

Εισαγωγή

Κατά την εμμηνόπαυση, η μείωση/απουσία των ωοθυλακίων συνεπάγεται και μείωση του μεγέθους της ωοθήκης που πλέον έχει βάρος <10 γρ και όγκο 2-4cm³. Το ωοθυλάκιο αποτελεί τη λειτουργική και δομική εκείνη μονάδα της ωοθήκης που είναι υπεύθυνη τόσο για την αναπαραγωγική όσο και για την ορμονική λειτουργία της ωοθήκης πριν την εμμηνόπαυση. Κατά την αναπαραγωγική ηλικία, ως γνωστόν τα κύτταρα της θήκης με την επίδραση της LH παράγουν ανδρογόνα, τα οποία εισέρχονται στα κοκκιώδη κύτταρα όπου με την επίδραση της FSH, η αρωματάση ενεργοποιείται και τα μετατρέπει σε οιστρογόνα.

Κατά την εμμηνόπαυση, παρ' ότι δεν υπάρχει ορατή παρουσία ωοθυλακίων, εν τούτοις φαίνεται ότι παραμένουν κάποια ενδοκρινικά κύτταρα, υπεύθυνα για την ορμονική δραστηριότητα της εμμηνόπαυσιακής ωοθήκης.

Εργαστηριακές μελέτες

Σύμφωνα με την ταξινόμηση των Erickson et al, οι κύριες κατηγορίες κυττάρων υπεύθυνων για την ορμονική αυτή δραστηριότητα είναι τα δευτερογενή διάμεσα κύτταρα, τα διάμεσα κύτταρα της πύλης και οι ινοβλάστες του στρώματος.

Διάμεσα κύτταρα της πύλης

Οι ωοθήκες των θηλαστικών, διαθέτουν σε όλη τη διαδρομή της πύλης τους μεγάλα στεροειδοπαραγωγά κύτταρα, τα διάμεσα κύτταρα της πύλης, τα οποία μάλιστα έχουν μορφολογικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά ίδια με τα κύτταρα Leydig: και τα δύο διαθέτουν τους χαρακτηριστικούς εξάγωνους κρυστάλλους του Reinke, απαντούν δε σε LH διέγερση με παραγωγή τεστοστερόνης. Ενδιαφέρον αποτελεί το γεγονός ότι τα κύτταρα αυτά βρίσκονται σε στενή επαφή με αμύελες συμπαθητικές νευρικές ίνες. Αν και δεν έχει αποδειχθεί, πιθανώς ένας κεντρικός νευρικός μηχανισμός ελέγχου της εκκριντικής ικανότητας των κυττάρων, που διαμεσολαβείται μέσω αυτών των νευρικών ινών, να είναι υπεύθυνος για τις διαφορές μεταξύ των

διαφόρων γυναικών στην εκκριτική δραστηριότητα των κυττάρων αυτών. Αξίζει να σημειωθεί ότι η αδρενεργική νεύρωση των κυττάρων της πύλης και της μυελώδους μοίρας των ωθηκών είναι αυξημένη στις γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωθηκών. Νεοπλάσματα από κύτταρα της πύλης συμβαίνουν σπάνια και χαρακτηρίζονται από έντονη υπερανδρογοναιμία /αρρενοποίηση.

Κατά την εμμηνόπαυση, έχει δειχθεί ότι μόνο ένα μικρό ποσοστό των κυττάρων αυτών έχει θετική ανοσοιστοχημική χρώση για στεροειδογενετικά ένζυμα.

Δευτερογενή διάμεσα κύτταρα

Κατά την ατρησία, τα κοκκιώδη κύτταρα και τα ωκύτταρα αποπίπτουν, αλλά μερικά κύτταρα της θήκης επιβιώνουν και αρχίζουν να υπερτρέφονται. Αυτά τα κύτταρα γίνονται τα δευτερογενή διάμεσα κύτταρα και διατηρούν τα ιδιαίτερα δομικά χαρακτηριστικά των στεροειδοπαραγωγικών κυττάρων. Προεμμηνόπαυσικά, αυτά τα κύτταρα διατηρούν την ικανότητα να ανταποκρίνονται στην LH αυξάνοντας την παραγωγή και έκκριση ανδροστενδιόνης. Οι Couzinet και συν. έδειξαν με ανοσοιστοχημεία ότι και αυτά τα κύτταρα εκφράζουν σε μικρό ποσοστό (1 από τις 17 ωθηκές που μελέτησαν), τρία μόλις από τα ένζυμα της στεροειδογενετικής οδού, καταλήγοντας ότι μόλις το 6% των μετεμμηνόπαυσιακών ωθηκών έχει την ικανότητα να εκκρίνει ανδρογόνα. Ενδιαφέρον αποτελεί το γεγονός ότι οι Jose και συν. παρατήρησαν μια αυξημένη έκφραση του γονιδίου του P450c17 σε μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες με αδενοκαρκίνωμα ενδομητρίου.

