al., 2016).

Εκτός από τις αλλαγές στους παράγοντες επικινδυνότητας των καρδιαγγειακών νόσων, όπως είναι ο μεταβολισμός των λιπιδίων και το μεταβολικό σύνδρομο, μελέτης απεικονιστικής διερεύνησης των αιμοφόρων αγγείων έχουν δείξει ότι κατά την εμμηνόπαυση συμβαίνουν σημαντικές αλλαγές στα αγγεία, οι οποίες διατηρούνται μετά την εμμηνόπαυση αλλά επιπλέον, είναι και ανεξάρτητες με την ηλικία. Αναλυτικότερα, σε μια διαχρονική μελέτη η οποία χρησιμοποίησε δεδομένα από τη μελέτη SWAN, βρέθηκε αύξηση στο ποσοστό αθηροσκλήρωσης των καρωτιδικών αρτηριών (αύξηση του πάχους του ενδοθηλίου), η οποία ήταν ανεξάρτητη με την ηλικία των γυναικών που έλαβαν μέρος στη μελέτη. Επίσης αναφέρεται και στατιστικά σημαντική αύξηση, σε ποσοστό 7,5% της σκληρότητας των καρωτιδικών αρτηριών, όπως αυτή αξιολογείται μέσω της ταχύτητας παλμού της μηριαίας αρτηρίας (Samargandy et al., 2020).

Στην κατηγορία των παραγόντων που επηρεάζονται από την εμμηνόπαυση και συσχετίζονται με τα καρδιαγγειακά νοσήματα, είναι όμως ανεξάρτητοι από τη χρονολογική ηλικία των γυναικών, ανήκουν και το βάρος, η σωματική σύσταση και το εκτοπικό λίπος. Κατά την μέση ηλικία των ατόμων του γενικού πληθυσμού, παρατηρείται αύξηση του σωματικού βάρους, η οποία συχνά ακολουθείται από μειωμένη δαπάνη ενέργειας, ένα γεγονός που μπορεί να εξηγηθεί από τις αλλαγές στο μεταβολισμό λόγω χρονολογικής ηλικίας. Ωστόσο, στη μελέτη SWAN, δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στο BMI των γυναικών πριν και μετά την εμμηνόπαυση, αφού έγινε ρύθμιση με μαθηματικό συντελεστή για την ηλικία. Στη μελέτη αυτή, και σε μια περίοδο 3 ετών, οι γυναίκες που αποτέλεσαν το δείγμα της μελέτης αύξησαν το σωματικό τους βάρους κατά ένα μέσο όρο 2 kg, ωστόσο η αύξηση αυτή δεν συνδέθηκε με την εμμηνόπαυση (Thurston et al., 2018).

Αν και οι αλλαγές στο σωματικό βάρος είναι συνδεδεμένες περισσότερο με την χρονολογική και λιγότερο με την αναπαραγωγική ηλικία, η εμμηνόπαυση φαίνεται ότι συσχετίζεται ανεξάρτητα με αλλαγές στην σωματική σύσταση και την εναπόθεση λίπους στη σπλαχνική περιοχή. Στην μελέτη SWAN, χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της διπλής ενέργειας απορροφησιομετρίας με ακτίνες X, αξιολογήθηκαν οι μεταβολές στη σύσταση του σώματος των γυναικών για μία περίοδο 18 ετών συνολικά (8 έτη πριν και 10 έτη μετά την τελική έμμηνο ρήση). Σημαντικό είναι το εύρημα ότι 2

χρόνια πριν και 2 χρόνια μετά την τελευταία έμμηνο ρήση, το ποσοστό λίπους των γυναικών διπλασιάστηκε, ενώ παρατηρήθηκε και μείωση στην άλυπη μυϊκή μάζα, γεγονός που σημαίνει ότι τα αίτια που προκαλούν αύξηση του λιπώδους ιστού και μείωση της άλυπης μυϊκής μάζας σχετίζονται με την εμμηνόπαυση (Greendale et al., 2019).

Σε μια μελέτη που είχε σχετικά μικρό δείγμα, συνολικά 23 γυναικών στη μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο, εξετάστηκαν οι παράμετροι της σωματικής τους σύστασης πριν την εμμηνόπαυση και 8 έτη μετά από την τελευταία έμμηνο ρήση. Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έδειξε ότι υπήρχαν στατιστικά σημαντικές αυξήσεις στο συνολικό σπλαχνικό λίπος και στον υποδόριο λιπώδη ιστό. Ωστόσο δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές στο βάρος, στην περιφέρεια μέσης, αλλά και στην άλυπη μυϊκή μάζα, αφού προστέθηκε μαθηματικός συντελεστής για την ηλικία (Franklin et al., 2012). Παρόμοια ευρήματα υπήρχαν και σε άλλες μελέτες. Η εναπόθεση εκτοπικού λίπους ορίζεται σαν η συκέντρωση επιπλέον λιπώδους ιστού σε σημαντικά όργανα, όπως είναι η καρδιά και το ήπαρ, και πιθανόν να συσχετίζεται με την εμμηνόπαυση. Μελέτες στις οποίες έγινε αξιολόγηση της εναπόθεσης εκτοπικού λίπους στη θωρακική κοιλότητα, συμπεραίνουν ότι είναι πιθανή μία σύνδεση ανάμεσα στην εναπόθεση λιπώδους ιστού γύρω από την καρδιά (λίπος στο εξωτερικό του περικαρδίου) με την εμμηνόπαυση, αλλά και με την μείωση των επιπέδων της ενδογενούς οιστραδιόλης, ανεξάρτητα από την ηλικία. Η εναπόθεση λίπους γύρω από τον καρδιακό μυ, μπορεί να είναι ιδιαίτερα επικίνδυνη, γιατί εκτός από το ότι μπορεί να επηρεάσει τη μηχανική λειτουργία του μυοκαρδίου, μπορεί επίσης να αυξήσει και την παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών. Πράγματι, υπάρχουν αποδείξεις ότι η εναπόθεση λίπους στο περικάρδιο, συνδέονται με το αυξημένο ρίσκο για την εκδήλωση καρδιαγγειακών νοσημάτων. Επιπλέον, στις ίδιες μελέτες, διαπιστώνεται ότι η εναπόθεση λίπους γύρω από τον καρδιακό μυ αυξάνεται μετά κατά την περιεμμηνοπαυσιακή και την μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο, ανεξάρτητα από την ηλικία και άλλους πιθανούς παράγοντες επιρροής (El Khoudary et al., 2015, El Khoudary et al., 2019).

Τέλος, σε σύγκριση με τις γυναίκες που βρίσκονται στην περίοδο πριν την εμμηνόπαυση, οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχουν πιθανότατα μεγαλύτερο ρίσκο για εναπόθεση λίπους στο ήπαρ, ωστόσο δεν υπάρχει σύγκλιση στα μέχρι τώρα ευρήματα των μελετών της βιβλιογραφίας. Πιο συγκεκριμένα, σε μελέτες όπως αυτή των Venetsanaki et al., αναφέρεται ότι είναι πιθανή αύξηση της εναπόθεσης λίπους (μη αλκοολική ηπατική νόσος) κατά την περιεμμηνοπαυσιακή και μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο, η οποία είναι ανεξάρτητη από την χρονολογική ηλικία των γυναικών του δείγματος (Venetsanaki et al., 2019). Από την άλλη πλευρά, η μελέτη των Park et al., η οποία συνδέει την ηλικία έναρξης της εμμηνόπαυσης με την αύξηση εναπόθεσης λιπώδους ιστού στο ήπαρ, δεν υποστηρίζει την ίδια υπόθεση (Park et al., 2020).

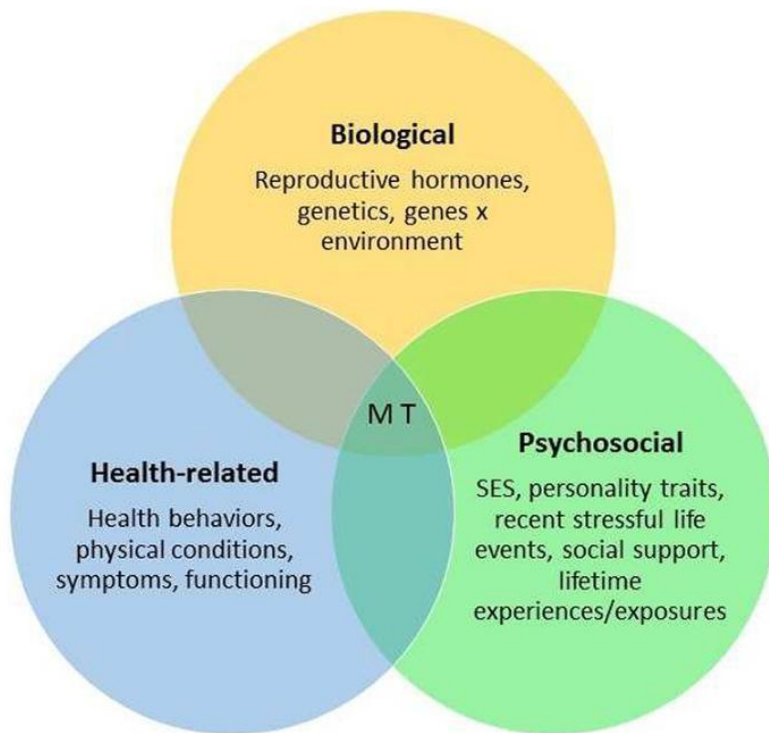
### **3. Κατάθλιψη κατά την μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο των γυναικών**

