



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ & ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΜΕΛΕΤΗ
ΥΠΟΘΑΛΑΜΙΚΗΣ ΑΜΗΝΟΡΡΟΙΑΣ**

ΙΩΑΝΝΗΣ ΚΟΥΤΟΥΛΑΚΗΣ

ΜΑΙΕΥΤΗΡΑΣ – ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2017



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ & ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΜΕΛΕΤΗ
ΥΠΟΘΑΛΑΜΙΚΗΣ ΑΜΗΝΟΡΡΟΙΑΣ**

ΙΩΑΝΝΗΣ ΚΟΥΤΟΥΛΑΚΗΣ

ΜΑΙΕΥΤΗΡΑΣ – ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2017

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος).

Ημερομηνία αίτησης του κ. Κουτουλάκη Ιωάννη: 14-3-2013

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 752^α/16-5-2013

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπουσα

Καλανταρίδου Σοφία, Καθηγήτρια Μαιευτικής-Γυναικολογίας με έμφαση στη Γυναικολογική Ενδοκρινολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Μέλη

Νάκα Αικατερίνη, Επίκουρη Καθηγήτρια Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Μακρυγιαννάκης Αντώνιος, Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Κρήτης.

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 7-6-2013

«Μελέτη υποθαλαμικής αμηνόρροιας»

Ημερομηνία Ανασυγκρότησης Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής 786^α/29-3-2016

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Βρεκούσης Θωμάς, Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας με έμφαση στην Γυναικολογική Ογκολογία.

Μέλη

Καλανταρίδου Σοφία, Καθηγήτρια Μαιευτικής-Γυναικολογίας/Στείρωσης του Τμήματος Ιατρικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Νάκα Αικατερίνη, Επίκουρη Καθηγήτρια Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 798^α/6-6-2017

Δαλκαλίτσης Νικόλαος Καθηγητής Μαιευτικής –Γυναικολογίας με έμφαση στη Γυναικολογική Ενδοσκόπηση του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Καλανταρίδου Σοφία Καθηγήτρια Μαιευτικής –Γυναικολογίας/Στείρωση του Τμήματος Ιατρικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Μιγάλης Λάμπρος Καθηγητής Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Ντούσις Βασίλειος Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας με έμφαση στη Γυναικολογική Ογκολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Πασχόπουλος Μηνάς Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Νάκα Αικατερίνη

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής
του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Βρεκούσης Θωμάς

Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας με έμφαση στη
Γυναικολογική Ογκολογία του Τμήματος Ιατρικής του
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 16-6-2017

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Μηνάς Πασχόπουλος

Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας



Η Γραμματέας του Τμήματος

ΜΑΡΙΑ ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ

Πρόλογος

Αμηνόρροια είναι η διακοπή της εμμήνου ρύσεως για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των τριών μηνών. Η λειτουργική υποθαλαμική αμηνόρροια είναι η συχνότερη αιτία πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούς αμηνόρροιας. Οι πιο συχνές αιτίες της λειτουργικής υποθαλαμικής αμηνόρροιας είναι η απότομη απώλεια σωματικού βάρους λόγω ελαττωμένης πρόσληψης τροφής (νευρογενής ανορεξία), η έντονη σωματική άσκηση (οι δρομείς μεγάλων αποστάσεων έχουν τρεις φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για εμφάνιση λειτουργικής υποθαλαμικής αμηνόρροιας) και το στρες.

Η λειτουργική υποθαλαμική αμηνόρροια οφείλεται σε διαταραχή της κατά ώσεις έκκρισης της GnRH από τον υποθάλαμο λόγω μη οργανικών διαταραχών.

Στο ορμονικό προφίλ αυτών των ασθενών παρατηρούνται συνήθως χαμηλά επίπεδα των γοναδοτροφινών (αλλά μπορεί να βρίσκονται και στα κατώτερα φυσιολογικά όρια) και των οιστρογόνων, γεγονός που υποδηλώνει ανεπαρκή διέγερση των ωοθηκών από τον υποθάλαμο και την υπόφυση.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση περιλαμβάνει σωστή διατροφή, διατήρηση φυσιολογικού δείκτη μάζας σώματος (Body Mass Index, BMI > 19), μείωση της σωματικής άσκησης (όταν υπάρχει έντονη άσκηση) και ψυχολογική υποστήριξη. Η αναγνώριση και άρση της αιτίας που προκαλεί την αμηνόρροια οδηγεί στην αποκατάσταση της εμμήνου ρύσεως, αν και σε πολλές περιπτώσεις αυτό είναι πολύ δύσκολο να επιτευχθεί. Η κυκλική ορμονική θεραπεία υποκατάστασης είναι απαραίτητη για την πρόληψη της οστικής απώλειας.

Κύριος παράγοντας της μελέτης είναι η εκτίμηση της ενδοθηλιοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής της βραχιονίου αρτηρίας (flow mediated dilation, FMD) των γυναικών με υποθαλαμική αμηνόρροια και

η σύγκρισή της με την αντίστοιχη των γυναικών της ομάδας ελέγχου, με αντίστοιχη ηλικία και φυσιολογική ωθητική λειτουργία.

Δευτερογενείς παράγοντες μελέτης: Προσδιορισμός των επιπέδων των ορμονών και των λιπιδίων στις γυναίκες με υποθαλαμική αμηνόρροια και σε αυτές της ομάδας ελέγχου της μελέτης μας.

Επίσης σκοπός της μελέτης αυτής είναι η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας (ανάκτηση της περιόδου) της θεραπείας (θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, πρόσληψη βάρους, μείωση σωματικής άσκησης και ψυχοθεραπεία) που δόθηκε σε γυναίκες με υποθαλαμική.

Περιεχόμενα

Γενικό Μέρος

1. Εισαγωγή
2. Παθοφυσιολογία υποθαλαμικής αμηνόρροιας
3. Παθοφυσιολογία αρτηριοσκλήρυνσης
4. Διάγνωση Υποθαλαμικής αμηνόρροιας
5. Διαφοροδιάγνωση
6. Θεραπευτική προσέγγιση ασθενών με υποθαλαμική αμηνόρροια
7. Σκοπός Μελέτης

Ειδικό μέρος

1. Υλικό
2. Μεθοδολογία – Στατιστική ανάλυση
3. Αποτελέσματα
4. Συζήτηση
5. Συμπεράσματα
6. Περίληψη
7. Abstract
8. Βιβλιογραφία

Γενικό Μέρος

Εισαγωγή

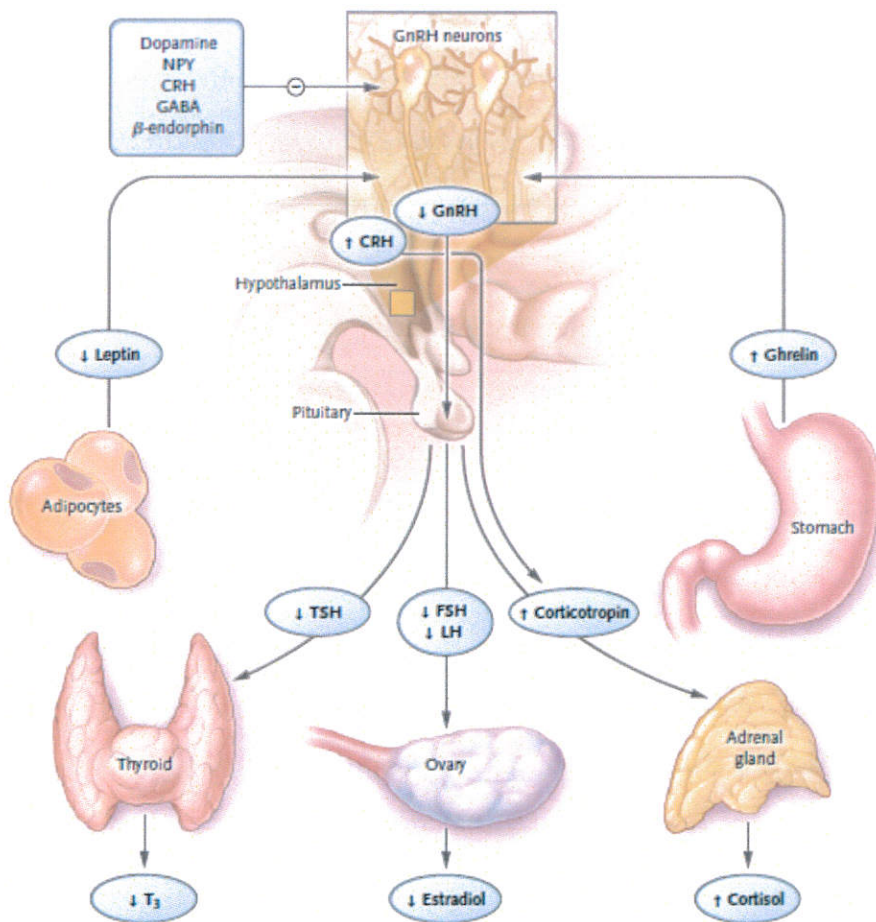
Αμηνόρροια είναι η διακοπή της εμμήνου ρύσεως για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των τριών μηνών. Μπορεί να εμφανιστεί με τη μορφή πρωτοπαθούς αμηνόρροιας, σε κορίτσια μεγαλύτερα των δεκαέξι ετών με φυσιολογική ανάπτυξη των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου, και ως δευτεροπαθής σε γυναίκες με ιστορικό φυσιολογικής ωοθηκικής λειτουργίας.

Η λειτουργική υποθαλαμική αμηνόρροια είναι η συχνότερη αιτία πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούς αμηνόρροιας. Ευθύνεται για το 30% των γυναικών με αμηνόρροια στην αναπαραγωγική ηλικία. Οι πιο συχνές αιτίες της λειτουργικής υποθαλαμικής αμηνόρροιας είναι η απότομη απώλεια σωματικού βάρους λόγω ελαττωμένης πρόσληψης τροφής (νευρογενής ανορεξία), η έντονη σωματική άσκηση (οι δρομείς μεγάλων αποστάσεων έχουν τρεις φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για εμφάνιση λειτουργικής υποθαλαμικής αμηνόρροιας) και το στρες.

Η νευρογενής ανορεξία αποτελεί μία σπάνια (15/100000 γυναίκες ανά έτος) αλλά σοβαρή ψυχιατρική διαταραχή και εμφανίζεται κυρίως σε νέες γυναίκες. Η λήψη φαρμάκων (12% των ασθενών που λαμβάνουν αντιψυχωσικά φάρμακα), τα χρόνια νοσήματα (νεανικός διαβήτης, νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, κακοήθη νοσήματα) μπορούν επίσης να οδηγήσουν σε υποθαλαμική αμηνόρροια.

Η λειτουργική υποθαλαμική αμηνόρροια οφείλεται σε διαταραχή της κατά ώσεις έκκρισης της GnRH από τον υποθάλαμο λόγω μη οργανικών διαταραχών. Στο ορμονικό προφίλ αυτών των ασθενών παρατηρούνται συνήθως χαμηλά επίπεδα των γοναδοτροφινών (αλλά μπορεί να βρίσκονται και στα κατώτερα φυσιολογικά όρια) και των οιστρογόνων, γεγονός που υποδηλώνει ανεπαρκή διέγερση των ωοθηκών από τον υποθάλαμο και την υπόφυση.

Στην υποθαλαμική αμηνόρροια παρατηρείται διαταραχή και στον άξονα του υποθαλάμου-υποφύσεως-επινεφριδίων, με συνοδό αύξηση των επιπέδων της CRH, της ACTH, της κορτιζόλης και των ενδογενών οπιοειδών, καθώς και στον άξονα υποθαλάμου-υποφύσεως-θυρεοειδούς με συνοδό αύξηση της TSH και τη μείωση της T3 οδηγώντας σε “euthyroid sick pattern” που παρατηρείται σε χρόνια νοσήματα και σε αστία και αύξηση της έκκρισης της γκρελίνης (ghrelin) από τα κύτταρα του γαστρικού βλεννογόνου (Σχήμα 1).



Σχήμα 1. Ορμονικό προφίλ σε υποθαλαμική αμηνόρροια. Gordon CM, N Engl J Med 2010;363-365

Σε περιπτώσεις υποθαλαμικής αμηνόρροιας λόγω έντονης σωματικής άσκησης παρατηρείται «η αθλητική τριάδα», στην οποία περιλαμβάνεται

η διαταραχή του ισοζυγίου της ενέργειας, η αμηνόρροια και η διαταραχή του οστικού μεταβολισμού (ιδιαίτερα σε νεαρά κορίτσια τα οποία δεν έχουν αποκτήσει κορυφαία οστική πυκνότητα).