Υπερτροφία αυτών των κυττάρων είναι υπεύθυνη για την –σπάνια- μετεμμηνόπαυσιακή υπερθήκωση, κατά την οποία αυξάνουν ιδιαίτερα τόσο το μέγεθος των ωθηκών όσο και η παραγωγή τεστοστερόνης και ανδροστενδιόνης. Τα κύτταρα αυτά διατηρούν την ικανότητά τους να απαντούν στις γοναδοτροφίνες κι έτσι χορήγηση GnRH αγωνιστών μπορεί να μειώσει την υπερπαραγωγή των ανδρογόνων.

Όπως και τα διάμεσα κύτταρα της πύλης νευρώνονται και αυτά από συμπαθητικούς αδρενεργικούς νευρώνες. Ο ρόλος της νεύρωσης αυτής δεν είναι διευκρινισμένος, αν και σε πειραματόζωα που υποβλήθηκαν σε υποφυσεκτομή και επινεφριδεκτομή, διέγερση υποθαλαμικών πυρήνων οδήγησε σε αλλαγή της σύνθεσης οιστρογόνων και προγεστερόνης.

Ινοβλάστες του στρώματος των ωθηκών

Το στρώμα της ωθηκής αποτελείται κυρίως από ινοβλαστικά κύτταρα. Οι περισσότερες μελέτες αυτών των κυττάρων αφορούν σε ιστολογική και ανοσοκυττοχημική ανάλυσή τους, ενώ ελάχιστα είναι τα δεδομένα για τα βιοχημικά και μοριακά τους χαρακτηριστικά. Οι ινοβλάστες του στρώματος είναι μεσεγχυματικής προέλευσης. Θα πρέπει όμως να σημειωθεί ότι ανοσοιστοχημεία σε ωθηκικά κύτταρα στρώματος μετεμμηνόπαυσιακών γυναικών έδειξε ότι τα κύτταρα αυτά εκφράζουν

εκτός από βιμεντίνη (χαρακτηριστικός δείκτης των μεσεγχυματικών κυττάρων) και σε μικρό θαθμό κερατίνη (δείκτης επιθηλιακής προέλευσης).

Οι Jabara και συν. έδειξαν σε πειράματα κυτταρικών καλλιέργειών ότι τα ωοθηκικά κύτταρα του στρώματος εκφράζουν σε επίπεδο mRNA StAR, 3b-HSD, και P450_{sc}, αν και σε πολύ χαμηλότερα επίπεδα σε σχέση με κύτταρα θήκης. Παρ' όλα αυτά, τα στρωματικά κύτταρα δεν μπορούν να μεταβολίσουν την πρεγνενολόνη σε Δ4 –κετοστεροειδή, ούτε μπορούν να συνθέσουν ανιχνεύσιμα ποσά πρεγνενολόνης ή προγεστερόνης όταν καλλιεργούνται με υπόστρωμα της αντίδρασης που καταλύει το *sc* ένζυμο. Επιπλέον παρ' ότι εκφράζονται ελάχιστα ποσά P450_{c17} αυτά δεν είναι ικανά να μεταβολίσουν την πρεγνενολόνη σε ανδρογόνα.

Βέβαια θα πρέπει να τονιστεί ότι όσες εργασίες στοχεύουν στην ανίχνευση των στεροειδογενετικών ενζύμων σε καλλιέργειες στρωματικών και κυττάρων θήκης που προέρχονται από μετεμμηνοπαυσιακές ωοθήκες, έχουν το μειονέκτημα ότι οι συνθήκες της καλλιέργειας μπορεί να προκαλούν φαινοτυπική μετατροπή των κυττάρων αυτών κι έτσι να μη αντικατοπτρίζουν την *in vivo* πραγματικότητα.