#### **3.1 Επιδημιολογικά στοιχεία**

Για πολλές δεκαετίες υπήρχε μια διαφωνία στην επιστημονική κοινότητα, σχετικά με το αν η μετάβαση στην εμμηνόπαυση ή μετεμμηνόπαυση, σχετίζεται με την αύξηση του ρίσκου εμφάνισης καταθλιπτικών συμπτωμάτων. Αν και υπάρχουν πρόσφατες μελέτες οι οποίες δεν διαπιστώνουν τη συγκεκριμένη συσχέτιση, όπως είναι το χαρακτηριστικό παράδειγμα της μελέτης των Rossler et al., δύο μελέτες υψηλής αξιοπιστίας, οι οποίες ακολουθούν τη μεθοδολογία της διαχρονικής μελέτης, αναφέρουν μία αύξηση κατά 2-5 για την εμφάνιση μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής (Major Depressive Disorder - MDD) κατά την μετεμμηνόπαυση σε σύγκριση με την προ-εμμηνόπαυση (Bromeberger et al., 2015, Bromberger et al., 2012). Εκτός από τη χρήση ημι-δομημένων θεματικών συνεντεύξεων για την διαπίστωση ύπαρξης καταθλιπτικών συμπτωμάτων, οι μελέτες αυτές χρησιμοποίησαν και ημερολόγια όπου καταγράφονταν τα επίπεδα ορμονών, καθώς και η έμμηνο ρήση των γυναικών που συμμετείχαν. Τα ευρήματα δείχνουν ότι το μεγαλύτερο ρίσκο για εμφάνιση κατάθλιψης εκδηλώνεται κατά τα αρχικά στάδια της εμμηνόπαυσης, και μειώνεται 2-4 χρόνια μετά από την τελευταία έμμηνο ρήση. Επίσης, και σε αυτή την περίπτωση, οι συγγραφείς υπογραμμίζουν ότι η χρονολογική ηλικία δεν επηρεάζει τη συγκεκριμένη συσχέτιση (Bromeberger et al., 2015, Bromberger et al., 2012).

#### **3.2 Ψυχοκοινωνικοί παράγοντες και παράγοντες που σχετίζονται με τη γενικότερη υγεία.**

Οι τρέχουσες ερευνητικές προσπάθειες επικεντρώνονται στην αναζήτηση παραγόντων που καθιστούν ορισμένες γυναίκες πιο ευάλωτες στην εμφάνιση καταθλιπτικών συμπτωμάτων κατά την μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο της ζωής τους, μία περίοδο που παρουσιάζονται απρόβλεπτα μοτίβα σχετικά με τα επίπεδα των στεροειδών ορμονών και την έμμηνο ρήση. Μία από τις πιο κοινές υποθέσεις που έχει διατυπωθεί είναι το γεγονός ότι οι αλλαγές του ενδοκρινικού συστήματος, έχουν σημαντικές επιδράσεις σε πολλούς ιστούς και βιολογικά συστήματα, συμπεριλαμβανομένου του εγκεφάλου. Ωστόσο υπάρχουν αρκετοί παράγοντες που σχετίζονται με την εμφάνιση καταθλιπτικών συμπτωμάτων στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (Εικόνα 4).



Σχηματική απεικόνιση των πολλαπλών παραγόντων επικινδυνότητας που σχετίζονται με την κατάθλιψη κατά την μετάβαση στην εμμηνόπαυσιακή/μετεμμηνόπαυσιακή περίοδο των γυναικών (Bromberger et al., 2019).

Σε σχέση με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η οικογενειακή κατάσταση (χηρεία, διαζύγιο, ανύπαντρη γυναίκα), το επίπεδο εκπαίδευσης (δευτεροβάθμια) και οι οικονομικές δυσκολίες είναι σημαντικοί παράγοντες επικινδυνότητας για την εκδήλωση καταθλιπτικών συμπτωμάτων κατά την μετάβαση στην μετεμμηνόπαυσιακή περίοδο. Τα αποτελέσματα σχετικά με την εθνικότητα και τη φυλή, παρουσιάζουν αρκετά μεγάλη ετερογένεια, και οι παρατηρούμενες διαφορές ανάμεσα στις αφροαμερικανές και λευκές γυναίκες δεν είναι στατιστικά σημαντικές, ειδικά αν προστεθούν μαθηματικοί συντελεστές για τη ρύθμιση παραγόντων υγείας και δημογραφικών (εκπαίδευση, οικονομικές δυσκολίες, στρες) (Spence et al., 2011, Liang et al., 2011).

Ακόμη μια κατηγορία παραγόντων που επηρεάζει την εμφάνιση καταθλιπτικών συμπτωμάτων στη συγκεκριμένη κατηγορία γυναικών είναι τα ψυχολογικά χαρακτηριστικά, τα οποία αντικατοπτρίζουν την γνωσιακή ή συμπεριφορική προδιάθεση και είναι σταθερά σε σχέση με το χρόνο και τις περιβαλλοντικές συνθήκες. Αν και υπάρχει μεγάλος αριθμός από χαρακτηριστικά που εμπίπτουν στη συγκεκριμένη κατηγορία, μόνο ένα περιορισμένο σύνολο από αυτά έχει εξεταστεί σε σχέση με τα καταθλιπτικά συμπτώματα κατά την μετεμμηνόπαυσιακή περίοδο. Έχει βρεθεί ότι οι γυναίκες που είναι περισσότερο δραστήριες στον κοινωνικό τομέα, αλλά και στον τομέα της σωματικής άσκησης,

έχουν λιγότερα σε αριθμό και σοβαρότητα καταθλιπτικά συμπτώματα. Από την άλλη πλευρά, τα χαρακτηριστικά του άγχους, η νευρωτική κατάσταση (η τάση για χρόνια αρνητικά συναισθήματα), και ο pesimismo, είναι συνδεδεμένα με την κατάθλιψη σε σχέση με την αναπαραγωγική ηλικία, και η σύνδεση έχει στατιστική σημαντικότητα. Επίσης, οι ίδιες μελέτες διαπιστώνουν ότι η αρνητική στάση των γυναικών ως προς την εμμηνόπαυση και την μετεμμηνόπαυσιακή περίοδο είναι παράγοντες πρόβλεψης της εμφάνισης καταθλιπτικών συμπτωμάτων πριν, κατά τη διάρκεια και μετά από την εμμηνόπαυση (Ayers et al., 2012, Freeman et al., 2012).

Όπως ακριβώς συμβαίνει και σε άλλες περιόδους της ζωής των γυναικών το κοινωνικό περιβάλλον παίζει σημαντικό ρόλο στην επικινδυνότητα για την εμφάνιση κατάθλιψης κατά την μετεμμηνόπαυσιακή περίοδο. Οι κοινωνικοί παράγοντες ρίσκου μπορούν να διαχωριστούν σε οξείες και χρόνιους παράγοντες. Οι γυναίκες με κατάθλιψη στην περίοδο που μελετάται, αναφέρουν υψηλή συχνότητα προβλημάτων στις διαπροσωπικές σχέσεις, σοβαρά γεγονότα που επηρεάζουν κοντινά τους πρόσωπα, οικονομικές δυσκολίες, σε σύγκριση με τη συχνότητα που παρουσιάζονται τα προβλήματα αυτά σε γυναίκες χωρίς κατάθλιψη. Επίσης, γεγονότα που προκαλούν σημαντικό στρες, σχετίζονται με καταθλιπτικά συμπτώματα στην περι- και μετεμμηνόπαυσιακή περίοδο σε σχέση με την προεμμηνόπαυσιακή περίοδο. Αναλυτικότερα, στις γυναίκες με κατάθλιψη κατά την μετεμμηνόπαυσιακή περίοδο, καταγράφηκαν από αυτές σημαντικά στρεσογόνα γεγονότα, 6 μήνες πριν την εμφάνιση των πρώτων σοβαρών καταθλιπτικών συμπτωμάτων (Gibbs et al., 2012).

Αν και η σοβαρότητα των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων συσχετίζεται με την εμφάνιση καταθλιπτικών συμπτωμάτων, οι παράγοντες αυτοί δεν αναφέρονται σαν παράγοντες πρόβλεψης, ωστόσο στην ίδια μελέτη σαν παράγοντες επικινδυνότητας αναφέρονται τα σοβαρά γεγονότα της ζωής των γυναικών. Επομένως, η αυξομείωση του ορμονικού περιβάλλοντος, η οποία είναι ιδιαίτερα έντονη στην περίοδο της εμμηνόπαυσης, μπορεί να μειώσει την πιθανότητα για κατάθλιψη, ειδικά όταν συνυπάρχουν σημαντικά γεγονότα στη ζωή του ατόμου. Η πιθανή αιτιολόγηση που δίνεται από τους συγγραφείς είναι ότι οι αλλαγές στα επίπεδα των ορμονών επηρεάζουν τους νευροδιαβιβαστές και τις αντίστοιχες περιοχές του εγκεφάλου που ελέγχουν τη διάθεση, την γνωστική ικανότητα και την απόκριση στο στρες (Shanmugan et al., 2014).