Η σημαντική μείωση της οστικής πυκνότητας που παρατηρείται στην υποθαλαμική αμηνόρροια οφείλεται στη μειωμένη συγκέντρωση οιστρογόνων, στην αυξημένη συγκέντρωση κορτιζόλης (προκαλεί μείωση της οστικής πυκνότητας με την ενίσχυση της δραστηριότητας των οστεοκλαστών σε βάρος αυτής των οστεοβλαστών) και της μειωμένης πρόσληψης ασβεστίου και βιταμίνης D.

Μελέτες έχουν δείξει ότι η ορμονική θεραπεία υποκατάστασης δεν αυξάνει, αλλά διατηρεί σταθερή την οστική πυκνότητα. Η χορήγηση του DHEA και του αυξητικού παράγοντα IGF-1 (σε συνδυασμό με την ορμονική θεραπεία υποκατάστασης) είναι υπό διερεύνηση.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση περιλαμβάνει σωστή διατροφή, διατήρηση φυσιολογικού δείκτη μάζας σώματος (Body Mass Index, BMI > 19), μείωση της σωματικής άσκησης (όταν υπάρχει έντονη άσκηση) και ψυχολογική υποστήριξη.

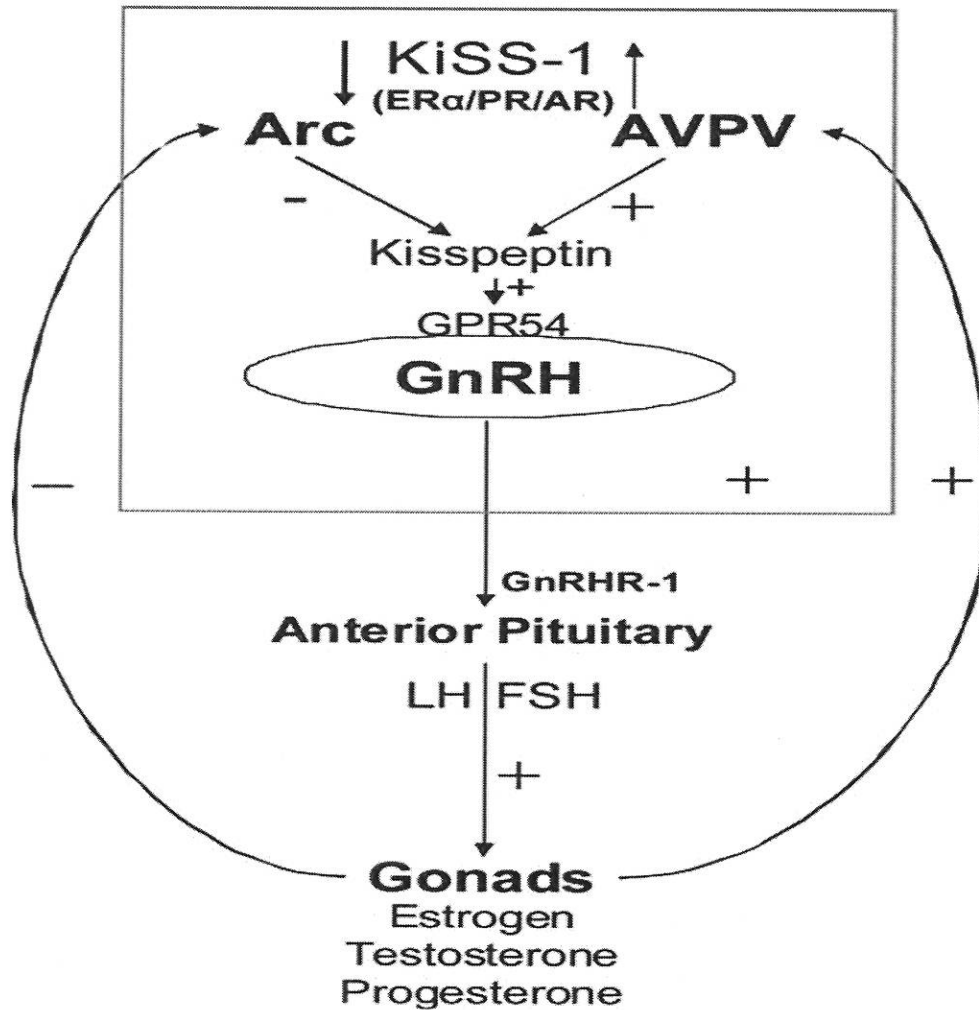
Η αναγνώριση και άρση της αιτίας που προκαλεί την αμηνόρροια οδηγεί στην αποκατάσταση της εμμήνου ρύσεως, αν και σε πολλές περιπτώσεις αυτό είναι πολύ δύσκολο να επιτευχθεί. Η κυκλική ορμονική θεραπεία υποκατάστασης είναι απαραίτητη για την πρόληψη της οστικής απώλειας.

2. Παθοφυσιολογία Υποθαλαμικής Αμηνόρροιας

Η kissreptin είναι πεπτίδιο, προϊόν έκφρασης του γονιδίου KiSS-1 και συνδέεται στον υποδοχέα gpr-54 (KiSS-1/gpr-54 σύστημα). Αποτελεί σημαντικό ρυθμιστή της έναρξης της εφηβείας και της ενεργοποίησης του άξονα υποθαλάμου – υπόφυσης – γονάδων, μέσω της αύξησης της έκφρασης του mRNA του KiSS-1, της αύξησης του αριθμού των υποδοχέων gpr-54 και της ευαισθησίας του υποδοχέα gpr-54 στην kissreptin. Η αυξανόμενη ενεργοποίηση του συστήματος kissreptin/gpr-54 προάγει την αύξηση της κατά ώσεις απελευθέρωσης της GnRH που παρατηρείται κατά την ενεργοποίηση του άξονα υποθαλάμου – υπόφυσης – γονάδων με την έναρξη της εφηβείας.

Οι νευρώνες KiSS-1 που παράγουν kissreptin διακρίνονται στους νευρώνες Arc (στους τοξοειδείς πυρήνες) και AVPV (στους πρόσθιους κοιλιακούς πυρήνες) του υποθαλάμου και έρχονται σε άμεση επαφή με τους νευρώνες που εκκρίνουν GnRH.

Οι νευρώνες Arc του υποθαλάμου δέχονται αρνητική παλίνδρομη αλληλορύθμιση (negative feedback) από τα στεροειδή του φύλου που παράγονται στις γονάδες οδηγώντας σε μειωμένη δραστηριότητα του συστήματος kissreptin/gpr54, με αποτέλεσμα τη μειωμένη έκφραση των νευρώνων του υποθαλάμου που εκκρίνουν GnRH. Οι νευρώνες AVPV του υποθαλάμου δέχονται θετική παλίνδρομη αλληλορύθμιση (positive feedback) από τα στεροειδή του φύλου οδηγώντας σε αύξηση της δραστηριότητας του συστήματος kissreptin/gpr54 με αποτέλεσμα την αυξημένη έκκριση της GnRH από τους αντίστοιχους νευρώνες του υποθαλάμου (Σχήμα 2).



Σχήμα 2. Απεικόνιση των +/- feedback στον άξονα υποθαλάμου – υπόφυσης – γονάδων. Roseweir & Millar Hum Reprod Update 2009;15:203

Η έκφραση των KiSS-1 νευρώνων επηρεάζεται από τα στεροειδή του φύλου με αρνητική και θετική παλίνδρομη αλληλορύθμιση (negative & positive feedback). Η αρνητική παλίνδρομη αλληλορύθμιση διεκπεραιώνεται από τους νευρώνες KiSS-1 (Arc), στους οποίους εκφράζονται υποδοχείς οιστρογόνων, προγεστερόνης και τεστοστερόνης

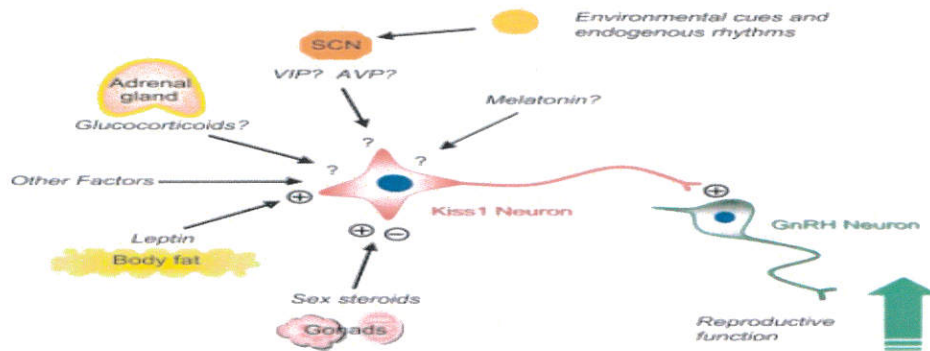
και οδηγούν σε μειωμένη έκφραση του KiSS mRNA και συνεπώς μειωμένη έκκριση της GnRH από τους γειτονικούς νευρώνες. Η θετική παλίνδρομη αλληλορύθμιση πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια της εκκριτικής αιχμής της ωχρινοτρόπου ορμόνης (luteinizing hormone, LH) που παρατηρείται λίγο πριν την ωοθυλακιορρηξία. Στη φάση αυτή τα οιστρογόνα συνδέονται με τους υποδοχείς (ER) στους AVPV KiSS-1 νευρώνες και οδηγούν σε υπερέκφραση του συστήματος KiSS-1/grpr4, με αποτέλεσμα την διέγερση των γειτονικών GnRH νευρώνων του υποθαλάμου και την αύξηση της απελευθέρωσης της GnRH που οδηγεί σε εκκριτική αιχμή της LH στη μέση φάση του κύκλου.

Η έκφραση των KiSS-1 νευρώνων ρυθμίζεται με θετική παλίνδρομη αλληλορύθμιση από τη λεπτίνη. Η λεπτίνη είναι ορμόνη που εκκρίνεται από το υποδόριο λίπος και είναι γνωστή η επίδρασή της στο μεταβολισμό, στη λήψη τροφής και στην αναπαραγωγή.

Υποδοχείς λεπτίνης υπάρχουν σε μεγάλη συγκέντρωση στους νευρώνες KiSS-1, ρυθμίζοντας την έκφρασή τους με θετική παλίνδρομη αλληλορύθμιση και αποτελούν το συνδετικό κρίκο μεταξύ του μεταβολισμού, του άξονα «υποθάλαμος-υπόφυση-ωοθήκες» και της εφηβείας. Σε γυναίκες με χαμηλό δείκτη μάζας σώματος (body mass index, BMI<19), η ορμόνη που παίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση υποθαλαμικής αμηνόρροιας είναι η λεπτίνη. Η μειωμένη συγκέντρωση της λεπτίνης που παρατηρείται σε αυτές τις καταστάσεις οδηγεί σε μείωση της θετικής παλίνδρομης ρύθμισης στους KiSS-1 νευρώνες με αποτέλεσμα τη μειωμένη έκφραση του συστήματος kisspeptin/grpr54 και κατά συνέπεια της έκφρασης των γειτονικών νευρώνων GnRH του υποθαλάμου.

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες και το stress επηρεάζουν την απελευθέρωση της GnRH μέσω του συστήματος kisspeptin/grpr54 και μπορούν να ερμηνεύσουν το μηχανισμό της υποθαλαμικής αμηνόρροιας

λόγω στρες. Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν την έκφραση του συστήματος kissreptin/gpr4 είναι η μελατονίνη και τα γλυκοκορτικοειδή (Σχήμα 3).



Σχήμα 3. Απεικόνιση των παραγόντων που επηρεάζουν την έκφραση των KiSS-1 νευρώνων. Oakley et al. *Endocr Rev* 2009;30:713

3. Παθοφυσιολογία αρτηριοσκλήρυνσης

Η αρτηριοσκλήρυνση είναι μια εξελισσόμενη διαδικασία, ξεκινάει ως πρώιμη φάση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, εξελίσσεται σε σχηματισμό αθηρωματικών πλακών που οδηγούν σε στένωση του αγγειακού αυλού και καταλήγει σε σχηματισμό σύνθετων θρόμβων. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία επάγει μία σειρά διαδικασιών που οδηγούν σε αρτηριοσκλήρυνση μέσω της αυξανόμενης διαπερατότητας των αγγείων σε λιποπρωτεΐνες, της παραγωγής αγγειοδραστικών μορίων και φλεγμονωδών κυτοκινών, της υπερέκφρασης μορίων που διευκολύνουν την προσκόλληση των αιμοπεταλίων, της κινητοποίησης και της μετανάστευσης των λευκοκυττάρων και της τροποποίησης της γονιδιακής έκφρασης.