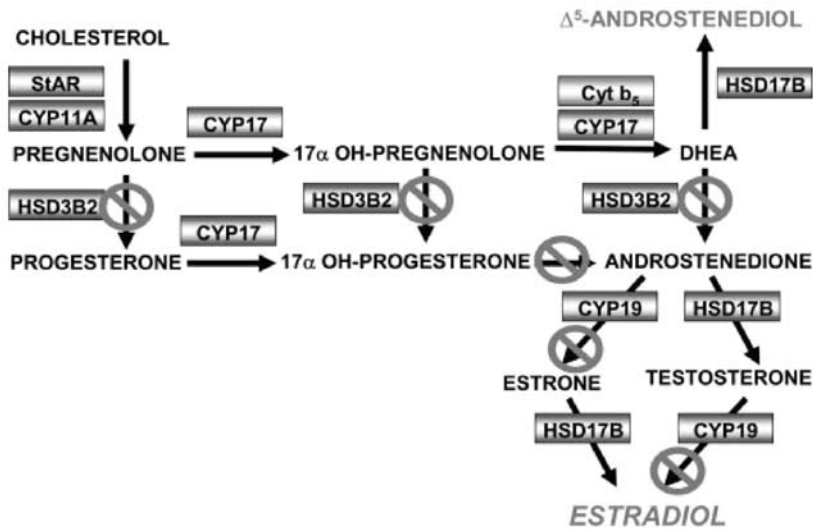
Σε συμφωνία με τα παραπάνω ευρήματα, οι Couzinet και συν., κατέδειξαν ότι μόνο το 1% των κυττάρων του στρώματος και μάλιστα όχι όλων αλλά των 13 από τις 17 μετεμμηνοπαυσιακές ωοθήκες είχαν θετική ανοσοιστοχημική χρώση για P450_{sc}, 3b-HSD, P450_{c17}, και P450_{αρωματάση}.

Όλα τα παραπάνω δεδομένα οδηγούν βέβαια στο συμπέρασμα ότι το στρώμα έχει μια στεροειδοπαραγωγική δραστηριότητα, συμπεριλαμβανομένων των ανδρογόνων, που επιτελείται από μια πολύ μικρή ομάδα κυττάρων.

Οι ινοβλάστες του στρώματος, έχει δειχθεί σε *in vitro* καλλιέργειες ότι παράγουν σημαντικά ποσά δεσμευτικών πρωτεϊνών αυξητικών παραγόντων (growth factor binding proteins), και ειδικά γκρεμλίνη (gremlin), μια πρωτεΐνη η οποία δεσμεύει και αναστέλλει έτσι τη δράση μελών της οικογένειας των οστικών μορφογενετικών πρωτεϊνών (bone morphogenetic protein), καταδεικνύοντας το ρόλο του στρώματος στη ρύθμιση της δράσης αυξητικών παραγόντων στην ωοθήκη. Η παραγωγή της γκρεμλίνης αλλά και των δεσμευτικών πρωτεϊνών των ινσουλινόμορφων αυξητικών παραγόντων, κατά την προεμμηνοπαυσιακή περίοδο, εξουδετερώνει τη δράση των αυξητικών παραγόντων και άλλων σηματοδοτικών μορίων που επιδρούν στην διαφοροποίηση και την αύξηση των ωοθηκικών κυττάρων (ωοθυλάκια, ωχρο σώματιο κλπ.). Αυτό ενισχύει την άποψη ότι το στρώμα κατά την προεμμηνοπαυσιακή περίοδο λειτουργεί σαν «μόνωση» στην επίδραση διαφόρων αυξητικών παραγόντων που δρουν αυτοκρινικά ή παρακρινικά, ενώ η παραγωγή αυτή συνεχίζεται και μετά την εμμηνόπαυση.

Σε πρόσφατη εργασία, οι Havelock και συν. μελετώντας ταυτόχρονα την έκφραση (τόσο σε επίπεδο mRNA με real time RT-PCR, όσο και σε πρωτεϊνικό επίπεδο με Western Blot) όλων των στεροειδογενετικών ενζύμων που είναι απαραίτητα για

τη σύνθεση ανδρογόνων σε στρώμα μετεμμηνοπαυσιακών ωθηκών και συγκρίνοντάς το με αντίστοιχο ιστό προεμμηνοπαυσιακών γυναικών κατέδειξαν σε ένα μοντέλο ωθηκικού στεροειδογενετικού μονοπατιού που φαίνεται στο σχήμα 1 και σύμφωνα με το οποίο μετεμμηνοπαυσιακά διατηρείται η στεροειδογενετική ικανότητα των ωθηκών αλλά προς την κατεύθυνση των Δ5-στεροειδών και όχι των Δ4-στεροειδών. Ενδιαφέρον είναι ότι, σύμφωνα με τα ευρήματά τους οι μετεμμηνοπαυσιακές ωθήκες δε συμμετέχουν στην παραγωγή οιστρογόνων εφ' όσον δεν εκφράζουν CYP19.