Οι σχετιζόμενοι με την υγεία παράγοντες που περιλαμβάνονται στην ίδια κατηγορία εμπλέκουν συμπεριφορές όπως το κάπνισμα, η καθιστική ζωή, η έλλειψη δραστηριότητας (πνευματικής και σωματικής) αλλά και τα προβλήματα στον ύπνο. Μελέτες προοπτικής, όπως οι SWAN και η ASWH αναφέρουν ότι ακόμη και μία μικρή συχνότητα μέτριας έντασης σωματικής δραστηριότητας είναι προστατευτικός παράγοντας για την κατάθλιψη. Επίσης, δυσκολίες στον ύπνο αναφέρονται με μεγαλύτερη συχνότητα κατά την εμμηνόπαυση και μετεμμηνόπαυση σε σχέση με την προεμμηνόπαυση. Αν και η διαταραχές του ύπνου είναι ένα από τα σημαντικότερα συμπτώματα της κατάθλιψης, η σχέση ανάμεσα σε αυτές τις δύο παθήσεις είναι αμφίδρομη. Αναλυτικότερα, οι

διαταραχές ύπνου μπορεί να προβλέψουν την κατάθλιψη αλλά είναι παράγοντας επικινδυνότητας και για σοβαρότερες μορφές. Επίσης, η βελτίωση στην ποιότητα του ύπνου σχετίζεται με την βελτίωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων (Bromberger et al., 2016, Joffe et al., 2016).

### 3.3 Βιολογικοί παράγοντες

Όπως ακριβώς γίνεται με τους ψυχοκοινωνικούς και τους σχετιζόμενους με την υγεία παράγοντες επικινδυνότητας, υπάρχουν και βιολογικοί παράγοντες οι οποίοι συνεισφέρουν στην αύξηση του κινδύνου για την εμφάνιση κατάθλιψης κατά τη μετάβαση της γυναίκας στην μετεμμηνόπαυσιακή περίοδο. Για παράδειγμα, σε σχέση με την κληρονομικότητα, έχει βρεθεί ότι αυτή παίζει ρόλο για ένα ποσοστό 35-40% της εκδήλωσης της κατάθλιψης. Οι γονιδιακοί παράγοντες που έχουν μελετηθεί αφορούν τους υποδοχείς των οιστρογόνων, αλλά και ένζυμα που ρυθμίζουν το μεταβολισμό των στεροειδών ορμονών. Στην ομάδα αυτή ανήκουν τα ένζυμα 5-HTT (μεταφορέας σεροτονίνης), η μονοαμινική οξειδάση A (MAO-A), και η κατεχολ-μεθυλ-τρασφεράση (COMT). Οι COMT και MAO είναι τα βασικά ένζυμα τα οποία είναι υπεύθυνα για την συναπτική αποικοδόμηση των αμινών. Γενικότερα, η οιστραδιόλη φαίνεται να προάγει τη σύνθεση νευροδιαβιβαστών, και επακόλουθα αυξάνει τα επίπεδα συναπτικής νευροδιαβίβασης (Shanmugan et al., 2014+).

Ευρήματα από τις μεγάλες μελέτες προοπτικής POAS και SWAN, οι οποίες περιλάμβαναν δείγμα από γυναίκες διαφορετικής φυλετικής προέλευσης (50% αφροαμερικανές, 50% ευρωαμερικανές), αναφέρουν αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στο ένζυμα CYP1B1 και CYP1B1\*4 οι οποίες εξαρτώνται από το στάδιο της εμμηνόπαυσης, ωστόσο παρουσιάζονται μόνο στις γυναίκες που είχαν καταθλιπτικά συμπτώματα. Η αλληλεπίδραση των ενζύμων αυτών μπορεί να επηρεάσει τα επίπεδα της ενδογενούς οιστραδιόλης κατά την εμμηνόπαυση και μετεμμηνόπαυση, ωστόσο πέρα από αυτό τον μηχανισμό, δεν έχει βρεθεί κάποιος άλλος που να τα συνδέει με την κατάθλιψη (Bromberger et al., 2017, Freeman et al., 2012).

Το γεγονός ότι τα χρόνια πριν και κατά τα αρχικά στάδια της εμμηνόπαυσης συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κατάθλιψης σε σύγκριση με την μετεμμηνόπαυσιακή περίοδο, δείχνει ότι εμπλέκονται σε αυτό οι ορμονικές αλλαγές που αφορούν τις ενδογενείς στεροειδείς ορμόνες. Δεδομένου του ρόλου που παίζει η ενδογενής οιστραδιόλη στην νευροχημεία του εγκεφάλου, δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι υπάρχει σύνδεση ανάμεσα στην εμμηνόπαυση, την αυξομείωση των επιπέδων τους και την παθοφυσιολογία της κατάθλιψης στη συγκεκριμένη περίοδο στη ζωή της γυναίκας. Τα στεροειδή του αναπαραγωγικού συστήματος (οιστραδιόλη, προγεστερόνη, τεστοστερόνη, DHEA-S) και η αυξομείωση των επιπέδων τους κατά τη χρονική περίοδο της εμμηνόπαυσης συσχετίζονται σε μερικές μελέτες με την κατάθλιψη (Colangelo et al., 2017).

Επίσης, η αύξηση στα επίπεδα της ωθηλακιοτρόπου ορμόνης, αλλά και η αυξομείωση των επιπέδων αυτών κατά την εμμηνόπαυση και την μετεμμηνόπαυσιακή περίοδο, συσχετίστηκαν με στατιστική

σημαντικότητα με αυξημένο ρίσκο για εμφάνιση συμπτωμάτων κατάθλιψης, αφού προστέθηκαν συντελεστές για τον έλεγχο παραμέτρων όπως το κάπνισμα, το BMI, την κακή ποιότητα ύπνου, τις εξάψεις και το ιστορικό προεμμηνοπαυσιακού συνδρόμου (Freeman et al., 2010). Παρομοίως, στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες στις οποίες έχουν ανιχνευτεί μειωμένα επίπεδα οιστραδιόλης 2 χρόνια μετά την τελευταία έμμηνο ρήση, έχει υπολογιστεί τριπλάσια πιθανότητα να εμφανιστούν καταθλιπτικά συμπτώματα. Το γεγονός αυτό επιβεβαιώνει την υπόθεση ότι τα επίπεδα της οιστραδιόλης στην κυκλοφορία του αίματος, μπορεί να αυξήσει τα συμπτώματα κατάθλιψης, ακόμη και μετά την τελική έμμηνο ρήση (Bromberger et al., 2010).

Η επίδραση της οιστραδιόλης στην κατάθλιψη κατά την εμμηνόπαυση και μετεμμηνόπαυση, είναι επίσης εμφανής και μέσω των συμπερασμάτων από κλινικές μελέτες θεραπείας με οιστραδιόλη. Σε μια κλινική μελέτη, η οποία ακολούθησε τη μεθοδολογία της διπλά τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης δοκιμής, φαίνεται ότι οι τυπικές δόσεις οιστραδιόλης, μέσω στοματικής χορήγησης, είναι περισσότερο αποτελεσματικές στην αντιμετώπιση της κατάθλιψης σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες σε σύγκριση με θεραπεία Placebo (Rubinov et al., 2015). Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα ερευνών του κέντρου Επιδημιολογικών Ερευνών και Κατάθλιψης (Center for Epidemiological Studies and Depression – CES-D), όπου και εκεί οι δείκτες που χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων ήταν ιδιαίτερα μειωμένοι στην ομάδα παρέμβασης (χορήγηση οιστραδιόλης) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (Placebo). Τα ευρήματα και των δύο αυτών μελετών, υποδηλώνουν την πιθανή ύπαρξη ενός χρονικού παραθύρου, μέσα στο οποίο οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μπορεί να ανταποκριθούν περισσότερο στις αντι-καταθλιπτικές επιδράσεις της θεραπείας με οιστραδιόλη, ωστόσο, το χρονικό αυτό διάστημα δεν έχει ακόμη προσδιοριστεί, επομένως απαιτούνται περισσότερες κλινικές δοκιμές στο συγκεκριμένο τομέα (Soares et al., 2012).

#### **4. Συσχέτιση κατάθλιψης και καρδιαγγειακής νόσου**

Αρχικά, πρέπει να αναφερθεί ότι τα καταθλιπτικά συμπτώματα έχουν συσχετιστεί με την αύξηση του ρίσκου για καρδιαγγειακά νοσήματα. Σε υγιείς γυναίκες ηλικίας 46-59 ετών, οι οποίες αποτέλεσαν δείγμα της μελέτης SWAN, η ύπαρξη λιγότερων από τρία σοβαρών καταθλιπτικών επεισοδίων συσχετίστηκε με στατιστική σημαντικότητα με αυξημένα επίπεδα ασβεστοποίησης των στεφανιαίων αρτηριών (Jansen et al., 2016). Επίσης σε δείγμα μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών που συμπεριλήφθηκαν στον πληθυσμό της μελέτης WHI (Woman's Health Initiative), δεν υπήρχε ιστορικό καρδιαγγειακών νοσημάτων. Σε αυτό τον υπο-πληθυσμό της μελέτης, βρέθηκε ότι σε ένα χρονικό ορίζοντα 4,1 ετών, η κατάθλιψη βρέθηκε ότι ήταν ένας ανεξάρτητος παράγοντας πρόβλεψης εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων αλλά και ανεξάρτητος παράγοντας πρόβλεψης θανάτου από καρδιαγγειακά νοσήματα (Wassertheil et al., 2014).