Η MCP-1(Monocyte Chemoattractant protein 1) και άλλες χημειοκίνες προάγουν την μετανάστευση των μονοκυττάρων υποενδοθηλιακά. Τα μακροφάγα και τα λεμφοκύτταρα διεισδύουν στη βλάβη διεγείροντας την μετανάστευση και τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών αγγειακών κυττάρων (VSMC).

Η LDL χοληστερόλη οξειδώνεται και γλυκοζυλιώνεται αποτελώντας επιβλαβή παράγοντα για τα ενδοθηλιακά και λεία μυϊκά κύτταρα. Η οξειδωμένη LDL χοληστερόλη δεσμεύεται από τα μακροφάγα και οδηγεί στο σχηματισμό «foam cells», τα οποία λειτουργούν ως χημειοτακτικοί παράγοντες, διευκολύνοντας τη συγκέντρωση των μακροφάγων.

Τα ενεργοποιημένα αντιφλεγμονώδη κύτταρα προκαλούν βλάβες στα τοιχώματα των αγγείων οδηγώντας σε τοπική νέκρωση, με συνέπεια την απελευθέρωση ενζύμων, κυτοκινών, χημειοκινών και αυξητικών παραγόντων.

Η συσσώρευση των φλεγμονωδών κυττάρων, ο πολλαπλασιασμός, η μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων και ο σχηματισμός ινώδους ιστού οδηγεί στο σχηματισμό μίας σύνθετης αθηρωματικής πλάκας που αποτελείται από ινώδη κάψα που περιβάλλει τον πυρήνα από λιπίδια και νεκρωτικό ιστό.

Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια συμβάλλουν στη μετανάστευση και στον πολλαπλασιασμό των μονοκυττάρων και των λείων μυϊκών κυττάρων, οδηγώντας στο σχηματισμό αποφρακτικού θρόμβου στη θέση αποκόλλησης της αθηρωματικής πλάκας.

Τα αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης που παρατηρούνται σε διάφορες περιπτώσεις, για παράδειγμα στο σύνδρομο Cushing και κατά την εξωγενή χορήγηση αυξημένης δόσης γλυκοκορτικοειδών είναι γνωστό ότι προκαλούν μείωση της οστικής πυκνότητας με την ενίσχυση της δραστηριότητας των οστεοκλαστών σε βάρος αυτής των οστεοβλαστών.

4. Διάγνωση Υποθαλαμικής Αμηνόρροιας

Για τη διάγνωση της υποθαλαμικής αμηνόρροιας απαιτείται η λεπτομερής λήψη ιστορικού, η κλινική εξέταση και ο εργαστηριακός έλεγχος.

Κατά τη λήψη ιστορικού θα πρέπει να δοθεί έμφαση σε πληροφορίες σχετικά με την απώλεια βάρους, τις διαταραχές πρόσληψης τροφής (χρήση ερωτηματολογίου Eating Attitudes Test), την έντονη σωματική άσκηση, τους ψυχολογικούς παράγοντες και τη λήψη φαρμάκων.

Στην εκτίμηση των ζωτικών σημείων, παρατηρείται βραδυκαρδία, υπόταση και υποθερμία.

Στην κλινική εξέταση των γυναικών με υποθαλαμική αμηνόρροια περιλαμβάνεται η μέτρησης ύψους και σωματικού βάρους (για τον υπολογισμό του BMI). Στην αμφίχειρη γυναικολογική εξέταση διαπιστώνεται λεπτός κολπικός βλεννογόνος, λόγω της μειωμένης συγκέντρωσης οιστρογόνων. Σε περιπτώσεις πρωτοπαθούς αμηνόρροιας, θα πρέπει να αποκλειστούν καταστάσεις όπως η ατρησία του παρθενικού υμένα και οι συγγενείς ανωμαλίες των πόρων του Muller (πχ απουσία μήτρας)

Στον εργαστηριακό έλεγχο περιλαμβάνεται η μέτρηση της b-HCG, της οιστραδιόλης (ελλατωμένα επίπεδα), της FSH (χαμηλά επίπεδα), της LH (χαμηλά επίπεδα, αυξάνονται με τη χορήγηση GnRH), της TSH, της T3, και της fT4, της προλακτίνης, της τεστοστερόνης, της κορτιζόλης και της DHEA-S.

| | | | | | | |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| <p>7. I Particularly avoid food with a high carbohydrate content (i.e. bread, rice, potatoes, etc.)</p> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| <p>8. I Feel that others would prefer if I ate more.</p> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| <p>9. I Vomit after I have eaten.</p> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| <p>10. I Feel extremely guilty after eating.</p> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| <p>11. I Am occupied with a desire to be thinner.</p> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| <p>12. I Think about burning up calories when I exercise.</p> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| <p>13. I Other people think that I am too thin.</p> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

5. Διαφορική Διάγνωση:

| Υποθαλαμική αμηνόρροια οργανικής αιτιολογίας | Διάγνωση |
|--|--|
| Όγκοι υποφύσεως (προλακτίνωμα) | Γαλακτόρροια, κεφαλαλγίες & διαταραχές οπτικών πεδίων - PRL, MRI |
| Διαταραχές θυρεοειδικής λειτουργίας | TSH, T3, FT4 |
| Χρόνιες νόσοι | Ιστορικό |
| Λήψη αντιψυχωσικών φαρμάκων, αντισυλληπτικών δισκίων | Ιστορικό |
| Πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια | αυξημένα επίπεδα FSH & μειωμένα E2 |
| Κύηση | beta hcG |

6. Θεραπευτική προσέγγιση:

Στη θεραπευτική προσέγγιση των γυναικών με υποθαλαμική αμηνόρροια περιλαμβάνεται η σωστή διατροφή με σκοπό την ομαλοποίηση του BMI, η ελάττωση της σωματικής άσκησης, η ψυχολογική υποστήριξη, η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης και η επαρκής λήψη ασβεστίου και βιταμίνης D.

Η αύξηση του σωματικού βάρους είναι η αποτελεσματικότερη θεραπεία στις γυναίκες με υποθαλαμική αμηνόρροια. Σε μία αναδρομική μελέτη 100 νέων γυναικών με υποθαλαμική αμηνόρροια και νευρογενή ανορεξία διαπιστώθηκε ότι το 86% αυτών εμφάνισαν φυσιολογικούς εμμηνορρυσιακούς κύκλους μέσα σε έξι μήνες όταν απέκτησαν σωματικό βάρος 91,6% +/-9,1% του ιδανικού για την ηλικία και το ύψος. Για την επίτευξη φυσιολογικών εμμηνορρυσιακών κύκλων είναι απαραίτητη η αύξηση του σωματικού βάρους κατά δύο κιλά περισσότερο από το βάρος που είχαν οι ασθενείς όταν σταμάτησε η έμμηνος ρύση.

Σχετικά με την επίδραση του περιορισμού της άσκησης στην υποθαλαμική αμηνόρροια υπάρχει έλλειψη συστηματικής έρευνας. Κατά την ψυχολογική προσέγγιση γίνεται προσπάθεια ανίχνευσης της αιτίας του στρες και εφαρμογή στρατηγικών μείωσης. Η αντιμετώπιση αυτών των ασθενών είναι μια συστηματική προσέγγιση από ομάδα ειδικών που περιλαμβάνει παιδιάτρους, γυναικολόγους, διατροφολόγους και ψυχοθεραπευτές.

Σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση της ελαττωμένης οστικής πυκνότητας που παρατηρείται σε γυναίκες με υποθαλαμική αμηνόρροιας είναι η χορήγηση θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης ή αντισυλληπτικών δισκίων, σε συνδυασμό με τη χορήγηση υποδορίως του παράγοντα insulin-like growth factor-1 (IGF-1). Η χορήγηση

διφωσφονικών οδηγεί σε αύξηση της οστικής πυκνότητας, όμως η χορήγησή τους σε νέες γυναίκες θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω του μεγάλου χρόνου ημιζωής και της πιθανής τερατογόνου επίδρασης που ενδεχομένως θα έχουν σε μελλοντικές κυήσεις.

Τέλος, συστήνεται η χορήγηση ασβεστίου 1300mg και βιταμίνης D 400-1000IU ημερησίως.

7. Σκοπός Μελέτης

A. Μελέτη καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με υποθαλαμική αμηνόρροια

Η διαταραχή στη λειτουργία του αγγειακού ενδοθηλίου οδηγεί στην ανάπτυξη αθηρωματικών πλακών και μελλοντικά σε καρδιαγγειακά συμβάματα. Το μέγεθος της αγγειακής ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας αντικατοπτρίζει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου στο μέλλον. Η συσχέτιση της διαταραχής στη λειτουργία του ενδοθηλίου με την έλλειψη οιστρογόνων έχει μελετηθεί σε νέες γυναίκες που πάσχουν από πρόωμη ωθηκική ανεπάρκεια. Η υποθαλαμική αμηνόρροια οδηγεί σε αντίστοιχο περιβάλλον χαμηλών οιστρογόνων λόγω μη έκκρισης GnRH και γοναδοτροφινών.

Κύριος παράγοντας της μελέτης είναι η εκτίμηση της ενδοθηλιοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής της βραχιονίου αρτηρίας (flow mediated dilation, FMD) των γυναικών με υποθαλαμική αμηνόρροια και η σύγκρισή της με την αντίστοιχη των γυναικών της ομάδας ελέγχου, με αντίστοιχη ηλικία και φυσιολογική ωθηκική λειτουργία.

Δευτερογενείς παράγοντες μελέτης: Προσδιορισμός των επιπέδων των ορμονών και των λιπιδίων στις γυναίκες με υποθαλαμική αμηνόρροια και σε αυτές της ομάδας ελέγχου της μελέτης μας.

B. Μελέτη αποτελεσματικότητας της θεραπείας σε ασθενείς με υποθαλαμική αμηνόρροια

Σε αυτή τη προδρομική μελέτη θα γίνει εκτίμηση της αποτελεσματικότητας (ανάκτηση της περιόδου) της θεραπείας (θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, πρόσληψη βάρους, μείωση σωματικής άσκησης και ψυχοθεραπεία) που δόθηκε σε γυναίκες με υποθαλαμική αμηνόρροια που εξετάστηκαν στα Ιατρεία Γυναικολογικής

Ενδοκρινολογίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων και δέχτηκαν να λάβουν την αντίστοιχη θεραπεία.

Επίσης θα γίνει προσδιορισμός και σύγκριση της συγκέντρωσης των ορμονών (LH, FSH, οιστραδιόλη και τεστοστερόνη) στις γυναίκες που θα συμμετάσχουν στην έρευνα αυτή πριν, τρεις, έξι και εννέα μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Στις γυναίκες της μελέτης η λήψη αίματος θα γίνει κατά την πρόιμη ωοθηλακική φάση του έμμηνου κύκλου (3η-5η ημέρα).

Επίσης οι γυναίκες που θα συμμετάσχουν σε αυτή τη μελέτη έχουν δώσει την έγγραφη συγκατάθεση τους

Ειδικό Μέρος

1. Ασθενείς (υλικό)

A. Μελέτη καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με υποθαλαμική αμηνόρροια

Στη προδρομική μελέτη θα γίνει προσπάθεια εκτίμησης της ενδοθηλιακής λειτουργίας των γυναικών με υποθαλαμική αμηνόρροια και σύγκριση της με την αντίστοιχη των γυναικών της ομάδας ελέγχου.

Στην έρευνα αυτή θα μελετήσαμε 20 γυναίκες (10 ασθενείς με λειτουργική υποθαλαμική αμηνόρροια και 10 γυναίκες της ομάδας ελέγχου).

Ασθενείς με υποθαλαμική αμηνόρροια

Μελετήσαμε 10 γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας με υποθαλαμική αμηνόρροια χωρίς να λαμβάνουν θεραπεία με αντισυλληπτικά δισκία, οι οποίες προσήλθαν στο Ιατρείο Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας της Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Οι γυναίκες με υποθαλαμική αμηνόρροια ανέφεραν αμηνόρροια για χρονικό διάστημα > 3 συνεχόμενους μήνες και είχαν $FSH < 3.5$ mIU/mL & $LH < 2,5$ mIU/mL, με φυσιολογική θυρεοειδική λειτουργία και φυσιολογικά επίπεδα προλακτίνης.

Οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε γυναικολογική εξέταση και διακολπικό υπερηχογράφημα. Βάσει αυτών οι ασθενείς έπρεπε να πληρούν τα ακόλουθα κριτήρια: πάχος ενδομητρίου μικρότερο από 5 mm, παρουσία φυσιολογικών ωοθηκών και μαστών, αποκλεισμός κακοήθειας και παθολογίας τραχήλου.

Στα κριτήρια αποκλεισμού ασθενών στη μελέτη ήταν ο σακχαρώδης διαβήτης, η αρτηριακή υπέρταση και οι διαταραχές που επηρεάζουν το μεταβολισμό των οστών, η χρήση ουσιών, ο αλκοολισμός, η λήψη φαρμάκων που επηρεάζουν το μεταβολισμό των οστών, η λήψη κορτιζόλης και οιστρογόνων/αντισυλληπτικών τους τελευταίους 6 μήνες.

Γυναίκες με φυσιολογική ωοθηκική λειτουργία (ομάδα ελέγχου)

Οι 10 γυναίκες-controls επιλέχθηκαν από εθελόντριες-μέλη του προσωπικού της Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Οι γυναίκες της ομάδας ελέγχου είχαν φυσιολογικούς εμμηνορρυσιακούς κύκλους, χωρίς ιστορικό αμηνόρροιας, φυσιολογική θυρεοειδική λειτουργία, χωρίς ιστορικό διαταραχών πρόσληψης τροφής, έντονης σωματικής άσκησης και ψυχολογικών διαταραχών. Οι γυναίκες αυτής της ομάδας είχαν αντίστοιχη ηλικία με τις ασθενείς με υποθαλαμική αμηνόρροια.

Η μελέτη εγκρίθηκε από την Επιτροπή Δεοντολογίας του Μιχαηλίδειου Καρδιολογικού Κέντρου της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και όλες οι γυναίκες που συμμετείχαν στη μελέτη έδωσαν την έγγραφη συγκατάθεσή τους.

B. Μελέτη αποτελεσματικότητας της θεραπείας σε ασθενείς με υποθαλαμική αμηνόρροια

Στη μελέτη θα γίνει προσπάθεια εκτίμησης της αποτελεσματικότητας της θεραπείας που έλαβαν γυναίκες με υποθαλαμική αμηνόρροια, προσδιορισμός και σύγκριση του ορμονικού προφίλ (LH, FSH, E₂, τεστοστερόνη) πριν και μετά την έναρξη της θεραπείας.

Στην έρευνα αυτή θα μελετήσουμε 9 γυναίκες με λειτουργική υποθαλαμική αμηνόρροια.

Όλες οι γυναίκες με υποθαλαμική αμηνόρροια που θα συμμετάσχουν στη συγκεκριμένη μελέτη εξετάστηκαν στα Ιατρεία Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων.

Οι ασθενείς αναφέρουν διακοπή εμμήνου ρύσεως τουλάχιστον τρεις συνεχόμενους μήνες και στον ορμονικό έλεγχο βρέθηκαν επίπεδα FSH και LH μικρότερα από 3 mIU αντίστοιχα.

Οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε γυναικολογική εξέταση και διακολπικό υπερηχογράφημα. Βάσει αυτών οι ασθενείς έπρεπε να πληρούν τα ακόλουθα κριτήρια: όχι υποψία κακοήθειας, όχι παθολογία ενδομητρίου, πάχος ενδομητρίου μικρότερο από 5 mm, παρουσία ωοθηκών με μορφολογία «δίκην μαργαρίτας» και φυσιολογικών μαστών.

Όλες οι γυναίκες που θα μελετηθούν έχουν φυσιολογική θυρεοειδική λειτουργία.

Στα κριτήρια αποκλεισμού ασθενών στη μελέτη είναι γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, υπερπρολακτιναιμία, πρόιμη ωοθηκική ανεπάρκεια, κρεατινίνη ορού μεγαλύτερη των 4,5mg/dl, σακχαρώδη διαβήτη, αρτηριακή υπέρταση και με γνωστή διαταραχή που επηρεάζει το μεταβολισμό των οστών.

Επιπλέον στα κριτήρια αποκλεισμού περιλαμβάνονται η χρήση ουσιών, ο αλκοολισμός, η λήψη φαρμάκων που επηρεάζουν το μεταβολισμό των οστών, η λήψη κορτιζόλης και των οιστρογόνων τους τελευταίους 3 μήνες, η λήψη depot medroxyprogesterone τους τελευταίους έξι μήνες, η λήψη διφωσφονικών τον τελευταίο χρόνο και η κύηση ή ο θηλασμός τους τελευταίους έξι μήνες από την έρευνα.

Όλες οι γυναίκες που θα συμμετάσχουν σε αυτή τη μελέτη έχουν δώσει την έγγραφη συγκατάθεση τους.

2. Μέθοδος

Προσδιορισμός της ενδοθηλιακής λειτουργίας

Ο προσδιορισμός της ενδοθηλιακής λειτουργίας έγινε τις 08.30 πμ. Οι γυναίκες ήταν νηστικές τουλάχιστον από 14ώρου. Οι καπνίστριες απείχαν από το κάπνισμα τουλάχιστον δεκατέσσερις ώρες πριν τη μελέτη. Οι γυναίκες ήταν ήρεμες σε ύπτια θέση σε καλά αεριζόμενο δωμάτιο θερμοκρασίας 20-25° C για 30 min πριν την έναρξη της εκτίμησης της ενδοθηλιακής λειτουργίας. Έγινε μέτρηση της διαμέτρου της βραχιόνιας αρτηρίας κατά τη διάρκεια της υπεραιμίας του δεξιού άνω άκρου (δείκτης της ενδοθήλιο εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής). Η μέθοδος αυτή καθιερώθηκε από Celermajer et al. και πραγματοποιείται ακολουθώντας τις κατευθυντήριες οδηγίες.

Η απεικόνιση της δεξιάς βραχιόνιας αρτηρίας έγινε με τη χρήση του echo-Doppler ultrasound (Ultrasound HDI 5000, ATL, Bophell, WA) και με κεφαλή υπερήχων 5-12 MHz. Οι εικόνες αποθηκεύτηκαν σε superVHS videotape. Η μέτρηση της τελοδοιαστολικής αρτηριακής διαμέτρου έγινε με χρήση electronic calipers.

Οι γυναίκες παρέμειναν σε ύπτια θέση για 30 min. Προκλήθηκε υπεραιμία για 90sec με πίεση στο θάλαμο της περιχειρίδος τουλάχιστον 50 mmHg πάνω από την αρτηριακή συστολική πίεση, μετά την αφαίρεση της περιχειρίδος έγινε μέτρηση της διαμέτρου της βραχιόνιας αρτηρίας μετά από 5 min. Η ενδοθηλιο-εξαρτώμενη διαστολή υπολογίστηκε ως η επί τις % αύξηση της διαμέτρου της βραχιονίου αρτηρίας κατά τη διάρκεια της υπεραιμίας σε σύγκριση με τη διάμετρο κατά την ηρεμία. Επίσης, έγινε μέτρηση της διαμέτρου της βραχιόνιας αρτηρίας 4 min μετά την υπογλώσσια χορήγηση 400mg glyceryl trinitrate (GTN) για προσδιορισμό της μη ενδοθηλιο-εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής. Η ενδοθήλιο εξαρτώμενη διαστολή θα υπολογιστεί ως η επί τις % αύξηση

της αρτηριακής διαμέτρου κατά τη διάρκεια της υπεραιμίας σε σύγκριση με τη διάμετρο κατά την ηρεμία.

Η αρτηριακή πίεση και οι σφύξεις μετρήθηκαν κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας.

Οι μετρήσεις των ορμονών και των λιπιδίων έγιναν με καθιερωμένες μεθόδους μέτρησης. Για τη μέτρηση των E2, FSH and LH, χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος chemiluminescent microparticle enzyme immunoassays on an Abbott-ARCHITECT Immunoanalyzer (AxSYM Estradiol, AxSYM FSH, and AxSYM LH, respectively; Abbott Laboratories, Abbott Park, IL). Η SHBG μετρήθηκε με τη chemiluminescent immunometric μέθοδο (IMMULITE 2000 immunoanalyzer, Diagnostic Products Co., Los Angeles, CA). Η συγκέντρωση του ορού σε χοληστερόλη και τριγλυκερίδια έγινε με enzymatic colorimetric assay (Olympus AU560; Diagnostica, Hamburg, Germany). High density lipoprotein (HDL) cholesterol προσδιορίστηκε με enzymatically in the supernatant after dextran-magnesium-induced precipitation of other lipoproteins. LDL cholesterol μετρήθηκε χρησιμοποιώντας τη Friedewald formula: $LDL\ cholesterol = TC - HDL - (TRGs/5)$.

Η γλυκόζη πλάσματος καθορίστηκε με τη hexokinase method χρησιμοποιώντας a glucose analyzer (Olympus 600, Clinical Chemistry analyser, Olympus Diagnostica GmbH, Hamburg, Germany). Η ινσουλίνη μετρήθηκε με microparticle enzyme immunoassay on an AXSYM immunoanalyzer (Abbott Laboratory, Abbott Park, IL)

Στατιστική ανάλυση

A. Μελέτη καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με υποθαλαμική αμηνόρροια

Ο κύριος παράγοντας της μελέτης είναι η ύπαρξη διαταραχής της λειτουργίας του αγγειακού ενδοθηλίου σε γυναίκες με υποθαλαμική αμηνόρροια. Οι παρατηρήσεις θα δημοσιευθούν ως μέση τιμή(mean) +/- διάστημα αξιοπιστίας (SD).

Για τη σύγκριση συνεχών και κατηγορικών μεταβλητών θα χρησιμοποιηθεί t test για ανεξάρτητα δείγματα και διαξονική ταξινόμηση (X^2) αντίστοιχα, μεταξύ γυναικών με υποθαλαμική αμηνόρροια και αυτών της ομάδας ελέγχου.

B. Μελέτη αποτελεσματικότητας της θεραπείας σε ασθενείς με υποθαλαμική αμηνόρροια

Στη μελέτη αυτή προσδιορίσαμε και συγκρίναμε τα επίπεδα των ορμονών LH, FSH, οιστραδιόλη και τεστοστερόνη πριν και μετά την κατάλληλη θεραπεία χρησιμοποιώντας το Wilcoxon Matched Pairs test.

Στατιστικά σημαντική διαφορά θεωρήθηκε με τιμή p value < 0.05.

Το Fischer exact test χρησιμοποιήθηκε για την σύγκριση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας τρεις, έξι και εννέα μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Στατιστικά σημαντική διαφορά θεωρήθηκε με τιμή p value < 0.05.

3. Αποτελέσματα

A. Μελέτη καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με υποθαλαμική αμηνόρροια

Στην έρευνα συμμετείχαν δέκα γυναίκες με υποθαλαμική αμηνόρροια και δέκα γυναίκες αντίστοιχης ηλικίας με φυσιολογικούς εμμηνορυσιακούς κύκλους που αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου.

