

ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ :
ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΚΑΙ ΕΞΕΛΙΚΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Νικόλαος Βλαχάδης MD, DDS, MPH

Ιατρός

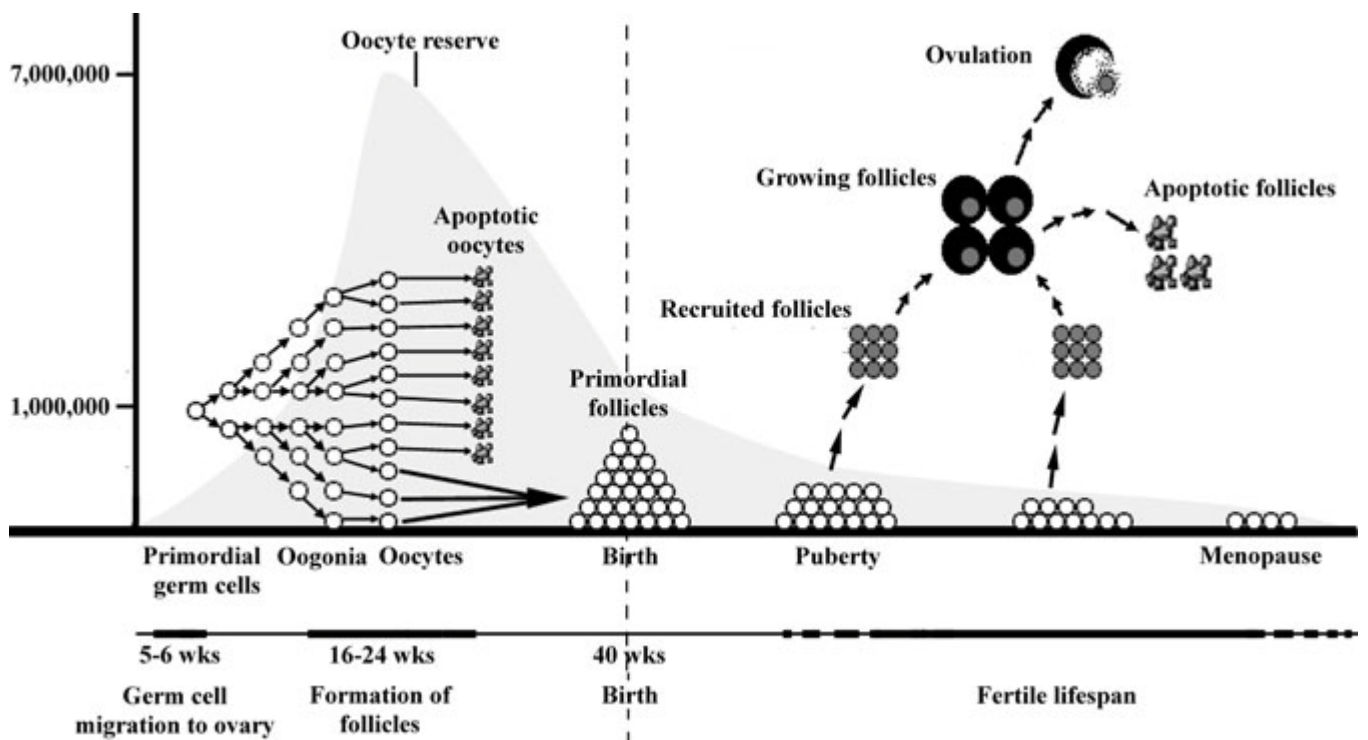
Ειδικευόμενος Μαιευτικής – Γυναικολογίας

Ανθρωπολογικό Μουσείο Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

Η εμμηνόπαυση αποτελεί σημαντικό σταθμό στη βιολογική πορεία της γυναίκας που σηματοδοτεί το τέλος της αναπαραγωγικής της ζωής και αποτελεί κεντρικό αντικείμενο έρευνας της Ιατρικής αλλά και του συνόλου των βιολογικών επιστημών. Στην παρούσα μελέτη γίνεται απόπειρα παρουσίασης των πορισμάτων της συγκριτικής και εξελικτικής έρευνας για την ανθρώπινη εμμηνόπαυση, η οποία αφενός επιτρέπει την ανάδειξη των γενικών αρχών που ισχύουν σε διάφορους οργανισμούς του σήμερα και του χτες, και αφετέρου μας βοηθά να κατανοήσουμε πληρέστερα τη βιολογική σημασία των ανθρώπινων λειτουργιών και να πλησιάσουμε περισσότερο στην κατανόηση της μοναδικότητας του φαινόμενου “Άνθρωπος”. Θα προηγηθεί η ανασκόπηση των δεδομένων που υπάρχουν για το γενετικό καθορισμό του χρονικού αυτού ορόσημου για τη ζωή της γυναίκας. Η γενετική αποτελεί τη βάση για την κατανόηση της ανθρώπινης φαινοτυπικής ποικιλότητας αλλά και των βασικών φυσιολογικών μηχανισμών και χαρακτηριστικών οι οποίοι εξελικτικά καθόρισαν το σημερινό πανανθρώπινο φαινότυπο.