Η εμμηνόπαυση και η μετεμμηνόπαυσιακή περίοδος, συνδέεται με μια σημαντική αλλαγή στις ορμόνες, αλλά και αυξημένο ρίσκο για καρδιαγγειακές παθήσεις, όπως αναλύθηκε στο αντίστοιχο κεφάλαιο της διατριβής. Οι γυναίκες οι οποίες εισέρχονται στο συγκεκριμένο στάδιο της αναπαραγωγικής τους ηλικίας, έχουν μεγαλύτερο ρίσκο για να εμφανίσουν ένα θανατηφόρο καρδιαγγειακό επεισόδιο σε σύγκριση με νεότερες γυναίκες που έχουν ακόμη έμμηνο ρήση. Τα δεδομένα δείχνουν ότι η υποκείμενη αιτιολογία για το αυξημένο ρίσκο είναι οι ορμονικές αλλαγές, οι οποίες είναι αναπόσπαστο κομμάτι της φυσιολογίας του οργανισμού της γυναίκας τη συγκεκριμένη περίοδο (Piszork et al., 2015). Οι αποδείξεις ότι το ρίσκο για καρδιαγγειακές νόσους στις μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες σχετίζεται με τις ορμονικές αλλαγές, προέρχονται κατά κύριο λόγο από μελέτες προοπτικής, στις οποίες συμπεραίνεται ότι οι γυναίκες που έζησαν μικρότερο χρονικό διάστημα αναπαραγωγικής ηλικίας (όπως αυτό ορίζεται από την ηλικία της εμμηνόπαυσης μέχρι την ηλικία της εμμηνόπαυσης) έχουν αυξημένο ρίσκο για εμφάνιση στεφανιαίων καρδιοπαθειών ή εγκεφαλικού επεισοδίου, κατά την μετεμμηνόπαυσιακή περίοδο (Ley et al., 2017). Επίσης, οι μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες, έχουν μεγαλύτερα ποσοστά δυσλιπιδαιμίας και υπέρτασης, τα οποία φαίνεται ότι είναι ένας συνδυασμός ορμονικών και σχετιζόμενων με την ηλικία αλλαγών (Thurston et al., 2018).

Τόσο η περίοδος μετάβασης στην εμμηνόπαυση, όσο και η μετεμμηνόπαυσιακή περίοδος, σχετίζεται με μεγαλύτερη τάση για ανάπτυξη συμπτωμάτων κατάθλιψης, συμπεριλαμβανομένων συμπτωμάτων που μπορούν να διαπιστωθούν κλινικά. Η ηλικία κατά την οποία υπάρχει η έναρξη της εμμηνόπαυσης, αλλά και η ηλικία η οποία σηματοδοτεί την έναρξη της αναπαραγωγικής ηλικίας της γυναίκας, σχετίζεται με την μετεμμηνόπαυσιακή κατάθλιψη. Πιο συγκεκριμένα, η πρόωμη έναρξη της εμμηνόπαυσης συνδέεται με μεγαλύτερο κίνδυνο (Georgakis et al., 2016). Η επίδραση της εμμηνόπαυσης στην πνευματική υγεία αλλά και στην υγεία του καρδιαγγειακού συστήματος των γυναικών, μπορεί να εξηγηθεί εν μέρει από την διαταραχή σε επίπεδο ορμονών.

Η μετάβαση στην εμμηνόπαυση, έχει σαν κύριο χαρακτηριστικό την μείωση των επιπέδων των οιστρογόνων, τα οποία έχουν τόσο νευρο- όσο και καρδιο- προστατευτικές δράσεις. Τα αποτελέσματα κλινικών μελετών δείχνουν ότι οι προστατευτικές αλλά και οι αντι-φλεγμονώδεις δράσεις της οιστραδιόλης εξαρτώνται από την ηλικία. Αναλυτικότερα, με την αύξηση της ηλικίας και την έναρξη της εμμηνόπαυσης, η οιστραδιόλη είναι πιθανόν ότι χάνει την προστατευτική της ικανότητα στο καρδιαγγειακό σύστημα των γυναικών. Αυτή η απώλεια της προστατευτικής δράσης οφείλεται κυρίως στις αλλοιώσεις της λειτουργίας των υποδοχέων οιστρογόνων και στις αλλαγές της έκφρασης των υποδοχέων αυτών. Θα πρέπει να σημειωθεί επίσης, ότι στη μελέτη των Pabbidi et al., συμπεραίνεται ότι οι αλλαγές αυτές στους υποδοχείς των οιστρογόνων, συμβαίνουν ταυτόχρονα με τη μείωση των επιπέδων της συγκέντρωσής τους στον οργανισμό της γυναίκας (Pabbidi et al., 2018). Στις μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες, τα επίπεδα της οιστραδιόλης, της τεστοστερόνης αλλά και η αναλογία



των δύο αυτών ορμονών σχετίζονται με το ρίσκο για την ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων και πιο συγκεκριμένα η υψηλότερη τιμή του λόγου τεστοστερόνη/οιστραδιόλη έχει αποδειχτεί σε πρόσφατες κλινικές δοκιμές ότι αυξάνει το ρίσκο για καρδιαγγειακές παθήσεις, στεφανιαία νόσο και καρδιακή ανεπάρκεια. Τα αποτελέσματα αυτό, υποδηλώνουν ότι το ορμονικό προφίλ των γυναικών είναι αντιπροσωπευτικό για το ρίσκο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου (Zhao et al., 2018).

#### 4.1 Μετάβαση στην εμμηνόπαυση και φλεγμονή

Όταν εξετάζεται το ανοσοποιητικό σύστημα, σε σχέση με την εμμηνόπαυση, έχουν παρατηρηθεί αλλαγές σε αρκετούς δείκτες φλεγμονής, οι οποίες εξαρτώνται από διαφορετικά στάδια της εμμηνόπαυσης. Σε μια μελέτη προοπτική η οποία είχε συνολική διάρκεια 5 ετών, εξετάστηκαν οι τιμές φλεγμονωδών δεικτών σε προ-εμμηνόπαυσιακές γυναίκες οι οποίες εισέρχονταν στην εμμηνόπαυση. Στη συγκεκριμένη μελέτη, ανιχνεύθηκαν σημαντικές αλλαγές στους δείκτες φλεγμονής και πιο συγκεκριμένα αυξημένα επίπεδα IL-8 στον ορό του αίματος, αυξημένα επίπεδα στους διαλυτούς δείκτες sTNFR1 και sTNFR2 και μείωση των επιπέδων hsCRP στον ορό του αίματος (Razmjou et al., 2016). Επίσης μια άλλη μελέτη προοπτικής σε γυναίκες στην περίοδο της προεμμηνόπαυσης, βρέθηκε ότι η μετάβαση στην εμμηνόπαυση έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της συγκέντρωσης της πρωτεΐνης οξείας φάσης απτογλοβίνης (haptoglobin), η οποία είναι ένας δείκτης υψηλών επιπέδων φλεγμονής. Ωστόσο, τα αποτελέσματα της εν λόγω μελέτης έρχονται σε αντιδιαστολή με τα ευρήματα της μελέτης των Wang et al., αφού στην περίπτωση αυτή αναφέρεται μείωση στα επίπεδα IL-8 (Wang et al., 2018). Τέλος, στη μελέτη των July et al., το δείγμα αποτελούνταν από μη παχύσαρκες γυναίκες στην μετεμμηνόπαυσιακή περίοδο. Σε σχέση με τους δείκτες φλεγμονής, παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα IL-8, TNF-α αλλά και μειωμένα επίπεδα IL-1α και IL-3 (July et al., 2018). Συνοψίζοντας, φαίνεται ότι αρκετές μελέτες προοπτικής αναφέρουν διαφορετικά αποτελέσματα όσον αφορά τις αυξομειώσεις στους δείκτες φλεγμονής, τα οποία πιθανότατα οφείλονται στις μεθοδολογικές διαφορές ανάμεσα στις μελέτες. Παρ' όλα αυτά, η πλειοψηφία των μελετών δείχνει ότι υπάρχουν ενδείξεις για αυξημένη φλεγμονή, η οποία σχετίζεται με την μετάβαση στην περίοδο της εμμηνόπαυσης.

Οι αλλαγές στη διάθεση των γυναικών αλλά και η εμφάνιση αρκετών καταθλιπτικών συμπτωμάτων, έχει επίσης συνδεθεί με την αλλαγή στη δραστηριότητα του ανοσοποιητικού συστήματος. Σε γυναίκες μέσης ηλικίας, οι οποίες εισέρχονται στην εμμηνόπαυση, έχει παρατηρηθεί μια αύξηση στην προφλεγμονώδη απόκριση, πριν την ανάπτυξη των πρώτων συμπτωμάτων κατάθλιψης, ένα γεγονός που υποδηλώνει την ύπαρξη ενός καταρράκτη συμβάντων (Pasqualli et al., 2018). Επιπλέον, σε μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες, έχουν βρεθεί μεγαλύτερα επίπεδα CRP, ειδικά σε αυτές που έχουν εμφανίσει κλινικές εκδηλώσεις κατάθλιψης αλλά και σε αυτές που λαμβάνουν αντικαταθλιπτική

αγωγή. Τα ευρήματα αυτά συνδέουν την φλεγμονώδη απόκριση του οργανισμού με την σοβαρότητα της κατάθλιψης στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (Ma et al., 2013).