Στον πίνακα 1 απεικονίζονται τα βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά στα οποία περιλαμβάνονται η ηλικία, το σωματικό βάρος, το ύψος, ο δείκτης μάζας σώματος, οι συνήθειες καπνίσματος, το ιστορικό υπερλιπιδαιμίας και το οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου των ασθενών με υποθαλαμική αμηνόρροια και των γυναικών της ομάδας ελέγχου.

| Πίνακας 1. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά γυναικών με υποθαλαμική αμηνόρροια (N = 10) και γυναικών της ομάδας ελέγχου (N = 10) | | | |
|---|--|-------------------------------|------------------|
| | Γυναίκες με υποθαλαμική αμηνόρροια N=10 | Ομάδα ελέγχου N=10 | P |
| Ηλικία (έτη) | 22,65 (16,5, 31) | 23,7 (18, 34) | 0.621 |
| Βάρος (κιλά) | 52,65 (44,5, 69) | 69,10 (62, 84) | 0.001 |
| Ύψος (μέτρα) | 1.66 (1.61, 1.76) | 1.63 (1.59, 1.68) | 0.068 |
| BMI (kg/m ²) | 18.97 (16.3, 22.3) | 25.99 (23.6, 31.6) | <0.001 |
| Κάπνισμα, no (%) | 0/10 (0) | 1/10 (10) | NS |

| | | | |
|----------------------------------|----------|-----------|----|
| Υπερλιπιδαιμία, no (%) | 0/10 (0) | 1/10 (10) | NS |
| Οικογενειακό ιστορικό ΣΝ, no (%) | 0/10 (0) | 1/10 (10) | NS |

Οι δύο ομάδες, ασθενών και ελέγχου έχουν αντιστοιχία ως προς την ηλικία (μέση τιμή ηλικίας 22,65 έτη για τις ασθενείς και 23,7 έτη για την ομάδα ελέγχου), το ύψος (μέση τιμή ύψους 1,66 μέτρα για τις ασθενείς και 1,63 μέτρα για την ομάδα ελέγχου), τη συνήθεια του καπνίσματος, την υπερλιπιδαιμία και το ιστορικό στεφανιαίας νόσου. Δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά σε αυτές τις παραμέτρους. Συγκρίνοντας τις δύο ομάδες στις παραμέτρους βάρος και δείκτη μάζας σώματος παρατηρούμε στατιστικά σημαντική διαφορά.. Στην ομάδα των ασθενών με υποθαλαμική αμηνόρροια η μέση τιμή του σωματικού βάρους είναι 52,65 κιλά και του BMI είναι 18,97 kg/m² ενώ στην ομάδα ελέγχου είναι 69,10 κιλά και 25,99 kg/m² αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν πως υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στο σωματικό βάρος και στο δείκτη μάζας σώματος μεταξύ αυτών των δύο ομάδων, γεγονός αναμενόμενο καθώς η κύρια αίτια της υποθαλαμικής αμηνόρροιας είναι η απότομη απώλεια βάρους και η έντονη σωματική άσκηση.

Στον πίνακα 2α και 2β απεικονίζονται τα αποτελέσματα από τη στατιστική ανάλυση της μέσης τιμής, της τυπικής απόκλισης, της ελάχιστης και της μέγιστης τιμής της γλυκόζης, της ινσουλίνης, της ολικής χοληστερόλης, της HDL, της LDL και των τριγλυκεριδίων των ομάδων ελέγχου και ασθενών αντίστοιχα.

Πίνακας 2α – Ομάδα ελέγχου

| | GLU | INS | TCHO L | HDL | LDL | TRG |
|----------------|-------|--------|-----------|--------|--------|--------|
| N Valid | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| Missing | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Mean | 90,50 | 6,350 | 179,40 | 51,60 | 112,58 | 76,10 |
| Std. Deviation | 6,451 | 2,2800 | 47,423 | 14,531 | 34,437 | 25,031 |
| Minimum | 80 | 2,3 | 114 | 37 | 65 | 41 |
| Maximum | 103 | 8,9 | 254 | 79 | 168 | 117 |

Για την ομάδα ελέγχου τα αποτελέσματα της μέσης τιμής και της τυπικής απόκλισης της γλυκόζης είναι 90,5+/-6,45mg/dl, της ινσουλίνης 6,35+/-2,28mcIU/ml, της ολικής χοληστερόλης 179,4+/-47,42mg/dl, της HDL 51,6+/-14,53mg/dl, της LDL 112,58+/-34,43mg/dl και των τριγλυκεριδίων 76,10+/-25,03mg/dl.

Πίνακας 2β – Ασθενείς

| | GLU | INS | TCHO L | HDL | LDL | TG |
|----------------|--------|--------|-----------|--------|--------|--------|
| N Valid | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| Missing | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Mean | 89,200 | 6,3600 | 199,40 | 67,388 | 117,64 | 71,700 |
| | 0 | | 00 | 0 | 00 | 0 |
| Std. Deviation | 14,627 | 1,2438 | 19,528 | 12,608 | 14,917 | 24,544 |
| | 22 | 3 | 90 | 77 | 19 | 97 |
| Minimum | 80,00 | 4,50 | 175,00 | 50,00 | 88,00 | 51,00 |
| Maximum | 129,00 | 8,50 | 226,00 | 80,00 | 137,00 | 136,00 |

Για την ομάδα των ασθενών με υποθαλαμική αμηνόρροια τα αποτελέσματα της μέσης τιμής και της τυπικής απόκλισης της γλυκόζης είναι 89,2+/-14,62mg/dl, της ινσουλίνης 6,36+/-1,24mcIU/ml, της ολικής χοληστερόλης 199,4+/-19,52mg/dl, της HDL 67,3+/-12,60mg/dl, της LDL 117,64+/-14,91mg/dl και των τριγλυκεριδίων 71,70+/-24,54mg/dl.

Στον πίνακα 2γ παρατηρούμε τα αποτελέσματα της σύγκρισης των τιμών της γλυκόζης, ινσουλίνης, ολικής χοληστερόλης, HDL, LDL και των τριγλυκεριδίων μεταξύ των ομάδων ελέγχου και των ασθενών με υποθαλαμική αμηνόρροια με τη χρήση non parametric test.

Πίνακας 2γ

| | GLU | INS | TCHO L | HDL | LDL | TRG |
|--------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U | 33,000 | 48,500 | 35,500 | 20,000 | 44,500 | 43,500 |
| Wilcoxon W | 88,000 | 103,500 | 90,500 | 75,000 | 99,500 | 98,500 |
| Z | -1,289 | -,113 | -1,097 | -2,269 | -,416 | -,492 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | ,197 | ,910 | ,273 | <u>,023</u> | ,677 | ,623 |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | ,218 ^a | ,912 ^a | ,280 ^a | ,023 ^a | ,684 ^a | ,631 ^a |

Στον πίνακα 2δ δεν παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές στις τιμές της γλυκόζης, της ινσουλίνης, της ολικής χοληστερόλης, της LDL και των τριγλυκεριδίων μεταξύ των ασθενών με υποθαλαμική αμηνόρροια και της ομάδας ελέγχου [γλυκόζη 89,2+/-14,62mg/dl αντί 90,5+/-6,45mg/dl ($p_v=0,197$), της ινσουλίνης 6,36+/-1,24mcIU/ml αντί 6,35+/-2,28mcIU/ml ($p_v=0,91$), της ολικής χοληστερόλης 199,4+/-19,52mg/dl αντί 179,4+/-47,42mg/dl ($p_v=0,273$), της LDL 117,64+/-14,91mg/dl αντί 112,58+/-34,43mg/dl ($p_v=0,677$), και των τριγλυκεριδίων 71,70+/-24,54mg/dl αντί 76,10+/-25,03mg/dl ($p_v=0,623$). Οι τιμές της HDL είναι στατιστικά σημαντικά υψηλότερες στις ασθενείς με υποθαλαμική αμηνόρροια σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (67,3+/-12,60mg/dl & 51,6+/-14,53mg/dl, $p_v=0,023$).

| Πίνακας 2δ. Ορμονικά χαρακτηριστικά των γυναικών με υποθαλαμική αμηνόρροια και της ομάδας ελέγχου | | | |
|--|--|-------------------|------------------|
| | Γυναίκες με υποθαλαμική αμηνόρροια N=10 | Controls N=10 | <i>P</i> |
| FSH (IU/l) | 3.21 (0.6, 7.3) | 6,04 (1.9, 8.5) | 0.006 |
| LH (IU/l) | 2.47 (0.7, 6.2) | 4.69 (1.6, 8.1) | 0.014 |
| Οιστραδιόλη (pg/ml) | 53 (6, 102) | 247 (185, 350) | <0.001 |
| SHBG (nmol/l) | 47 (21, 87) | 52,87 (33, 83) | 0.472 |
| Προλακτίνη | 8.48 (4.55, 13) | 13,53 (5.6, 21.8) | 0.060 |

Στον πίνακα 3α και 3β απεικονίζονται τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης της μέσης τιμής, της τυπικής απόκλισης, της ελάχιστης και της μέγιστης τιμής των ορμονών LH, FSH, E2, SHBG, PRL, TESTO και DHEAS των ομάδων ελέγχου και ασθενών αντίστοιχα.

Πίνακας 3α – ομάδα ελέγχου

| | FSH | LH | E2 | SHBG | PRL | TEST O | DHE AS |
|----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-----------|-----------|
| N Valid | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| Missing | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Mean | 6,040 | 4,690 | 247,0 | 52,87 | 13,53 | ,3550 | 2102,60 |
| Std. Deviation | 2,061 | 2,121 | 61,29 | 17,25 | 5,703 | ,0685 | 802,3 |
| | 39 | 56 | 7 | 32 | 6 | 2 | 24 |
| Minimum | 1,90 | 1,60 | 185 | 33,4 | 5,6 | ,25 | 1275 |
| Maximum | 8,50 | 8,10 | 350 | 82,6 | 21,8 | ,45 | 3541 |

Για την ομάδα ελέγχου τα αποτελέσματα της μέσης τιμής και της τυπικής απόκλισης της FSH είναι 6.04 ± 2.06 IU/L, της LH είναι $4,69 \pm 2.12$ IU/L, της E2 247 ± 61.2 pg/ml, της SHBG 52.87 ± 17.25 IU/L, της PRL 13.5 ± 5.70 IU/L, της testosterone 0.35 ± 0.068 ng/ml και της DHEAS 2102.60 ± 802.3 ng/ml.

Για την ομάδα των ασθενών με υποθαλαμική αμηνόρροια τα αποτελέσματα της μέσης τιμής και της τυπικής απόκλισης της FSH είναι 3.21 ± 1.83 IU/L, της LH είναι 2.47 ± 1.75 IU/L, της E2 53.1 ± 31.49 pg/ml, της SHBG 47.07 ± 18.52 nmol/l, της PRL 8.48 ± 2.71 IU/L, της testosterone 0.57 ± 0.26 ng/ml και της DHEAS 3106.30 ± 783.52 ng/ml.

Πίνακας 3β – ασθενείς

| | | FSH | LH | E2 | SHB G | PRL | TES TO | DHEA S |
|-------------------|---------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------|--------------|
| N | Valid | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| | Missing | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Mean | | 3,21 20 | 2,47 50 | 53,1 000 | 47,0 700 | 8,48 50 | ,575 0 | 3106, 300 |
| Std. Deviation | | 1,83 015 | 1,75 224 | 31,4 940 | 18,5 215 | 2,71 089 | ,263 74 | 783,5 266 |
| Minimum | | ,62 | ,70 | 6,00 | 21,1 0 | 4,55 | ,08 | 1004, 00 |
| Maximum | | 7,30 | 6,20 | 102, 00 | 87,0 0 | 13,0 0 | ,90 | 3663, 00 |

Στον πίνακα 3δ παρατηρούμε τα αποτελέσματα της σύγκρισης των τιμών της FSH, LH, E2, SHBG, PRL, testosterone και DHEAS μεταξύ των ομάδων ελέγχου και των ασθενών με υποθαλαμική αμηνόρροια με τη χρήση non parametric test.

| Πίνακας 3δ. Ορμονικά χαρακτηριστικά των γυναικών με υποθαλαμική αμηνόρροια και της ομάδας ελέγχου | | | |
|--|--|-------------------|------------------|
| | Γυναίκες με υποθαλαμική αμηνόρροια N=10 | Controls N=10 | <i>P</i> |
| FSH (IU/l) | 3.21 (0.6, 7.3) | 6,04 (1.9, 8.5) | 0.006 |
| LH (IU/l) | 2.47 (0.7, 6.2) | 4.69 (1.6, 8.1) | 0.014 |
| Οιστραδιόλη (pg/ml) | 53 (6, 102) | 247 (185, 350) | <0.001 |
| SHBG (nmol/l) | 47 (21, 87) | 52,87 (33, 83) | 0.472 |
| Προλακτίνη | 8.48 (4.55, 13) | 13,53 (5.6, 21.8) | 0.060 |

Οι ασθενείς με υποθαλαμική αμηνόρροια έχουν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα γοναδοτροφινών και οιστραδιόλης σε σχέση με αυτές της ομάδας ελέγχου [FSH είναι 3.21 \pm 1.83IU/L αντί 6.04 \pm 2.06IU/L ($p_v=0.06$), LH είναι 2.47 \pm 1.75IU/L αντί 4,69 \pm 2.12IU/L ($p_v =0.014$), E2 είναι 53.1 \pm 31.49pg/ml αντί 247 \pm 61.2pg/ml ($p_v < 0,001$)], των γυναικών με υποθαλαμική αμηνόρροια και της ομάδας ελέγχου αντίστοιχα. Δεν παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές στα επίπεδα της προλακτίνης και της SHBG μεταξύ των ασθενών και της ομάδας ελέγχου [PRL είναι 8.4 (4.55, 13) αντί 13,53 (5.6, 21.8) ($p_v =0.06$), SHBG είναι 47 (21, 87)nmol/L αντί 52,87(33,83)nmol/L ($p_v = 0.472$)], των ασθενών με υποθαλαμική αμηνόρροια και της ομάδας ελέγχου αντίστοιχα. Οι ασθενείς με υποθαλαμική αμηνόρροια έχουν αυξημένα επίπεδα

τεστοστερόνης και DHEAS σε σχέση με την ομάδα ελέγχου [testosterone 0.57(0.08,0.90)ng/ml αντί 0,35(0,25,0,45)ng/ml ($p_v = 0.023$) και DHEAS 3106 (1004,3663)ng/ml αντί 2102(1275,3541)ng/ml ($p_v = 0.023$)].