Ως εμμηνόπαυση ορίζεται η οριστική παύση της εμμήνου ρύσεως λόγω εξάντλησης του αριθμού των ωοθυλακίων. Το ωοθυλάκιο αποτελεί τη δομική και λειτουργική μονάδα της ωοθήκης. Από αυτό προέρχεται ο θηλυκός γαμέτης (ωάριο) και παράγονται οι γυναικείες γεννητικές ορμόνες. Η ωοθυλακιογένεση ξεκινά από την 5^η – 6^η εμβρυϊκή εβδομάδα, όταν τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα (germ cells), προερχόμενα από το έσω βλαστικό δέρμα, μεταναστεύουν με αμοιβαδοειδείς κινήσεις στην ωοθήκη και κατά το μέσο της εμβρυϊκής ζωής (20^η εβδομάδα), μετά από συνεχείς μιτωτικές διαιρέσεις, στις ωοθήκες υπάρχει ο μέγιστος αριθμός ωοθυλακίων (~ 700000). Ο αριθμός αυτός αποτελεί την ωοθηκική

παρακαταθήκη (ovarian reserve), αφού οι μιτωτικές διαιρέσεις σταματούν, και στο στάδιο αυτό το πρωτογενές ωοκύτταρο του ωοθυλακίου ξεκινά τη μειωτική διαίρεση και καθλώνεται στο στάδιο της δικτυοταινίας της πρόφασης της πρώτης μειωτικής διαίρεσης ως την ημέρα της ωοθυλακιόρρηξιας. Ταυτόχρονα, ξεκινά ένα εσωτερικό πρόγραμμα απόπτωσης που οδηγεί τη συντριπτική πλειοψηφία των ωοθυλακίων σε ατρησία. Κατά τη γέννηση ο αριθμός τους έχει μειωθεί στα 2000000, και κατά την εμμηναρχή στις 400000. Κάθε μήνα ένα συνήθως ωοθυλάκιο θα φτάσει ως την ωορρηξία (~ 400 συνολικά στη ζωή μιας γυναίκας) και ~ 1000 οδηγούνται σε ατρησία, ως την πλήρη εξάντληση του αριθμού τους. Τότε εμφανίζεται η εμμηνόπαυση, η οριστική παύση της εμμήνου ρύσεως (στην πραγματικότητα σε κάθε ωοθήκη απομένουν περίπου 1000 ωοθυλάκια) (Εικόνα 1).



Εικόνα 1

Η εξέλιξη του αριθμού των ωοθυλακίων, από την εμβρυϊκή ζωή ως την εμμηνόπαυση.

Ο προορισμός των ωοθυλακίων είναι η ατρησία και μόνο κατ' εξαίρεση η ωοθυλακιορρηξία. Το εσωτερικό αυτό πρόγραμμα αυτοκαταστροφής φαίνεται ότι είναι γενετικά καθορισμένο και ελάχιστα επηρεαζόμενο από εξωτερικές παραμέτρους. Η γενετική συμβολή (κληρονομικότητα, heritability που προσδιορίζεται από το συντελεστή h^2) στον καθορισμό της ηλικίας της φυσικής εμμηνόπαυσης, από μελέτες οικογενειών (μητέρων – θυγατέρων, μονοζυγωτικών και διζυγωτικών διδύμων κλπ), έχει υπολογιστεί μεταξύ 31% και 87%. Ο συντελεστής κληρονομικότητας h^2 εκφράζει το ποσοστό της φαινοτυπικής διακύμανσης που μπορεί να αποδοθεί σε γενετικούς παράγοντες, ορίζεται ως το πηλίκο της γονοτυπικής μεταβλητότητας $Var(G)$ προς τη φαινοτυπική μεταβλητότητα $Var(P)$ και παίρνει τιμές 0 – 1 (0 – 100%). Οι Cramer et al (1995) στις ΗΠΑ, σε μελέτη 344 γυναικών με πρώιμη εμμηνόπαυση (κατά μέσο όρο σε ηλικία 42.2 ετών) και 344 γυναικών με εμμηνόπαυση σε ηλικία > 46 ετών, διαπίστωσαν 6πλάσιο κίνδυνο πρώιμης εμμηνόπαυσης για τις γυναίκες με συγγενή 1^{ου} ή 2^{ου} βαθμού με πρώιμη εμμηνόπαυση, και 9πλάσιο κίνδυνο για τις γυναίκες με αδελφή με πρώιμη εμμηνόπαυση. Οι Torgerson et al (1997) στη Σκωτία, σε μελέτη 551 γυναικών, διαπίστωσαν 6πλάσιο κίνδυνο πρώιμης εμμηνόπαυσης (< 45 ετών) για τις γυναίκες που οι μητέρες τους είχαν πρώιμη εμμηνόπαυση (< 45 έτη) (OR = 6.02, 95%CI : 3.39 – 10.66). Οι Snieder et al (1998) στο Ηνωμένο Βασίλειο, σε μελέτη 275 μονοζυγωτικών και 353 διζυγωτικών διδύμων, διαπίστωσαν συντελεστή κληρονομικότητας $h^2 = 0.63$ (95% CI : 0.53 – 0.71) για την ηλικία εμμηνόπαυσης. Οι Treolar et al (1998) στην Αυστραλία, σε μελέτη διδύμων διαπίστωσαν κληρονομικότητα της ηλικίας εμμηνόπαυσης μεταξύ 31% και 53%. Οι de Bruin et al (2001) στην Ολλανδία, σε μελέτη 118 ζευγών αδελφών, 37 ζευγών διζυγωτικών 22 ζευγών μονοζυγωτικών διδύμων, διαπίστωσαν κληρονομικότητα της ηλικίας εμμηνόπαυσης 87 % (95%CI : 61% - 92%) για τις μη δίδυμες αδελφές και 71% (95% CI : 55% - 83%) για τις δίδυμες αδελφές. Οι van Asselt et al (2004) στην Ολλανδία, σε μελέτη 164 ζευγών μητέρων – θυγατέρων διαπίστωσαν κληρονομικότητα 44% (95%CI : 36% - 50%) στην ηλικία εμμηνόπαυσης. Οι Murabito et al (2005) στις ΗΠΑ, σε μελέτη 1500 γυναικών που συμμετέχουν στην μελέτη Framingham και 932 απογόνων τους (συνολικά : 1296 οικογένειες), διαπίστωσαν κληρονομικότητα 52% (95%CI : 35% – 69%) στην ηλικία εμμηνόπαυσης. Η ισχυρή γενετική συνιστώσα στον καθορισμό της ηλικίας της φυσικής εμμηνόπαυσης στον άνθρωπο αποτελεί ισχυρή ένδειξη ότι αυτή έχει διαμορφωθεί εξελικτικά μέσω μηχανισμών φυσικής επιλογής.