Σχήμα 1. Το ωθηκικό στεροειδογενετικό μονοπάτι κατά την εμμηνόπαυση όπως προτείνεται από τους Havelock και συν. (2006).

Κλινικές μελέτες

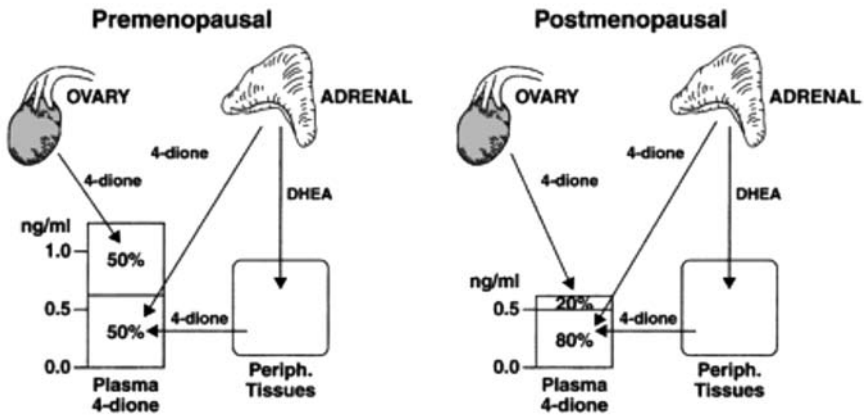
Μετρήσεις των επιπέδων των ανδρογόνων και των οιστρογόνων έχουν γίνει σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που έχουν υποβληθεί ή όχι σε ωθηκεκτομή προκειμένου να διευκρινιστεί η ενδοκρινική δραστηριότητα των ωθηκών.

Οι Judd και συν. (1974) ήταν οι πρώτοι που κατέδειξαν ότι μετά από αμφοτερόπλευρη ωθηκεκτομή υπάρχει μια μείωση των περιφερικών επιπέδων τόσο της τεστοστερόνης όσο και της ανδροστενδιόνης. Η ίδια ερευνητική ομάδα μετρώντας τα επίπεδα των ανδρογόνων (τεστοστερόνης και ανδροστενδιόνης) ταυτόχρονα σε ωθηκικές και σε περιφερικές φλέβες, απέδειξαν ότι υπάρχει μια βαθμίδωση συγκέντρωσης, επιβεβαιώνοντας την, κατά κύριο λόγο, ωθηκική τους προέλευση. Σε παρόμοια αποτελέσματα κατέληξε και μελέτη των Maroulis και συν. (1976).

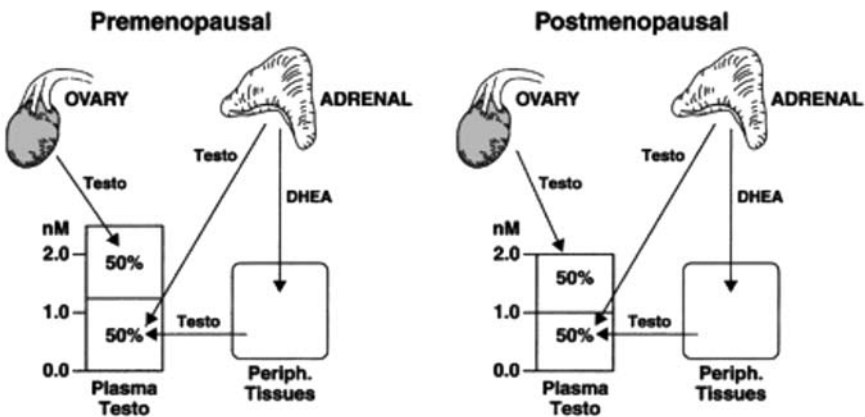
Δύο χρόνια μετά ο Vermeulen μετρώντας σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες τα βασικά επίπεδα στεροειδών ορμονών, όπως και τα επίπεδα μετά από διέγερση με ACTH και μετά από καταστολή με δεξαμεθαζόνη, και συγκρίνοντάς τα με τα αντίστοιχα γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας (ωθηλακική φάση) και μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών που υποβλήθηκαν σε ωθηκεκτομή, κατέλειξε ότι 1) ο φλοιός των επινεφριδίων είναι η σχεδόν αποκλειστική πηγή παραγωγής οιστραδιόλης, οιστρονής, προγεστερόνης, 17-OH προγεστερόνης και της δευδροεπιανδροστερόνης, 2) οι μετεμμηνοπαυσιακές ωθηκές παράγουν το 50% περίπου της τεστοστερόνης και το 30% της ανδροστενδιόνης πλάσματος και 3) διέγερση των ωθηκών με 5000IU h CG για τρεις ημέρες, επηρεάζει ελάχιστα των έκκριση στεροειδών από τις ωθηκές.