Στον πίνακα 4α και 4β παρατηρούμε τα αποτελέσματα της μέσης τιμής, της τυπικής απόκλισης, της ελάχιστης και της μέγιστης τιμής της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ), της διαστολικής αρτηριακής πίεσης (ΔΑΠ), της καρδιακής συχνότητας, της διαμέτρου της βραχιόνιας αρτηρίας, της % άυξης της διαμέτρου της βραχιόνιας αρτηρίας μετά από υπεραιμία 90 δευτεροέπτων (FMD, %) και της % άυξης της διαμέτρου της βραχιόνιας αρτηρίας τέσσερα λεπτά μετά τη χορήγηση 400mg sublingual glyceryl trinitrate (NMD, %) της ομάδας ελέγχου και ασθενών.

Πίνακας 4α – Ομάδα ελέγχου

| | SBP | DBP | HR | DIAM | FMD | NMD |
|----------------|--------|-------|-------|--------|--------|--------|
| N Valid | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| Missing | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Mean | 110,24 | 67,97 | 70,40 | 3,0500 | 9,1554 | 22,904 |
| Std. Deviation | 5,370 | 3,046 | 7,575 | ,22236 | 2,7378 | 4,7150 |
| Minimum | 100 | 62 | 61 | 2,65 | 5,71 | 16,78 |
| Maximum | 119 | 73 | 83 | 3,50 | 14,29 | 28,30 |

Για την ομάδα ελέγχου τα αποτελέσματα της μέσης τιμής και της τυπικής απόκλισης της ΣΑΠ είναι 110,24+/-5,37mmHg, της ΔΑΠ 67,97+/-3.04mmHg, της καρδιακής συχνότητας 70,4+/-7,57bpm, της διαμέτρου της βραχιόνιας αρτηρίας 3,05+/-0,22mm, της FMD(%) 9,15+/-2,73% και της NMD(%) 22,90+/-4,71%.

Πίνακας 4β – Ασθενείς

| | SBP | DBP | HR | DIAM | FMD | NMD |
|----------------|---------|---------|---------|--------|--------|---------|
| N Valid | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| Missing | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Mean | 110,722 | 73,7778 | 67,6667 | 3,2092 | 2,9089 | 22,0424 |
| Std. Deviation | 16,5512 | 14,4376 | 14,4222 | ,64934 | 2,2223 | 8,46047 |
| Minimum | 79,00 | 52,00 | 51,00 | 2,71 | 0 | 9,30 |
| Maximum | 128,00 | 91,00 | 89,00 | 4,72 | 6,66 | 32,74 |

Για την ομάδα των ασθενών με υποθαλαμική αμηνόρροια τα αποτελέσματα της μέσης τιμής και της τυπικής απόκλισης της ΣΑΠ είναι 110,72+/-16,55mmHg, της ΔΑΠ 73,77+/-14,43mmHg, της καρδιακής συχνότητας 67,6+/-14,42bpm, της διαμέτρου της βραχιόνιας αρτηρίας 3,20+/-0,64mm, της FMD 2,90+/-2,22% και της NMD 22,04+/-8,46%.

Στον πίνακα 4γ και 4δ παρατηρούμε τα αποτελέσματα της σύγκρισης των τιμών της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ), της διαστολικής αρτηριακής πίεσης (ΔΑΠ), της καρδιακής συχνότητας, της διαμέτρου της βραχιόνιας αρτηρίας, της % άυξης της διαμέτρου της βραχιόνιας αρτηρίας μετά από υπεραϊμία 90 δευτεροέπτων (FMD, %) και της % άυξης της διαμέτρου της βραχιόνιας αρτηρίας τέσσερα λεπτά μετά τη χορήγηση 400mg sublingual glyceryl trinitrate (NMD, %) μεταξύ της ομάδας ελέγχου και των ασθενών με υποθαλαμική αμηνόρροια με τη χρήση non parametric test.

Πίνακας 4γ

| | SAP | DAP | DIAM | HR | FMD | NMD |
|--------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U | 33,000 | 39,000 | 41,000 | 33,500 | 2,000 | 41,000 |
| Wilcoxon W | 88,000 | 94,000 | 86,000 | 78,500 | 47,000 | 86,000 |
| Z | -,981 | -,490 | -,327 | -,941 | -3,511 | -,327 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | ,327 | ,624 | ,743 | ,347 | ,000 | ,744 |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | ,356 ^a | ,661 ^a | ,780 ^a | ,356 ^a | ,000 ^a | ,780 ^a |

| Πίνακας 4δ. Μετρήσεις της ενδοθηλιοεξαρτώμενης και μη ενδοθηλιοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής των γυναικών με υποθαλαμική αμηνόρροια και της ομάδας ελέγχου. | | | |
|--|--|-------------------------|------------------|
| | Γυναίκες με υποθαλαμική αμηνόρροια N=10 | Controls N=10 | <i>P</i> |
| Συστολική Α.Π. (mmHg) | 110 (79, 128) | 110 (100, 119) | 0.327 |
| Διαστολική Α.Π. (mmHg) | 73.7 (52, 91) | 68 (62, 73) | 0.624 |
| Καρδιακός ρυθμός (bpm) | 67.6 (51, 89) | 70.4 (61, 83) | 0.347 |
| Διάμετρος βραχιονίου αρτηρίας (mm) | 3.2 (2.71, 4.72) | 3.05 (2.65, 3.50) | 0.743 |
| FMD* (%) | 2.96 (0.20, 6.66) | 9,15 (5.71, 14.29) | <0.001 |
| NMD** (%) | 22.00 (9.30, 32.74) | 28,30 (16.78, 28.30) | 0.744 |

*FMD flow-mediated dilation (διαστολή μετά από υπεραιμία, ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή)

**NMD nitrate-mediated dilation (διαστολή μετά από νιτρώδη, μη ενδοθηλιο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή)

Η % αύξηση της διαμέτρου της βραχιόνιας αρτηρίας μετά από υπεραιμία χειρός διάρκειας πέντε λέπτων (FMD%) στις ασθενείς με υποθαλαμική αμηνόρροια είναι σημαντικά μικρότερη σε σχέση με την αντίστοιχη στην ομάδα ελέγχου, η FMD (%) αύξηση είναι $2,9\pm 2,22\%$ στις ασθενείς αντί $9,15\pm 2,73\%$ στην ομάδα ελέγχου ($p_v < 0,001$).

Δεν παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές στις μετρήσεις της ΣΑΠ που είναι $110,72\pm 16,55\text{mmHg}$ στην ομάδα των ασθενών αντί $110,24\pm 5,37\text{mmHg}$ στην ομάδα ελέγχου ($p_v = 0,327$), της ΔΑΠ $73,77\pm 14,43\text{mmHg}$ αντί $67,97\pm 3,04\text{mmHg}$ ($p_v = 0,624$), της καρδιακής συχνότητας $67,6\pm 14,42\text{bpm}$ αντί $70,4\pm 7,57\text{bpm}$ ($p_v = 0,347$), της διαμέτρου της βραχιόνιας αρτηρίας $3,20\pm 0,64\text{mm}$ αντί $3,05\pm 0,22\text{mm}$ ($p_v = 0,743$) και της % αύξησης της διαμέτρου της βραχιόνιας αρτηρίας μετά τη χορήγηση 400mg sublingual glyceryl trinitrate NMD(%) $22,04\pm 8,46\%$ αντί $22,90\pm 4,71\%$ ($p_v = 0,780$).

B. Μελέτη αποτελεσματικότητας της θεραπείας σε ασθενείς με υποθαλαμική αμηνόρροια

Εννέα γυναίκες με υποθαλαμική αμηνόρροια συμμετείχαν σε αυτή τη μελέτη.

Στον πίνακα 5 παρατηρούμε τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των γυναικών με υποθαλαμική αμηνόρροια. Η μέση ηλικία των ασθενών με υποθαλαμική αμηνόρροια που συμμετείχαν στη μελέτη είναι 23,5 έτη, με μέση τιμή σωματικού βάρους 52,4 κιλά, μέση τιμή ύψους 1,66 μέτρα και μέση τιμή δείκτη μάζας σώματος 18,99kg/m².

| Πίνακας 5. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των γυναικών με υποθαλαμική αμηνόρροια | |
|---|--|
| | Γυναίκες με υποθαλαμική αμηνόρροια – N=9 |
| Ηλικία (έτη) | 23,5 (16,5, 30) |
| Βάρος (κιλά) | 52,4 (44, 62) |
| Ύψος (μέτρα) | 1.66 (1.59, 1.72) |
| BMI (kg/m ²) | 18.99 (17.36, 22.2) |

Στον πίνακα 6 απεικονίζεται το ορμονικό προφίλ των γυναικών με υποθαλαμική αμηνόρροια πριν και μετά την κατάλληλη θεραπεία. Δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα της οιστραδιόλης και της τεστοστερόνης [E2, 32.33 (10 , 82) vs 42.88 (31 , 54) ($p_v=0.20$ – στατιστικά μη σημαντική); TESTO, 0.89 (0.08, 4.97) vs 0.50 (0.25 , 0.90) ($p_v = 0.72$ στατιστικά μη σημαντική)] σε γυναίκες με υποθαλαμική αμηνόρροια πριν και μετά τη θεραπεία.

Οι γυναίκες με υποθαλαμική αμηνόρροια έχουν στατιστικά σημαντικά αυξημένα επίπεδα των γοναδοτροφινών πριν και μετά τη θεραπεία [FSH, 3.51+/-1.33IU/L vs 5.23+/-1.30IU/L ($p_v=0.01$ – significant); LH, 2.48+/-1.96IU/L vs 4,44 +/- 1.12IU/L ($p_v=0.01$ - significant)]

| Πίνακας 6. Ενδοκρινολογικά χαρακτηριστικά γυναικών με υποθαλαμική αμηνόρροια πριν και μετά τη θεραπεία | | | |
|---|---|---|-------------|
| | Γυναίκες με υποθαλάμική αμηνόρροια πριν τη θεραπεία N=9 | Γυναίκες με υποθαλαμική αμηνόρροια μετά τη θεραπεία N=9 | <i>P</i> |
| FSH (IU/l) | 3.51 (0.91, 5.6) | 5.23 (3.1, 7.2) | 0.01 |
| LH (IU/l) | 2.48 (0.17, 6.2) | 4.44 (2.9, 6.2) | 0.01 |
| Estradiol (pg/ml) | 32.33 (10, 82) | 42.88 (31, 54) | 0.20 |
| Testosterone | 0.89 (0.08, 4.97) | 0.50 (0.25, 0.90) | 0.326 |

Στον πίνακα 7 παρατηρούμε την αποτελεσματικότητα (επαναφορά της εμμήνου ρύσεως) της θεραπείας (θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, ελάττωση σωματικής άσκησης, αύξηση βάρους και ψυχοθεραπεία) σε γυναίκες με υποθαλαμική αμηνόρροια τρεις, έξι και εννέα μήνες μετά τη θεραπεία..

Μετά την τρίμηνη θεραπεία το 11.1% των ασθενών της μελέτης παρατήρησε επαναφορά της εμμήνου ρύσεως σε σχέση με το 0% των ασθενών πριν τη θεραπεία ($p_v>0.05$ - στατιστικά μη σημαντικό).

Μετά από έξι μήνες θεραπείας το 88.8% των ασθενών με υποθαλαμική αμηνόρροια που συμμετείχαν στη μελέτη παρατήρησε επαναφορά της εμμήνου ρύσεως σε σχέση με το 0% των ασθενών πριν τη θεραπεία ($p_v < 10^{-3}$ - στατιστικά σημαντικό).