Η μέση ηλικία της εμμηνόπαυσης είναι σήμερα στα 51 περίπου χρόνια, με μια διακύμανση από τα 40 ως τα 60 έτη, και όλα τα στοιχεία δείχνουν ότι είναι ουσιαστικά η ίδια σε όλους τους ανθρώπινους πληθυσμούς, ανεξάρτητα της γεωγραφικής τους διασποράς, και

χωρίς μεταβολή στην πορεία των αιώνων. Περίπου 25 εκατομμύρια γυναίκες εισέρχονται στην εμμηνόπαυση κάθε χρόνο παγκοσμίως και υπολογίζεται ότι ως το 2030 ο παγκόσμιος αριθμός των εμμηνοπαυμένων γυναικών θα είναι περίπου 1.2 δισεκατομμύρια και περίπου 47 εκατομμύρια γυναίκες παγκοσμίως θα εισέρχονται στην εμμηνόπαυση κάθε χρόνο. Περίπου 1% των γυναικών εισέρχεται στην εμμηνόπαυση πριν την ηλικία των 40 ετών (πρόωρη εμμηνόπαυση ή πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια : POF, Premature Ovarian Failure) και περίπου 5% των γυναικών εισέρχεται στην εμμηνόπαυση σε ηλικία 40 – 45 ετών (πρώιμη εμμηνόπαυση, early menopause). Η ηλικία της εμμηνόπαυσης δεν μπορεί να προβλεφθεί ικανοποιητικά, παρά τον προσδιορισμό κάποιων παραμέτρων που σχετίζονται με την ωοθηκική παρακαταθήκη (FSH, Ινχιμπίνη Β, AMH). Παρά τη μεγάλη αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης, που σήμερα για τις γυναίκες στις αναπτυγμένες χώρες ξεπερνά τα 80 χρόνια, και τη συνεχή βελτίωση του βιοτικού επιπέδου, η ηλικία της εμμηνόπαυσης δεν φαίνεται να μεταβάλλεται. Αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία σήμερα για δύο λόγους. Πρώτον, διότι η σύγχρονη γυναίκα βιώνει όλο και περισσότερα μετεμμηνοπαυσιακά χρόνια, χωρίς την προστασία των ορμονών της, και εκτίθεται στην οστεοπόρωση και τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Οι γυναίκες που βιώνουν την παύση της ωοθηκικής λειτουργίας πριν την ηλικία των 45 ετών έχουν αυξημένη θνησιμότητα, μικρότερο προσδόκιμο επιβίωσης και μεγαλύτερη επίπτωση καρδιαγγειακών, νευρολογικών και ψυχικών διαταραχών. Οι παραπάνω κίνδυνοι είναι μεγαλύτεροι όσο νωρίτερα έρχεται η εμμηνόπαυση (Shuster et al, 2010). Δεύτερον, για μία σειρά από κοινωνικούς και πολιτισμικούς λόγους, η σύγχρονη γυναίκα μεταθέτει το αναπαραγωγικό της έργο σε όλο και μεγαλύτερες ηλικίες και έρχεται συχνά αντιμέτωπη με την απογοήτευση του πληρώματος του αναπαραγωγικού χρόνου. Ήδη 10 χρόνια πριν την οριστική παύση της ωοθηκικής λειτουργίας η πιθανότητα αυτόματης σύλληψης, ιδιαίτερα για μία άτοκο γυναίκα, είναι πρακτικά μηδενική. Η μεγάλη ανάπτυξη της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής έχει βοηθήσει πολλές γυναίκες μετά τα 40 να βιώσουν τη χαρά της μητρότητας. Η ηλικία της εμμηνόπαυσης έχει ιδιαίτερη σημασία και για ιατρικούς λόγους. Η πρόωρη εμμηνόπαυση σχετίζεται με την αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου και του κινδύνου της οστεοπόρωσης, ενώ η καθυστερημένη εμμηνόπαυση σχετίζεται με αύξηση του κινδύνου καρκίνου του μαστού και του ενδομητρίου. Φαίνεται ότι με την πάροδο των γενεών έχει διαμορφωθεί μία ισορροπία ανάμεσα στη διάρκεια της επίδρασης των οιστρογόνων και το φυσιολογικό κυτταρικό πολλαπλασιασμό στους ορμονοεξαρτώμενους ιστούς. Είναι σημαντική η διαφοροποίηση που υπάρχει ανάμεσα στη γυναίκα και τον άνδρα, στον οποίο επίσης μετά τα 50 έτη υπάρχει μείωση των γεννητικών ορμονών και της γονιμότητας, η οποία

όμως δεν είναι ούτε τόσο απότομη, ούτε υπάρχει κάποια ηλικία οριστικής παύσης (Speroff & Fritz, 2004).