Τη συμμετοχή των ωθηκών και των επινεφριδίων στη συνολική παραγωγή των ανδρογόνων (Ανδροστενδιόνης και Τεστοστερόνης) τόσο προεμμηνοπαυσιακά όσο και μετεμμηνοπαυσιακά την απεικονίζουν οι Labrie F και συν. (2003) όπως φαίνεται στα σχήματα 2 και 3. Φαίνεται λοιπόν (Σχήμα 2) πως, ενώ προεμμηνοπαυσιακά τα επινεφρίδια και οι ωθηκές συμμετέχουν το ίδιο στη συνολική παραγωγή της Δ4-Ανδροστενδιόνης που υπολογίζεται σε περίπου 3mg/24h, κατά την εμμηνόπαυση οι ωθηκές συνθέτουν μόνο το 20% της συνολικής ανδροστενδιόνης που μειώνεται σε 1.5mg/24h.

Αντιθέτως, όσον αφορά την τεστοστερόνη (Σχήμα 3), παραμένει και μετά την εμμηνόπαυση, η κατά 50% συμμετοχή τόσο των επινεφριδίων όσο και των ωθηκών στη συνολική παραγωγή, η οποία σημειωτέον μειώνεται από 250μg/24h προεμμηνοπαυσιακά σε 180 μg/24h μετεμμηνοπαυσιακά. Ως προς το ποσοστό συμμετοχής των ωθηκών στην συνολικά παραγόμενη τεστοστερόνη μετεμμηνοπαυσιακά δεν υπάρχει ομοφωνία. Για παράδειγμα, μελέτη των Adashi και συν. μειώνει το ποσοστό συμμετοχής των ωθηκών σε 30% περίπου, επί του συνόλου της τεστοστερόνης που παράγεται μετεμμηνοπαυσιακά.



Σχήμα 2. Συμμετοχή της προεμμηνόπαισιαικής και μετεμμηνόπαισιαικής ωθήκης και των επινεφριδίων στη συνολική παραγωγή Δ4-Ανδροστενδίωνης (Labrie et al. 2003)



Σχήμα 3. Συμμετοχή της προεμμηνόπαισιαικής και μετεμμηνόπαισιαικής ωθήκης και των επινεφριδίων στη συνολική παραγωγή τεστοστερόνης (Labrie et al. 2003).

Ακολούθησαν άλλες μελέτες που επιβεβαίωναν τον σημαντικό ρόλο της ωθήκης στην παραγωγή ανδρογόνων μετεμμηνόπαισιαικά.

Ωστόσο, το 2001, οι Couzinet και συν. μετρώντας τα επίπεδα της τεστοστερόνης, της ελεύθερης τεστοστερόνης, της βιοδραστικής τεστοστερόνης, της ανδροστενδίωνης και της θειικής δευδροεπιανδροστερόνης ορού σε μετεμμηνόπαισιαικές και μετεμμηνόπαισιαικές/ ωθηκεκτομηθείσες γυναίκες με επινεφριδιακή ανεπάρκεια και συγκρίνοντάς τα με τα αντίστοιχα μετεμμηνόπαισιαικών γυναικών με φυσιολογική επινεφριδιακή λειτουργία κατέληξαν ότι τα επινεφρίδια και όχι οι ωθήκες

αποτελούν την κύρια πηγή παραγωγής ανδρογόνων μετά την εμμηνόπαυση. Ένα από τα μειονεκτήματα της μελέτης αυτής, που επισημάνθηκε σε επόμενες μελέτες, ήταν το γεγονός ότι οι γυναίκες με την επινεφριδιακή ανεπάρκεια ελάμβαναν θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή (ως υποκατάσταση), τα οποία έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζουν την ωθηκική παραγωγή των στεροειδών ορμονών.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι όλες οι παρόμοιες μελέτες έχουν τα εξής μειονεκτήματα:

1) Οι μέθοδοι προσδιορισμού που έχουν χρησιμοποιηθεί ιδιαίτερα για την τεστοστερόνη μπορεί να είναι αναξιόπιστες λόγω χαμηλής ευαισθησίας λαμβάνοντας υπ' όψιν το εύρος φυσιολογικών τιμών στις γυναίκες, και τις πολύ χαμηλές τιμές των ανδρογόνων μετεμμηνόπαυσιακά 2) υπάρχουν πολλαπλές πηγές προέλευσης τόσο των οιστρογόνων, όσο και των ανδρογόνων (για παράδειγμα τα επινεφρίδια παράγουν ανδρογόνα τα οποία σε περιφερικούς ιστούς αρωματοποιούνται σε οιστρογόνα) οπότε δεν μπορεί να καθοριστεί επακριβώς από πού προέρχονται τα επίπεδα που μετρούνται στον ορό 3) τέλος, σημαντικό ποσοστό των δραστικών ανδρογόνων και οιστρογόνων στις γυναίκες συντίθενται -και δρουν- τοπικά σε ιστούς (intracrine secretion) από τα πρόδρομα ασθενή ανδρογόνα DHEAS και DHEA που είναι επινεφριδιακής προέλευσης. Αυτά τα ανδρογόνα και οιστρογόνα δεν προσδιορίζονται στις διάφορες μελέτες αλλά ασκούν τις δράσεις και μεταβολίζονται στα κύτταρα ακριβώς που συντίθενται

Φαίνεται λοιπόν πως πιο αξιόπιστες πληροφορίες μας παρέχουν εργασίες που εκτιμούν την ωθηκική συμμετοχή στη στεροειδογένεση κατά την εμμηνόπαυση, προσδιορίζοντας τα επίπεδα των ορμονών ταυτόχρονα σε περιφερική και στην ωθηκική φλέβα. Αν και θα πρέπει να επισημανθεί, ότι και σ' αυτή την περίπτωση υπάρχουν μειονεκτήματα όπως για παράδειγμα οι τεχνικές λήψης αίματος από τις ωθηκικές φλέβες οι οποίες δεν μπορούν να εξασφαλίσουν ικανοποιητική ποσότητα ορού 'αν σε αυτό προστεθεί και το γεγονός ότι μετά την εμμηνόπαυση οι ωθήκες ατροφούν και η αιμάτωσή τους μειώνεται, οι προσδιορισμοί γίνονται ακόμη πιο ανακριβείς. Αυτοί οι περιορισμοί υπογραμμίζουν τη δυσκολία να εκτιμηθεί η πραγματική ορμονική δραστηριότητα των ωθηκών στις μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες.

Σε πρόσφατη εργασία τους οι Fogle και συνεργ. (2007) βελτιώνοντας την τεχνική αιμοληψίας από τις ωθηκικές φλέβες αλλά και χρησιμοποιώντας πιο υψηλής ευαισθησίας και ειδικότητας ραδιοανοσολογική (RIA) μέθοδο για τον προσδιορισμό των ορμονών έδειξαν ότι οι ωθήκες παραμένουν ενεργά όργανα παραγωγής ανδρογόνων και μετά την εμμηνόπαυση. Επιπλέον, η συμμετοχή τους στην παραγωγή και έκκριση των ανδρογόνων είναι σημαντική εφόσον μετά από αμφοτερόπλευρη ωθηκεκτομή τα επίπεδα των ανδρογόνων μειώνονται στατιστικά σημαντικά, η δε σημαντική αυτή συμβολή τους διατηρείται ακόμη και 10 χρόνια μετά την εμμηνόπαυση. Το ενδιαφέρον είναι ότι σε αντίθεση με παλιότερη εργασία

των Jongen και συν. που έδειχνε ότι οι ωθήκες δεν συμμετέχουν στην παραγωγή οιστρογόνων μετεμνηνοπαυσιακά, αλλά και με πρόσφατη εργασία των Havelock και συν. (2006) που όπως προαναφέρθηκε δεν βρήκαν να εκφράζεται CYP19 στο στρώμα μετεμνηνοπαυσιακών ωθηκών, οι Fogle και συν. έδειξαν ότι οι ωθήκες συμμετέχουν και στην παραγωγή οιστρογόνων μετεμνηνοπαυσιακά.