Μετά από εννέα μήνες θεραπείας το 100% των ασθενών με υποθαλαμική αμηνόρροια είχε επαναφορά της εμμήνου ρύσεως σε σχέση με το 0% των ασθενών πριν τη θεραπεία ($p_v < 10^{-4}$ - στατιστικά σημαντικό).

Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας στο διάστημα μεταξύ έξι και εννέα μηνών θεραπείας ($p_v > 0.05$ - στατιστικά μη σημαντικό).

Πίνακας 7

| Διάρκεια θεραπείας (μήνες) | Αποτελεσματικότητα θεραπείας (% των ασθενών με περίοδο) |
|-------------------------------|--|
| 0 | 0% |
| 3 | 11.1% |
| 6 | 88.8% |
| 9 | 100% |

4. Συζήτηση

A.Μελέτη καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με υποθαλαμική αμηνόρροια

Οι γυναίκες με υποθαλαμική αμηνόρροια παρουσιάζουν σημαντική διαταραχή στην αγγειακή ενδοθηλιακή λειτουργία τους, γεγονός που μπορεί να σχετίζεται με μελλοντικό κίνδυνο για αύξηση του κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Ο όρος καρδιαγγειακή νόσος περιλαμβάνει τη στεφανιαία νόσο, τα εγκεφαλικά επεισόδια, την περιφερική αγγειακή νόσο και αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου μεταξύ των γυναικών.

Το ενδοθήλιο, η εσωτερική κυτταρική στιβάδα στο αγγειακό τοίχωμα, είναι σημαντικός ρυθμιστής της αγγειακής ομοιόστασης διατηρώντας την ισορροπία μεταξύ της αγγειοδιαστολής και της αγγειοσυσπασσης, μεταβάλλοντας τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων, τη θρομβογένεση και την ινωδόλυση.

Ο αγγειακός τόνος ελέγχεται από το ενδοθήλιο μέσω της απελευθέρωσης αγγειοδιασταλτικών ουσιών όπως το οξειδίο του αζώτου, η βραδυκινίνη και η προστακυκλίνη και αγγειοσυσπαστικών ουσιών, όπως η ενδοθηλίνη και η αγγειοτενσίνη II, σε ανταπόκριση της μηχανικής και της χημικής διέγερσης.

Το οξειδίο του αζώτου αποτελεί ένα από τους σημαντικότερους αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες, αναστέλλει τη συγκέντρωση των λευκοκυττάρων, την οξείδωση της LDL, τον πολλαπλασιασμό των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων και την συγκόλληση των αιμοπεταλίων. Στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία παρατηρείται μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του οξειδίου του αζώτου λόγω της μειωμένης παραγωγής ή της αυξημένης αδρανοποίησής του σε συνδυασμό με την αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου οδηγώντας στη

διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ αγγειοσύσπασης και αγγειοδιαστολής, με αποτέλεσμα την έναρξη ενός καταρράκτη συμβάντων που οδηγούν σε αρτηριοσκλήρυνση.

Η αυξανόμενη ροή αίματος είναι ένας σημαντικός επαγωγέας της ενδοθηλιο-εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής (flow mediated vasodilation - FMD), κυρίως λόγω της απελευθέρωσης οξειδίου του αζώτου από το ενδοθήλιο. Η ενδοθηλιακή λειτουργία εκτιμάται μη επεμβατικά με την αξιολόγηση της εξαρτώμενης από τη ροή αγγειοδιαστολής μέσω της χρήσης υπερήχου υψηλών συχνοτήτων, κατά την οποία γίνεται μέτρηση των αλλαγών στη διάμετρο της βραχιόνιας αρτηρίας κατά τη διάρκεια της υπεραιμίας του δεξιού άνω άκρου (έπειτα από πίεση με περιχειρίδα για 90 δευτερόλεπτα) και οφείλεται στην παραγωγή οξειδίου του αζώτου από το ενδοθήλιο ως απάντηση στο stress που προκαλείται από την υπεραιμία. Η ενδοθηλιο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή (FMD) στη βραχιόνιο αρτηρία σχετίζεται με την ενδοθηλιακή λειτουργία της στεφανιαίας κυκλοφορίας και αποτελεί ανεξάρτητο δείκτη καρδιαγγειακών επεισοδίων. Η FMD επηρεάζεται από αρκετούς παράγοντες, όπως οι βιταμίνες, τα αντιόξινα και τα φάρμακα καρδιαγγειακών παθήσεων. Στη μελέτη αυτή οι ασθενείς με υποθαλαμική αμηνόρροια και τα μέλη της ομάδας ελέγχου που υποβλήθηκαν σε προσδιορισμό της FMD δεν λάμβαναν βιταμίνες, αντιόξινα και φάρμακα για το καρδιαγγειακό σύστημα που θα μπορούσαν να τροποποιήσουν τις τιμές της FMD, επίσης αποκλείστηκαν γυναίκες με άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως το ιστορικό υπερλιπιδαιμίας, που θα μπορούσαν να αποτελέσουν συγχυτικούς παράγοντες..

Η FMD της βραχιόνιας αρτηρίας εκτιμήθηκε σε δέκα γυναίκες με υποθαλαμική αμηνόρροια (μέση τιμή ηλικίας 22,7 έτη) και σε δέκα γυναίκες αντίστοιχης ηλικίας (μέση τιμή 23,7 έτη) με φυσιολογική

ωοθηκική λειτουργία που αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Η FMD ήταν σημαντικά χαμηλότερη στις γυναίκες με υποθαλαμική αμηνόρροια σε σχέση με την αντίστοιχη της ομάδας ελέγχου [mean +/- SD: 2,96+/- 2,10% αντί 9,15+/-2,73% αντίστοιχα ($p < 0.001$)], γεγονός που δείχνει πως οι γυναίκες με υποθαλαμική αμηνόρροια έχουν σημαντικά μειωμένη την % αύξηση της διαμέτρου της βραχιόνιας αρτηρίας κατά την αύξηση της αιματικής ροής.

Τα ευρήματα από την έρευνα αυτή έδειξαν πως η υποθαλαμική αμηνόρροια σχετίζεται με σημαντικό βαθμό δυσλειτουργία του ενδοθηλίου των αγγείων.

Στις νέες γυναίκες με φυσιολογική ωοθηκική λειτουργία παρατηρείται διακύμανση της έκκρισης οιστρογόνων κατά τη διάρκεια του κύκλου με αυξημένη συγκέντρωση στην προωοθυλακιορρηκτική φάση και ελάχιστη κατά τη διάρκεια της εμμηνου ρύσεως. Σε αυτές τις γυναίκες η τιμή της FMD % ποικίλει ανάλογα τη συγκέντρωση των οιστρογόνων με ελάχιστη τιμή κατά την φάση της μειωμένης συγκέντρωσης των οιστρογόνων όπου και παρατηρείται αυξημένη συχνότητα καρδιαγγειακών συμβάντων. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά της μη ενδοθηλιο-εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής (δηλ. μετά από χορήγηση νιτροδών).

Συμπερασματικά, η έρευνα αυτή έδειξε πως οι νέες γυναίκες με υποθαλαμική αμηνόρροια έχουν σημαντική ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, που αποτελεί πρώιμο στάδιο αρτηριοσκλήρυνσης. Η πρώιμη έναρξη της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας αποτελεί παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα και θνησιμότητα .

Περαιτέρω έρευνα απαιτείται για την εκτίμηση της βελτίωσης της ενδοθηλιακής λειτουργίας των ασθενών με υποθαλαμική αμηνόρροια μετά τη χορήγηση θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης, καθώς και ο

προσδιορισμός του κατάλληλου ορμονικού σχήματος και της δοσολογίας της θεραπείας.

Στη μελέτη αυτή αποδείχθηκε πως οι γυναίκες με υποθαλαμική αμηνόρροια που ακολούθησαν θεραπεία στην οποία περιλαμβάνεται θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης μαζί με αύξηση βάρους είτε μείωση σωματικής άσκησης είτε ψυχοθεραπεία ανέκτησαν την περίοδο τους σε ένα διάστημα από τρεις ως εννέα μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας και αφού διέκοψαν τη θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης. Μεγαλύτερο ποσοστό αυτών των γυναικών ανέκτησαν την περίοδο τους και παρατηρήθηκε αύξηση στο επίπεδο των γοναδοτροφινών τους στο χρονικό διάστημα θεραπείας μεταξύ τριών και έξι μηνών

5. Συμπεράσματα

Η έρευνα αυτή έδειξε πως οι νέες γυναίκες με υποθαλαμική αμηνόρροια έχουν σημαντική ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, πρώιμο στάδιο αρτηριοσκλήρυνσης. Η πρώιμη έναρξη της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, σχετίζεται με την ανεπάρκεια ενδογενών στεροειδών του φύλου και αποτελεί παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα και θνησιμότητα. Περαιτέρω έρευνα απαιτείται για την εκτίμηση της βελτίωσης της ενδοθηλιακής λειτουργίας των ασθενών με υποθαλαμική αμηνόρροια μετά τη χορήγηση θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης, καθώς και ο προσδιορισμός του κατάλληλου ορμονικού σχήματος, της δοσολογίας και του χρονικού διαστήματος χορήγησης της θεραπείας για τη βελτίωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και της οστεοπόρωσης.

Επίσης στη μελέτη αυτή αποδείχθηκε πως οι γυναίκες με υποθαλαμική αμηνόρροια που ακολούθησαν θεραπεία στην οποία περιλαμβάνεται θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης μαζί είτε με αύξηση βάρους είτε μείωση σωματικής άσκησης είτε ψυχοθεραπεία ανέκτησαν την περίοδο τους σε ένα διάστημα από τρεις ως εννέα μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας και αφού διέκοψαν τη θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης.

6. Περίληψη

Η υποθαλαμική αμηνόρροια ορίζεται ως η διακοπή της εμμήνου ρύσεως για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των τριών μηνών και χαρακτηρίζεται από χαμηλά επίπεδα γοναδοτροφινών και οιστρογόνων, λόγω της διαταραχής στην κατά ώσεις έκκριση της GnRH από τον υποθάλαμο. Η υποθαλαμική αμηνόρροια αποτελεί μία από τις συχνότερες αιτίες πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούς αμηνόρροιας και ευθύνεται για το 30% των γυναικών με αμηνόρροια στην αναπαραγωγική ηλικία.

Τα συχνότερα αίτια της λειτουργικής υποθαλαμικής αμηνόρροιας είναι η διαταραχή πρόσληψης τροφής (νευρογενής ανορεξία), η έντονη σωματική άσκηση και το στρες.

Λειτουργική υποθαλαμική αμηνόρροια αποτελεί και «η **αθλητική τριάδα**» που περιλαμβάνει τις διαταραχές του ισοζυγίου της ενέργειας, την αμηνόρροια και την διαταραχή του οστικού μεταβολισμού.

Η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου των γυναικών. Η συσχέτιση της υποοιστρογοναιμίας με τον αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο έχει διαπιστωθεί σε μελέτες που αφορούν την πρώιμη ωθητική ανεπάρκεια και την υποθαλαμική αμηνόρροια. Η διαταραχή της αγγειακής ενδοθηλιακής λειτουργίας αποτελεί πρώιμο δείκτη αρτηριοσκλήρυνσης και συνεπώς αυξημένου κινδύνου για μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα.

Στην παρούσα διπλωματική εργασία πραγματοποιήθηκε μία προοπτική μελέτη γυναικών με υποθαλαμική αμηνόρροια που προσήλθαν στο ιατρείο της Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας της Μαιευτικής & Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων με κύριο σκοπό την εκτίμηση της λειτουργίας του ενδοθηλίου των αγγείων, μέσω του προσδιορισμού της ενδοθηλιοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής της βραχιόνιας αρτηρίας (Flow Mediated Dilatation,

FMD) και σύγκρισή της με την αντίστοιχη γυναικών αντίστοιχης ηλικίας με φυσιολογική ωοθηκική λειτουργία (ομάδα ελέγχου).

Δευτερογενής σκοπός αυτής της μελέτης ήταν ο προσδιορισμός των λιπιδίων και των ορμονών (γοναδοτροφινών, ινσουλίνης και στεροειδών του φύλου) στις γυναίκες με υποθαλαμική αμηνόρροια και των αντίστοιχων της ομάδας ελέγχου.