Πληθώρα δημοσιευμένων μελετών έχει αποπειραθεί να διερευνήσει την πιθανή επίδραση παραγόντων που σχετίζονται με το περιβάλλον και τον τρόπο ζωής με την ηλικία της φυσικής εμμηνόπαυσης, όμως οι συσχετίσεις που διαπιστώθηκαν είναι αντιφατικές και η επίδρασή τους μικρή. Ο καλύτερα μελετημένος τέτοιος παράγοντας είναι το κάπνισμα. Από τις εκατοντάδες σχετικές μελέτες, οι περισσότερες διαπιστώνουν ότι το κάπνισμα, είναι δυνατόν να οδηγήσει σε εξάντληση των ωοθυλακίων 1 – 2 χρόνια νωρίτερα, αλλά δεν είναι ξεκάθαρο αν ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος για τις γυναίκες που καπνίζουν περιεμμηνόπαυσιακά ή σε νεότερες ηλικίες, ούτε έχει τεκμηριωθεί συσχέτιση με τη διάρκεια του καπνίσματος ή τον αριθμό των ημερήσιων τσιγάρων (Parente et al, 2008). Πολλοί άλλοι ερευνητές, αν και με αντικρουόμενα αποτελέσματα, κατέδειξαν μικρή μείωση της ηλικίας εμμηνόπαυσης στις γυναίκες με αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης, στις γυναίκες με υψηλό Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI, Body Mass Index) σε νεαρή ηλικία και στις γυναίκες που υποβάλλονται σε υποθερμιδική δίαιτα την περιεμμηνόπαυσιακή περίοδο (Kok et al, 2006), στις γυναίκες με χαμηλότερο επίπεδο εκπαίδευσης, σε αυτές που ανήκουν σε χαμηλότερη κοινωνικοοικονομική τάξη, στις γυναίκες με ιστορικό ψυχοπνευστικών γεγονότων και έντονου stress (ανεργία, χηρεία, διαζύγιο) και στις άτοκες γυναίκες (Gold et al, 2001). Μικρή αύξηση της ηλικίας εμμηνόπαυσης φαίνεται ότι παρατηρείται στις γυναίκες που κάνουν μέτρια κατανάλωση αλκοόλ (Torgerson et al, 1997). Οι γυναίκες που γέννησαν παιδιά, αυτές που πήραν αντισυλληπτικά και αυτές με ιστορικό συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών, φαίνεται ότι εμφανίζουν καθυστερημένη εμμηνόπαυση, πιθανώς λόγω των περιόδων ανωοθυλακιορρηξίας (Kato et al, 1998). Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών συνοδεύεται από αυξημένα επίπεδα Αντιμυλλέριου ορμόνης (AMH, Anti – Mullerian Hormone) στο πλάσμα και καθυστέρηση της εμμηνόπαυσης περίπου 2 ετών (Tehrani et al, 2010).

Οι κύριες μέθοδοι που χρησιμοποιεί η σύγχρονη γενετική επιδημιολογία για να εντοπίσει τα γονίδια που εμπλέκονται στον καθορισμό πολυπαραγοντικών νοσημάτων ή φυσιολογικών χαρακτηριστικών είναι τρεις : οι αναλύσεις σύνδεσης σε όλο το γονιδίωμα (Genome – Wide Linkage Analyses, GWLA), οι μελέτες συσχέτισης υποψηφίων γονιδίων (Candidate Gene Association Studies, CGAS) και οι μελέτες συσχέτισης σε όλο το γονιδίωμα (Genome – Wide Association Studies, GWAS).

Στις αναλύσεις σύνδεσης σε όλο το γονιδίωμα (GWLA) οι γενετικοί τόποι (genetic loci) που συμβάλλουν στη διαμόρφωση ενός φαινοτύπου μπορούν να προσδιοριστούν με τη χρήση γενετικών δεικτών που καλύπτουν όλο το γονιδίωμα. Η γενετική σύνδεση προκύπτει