Επιπρόσθετα, σε άλλη μελέτη έχει αποδειχτεί ότι τα επίπεδα της απογλοβίνης, τα οποία έχει βρεθεί σε προηγούμενες μελέτες ότι είναι αυξημένα στους καταθλιπτικούς ασθενείς, συσχετίζονται και με τα επίπεδα οιστρογόνων, ειδικά σε πληθυσμούς γυναικών στην περιεμμηνοπαυσιακή περίοδο, που εμφανίζουν συμπτώματα κατάθλιψης και δεν λαμβάνουν φαρμακευτική θεραπεία με αντικαταθλιπτικά. Τα ευρήματα της μελέτης αυτής, υποδηλώνουν ότι η έναρξη της κατάθλιψης κατά την εμμηνοπαυσιακή περίοδο μπορεί να αντικατοπτρίζουν ένα συγκεκριμένο προφίλ φλεγμονής, το οποίο επηρεάζεται αρνητικά από τα επίπεδα της οιστραδιόλης, στο συγκεκριμένο πληθυσμό (Karaoulanis et al., 2014). Ωστόσο, μέχρι και σήμερα, δεν υπάρχουν αρκετές αποδείξεις που να αναφέρουν η παρακολούθηση ενός ή περισσότερων δεικτών φλεγμονής, κατά την εμμηνοπαυση, έχει αρκετά μεγάλη κλινική σημασία, ώστε να μπορεί να προβλέψει την κατάθλιψη κατά την εμμηνοπαυσιακή ή μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο.

Οι μελέτες οι οποίες έχουν εξετάσει τη συσχέτιση ανάμεσα στους δείκτες φλεγμονής και το ρίσκο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβάντων είναι περιορισμένες. Μία από αυτές χρησιμοποίησε ένα δείγμα από μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες οι οποίες είχαν επίπεδα γλυκόζης ορού, υψηλότερα του φυσιολογικού, αλλά και υψηλότερα επίπεδα CRP. Και οι δύο αυτές, μη φυσιολογικές τιμές δεικτών, σχετίζονται στην έρευνα με την αντίσταση στην ινσουλίνη, μία φυσιολογική κατάσταση η οποία ωστόσο προάγει τη δυσλιπιδαιμία και την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης (Liu et al., 2011).

Μία πιο πρόσφατη μελέτη εξέτασε τα επίπεδα CRP στον ορό μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών και βρήκε μια θετική συσχέτιση ανάμεσα στην τιμή του CRP και στην ασβεστοποίηση των στεφανιαίων αρτηριών. Η ασβεστοποίηση των στεφανιαίων αρτηριών, αποτελεί, σύμφωνα με την ίδια μελέτη, ένας μέτρο πρόβλεψης καρδιαγγειακών νοσημάτων σε γυναίκες μέσης ηλικίας, αλλά κυρίως σε αφροαμερικανικούς πληθυσμούς. Το γεγονός αυτό, υπογραμμίζει τη σημασία του παράγοντα της εθνικότητας σε μελέτες τέτοιου είδους (Wang et al., 2016).

Η παρουσία φλεγμονής μικρής έκτασης έχει επίσης αποδειχτεί ότι συνδέεται με τους βιοδείκτες της αθηροσκλήρωσης στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Ειδικότερα, τα επίπεδα IL-12 συσχετίζονται θετικά με τις τιμές της VLDL χοληστερόλης (Very Low Density Lipoprotein). Οι μελέτες αυτές δείχνουν συνολικά ότι η αυξημένη φλεγμονή κατά τη διάρκεια της εμμηνοπαύσεως αλλά και κατά την μετεμμηνοπαυση φαίνεται ότι αποτελεί δείκτη τόσο του ρίσκου κατάθλιψης όσο και του ρίσκου για καρδιαγγειακά νοσήματα. Ωστόσο, αυτή η σχέση περιπλέκεται περισσότερο αφού επηρεάζεται από την μείωση των επιπέδων οιστρογόνων (Pires et al., 2015).

## 5. Συζήτηση

Μέχρι σήμερα, υπάρχουν σημαντικές κλινικές ενδείξεις οι οποίες εμφανίζουν την κατάθλιψη σαν ανεξάρτητο παράγοντα ρίσκου για εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Για το λόγο αυτό, υπάρχει αντίστοιχο ενδιαφέρον σύμφωνα με το οποίο η θεραπεία με αντικαταθλιπτικά ή η ορμονική θεραπεία που στοχεύει στην αντιμετώπιση της κατάθλιψης, μπορεί να έχει και θετική επίδραση στη μείωση του ρίσκου για καρδιαγγειακές παθήσεις. Υπάρχει επίσης αυξανόμενο ενδιαφέρον για τη διάγνωση της κατάθλιψης σε επίπεδο πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας (Ng et al., 2017).

Στη μελέτη των Sauer et al., βρέθηκε ότι η θεραπεία για κατάθλιψη, σε μη καπνιστές μεσήλικες γυναίκες μείωσε την νοσηρότητα και τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα. Ωστόσο, πρέπει να αναφερθεί ότι στη μελέτη αυτή το δείγμα δεν αποτελούνταν μόνο από γυναίκες, ενώ δεν εξετάστηκαν παράμετροι που αφορούσαν την αναπαραγωγική τους ηλικία, όπως για παράδειγμα οι ορμόνες (Sauer et al., 2001). Επίσης, δεν υπάρχουν μελέτες οι οποίες να εξετάζουν την επίδραση της θεραπείας κατά της κατάθλιψης σε γυναίκες που δεν έχουν ιστορικό καρδιαγγειακών παθήσεων. Επίσης, σε μελέτη προοπτικής από τους Wasserteil-Smoler et al., βρέθηκε ότι η χρήση αντικαταθλιπτικών δεν αλλοίωσε το ρίσκο εμφάνισης μεταγενέστερων καταθλιπτικών επεισοδίων. Το γεγονός δείχνει η κατηγορία των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών οι οποίες δηλώνουν καταθλιπτικά συμπτώματα ακόμη και μετά την θεραπεία με αντικαταθλιπτικά, δεν είναι αρκετά προσηλωμένες στη φαρμακευτική τους αγωγή, συμπεριλαμβανομένης της φαρμακευτικής αγωγής για την πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων, κάτι το οποίο αυξάνει το ρίσκο για νοσηρότητα και θνησιμότητα που οφείλεται στα καρδιαγγειακά νοσήματα (Wasserteil – Smoler et al., 2004).

Αρκετοί είναι οι μηχανισμοί οι οποίοι έχουν προταθεί για την σύνδεση της κατάθλιψης με τα καρδιαγγειακά νοσήματα στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Ένας από τους σημαντικότερους είναι η επίδραση της κατάθλιψης στο μεταβολισμό των λιπιδίων, λόγω αλλοίωσης της ενεργοποίησης του συμπαθητικού συστήματος στους καταθλιπτικούς ασθενείς (Lauzon et al., 2003). Ένας ακόμη μηχανισμός που συνδέει τις δύο παθήσεις είναι η εμφάνιση αρρυθμιών μετά την εμμηνόπαυση. Η αιτιολογία για την εμφάνιση αρρυθμιών στηρίζεται στην αλλοίωση του τόνου ανάμεσα στο συμπαθητικό και παρασυμπαθητικό σύστημα, γεγονός που προκαλεί μείωση στο κατώφλι για κοιλιακή μαρμαρυγή (Wesserteil 0 Smoler et al., 2004). Ακόμη ένας μηχανισμός, ο οποίος αναλύθηκε περισσότερο διεξοδικά στην παράγραφο των αποτελεσμάτων είναι η φλεγμονώδης αντίδραση, ωστόσο οι μελέτες που διερευνούν τη συγκεκριμένη συσχέτιση είναι περιορισμένες, επομένως, σε αυτό το πεδίο, είναι απαραίτητη η διεξαγωγή περαιτέρω κλινικών δοκιμών.

Οι δείκτες φλεγμονής μπορεί να είναι χρήσιμοι στην πρόβλεψη των αρνητικών επιδράσεων στην υγεία του ασθενή, μετά από ένα καρδιαγγειακό συμβάν. Τα αυξημένα επίπεδα των IL-6 και TNF-a, που

εντοπίζονται μετά από ένα έμφραγμα του μυοκαρδίου, συσχετίζονται με αυξημένη θνησιμότητα, τόσο στους άντρες όσο και στις γυναίκες. Αντίστοιχα αποτελέσματα έχουν βρεθεί και στους ασθενείς με στεφανιαία σύνδρομο, όπου τα επίπεδα των IL-6 έχουν συνδεθεί με αρκετές αρνητικές επιδράσεις στην υγεία όπως είναι η θνησιμότητα, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, η καρδιακή ανεπάρκεια και η διάρκεια νοσηλείας (Held et al., 2018).

Μέχρι και σήμερα, δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία που να υποστηρίζουν τη χρήση φλεγμονωδών βιοδεικτών σε βοήθεια στη διάγνωση ή τη φαρμακευτική θεραπεία με σκοπό την μείωση της φλεγμονής είτε σε περίπτωση καρδιαγγειακών νοσημάτων, είτε σε περίπτωση κατάθλιψης. Μία προσέγγιση η οποία είναι πολλά υποσχόμενη, είναι η χρήση αντικαταθλιπτικών και φαρμάκων με αντι-φλεγμονώδεις ιδιότητες. Χαρακτηριστικά παραδείγματα τέτοιου είδους φαρμακευτικών ουσιών, αποτελούν τα μη στεροειδή αντι-φλεγμονώδη φάρμακα, τα ω3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και οι στατίνες, ωστόσο υπάρχουν ακόμη αρκετές αμφιβολίες ως προς τη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή (Varga et al., 2017). Με την προϋπόθεση ότι η απορρυθμισμένη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος είναι σημαντικός παράγοντας της παθοφυσιολογίας των καρδιαγγειακών νοσημάτων και της κατάθλιψης, και αν μπορεί να εντοπιστεί η απορρύθμιση αυτής της λειτουργίας, τότε οι μέθοδοι φαρμακολογικής αντιμετώπισης που στοχεύουν στη φλεγμονή μπορεί να είναι αποδοτικές. Οι υποσχόμενη αυτή θεραπευτική κατεύθυνση, χρειάζεται ωστόσο περισσότερες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές, προκειμένου να διερευνηθούν οι επιδράσεις των αντί-φλεγμονωδών φαρμάκων σε βάθος χρόνου.