Επίσης στη μελέτη αυτή παρατηρήθηκε η αποτελεσματικότητα (μέσω της ανάκτησης της εμμήνου ρύσεως και βελτίωσης του ορμονικού προφίλ) της θεραπείας στην οποία συμπεριλαμβάνεται η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης μαζί με αύξηση σωματικού βάρους είτε μείωση σωματικής άσκησης είτε ψυχοθεραπεία στις ασθενείς με υποθαλαμική αμηνόρροια.

7. Abstract

Hypothalamic amenorrhea is characterized by the absence of menstrual cycles for > 3 months, low estrogen levels and low/normal levels of gonadotrophins. Functional hypothalamic amenorrhea is a common cause of primary and secondary amenorrhea; it accounts for over thirty percent of cases of amenorrhea in women of reproductive age. Functional hypothalamic amenorrhea (FHA) occurs when a relative energy deficit (owing eating disorders, excessive exercise) disrupt the secretion of hypothalamic gonadotrophin releasing hormone (GnRH).

There are three main types of FHA, all of which are commonly interrelated: stress related amenorrhea, weight loss related amenorrhea and excessive exercise related amenorrhea.

Cardiovascular disease, including coronary artery disease, stroke and peripheral vascular disease is the leading cause of death among women. The association between low levels of estrogen and cardiovascular disease has been shown in diseases such as premature ovarian failure and hypothalamic amenorrhea.

Vascular endothelial dysfunction is an early marker of arteriosclerosis. Women with FHA present an increased risk for cardiovascular disease, which might be attributed to the early onset of vascular endothelial dysfunction associated with sex steroid deficiency.

This was a prospective study of the evaluation of flow-mediated dilation of brachial artery (vascular endothelial function) in women with FHA and controls.

Also, in this study, the efficacy (through the menstrual period recovery and gonadotrophins levels improvement) of the treatment (including hormone replacement treatment along with weight gain, either reduction in physical exercise or psychotherapy), was observed.

8. Βιβλιογραφία

1. Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, Kaplan JR, Mastorakos G, Misra M, Murad MH, Santoro NF, Warren MP. Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 May 1;102(5):1413-1439.
2. Blauwet CA, Brook EM, Tenforde AS, Broad E, Hu CH, Abdu-Glass E, Matzkin EG. Low Energy Availability, Menstrual Dysfunction, and Low Bone Mineral Density in Individuals with a Disability: Implications for the Para Athlete Population. *Sports Med.* 2017 Feb 17.
3. Germain N, Fauconnier A, Klein JP, Wargny A, Khalfallah Y, Papastathi-Boureau C, Estour B, Galusca B. Pulsatile gonadotropin-releasing hormone therapy in persistent amenorrheic weight-recovered anorexia nervosa patients. *Fertil Steril.* 2017 Feb;107(2):502-509.
4. Dumont A, Dewailly D, Plouvier P, Catteau-Jonard S, Robin G. Comparison between pulsatile GnRH therapy and gonadotropins for ovulation induction in women with both functional hypothalamic amenorrhea and polycystic ovarian morphology. *Gynecol Endocrinol.* 2016 Dec;32(12):999-1004.
5. Berz K, McCambridge T. Amenorrhea in the Female Athlete: What to Do and When to Worry. *Pediatr Ann.* 2016 Mar;45(3):e97-e102
6. Allaway HC, Southmayd EA, De Souza MJ. The physiology of functional hypothalamic amenorrhea associated with energy deficiency in exercising women and in women with anorexia nervosa. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2016 Feb;25(2):91-119.
7. Kyriakidis M, Caetano L, Anastasiadou N, Karasu T, Lashen H. Functional hypothalamic amenorrhoea: leptin treatment, dietary intervention and counselling as alternatives to traditional practice - systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016 Mar;198:131-

- 7.
8. Carmina E, Fruzzetti F, Lobo RA. Increased anti-Mullerian hormone levels and ovarian size in a subgroup of women with functional hypothalamic amenorrhea: further identification of the link between polycystic ovary syndrome and functional hypothalamic amenorrhea. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Jun;214(6):714.e1-6.
9. Stárka L, Dušková M. [Functional hypothalamic amenorrhea]. *Vnitř Lek.* 2015 Oct;61(10):882-5.
10. Bumbuliene Z, Klimasenko J, Sragyte D, Zakareviciene J, Drasutiene G. Uterine size and ovarian size in adolescents with functional hypothalamic amenorrhoea. *Arch Dis Child.* 2015 Oct;100(10):948-51.
11. Sowińska-Przepiera E, Andrysiak-Mamos E, Jarzabek-Bielecka G, Walkowiak A, Osowicz-Korolonek L, Syrenicz M, Kędzia W, Syrenicz A. Functional hypothalamic amenorrhoea — diagnostic challenges, monitoring, and treatment. *Endokrynol Pol.* 2015;66(3):252-60.
12. Javed A, Kashyap R, Lteif AN. Hyperandrogenism in female athletes with functional hypothalamic amenorrhea: a distinct phenotype. *Int J Womens Health.* 2015 Jan 13;7:103-11.
13. Marsh CA, Grimstad FW. Primary amenorrhea: diagnosis and management. *Obstet Gynecol Surv.* 2014 Oct;69(10):603-12.
14. Meczekalski B, Katulski K, Czyzyk A, Podfigurna-Stopa A, Maciejewska-Jeske M. Functional hypothalamic amenorrhea and its influence on women's health. *J Endocrinol Invest.* 2014 Nov;37(11):1049-56.
15. Park HK, Ahima RS. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism.* 2015 Jan;64(1):24-34.
16. Misra M, Klibanski A. Endocrine consequences of anorexia nervosa. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014 Jul;2(7):581-92.

17. O'Donnell E, Goodman JM, Mak S, Harvey PJ. Impaired vascular function in physically active premenopausal women with functional hypothalamic amenorrhea is associated with low shear stress and increased vascular tone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 May;99(5):1798-806.
18. Maïmoun L, Georgopoulos NA, Sultan C. Endocrine disorders in adolescent and young female athletes: impact on growth, menstrual cycles, and bone mass acquisition. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Nov;99(11):4037-50.
19. Melin A, Tornberg AB, Skouby S, Faber J, Ritz C, Sjödin A, Sundgot-Borgen J. The LEAF questionnaire: a screening tool for the identification of female athletes at risk for the female athlete triad. *Br J Sports Med.* 2014 Apr;48(7):540-5.
20. Bomba M, Corbetta F, Bonini L, Gambera A, Tremolizzo L, Neri F, Nacinovich R. Psychopathological traits of adolescents with functional hypothalamic amenorrhea: a comparison with anorexia nervosa. *Eat Weight Disord.* 2014 Mar;19(1):41-8.
21. Lawson EA, Donoho D, Miller KK, Misra M, Meenaghan E, Lydecker J, Wexler T, Herzog DB, Klibanski A. Hypercortisolemia is associated with severity of bone loss and depression in hypothalamic amenorrhea and anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Dec;94(12):4710-6.
22. Kalantaridou SN, Naka KK, Papanikolaou E, Kazakos N, Kravariti M, Calis KA, Paraskevaidis EA, Sideris DA, Tsatsoulis A, Chrousos GP, Michalis LK.
Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: normalization with hormone therapy. *Clin Endocrinol Metab.* 2004 Aug;89(8):3907-13.

- 7.
8. Carmina E, Fruzzetti F, Lobo RA. Increased anti-Mullerian hormone levels and ovarian size in a subgroup of women with functional hypothalamic amenorrhea: further identification of the link between polycystic ovary syndrome and functional hypothalamic amenorrhea. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Jun;214(6):714.e1-6.
9. Stárka L, Dušková M. [Functional hypothalamic amenorrhea]. *Vnitr Lek.* 2015 Oct;61(10):882-5.
10. Bumbuliene Z, Klimasenko J, Sragyte D, Zakareviciene J, Drasutiene G. Uterine size and ovarian size in adolescents with functional hypothalamic amenorrhoea. *Arch Dis Child.* 2015 Oct;100(10):948-51.
11. Sowińska-Przepiera E, Andrysiak-Mamos E, Jarzabek-Bielecka G, Walkowiak A, Osowicz-Korolonek L, Syrenicz M, Kędzia W, Syrenicz A. Functional hypothalamic amenorrhoea — diagnostic challenges, monitoring, and treatment. *Endokrynol Pol.* 2015;66(3):252-60.
12. Javed A, Kashyap R, Lteif AN. Hyperandrogenism in female athletes with functional hypothalamic amenorrhea: a distinct phenotype. *Int J Womens Health.* 2015 Jan 13;7:103-11.
13. Marsh CA, Grimstad FW. Primary amenorrhea: diagnosis and management. *Obstet Gynecol Surv.* 2014 Oct;69(10):603-12.
14. Meczekalski B, Katulski K, Czyzyk A, Podfigurna-Stopa A, Maciejewska-Jeske M. Functional hypothalamic amenorrhea and its influence on women's health. *J Endocrinol Invest.* 2014 Nov;37(11):1049-56.
15. Park HK, Ahima RS. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism.* 2015 Jan;64(1):24-34.
16. Misra M, Klibanski A. Endocrine consequences of anorexia nervosa. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014 Jul;2(7):581-92.

17. O'Donnell E, Goodman JM, Mak S, Harvey PJ. Impaired vascular function in physically active premenopausal women with functional hypothalamic amenorrhea is associated with low shear stress and increased vascular tone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 May;99(5):1798-806.
18. Maïmoun L, Georgopoulos NA, Sultan C. Endocrine disorders in adolescent and young female athletes: impact on growth, menstrual cycles, and bone mass acquisition. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Nov;99(11):4037-50.
19. Melin A, Tornberg AB, Skouby S, Faber J, Ritz C, Sjödin A, Sundgot-Borgen J. The LEAF questionnaire: a screening tool for the identification of female athletes at risk for the female athlete triad. *Br J Sports Med.* 2014 Apr;48(7):540-5.
20. Bomba M, Corbetta F, Bonini L, Gambera A, Tremolizzo L, Neri F, Nacinovich R. Psychopathological traits of adolescents with functional hypothalamic amenorrhea: a comparison with anorexia nervosa. *Eat Weight Disord.* 2014 Mar;19(1):41-8.
21. Lawson EA, Donoho D, Miller KK, Misra M, Meenaghan E, Lydecker J, Wexler T, Herzog DB, Klibanski A. Hypercortisolemia is associated with severity of bone loss and depression in hypothalamic amenorrhea and anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Dec;94(12):4710-6.
22. Kalantaridou SN, Naka KK, Papanikolaou E, Kazakos N, Kravariti M, Calis KA, Paraskevaidis EA, Sideris DA, Tsatsoulis A, Chrousos GP, Michalis LK. Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: normalization with hormone therapy. *Clin Endocrinol Metab.* 2004 Aug;89(8):3907-13.

23. The Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. *Fertility and Sterility*. 2008 Nov; Volume 90, Issue 5, Supplement, S1-S274
24. Santoro N. Update in hyper- and hypogonadotropic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Nov; 96(11):3281-8.
25. Miller KK, Lawson EA, Mathur V, Wexler TL, Meenaghan E, Misra M, Herzog DB, Klibanski A. Androgens in women with anorexia nervosa and normal-weight women with hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Apr; 92(4):1334-9.
26. O'Donnell E, Goodman JM, Harvey PJ. Clinical review: Cardiovascular consequences of ovarian disruption: a focus on functional hypothalamic amenorrhea in physically active women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Dec; 96(12):3638-48.
27. Miller KK, Grinspoon S, Klibanski A. Cardiovascular risk markers in hypothalamic amenorrhoea. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000 Sep; 53(3):359-66.
28. Gordon CM. Clinical practice. Functional hypothalamic amenorrhea. *Gordon CM. N Engl J Med*. 2010 Jul 22; 363(4):365-71
29. Kalantaridou SN, Naka KK, Bechlioulis A, Makrigiannakis A, Michalis L, Chrousos GP. Premature ovarian failure, endothelial dysfunction and estrogen-progestogen replacement. *Trends Endocrinol Metab*. 2006 Apr; 17(3):101-9.
30. Caronia LM, Martin C, Welt CK, Sykiotis GP, Quinton R, Thambundit A, Avbelj M, Dhruvakumar S, Plummer L, Hughes VA, Seminara SB, Boepple PA, Sidis Y, Crowley WF Jr, Martin KA, Hall JE, Pitteloud N. A genetic basis for functional hypothalamic amenorrhea. *Engl J Med*. 2011 Jan 20; 364(3):215-25.

31. Welt CK, Chan JL, Bullen J, Murphy R, Smith P, DePaoli AM, Karalis A, Mantzoros CS. Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med*. 2004 Sep 2;351(10):987-97.