όταν κάποιος γενετικός τόπος κληρονομούνται μαζί από τους γονείς στους απογόνους συχνότερα από ότι θα αναμένονταν με βάση την πιθανότητα του ανεξάρτητου συνδυασμού τους. Αν μπορεί να προσδιοριστεί κάποιος δείκτης ο οποίος περνάει από γενιά σε γενιά σε μία οικογένεια συνοδεύοντας το νόσημα ή το χαρακτηριστικό που μελετάται (π.χ. το ύψος ή η ηλικία της εμμηνόπαυσης), τότε προκύπτει ένδειξη ότι στην περιοχή του χρωμοσώματος που περιβάλλει το γενετικό δείκτη εντοπίζεται κάποιο γονίδιο που συσχετίζεται με το νόσημα ή το χαρακτηριστικό που μας ενδιαφέρει. Η ισχύς της σύνδεσης μπορεί να προσδιοριστεί με βάση κάποια μαθηματικά μοντέλα. Όσο μεγαλύτερη είναι η απόσταση δύο γενετικών τόπων στο χρωμόσωμα, τόσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα ελεύθερου ανασυνδυασμού τους, με μέγιστη τιμή 0.5 (50%). Ο πιο συνηθισμένος δείκτης της ισχύος της γενετικής σύνδεσης είναι ο λογάριθμος του σχετικού λόγου των συμπληρωματικών πιθανοτήτων (Logarithm of Odds Ratio, LOD). $LOD > 3$ κάνει αποδεκτή την ύπαρξη γενετικής σύνδεσης, με $LOD > 2$ το αποτέλεσμα είναι απλώς ενδεικτικό, ενώ $LOD < - 2$ κάνει αποδεκτή την απόρριψη της ύπαρξης γενετικής σύνδεσης. Αφού εντοπιστούν οι περιοχές με στατιστικά σημαντική γενετική σύνδεση, ακολουθούν εκτεταμένες μελέτες συσχέτισης για τον έλεγχο των υποψηφίων γονιδίων που εντοπίζονται στις περιοχές αυτές. Οι μελέτες γενετικής σύνδεσης υπήρξαν ιδιαίτερα επιτυχείς για την εντόπιση των γονιδίων που είναι υπεύθυνα για τα μονογονιδιακά νοσήματα. Εν τούτοις, για λόγους που σχετίζονται με προβλήματα στατιστικής σημαντικότητας, στα πολυπαραγοντικά νοσήματα και χαρακτηριστικά οι μελέτες αυτές είναι λιγότερο κατάλληλες (Burton et al, 2005). Οι αναλύσεις σύνδεσης γίνονται σε οικογένειες ενώ οι δύο τύποι μελετών που ακολουθούν πραγματοποιούνται συνήθως σε επίπεδο πληθυσμού (δηλαδή σε μη συγγενή μεταξύ τους άτομα) (population association studies).

Τα υποψήφια γονίδια (candidate genes) είναι γονίδια που πιστεύεται ότι επηρεάζουν τα πολυπαραγοντικά νοσήματα ή τα φυσικά χαρακτηριστικά λόγω της αναμενόμενης εμπλοκής τους σε συγκεκριμένα βιολογικά μονοπάτια ή λόγω της εντόπισής τους σε περιοχή του DNA που έχει διαπιστωθεί ότι συσχετίζεται με το συγκεκριμένο νόσημα ή χαρακτηριστικό από προηγούμενες μελέτες ανάλυσης σύνδεσης. Άρα τα υποψήφια γονίδια επιλέγονται με βάση κάποια γνώση για τη φυσιολογία του χαρακτηριστικού και την παθοφυσιολογία του νοσήματος που μας ενδιαφέρει. Διάφορες μορφές γενετικής ετερογένειας μπορούν να μελετηθούν στις αναλύσεις αυτές. Η αποκωδικοποίηση του ανθρώπινου γονιδιώματος αποκάλυψε ότι η αλληλουχία αυτή είναι σε ποσοστό $> 99\%$ ταυτόσημη μεταξύ των διαφορετικών ανθρώπων. Αυτό σημαίνει ότι παρά το πολύ υψηλό ποσοστό ταύτισης, υπάρχουν εκατομμύρια διαφορές στο γονιδίωμα μεταξύ των ανθρώπων.