Πράγματι, στον πίνακα 1 φαίνεται πως οι τιμές τεστοστερόνης, ανδροστενδιόνης, DHEA, οιστρόνης και οιστραδιόλης ορού είναι υψηλότερες στην ωθηκική φλέβα σε σύγκριση με την περιφέρεια, υποδηλώνοντας ότι η ωθηκή συμμετέχει ουσιαστικά στην παραγωγή των ανωτέρω ορμονών, ιδιαίτερα της τεστοστερόνης όπου παρατηρείται 24 φορές υψηλότερη η συγκέντρωσή της στην ωθηκική φλέβα σε σχέση με την περιφέρεια -τιμή που έρχεται σε συμφωνία με την προηγούμενη μελέτη των Judd και συν. που βρήκαν 15 φορές υψηλότερη συγκέντρωση της τεστοστερόνης στην ωθηκική φλέβα σε σχέση με την περιφέρεια- ενώ στον πίνακα 2 φαίνεται ότι μετά την αμφοτερόπλευρη ωθηκεκτομή οι ορμόνες που μειώνονται σημαντικά στον ορό είναι η τεστοστερόνη και η οιστρόνη.

Πίνακας 1. Μέση τιμή και εύρος τιμών της τεστοστερόνης, ανδροστενδιόνης, DHEA, οιστρόνης και οιστραδιόλης ορού από την ωθηκική φλέβα (ovarian) και την περιφερική φλέβα (peripheral), κατά την διάρκεια χειρουργικής επέμβασης (Fogle et al. 2007)

	Ovarian	Peripheral	Fold difference	P value
T (ng/ml)	7.2 (0.2-62.0)	0.3 (0.2-0.8)	24	<0.05
A (ng/ml)	4.3 (0.0-21.7)	1.1 (0.6-1.6)	4	<0.05
DHEA (ng/ml)	8.8 (3.6-33.8)	5.2 (2.0-9.0)	2	<0.05
E1 (pg/ml)	150 (24-1276)	50 (24-88)	3	<0.05
E2 (pg/ml)	99 (5-834)	15 (4-32)	7	<0.05

Fold difference = ovarian venous/peripheral.

Πίνακας 2. Μέση τιμή και εύρος τιμών της τεστοστερόνης, ανδροστενδιόνης, DHEA, οιστρόνης και οιστραδιόλης ορού προχειρουργικά και μετεχειρουργικά (Fogle et al. 2007)

	Preoperative	Postoperative	Percent difference (%)	P value
T (ng/ml)	2.6 (1.0-6.0)	1.5 (0.6-2.1)	42	<0.05
A (ng/ml)	0.6 (0.2-0.9)	0.5 (0.2-1.2)	17	NS
DHEA (ng/ml)	2.2 (0.6-5.4)	1.8 (0.7-3.1)	18	NS
E1 (pg/ml)	46.0 (25.0-119.0)	33.9 (17.0-61.0)	26	<0.05
E2 (pg/ml)	15.9 (3.0-32.0)	14.7 (4.0-62.0)	8	NS

Percent difference = (postoperative - preoperative)/preoperative. NS, Not significant.

Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, οι μετεμνηνοπαυσιακές ωθήκες παραμένουν ορμονικά ενεργείς και εκκρίνουν ανδρογόνα (κυρίως τεστοστερόνη και λιγότερο ανδροστενδιόνη) και σε μικρότερο βαθμό οιστρογόνα (αν και το τελευταίο αμφισβητείται από πολλές εργασίες). Η εκκριτική αυτή δραστηριότητα παρουσιάζει σημαντική διακύμανση μεταξύ των μετεμνηνοπαυσιακών γυναικών που πιθανώς οφείλεται σε γενετικούς παράγοντες αλλά και σε εθνικές/φυλετικές διαφορές ενώ φαίνεται να

υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ υπερπλασίας των κυττάρων του στρώματος και παραγόμενων ανδρογόνων.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η μεγαλύτερη ωθηκική παραγωγή ανδρογόνων μετεμμηνοπαυσιακά συσχέτιστηκε σε κάποιες μελέτες με υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου ενδομητρίου.

Ο ρόλος των παραγόμενων ανδρογόνων κατά την εμμηνόπαυση μένει να αποσαφηνιστεί. Όσον αφορά την βελτίωση της libido υπάρχει ομοφωνία στη βιβλιογραφία, ενώ όσο αφορά το ρόλο τους στην οστική πυκνότητα αλλά και στην ποιότητα ζωής γενικότερα, αυτός αμφισβητείται (Rancho Bernardo Study).