## **6. Συμπεράσματα**

Συμπερασματικά, από τα δεδομένα των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην βιβλιογραφική ανασκόπηση, φαίνεται ότι η μετεμηνόπαυση και η εμμηνόπαυση, είναι μια περίοδος της αναπαραγωγικής ηλικίας της γυναίκας στην οποία το κύριο χαρακτηριστικό είναι ότι σταματά η αναπαραγωγική λειτουργία των ωαρίων. Η περίοδος αυτή είναι μια περίοδος σημαντικών αλλαγών για τις ορμόνες και άλλες αλλαγές στη φυσιολογία της γυναίκας, οι οποίες επηρεάζουν την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων. Η πρόωπη έναρξη της εμμηνόπαυσης, οι διαταραχές του ύπνου, η αύξηση του σπλαχνικού λίπους, η αύξηση του περικαρδιακού λίπους και αλλαγές στο μεταβολισμό των λιπιδίων αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων, οι οποίοι δεν επηρεάζονται από την φυσική ηλικία, αλλά από την αναπαραγωγική ηλικία των γυναικών.

Όσον αφορά την εμφάνιση κατάθλιψης ή/και καταθλιπτικών συμπτωμάτων σε αυτή την περίοδο της αναπαραγωγικής ηλικίας των γυναικών, είναι συχνές κατά τη διάρκεια της μετάβασης στην εμμηνόπαυση. Σε αυτό παίζουν ρόλο, πλήθος παραγόντων, οι οποίοι εκτός από βιολογικοί μπορεί να είναι και κληρονομικοί και ψυχοκοινωνικοί. Και σε αυτή την περίπτωση παίζει ρόλο η αυξομείωση

των ορμονών, και η επίδραση που έχουν αυτές στις περιοχές του εγκεφάλου που επηρεάζουν τη διάθεση. Αυτό γίνεται αντιληπτό και από την θεραπεία της κατάθλιψης στο συγκεκριμένο πληθυσμό, η οποία συμπεριλαμβάνει εκτός από θεραπεία με αντικαταθλιπτικά και ορμονική θεραπεία.

Στον Πίνακα 1, φαίνεται μία σύνοψη των αποτελεσμάτων, πρόσφατων μελετών που συνδέουν την φλεγμονώδη αντίδραση που συμβαίνει κατά την εμμηνόπαυση με το αυξημένο ρίσκο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων και συμπτωμάτων κατάθλιψης. Συνολικά, τα ευρήματα αυτά, υποδηλώνουν ότι οι αλλαγές στα επίπεδα των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών αλλά και σε άλλους δείκτες του ανοσοποιητικού συστήματος, αλλά και η μείωση των αντί-φλεγμονωδών κυτταροκινών, οι οποίες συμβαίνουν κατά την εμμηνόπαυση, σχετίζονται με τις ορμονικές αλλαγές. Επίσης οι αλλαγές αυτές, πιθανότατα συνδέονται με την ανάπτυξη καρδιαγγειακών παθήσεων και κατάθλιψης. Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι οι αλλαγές αυτές στους δείκτες φλεγμονής, εξαρτώνται από τον πληθυσμό της μελέτης αλλά και από τον τύπο και το χρόνο λήψης του δείγματος.

Πίνακας 1. Σύνοψη πρόσφατων αποτελεσμάτων που συνδέουν τους δείκτες φλεγμονής με την εμφάνιση καρδιαγγειακών ασθενειών και κατάθλιψης κατά την εμμηνόπαυση και μετεμμηνόπαυση

Αναπαραγωγική Ηλικία	Αλλαγή σε δείκτες φλεγμονής
Εμμηνόπαυση	Αύξηση sTNFR1, sTNFR2, απτογλοβίνης Μείωση CRP, IL-1 <sup>α</sup> , IL-3 Αύξηση/μείωση IL-8

Επιπλέον, τα καταθλιπτικά συμπτώματα έχουν συνδεθεί με το αυξημένο ρίσκο για την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων και μέσω άλλων βιολογικών μηχανισμών, πέραν της φλεγμονής. Ωστόσο, το σύνολο των μηχανισμών αυτών (μεταβολισμός λιπιδίων, ενεργοποίηση συμπαθητικού συστήματος, αρρυθμίες κ.λπ.) έχουν σαν κοινό στοιχείο το γεγονός ότι ελέγχονται από τις ορμόνες του φύλλου, οι οποίες αυξομειώνονται ακολουθώντας διάφορα μοτίβα κατά τη διάρκεια της εμμηνόπαυσης.

## Βιβλιογραφία

Abid, M., Hashmi, A.A., Malik, B., Haroon, S., Faridi, N., Edhi, M.M. and Khan, M., 2014. Clinical pattern and spectrum of endometrial pathologies in patients with abnormal uterine bleeding in Pakistan: need to adopt a more conservative approach to treatment. *BMC Women's Health*, 14(1), pp.1-7.

Almeida, O.P., Draper, B., Pirkis, J., Snowdon, J., Lautenschlager, N.T., Byrne, G., Sim, M., Stocks, N., Kerse, N., Flicker, L. and Pfaff, J.J., 2012. Anxiety, depression, and comorbid anxiety and depression: risk factors and outcome over two years. *International Psychogeriatrics*, 24(10), pp.1622-1632.

Appiah D, Schreiner PJ, Demerath EW, Loehr LR, Chang PP, Folsom AR. Association of age at menopause with incident heart failure: a prospective cohort study and meta-analysis *J.Am Heart Assoc.*2016

Ayers B, Forshaw M, Hunter MS. The impact of attitudes towards the menopause on women's symptom experience. *Maturitas* 2012;65:28–36

Barquera, S., Pedroza-Tobías, A., Medina, C., Hernández-Barrera, L., Bibbins-Domingo, K., Lozano, R. and Moran, A.E., 2015. Global overview of the epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease. *Archives of medical research*, 46(5), pp.328-338.

Becker, M., Weinberger, T., Chandy, A. and Schumker, S., 2016. Depression during pregnancy and postpartum. *Current psychiatry reports*, 18(3), pp.1-9.

Bergheanu, S.C., Bodde, M.C. and Jukema, J.W., 2017. Pathophysiology and treatment of atherosclerosis. *Netherlands Heart Journal*, 25(4), pp.231-242.

Bhatnagar, P., Wickramasinghe, K., Williams, J., Rayner, M. and Townsend, N., 2015. The epidemiology of cardiovascular disease in the UK 2014. *Heart*, 101(15), pp.1182-1189.

Birur, B, Amrock, EM, Shelton, RC. Sex differences in the peripheral immune system in patients with front Psychiatry.2017? 8: depression10

Blümel JE, Lavin P, Vallejo MS, Sarrá S. 2014. Menopause of climacteric, just a semantic discussion or has it clinical implications? *CLIMACTERIC*; 17: 235- 241

Bromberger JT, Schott L, Kravitz HM, Joffe H. Risk factors for major depression during midlife among a community sample of women with and without prior major depression: are they the same or different? *Psychol Med* 2015;45:1653–1664

Bromberger JT, Kravitz HM, Chang YF, Cyranowski JM, Brown C, Matthews KA. Major depression during and after the menopausal transition: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Psychol Med* 2012;41:1879–1888

Clarkson, TB. Estrogen effects on arteries vary with stage of reproductive life and extent of subclinical atherosclerosis. *Menopause* 2018 25: progression1262–1274.

Colangelo LA, Ouyang P, Golden SH et al. Do sex hormones or hormone therapy modify the relation of n-3 fatty acids with incident depressive symptoms in postmenopausal women? The MESA Study. *Psychoneuroendocrinology* 2017;75:26–35

Criqui, M.H. and Aboyans, V., 2015. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circulation research*, 116(9), pp.1509-1526.

Dennerstein, L., Lehert, P. and Heinemann, K., 2012. Epidemiology of premenstrual symptoms and disorders. *Menopause international*, 18(2), pp.48-51.

Doherty, S., 2017. Pulmonary embolism: An update. *Australian family physician*, 46(11), pp.816820.

Draper, C.F., Duisters, K., Weger, B., Chakrabarti, A., Harms, A.C., Brennan, L., Hankemeier, T., Goulet, L., Konz, T., Martin, F.P. and Moco, S., 2018. Menstrual cycle rhythmicity: metabolic patterns in healthy women. *Scientific reports*, 8(1), pp.1-15.

DuBrock, HM, AbouEzzeddine, OF, Redfield, MM High-sensitivity C-reactive protein in heart failure with preserved ejection. *PLoS One* 2018 13: fractione 0201836

El Khoudary SR, Shields KJ, Janssen I, Hanley C, Budoff MJ, Barinas-Mitchell E, Everson-Rose SA Powell LH, Matthews KA. Cardiovascular fat, menopause, and sex hormones in women: the SWAN Cardiovascular Fat Ancillary Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100:3304–3312.