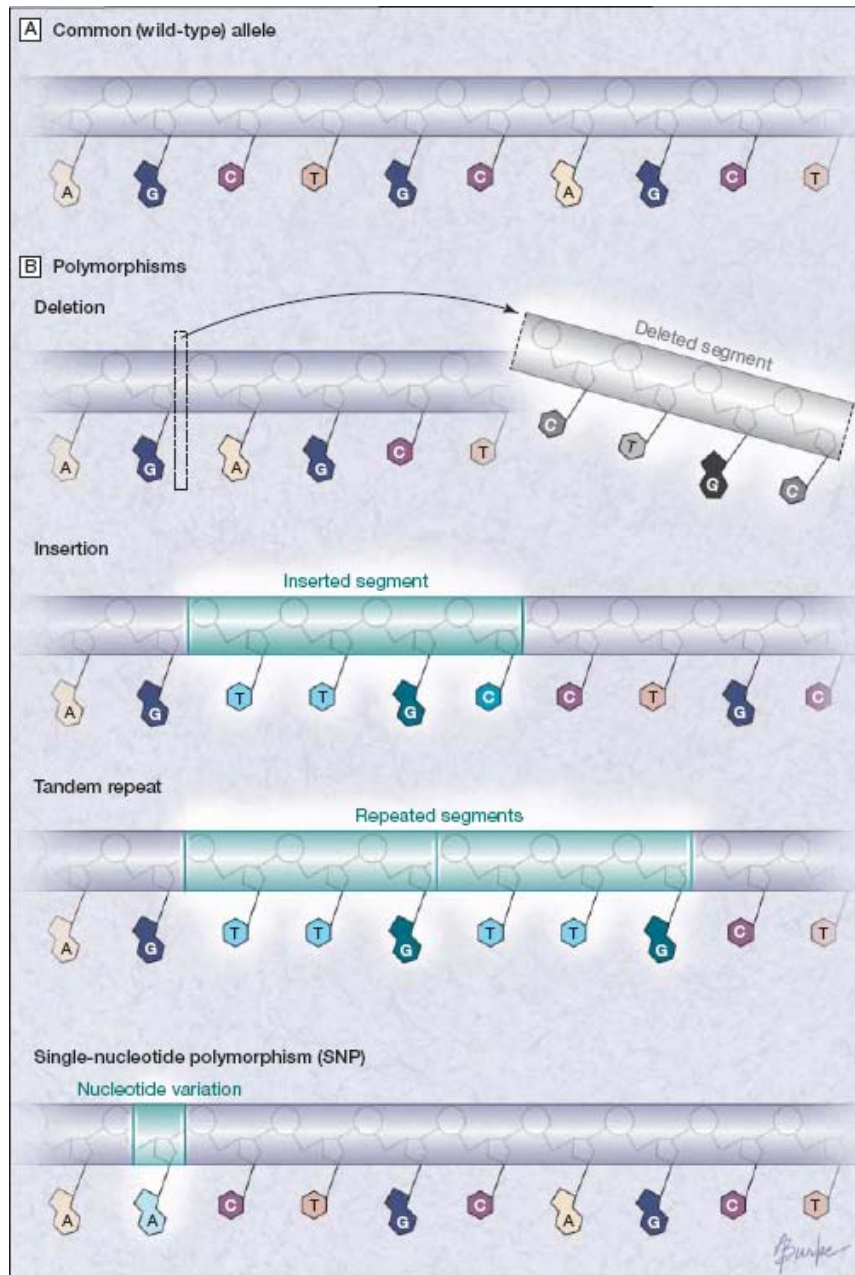
Οι παραλλαγές αυτές όταν εμφανίζονται με συχνότητα $< 1\%$ ονομάζονται μεταλλάξεις, ενώ όταν εμφανίζονται με συχνότητα $> 1\%$ ονομάζονται πολυμορφισμοί. Οι γενετικοί πολυμορφισμοί μπορεί να έχουν διάφορες μορφές : αντικατάσταση μιας ή περισσότερων βάσεων, ένθεση ή απαλειφή μιας ή περισσότερων βάσεων (insertion/deletion polymorphisms) και επαναλήψεις περιοχών του DNA με μέγεθος από δύο ως εκατοντάδες βάσεις, που επαναλαμβάνονται από δύο ως και εκατοντάδες φορές (tandem repeats) (Εικόνα 2). Αποτέλεσμα των παραπάνω είναι η εμφάνιση της γενετικής ετερογένειας των γονιδίων λόγω της ύπαρξης διαφορετικών μορφών ενός γονιδίου που ονομάζονται αλληλόμορφα ή αλληλία (alleles). Το αλληλόμορφο που εμφανίζεται με τη μεγαλύτερη συχνότητα στον πληθυσμό ονομάζεται κοινό (common) ή άγριου τύπου (WT, Wild Type), αφού θεωρείται ότι από μετάλλαξη αυτού προέκυψαν, κάποια στιγμή στο παρελθόν, τα ένα ή περισσότερα σπανιότερα πολυμορφικά (variant) αλληλόμορφα.

Η μεγάλη πλειοψηφία των γενετικών πολυμορφισμών είναι οι μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs), που προκύπτουν από αλλαγή σε ένα μόνο ζεύγος βάσεων (Εικόνα 3). Ως τώρα έχουν ταυτοποιηθεί > 12 εκατομμύρια SNPs ($\sim 1/275$ ζεύγη βάσεων). Μόνο το $\sim 1\%$ του ανθρώπινου γονιδιώματος αποτελείται από εξόνια (δηλαδή κωδικοποιείται προς πρωτεΐνες), τα ιντρόνια αποτελούν το 24% και το υπόλοιπο 75% είναι το ενδιάμεσο (intergenic) DNA. Κατά συνέπεια, το 99% των SNPs δεν οδηγούν σε αντικατάσταση αμινοξέος στην πεπτιδική αλυσίδα – προϊόν του γονιδίου, και ονομάζονται συνώνυμοι πολυμορφισμοί. Οι συνώνυμοι πολυμορφισμοί, αν και δεν μεταβάλλουν τη δομή της πρωτεΐνης, εν τούτοις μπορεί να επηρεάσουν τη μεταγραφή της και την τελική ποσότητα του πρωτεϊνικού προϊόντος. Μόλις το 1% των SNPs οδηγεί σε αντικατάσταση αμινοξέος, και αυτοί ονομάζονται μη συνώνυμοι πολυμορφισμοί. Ακόμη και αν λάβουμε υπόψη μας μόνο τους μη συνώνυμους πολυμορφισμούς, κάθε άνθρωπος είναι φορέας δεκάδων χιλιάδων πολυμορφικών αλληλόμορφων. Μόνο το 12% των SNPs που έχουν συσχετιστεί με κάποια νοσήματα ή χαρακτηριστικά εντοπίζονται σε περιοχές του DNA που κωδικοποιούν σε πρωτεΐνες (εξόνια). Περίπου το 40% των SNPs που έχουν συσχετιστεί με κάποια νοσήματα ή χαρακτηριστικά εντοπίζονται σε ενδιάμεσες περιοχές του DNA μεταξύ των γονιδίων (intergenic regions), περίπου το 40% σε ιντρόνια (περιοχές του DNA που αποκόπτονται από το mRNA και δεν μεταφράζονται σε πρωτεΐνες), και το υπόλοιπο περίπου 8% σε διάφορες άλλες μη μεταφραζόμενες περιοχές του DNA. Γενικά, οι συσχετίσεις μεταξύ SNPs και νοσημάτων ή χαρακτηριστικών τείνουν να είναι μικρής ισχύος με μέσο σχετικό λόγο συμπληρωματικών πιθανοτήτων (Odds Ratio, OR) για την παρουσία ενός αλληλόμορφου κινδύνου περίπου 1.33. Το OR είναι συνήθως μεταξύ 1 και 2, σπάνια $OR > 3$ και σε πολύ