Μένει επίσης να διευκρινιστεί ο βαθμός της συμμετοχής των ωθηκών στην μετεμμηνοπαυσιακή συνολική παραγωγή ανδρογόνων αλλά και τα ακριβή αίτια της διακύμανσης που παρατηρείται στις διάφορες μελέτες, Απαντήσεις στα παραπάνω ερωτήματα θα μας επιτρέψουν να γνωρίζουμε καλύτερα τις πραγματικές επιπτώσεις της αμφοτερόπλευρης ωθηκεκτομής σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και τα οφέλη από τυχόν υποκατάσταση αυτών των ανδρογόνων.

Βιβλιογραφία

- Adashi EY. The climacteric ovary as a functional gonadotropin-driven androgen-producing gland. *Fertil Steril* 1994;62:20–7
- Judd HL, Lucas WE, Yen SSC. Effect of oophorectomy on circulating testosterone and androstenedione levels in patients with endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1974 ;118:793–798
- Judd HL, Judd GE, Lucas WE, Yen SS. Endocrine function of the postmenopausal ovary: concentration of androgens and estrogens in ovarian and peripheral vein blood. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;39:1020–1024
- Couzinet B, Meduri G, Leccemg, Young J, Brailly S, Loosfelt H, Milgrom E, Schaison G. The postmenopausal ovary is not a major androgen-producing gland. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5060–5066
- Vermeulen A. The hormonal activity of the postmenopausal ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;42:247–53
- Jabara S, Christenson LK, Wang CY, McAllister JM, Javitt JB, Dunaif A, et al. Stromal cells of the human postmenopausal ovary display a distinctive biochemical and molecular phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:484–92
- Havelock JC, Rainey WE, Bradshaw KD, Carr BR. The post-menopausal ovary displays a unique pattern of steroidogenic enzyme expression. *Hum Reprod* 2006; 21:309–317
- Fogle RH, Stanczyk FZ, Zhang X, Paulson RJ. Ovarian androgen production in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(8):3040-3
- Rinaudo P, Strauss JF 3rd. Endocrine function of the postmenopausal ovary. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2004 ;33(4):661-74
- Erickson GF, Shimasaki S. The physiology of folliculogenesis: the role of novel growth factors. *Fertil Steril* 2001;76:943–9.
- Rattner A, Hsieh JC, Smallwood PM, Gilbert DJ, Copeland NG, Jenkins NA, et al. A family of secreted proteins contains homology to the cysteine-rich ligand-binding domain of frizzled receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:2859–63.

- Ohyama A, Saito F, Ohuchi H, Noji S. Differential expression of two BMP antagonists, gremlin and follistatin, during development of the chick feather bud. *Mech Dev* 2001;100: 331–3.
- Jose M, Pucho C, Cabero A, Cabero L, Meseguer A. Expression of P450 C17 messenger ribonucleic acid in postmenopausal ovary tissues. *Fertil Steril* 1999;71:528–35.
- Maroulis GB, Abraham GE 1976 Ovarian and adrenal contributions to peripheral steroid levels in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 48:150–154
- Labrie F, Luu-The V, Labrie C, Bélanger A, Simard J, Lin SX, Pelletier G. Endocrine and intracrine sources of androgens in women: inhibition of breast cancer and other roles of androgens and their precursor dehydroepiandrosterone. *Endocr Rev.* 2003 Apr;24(2):152-82
- Jongen VH, Hollema H, van der Zee AG, Santema JG, Heineman MJ. Ovarian stromal hyperplasia and ovarian vein steroid levels in relation to endometrioid endometrial cancer. *BJOG* 2003;110:690–5
- Sluijmer AV, Heineman MJ, Koudstaal J, Theunissen PH, de Jong FH, Evers JL. Relationship between ovarian production of estrone, estradiol, testosterone, and androstenedione and the ovarian degree of stromal hyperplasia in postmenopausal women. *Menopause* 1998;5:207–10
- Lasley BL, Santoro N, Randolph JF, Gold EB, Crawford S, Weiss G, et al. The relationship of circulating dehydroepiandrosterone, testosterone, and estradiol to stages of the menopausal transition and ethnicity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3760–7
- Sluijmer AV, Heineman MJ, De Jong FH, Evers JL. Endocrine activity of the postmenopausal ovary: the effects of pituitary down-regulation and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995 ;80(7):2163-7
- Kritz-Silverstein D, Von Muhlen DG and Barrett-Connor E (a) Hysterectomy and oophorectomy are unrelated to bone loss in older women. *Maturitas* 2004;47:61–69
- Kritz-Silverstein D, Von Muhlen DG, Ganiats TG and Barrett-Connor E. Hysterectomy status, estrogen use and quality of life in older women: the Rancho Bernardo study. *Qual Life Res* 2004;13:55–62.