El Khoudary SR, Santoro N, Chen HY, Tepper PG, Brooks MM, Thurston RC, Janssen I, Harlow SD, Barinas-Mitchell E, Selzer F, et al.. Trajectories of estradiol and follicle-stimulating hormone over the menopause transition and early markers of atherosclerosis after menopause. *Eur J Prev Cardiol.* 2016; 23:694–703.

El Khoudary SR. HDL and the menopause. *Curr Opin Lipidol.* 2017

- Emdin, C.A., Wong, C.X., Hsiao, A.J., Altman, D.G., Peters, S.A., Woodward, M. and Odutayo, A.A., 2016. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *bmj*, 352.
- Flint, J. and Kendler, K.S., 2014. The genetics of major depression. *Neuron*, 81(3), pp.484-503.
- Fowkes, F.G.R., Rudan, D., Rudan, I., Aboyans, V., Denenberg, J.O., McDermott, M.M., Norman, P.E., Sampson, U.K., Williams, L.J., Mensah, G.A. and Criqui, M.H., 2013. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *The lancet*, 382(9901), pp.1329-1340.
- Franklin RM, Ploutz-Snyder L, Kanaley JA. Longitudinal changes in abdominal fat distribution with menopause. *Metabolism*. 2009; 58:311–315
- Freeman, E.W., 2012. Associations of depression with the transition to menopause. *Menopause*, 17(4), pp.823-827.
- Gelenberg, A.J., Freeman, M.P., Markowitz, J.C., Rosenbaum, J.F., Thase, M.E., Trivedi, M.H. and Van Rhoads, R.S., 2010. American Psychiatric Association practice guidelines for the treatment of patients with major depressive disorder. *Am J Psychiatry*, 167(Suppl 10), pp.9-118.
- Georgakis MK, Thomopoulos TP, Diamantaras AA, Kalogirou EI, Skalkidou A, Daskalopoulou SS, Petridou ET. Association of Age at Menopause and Duration of Reproductive Period With Depression After Menopause: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2016 Feb;73(2):139-49. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.2653. PMID: 26747373.
- Gibbs, Z., Lee, S. and Kulkarni, J., 2012. What factors determine whether a woman becomes depressed during the perimenopause?. *Archives of women's mental health*, 15(5), pp.323-332.
- Gilbert, P., 2016. *Depression: The evolution of powerlessness*. Routledge.
- Greendale GA, Sternfeld B, Huang M, Han W, Karvonen-Gutierrez C, Ruppert K, Cauley JA, Finkelstein JS, Jiang SF, Karlamangla AS. Changes in body composition and weight during the menopause transition. *JCI Insight*. 2019; 4:e124865
- Guzik, A. and Bushnell, C., 2017. Stroke epidemiology and risk factor management. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 23(1), pp.15-39.
- Hajat C, Stein E. The global burden of multiple chronic conditions: A narrative review. *Prev Med Rep*. 2018 Oct 19;12:284-293. doi: 10.1016/j.pmedr.2018.10.008. PMID: 30406006; PMCID: PMC6214883.
- Halaris A. Inflammation-Associated Co-morbidity Between Depression and Cardiovascular Disease. *Curr Top Behav Neurosci*. 2017;31:45-70



Hantsoo, L. and Epperson, C.N., 2020. Allopregnanolone in premenstrual dysphoric disorder (PMDD): Evidence for dysregulated sensitivity to GABA-A receptor modulating neuroactive steroids across the menstrual cycle. *Neurobiology of Stress*, 12, p.100213.

Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. 2012. Executive summary of the stages of reproductive aging workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metal*; 97: 1159–1168.

Held C, White HD, Stewart RAH, Budaj A, Cannon CP, Hochman JS, Koenig W, Siegbahn A, Steg PG, Soffer J, Weaver WD, Östlund O, Wallentin L; STABILITY Investigators. Inflammatory Biomarkers Interleukin-6 and C-Reactive Protein and Outcomes in Stable Coronary Heart Disease: Experiences From the STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy) Trial. *J Am Heart Assoc*. 2017 Oct 24;6(10):e005077.

Holtzheimer, P.E. and Mayberg, H.S., 2011. Stuck in a rut: rethinking depression and its treatment. *Trends in neurosciences*, 34(1), pp.1-9.

Janssens, K.A., Rosmalen, J.G., Ormel, J., Van Oort, F.V. and Oldehinkel, A.J., 2010. Anxiety and depression are risk factors rather than consequences of functional somatic symptoms in a general population of adolescents: the TRAILS study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 51(3), pp.304-312.

Janssen I, Powell LH, Matthews KA, Cursio JF, Hollenberg SM, Sutton-Tyrrell K, Bromberger JT, Everson-Rose SA; SWAN Study. Depressive symptoms are related to progression of coronary calcium in midlife women: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) Heart Study. *Am Heart J*. 2011; 161:1186–1191.e1. doi: 10

Janssen I, Powell LH, Matthews KA, Jaseleec MS, Hollenberg SM, Bromberger JT, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA. Relation of persistent depressive symptoms to coronary artery calcification in women aged 46 to 59 years. *Am J Cardiol*. 2016; 117:1884–1889.

Joffe H, Crawford SL, Freeman MP et al. Independent Contributions of Nocturnal Hot Flashes and Sleep Disturbance to Depression in Estrogen-Deprived Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:3847–3855

July M, Faiz S, Yaqub A, Santhanam P, Douglas J, Stanek R, Gress T, Olajide O, Driscoll H, Santanam N. Role of adipokines and inflammatory markers in postmenopausal hypertension. Karaoulanis SE, Rizouli KA, Rizoulis AA, Angelopoulos NV. Lack of association of acute phase response proteins with hormone levels and antidepressant medication in perimenopausal depression. *BMC Psychiatry*. 2014 Jun 4;14:164.

Khare, A., Bansal, R., Sharma, S., Elhence, P., Makkar, N. and Tyagi, Y., 2012. Morphological spectrum of endometrium in patients presenting with dysfunctional uterine bleeding. *People's J Sci Res*, 5(2), pp.13-6.

Kendler, K.S., 2016. The phenomenology of major depression and the representativeness and nature of DSM criteria. *American Journal of Psychiatry*, 173(8), pp.771-780.

Kemp, C.D. and Conte, J.V., 2012. The pathophysiology of heart failure. *Cardiovascular Pathology*, 21(5), pp.365-371.

Khan ZA, Janssen I, Mazzarelli JK, Powell LH, Dumasius A, Everson-Rose SA, Barinas-Mitchell E, Matthews K, El Khoudary SR, Weinstock PJ, et al.. Serial studies in subclinical atherosclerosis during menopausal transition (from the Study of Women's Health Across the Nation). *Am J Cardiol*. 2018; 122:1161–1168

Koukopoulos, A. and Sani, G., 2014. DSM-5 criteria for depression with mixed features: a farewell to mixed depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 129(1), pp.4-16.

Kravitz HM, Schott LL, Joffe H et al. 2014. Do anxiety symptoms predict major depressive disorder in midlife women? The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) Mental Health Study (MHS). *Psychol Med*; 44 (12): 2593- 2602.

Lauzon, C., Beck, C.A., Huynh, T., Dion, D., Racine, N., Carignan, S., Diodati, J.G., Charbonneau, F., Dupuis, R. and Pilote, L., 2003. Depression and prognosis following hospital admission because of acute myocardial infarction. *Cmaj*, 168(5), pp.547-552.

Liang J, Xu X, Quinones AR, Bennett JM, Ye W. Multiple trajectories of depressive symptoms in middle and late life: racial/ethnic variations. *Psychol Aging* 2011;26:761–777

Liu ZM, Ho SC. The association of serum C-reactive protein, uric acid and magnesium with insulin resistance in Chinese postmenopausal women with prediabetes or early untreated diabetes. *Maturitas*. 2011 Oct;70(2):176-81.

Ma Y, Balasubramanian R, Pagoto SL, Schneider KL, Hébert JR, Phillips LS, Goveas JS, Culver AL, Olendzki BC, Beck J, Smoller JW, Sepavich DM, Ockene JK, Uebelacker L, Zorn M, Liu S. Relations of depressive symptoms and antidepressant use to body mass index and selected biomarkers for diabetes and cardiovascular disease. *Am J Public Health*. 2013 Aug;103(8):e34-43. doi: 10.2105/AJPH.2013.301394. Epub 2013 Jun 13. PMID: 23763394;

Makarem N, St-Onge MP, Liao M, Lloyd-Jones DM, Aggarwal B. Association of sleep characteristics with cardiovascular health among women and differences by race/ethnicity and menopausal status: findings from the American Heart Association Go Red for Women Strategically Focused Research Network. *Sleep Health*. 2019; 5:501–508.

Masoumeh N, Rasoul S, Zahra BM. 2019. Social Determinants of Health in Menopause: An Integrative Review. *Int J Womens Health*; 11: 637–647

Meczekalski, B., Katulski, K., Czyzyk, A., Podfigurna-Stopa, A. and Maciejewska-Jeske, M., 2014. Functional hypothalamic amenorrhea and its influence on women's health. *Journal of endocrinological*

Mehta, LS. Cardiovascular disease and depression in women. *Heart Fail Clin* 2011; 7: investigation, 37(11), pp.1049-1056.

39–45

Mills, K.T., Stefanescu, A. and He, J., 2020. The global epidemiology of hypertension. *Nature Reviews Nephrology*, 16(4), pp.223-237.

Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, Laven JS, Fauser BC, Chowdhury R, Kavousi M, Franco OH. Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2016; 1:767–776.

Haggstrom, M., 2014. Reference ranges for estradiol, progesterone, luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone during the menstrual cycle. *WikiJournal of Medicine*, 1(1), pp.1-5.

Iacovides, S., Avidon, I. and Baker, F.C., 2015. Does pain vary across the menstrual cycle? A review. *European journal of pain*, 19(10), pp.1389-1405.

Ley, S.H., Li, Y., Tobias, D.K., Manson, J.E., Rosner, B., Hu, F.B. and Rexrode, K.M., 2017. Duration of reproductive life span, age at menarche, and age at menopause are associated with risk of cardiovascular disease in women. *Journal of the American Heart Association*, 6(11), p.e006713.

Malakar, A.K., Choudhury, D., Halder, B., Paul, P., Uddin, A. and Chakraborty, S., 2019. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. *Journal of cellular physiology*, 234(10), pp.16812-16823.

Möller-Leimkühler, AM. Gender differences in cardiovascular disease and comorbid depression.

*Dialogues Clin Neurosci* 2007; 9: 71–83.

Moore, K.L., Agur, A.M. and Dalley, A.F., 2015. *Essential clinical anatomy*.

Nair, A, Deswal, A.

*Heart Fail Clin* 2018; 14:

Aldosterone receptor blockade in heart failure with preserved ejection fraction. 525–535

Ng, C.W.M., How, C.H. and Ng, Y.P., 2017. Managing depression in primary care. *Singapore medical journal*, 58(8), p.459.

Odutayo, A., Wong, C.X., Hsiao, A.J., Hopewell, S., Altman, D.G. and Emdin, C.A., 2016. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. *bmj*, 354.

Pabbidi, MR, Kuppusamy, M, Didion, SP. Sex differences in the vascular function and related

*Am J Physiol Circ Physiol* 2018; 315: mechanisms: role of 17β-estradiol H1499–H1518.

Pires, AS, Souza, VC, Paula, RS.

Pro-inflammatory cytokines correlate with classical risk

factors. *Arch Gerontol Geriatr* 2015; 60:

for atherosclerosis in the admixed Brazilian older women 142–

146.

- Piskorz, A, Brzostek, T. Comparison of SCORE-predicted risk of death due to cardiovascular events in women before and after . *Menopausal Rev* 2015; 3: menopause168–172.
- Ponikowski, P., Anker, S.D., AlHabib, K.F., Cowie, M.R., Force, T.L., Hu, S., Jaarsma, T., Krum, H., Rastogi, V., Rohde, L.E. and Samal, U.C., 2014. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC heart failure*, 1(1), pp.4-25.
- Ralapanawa, U. and Sivakanesan, R., 2021. Epidemiology and the magnitude of coronary artery disease and acute coronary syndrome: A narrative review. *Journal of Epidemiology and Global Health*, 11(2), p.169.
- Razmjou, S, Bastard, J-P, Doucet, E. Effect of the menopausal transition and physical activity . *Menopause* 2016; 23: energy expenditure on inflammatory markers1330–1338
- Reincke, M. Anxiety, depression, and impaired quality of life in primary aldosteronism: why we shouldn't ignore it!1–4. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103:
- Rhebergen, D. and Graham, R., 2014. The re-labelling of dysthymic disorder to persistent depressive disorder in DSM-5: old wine in new bottles?. *Current Opinion in Psychiatry*, 27(1), pp.27-31.
- Ribeiro, Â., Ribeiro, J.P. and von Doellinger, O., 2017. Depression and psychodynamic psychotherapy. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 40, pp.105-109.
- Rubinow, D.R., Johnson, S.L., Schmidt, P.J., Girdler, S. and Gaynes, B., 2015. Efficacy of estradiol in perimenopausal depression: so much promise and so few answers. *Depression and anxiety*, 32(8), pp.539-549.
- Salk, RH, Hyde, JS, Abramson, LY. Gender differences in depression in representative national samples: Meta-analyses of diagnoses and symptoms . *Psychol Bull* 2017; 143: symptoms783–822.
- Samargandy S, Matthews KA, Brooks MM, Barinas-Mitchell E, Magnani JW, Janssen I, Hollenberg SM, El Khoudary SR. Arterial stiffness accelerates within 1 year of the final menstrual period: the SWAN Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020; 40:1001–1008.
- Santoro, N., Crawford, S.L., El Khoudary, S.R., Allshouse, A.A., Burnett-Bowie, S.A., Finkelstein, J., Derby, C., Matthews, K., Kravitz, H.M., Harlow, S.D. and Greendale, G.A., 2017. Menstrual cycle hormone changes in women traversing menopause: study of women's health across the nation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 102(7), pp.2218-2229.

Santoro N, Worsley R, Miller KK et al. 2016. Role of estrogens and estrogen-like compounds in female sexual function and dysfunction. *J Sex Med*; 13: 305 – 316.

Sauer, W.H., Berlin, J.A. and Kimmel, S.E., 2001. Selective serotonin reuptake inhibitors and myocardial infarction. *Circulation*, 104(16), pp.1894-1898.

Shahaj, O., Denny, D., Schwappach, A., Pearce, G., Epiphaniou, E., Parke, H.L., Taylor, S.J. and Pinnock, H., 2019. Supporting self-management for people with hypertension: a meta-review of quantitative and qualitative systematic reviews. *Journal of hypertension*, 37(2), pp.264-279.

Shanmugan S, Epperson CN. Estrogen and the prefrontal cortex: towards a new understanding of estrogen's effects on executive functions in the menopause transition. *Hum Brain Mapp* 2014;35:847–865

Soares CN, Maki PM. Menopausal transition, mood, and cognition: an integrated view to close the gaps. *Menopause* 2010;17:812–814

Sockol, L.E., 2015. A systematic review of the efficacy of cognitive behavioral therapy for treating and preventing perinatal depression. *Journal of Affective Disorders*, 177, pp.7-21.

Souza, E.G.V., Ramos, M.G., Hara, C., Stumpf, B.P. and Rocha, F.L., 2012. Neuropsychological performance and menstrual cycle: a literature review. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy*, 34, pp.5-12.

Spence NJ, Adkins DE, Dupre ME. Racial differences in depression trajectories among older women: socioeconomic, family, and health influences. *J Health Soc Behav* 2011;52:444–459.

*Harb Perspect Biol* 2014; 6:

Tanaka, T, Narazaki, M, Kishimoto, T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring a016295*.

Tanbo, T.G. and Fedorcsak, P.Z., 2021. Can time to menopause be predicted?. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 100(11), pp.1961-1968.

Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, Hess R, Powell LH, Matthews KA. Hot flashes and carotid intima media thickness among midlife women. *Menopause*. 2012; 18:352–35

Thurston RC, Karvonen-Gutierrez CA, Derby CA, El Khoudary SR, Kravitz HM, Manson JE. Menopause versus chronologic aging: their roles in women's health. *Menopause*. 2018; 25:849–854. . Type and timing of menopause and later life

Tom SE, Cooper R, Wallace RB, Guralnik JM mortality among women in the Iowa Established Populations for the Epidemiological Study of the

Yusuf, S, Sleight, P, Pogue, J. Elderly (EPESE) cohort. *J Womens Health (Larchmt)*. 2012;–16. 21:10 Effects of an angiotensin-converting–enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients 145–153

Varga, Z, Sabzwari, SRA, Vargova, V. Cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an under-recognized public health . *Cureus* 2017; 9: issue1144.

Venetsanaki V, Polyzos SA. Menopause and non-alcoholic fatty liver disease: a review focusing on therapeutic perspectives. *Curr Vasc Pharmacol*. 2019; 17:546–555

Vian, J, Pereira, C, Chavarria, V. The renin–angiotensin system: a possible new target for depression 144. . *BMC Med* 2017; 15:

Wang Q, Ferreira DLS, Nelson SM, Sattar N, Ala-Korpela M, Lawlor DA. Metabolic characterization of menopause: cross-sectional and longitudinal evidence. *BMC Med*. 2018 Feb 6;16(1):17. doi: 10.1186/s12916-018-1008-8. PMID: 29402284; PMCID: PMC5800033.

Wassertheil-Smoller S, Shumaker S, Ockene J, Talavera GA, Greenland P, Cochrane B, Robbins J, Aragaki A, Dunbar-Jacob J. Depression and cardiovascular sequelae in postmenopausal women: the Women's Health Initiative (WHI). *Arch Intern Med*. 2004; 164:289–298.

Whang, W, Kubzansky, LD, Kawachi, I. Depression and risk of sudden cardiac death and coronary heart disease in women: results from the Nurses' Health Study 2009; . *J Am Coll Cardiol* 53:

Zhao, D, Guallar, E, Ouyang, P. Endogenous sex hormones and incident cardiovascular disease in post-menopausal . J Am Coll Cardiol 2018; 71: women2555–2566.

Zierau, O., Zenclussen, A.C. and Jensen, F., 2012. Role of female sex hormones, estradiol and progesterone, in mast cell behavior. *Frontiers in immunology*, 3, p.169.

Zukov, I., Ptacek, R., Raboch, J., Domlúvilová, D., Kuzelová, H., Fischer, S. and Kozelek, P., 2010. Premenstrual dysphoric disorder–review of actual findings about mental disorders related to menstrual cycle and possibilities of their therapy. *Prague Med Rep*, 111(1), pp.12-24.