συγκεκριμένες περιπτώσεις $OR \geq 12$. Αυτές οι περιπτώσεις είναι εξαιρετικού ενδιαφέροντος, όχι μόνο λόγω της εξαιρετικής αύξησης του σχετικού κινδύνου προσβολής από κάποιο νόσημα, αλλά και διότι αφού αυτά τα αλληλόμορφα διατηρήθηκαν στον πληθυσμό σε συχνότητες $> 1\%$ παρά την εξελικτική πίεση, θα πρέπει να παρείχαν κάποιο σημαντικό πλεονέκτημα επιβίωσης σε προγενέστερες περιόδους ή διαφορετικά περιβάλλοντα (Attia et al, 2009, Manolio, 2010)

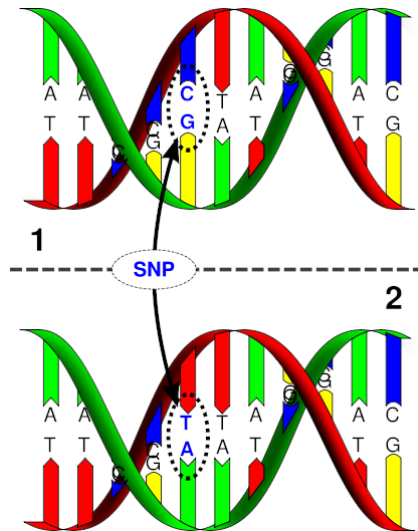
Μία έρευνα γενετικής συσχέτισης (genetic association study) μπορεί να έχει ως στόχο τη γενετική ετερογένεια κάποιου συγκεκριμένου γονιδίου (π.χ. διότι υπάρχουν κάποια πειραματικά ή επιδημιολογικά δεδομένα προηγούμενων ερευνών, ή διότι η λειτουργία της πρωτεΐνης που κωδικοποιείται από το συγκεκριμένο γονίδιο εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία της νόσου που μελετάται), και αυτή η προσέγγιση ονομάζεται έρευνα συσχέτισης υποψηφίου γονιδίου (CGAS, Candidate Gene Association Study). Αντίθετα, μπορεί να γίνεται έρευνα ολόκληρου του γονιδιώματος για συσχέτιση ενός νοσήματος με τη γενετική ετερογένεια πολλών γονιδίων. Αυτή η προσέγγιση έχει γνωρίσει μεγάλη ανάπτυξη τα τελευταία χρόνια, και ονομάζεται έρευνα συσχέτισης σε επίπεδο γονιδιώματος (GWAS, Genome Wide Association Study). Σε αυτές τις έρευνες ελέγχονται ταυτόχρονα εκατοντάδες χιλιάδες SNPs σε ολόκληρο το ανθρώπινο γονιδίωμα, χωρίς κάποια προηγούμενη γνώση ή υπόθεση για κάποιο παθοφυσιολογικό μηχανισμό που μπορεί να συνδέει τους πολυμορφισμούς αυτούς με το συγκεκριμένο νόσημα, για το λόγο αυτό οι έρευνες αυτές αναφέρονται συχνά ως αγνωστικές (agnostic scans). Οι GWAS βασίζονται στην υπόθεση “κοινά νοσήματα – κοινά αλληλόμορφα” (common disease – common variant hypothesis), σύμφωνα με την οποία η γενετική προδιάθεση των κοινών πολυπαραγοντικών νοσημάτων οφείλεται σε έναν αριθμό κοινών πολυμορφικών αλληλόμορφων με συχνότητα $> 1\%$ του πληθυσμού. Το κυριότερο πρόβλημα των GWAS είναι το πρόβλημα των ψευδώς θετικών συσχετίσεων λόγω των πολλαπλών συγκρίσεων. Για το λόγο αυτό στατιστικώς σημαντικές θεωρούνται οι συσχετίσεις με επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας (p – value) της τάξης του 10^{-8} ή 10^{-9} . Συνήθως οι GWAS χρησιμοποιούνται ως έρευνες διαλογής (screening studies), ώστε να επιλεγούν οι γενετικοί τόποι ή τα γονίδια που είναι περισσότερο πιθανό να παίζουν κάποιο ρόλο στο νόσημα που μας ενδιαφέρει. Τα γονίδια για τα οποία διαπιστώνονται στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις, ελέγχονται στη συνέχεια με προσαρμοσμένες σε αυτά μελέτες (έρευνες συσχέτισης υποψηφίου γονιδίου). Τα τελευταία χρόνια έχει πραγματοποιηθεί μία πληθώρα μελετών συσχέτισης γονιδιώματος (GWAS). Συνολικά 545 GWAS έχουν δημοσιευτεί ως τον Μάρτιο 2010, οι οποίες ανέδειξαν σχεδόν 800 μονονουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς (SNPs) που συσχετίζονται σε στατιστικά σημαντικό

βαθμό ($p < 5 \cdot 10^{-8}$) με περίπου 150 νοσήματα ή χαρακτηριστικά (Εικόνα 4). Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι η αγνωστική σάρωση του γονιδιώματος μας δίνει γενετικές συσχετίσεις που δεν θα είχαν εντοπιστεί με τις CGAS και μας οδηγούν σε νέες υποθέσεις για την αιτιολογία των πολυπαραγοντικών νοσημάτων και των φυσιολογικών χαρακτηριστικών.(Manolio, 2010).



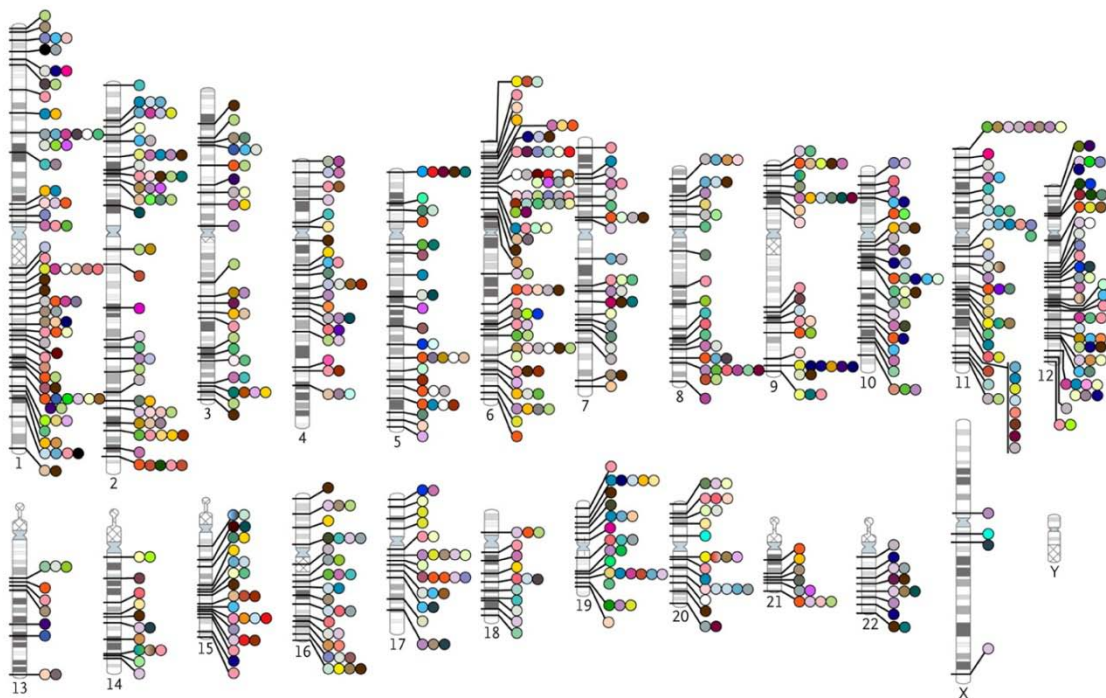
Εικόνα 2

Τέσσερις μορφές γενετικών πολυμορφισμών (απαλειφή 4 βάσεων, ένθεση 4 βάσεων, επανάληψη αλληλουχίας 3 βάσεων, αντικατάσταση ενός νουκλεοτιδίου)



Εικόνα 3

Οι μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί προκύπτουν από αντικατάσταση ενός ζεύγους βάσεων. Η αντικατάσταση της κυτοσίνης (C) από θυμίνη (T) (C→T) στον ένα κλάδο του DNA, έχει ως αποτέλεσμα την αντικατάσταση της γουανίνης (G) από αδενίνη (A) (G→A) στον άλλο κλάδο.



Εικόνα 4

Συνολικά 545 μελέτες συσχέτισης γονιδιώματος (GWAS) έχουν δημοσιευτεί ως τον Μάρτιο 2010. Οι κύκλοι δείχνουν τη θέση στο χρωμόσωμα των σχεδόν 800 μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών (SNPs) που έχει βρεθεί ότι συσχετίζονται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό ($p < 5 \cdot 10^{-8}$) με περίπου 150 νοσήματα ή χαρακτηριστικά.

Ως σήμερα συνολικά 28 μελέτες έχουν δημοσιευτεί που αναφέρονται στη γενετική συνιστώσα της ηλικίας της φυσικής εμμηνόπαυσης (ANM, Age of Natural Menopause). Σύμφωνα με τον ορισμό του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO, World Health Organization) ως ηλικία φυσικής εμμηνόπαυσης ορίζεται η ηλικία της τελευταίας εμμήνου ρύσεως οριζόμενη αναδρομικά μετά από τουλάχιστον 12 μήνες αμηνόρροιας μη οφειλόμενης σε χειρουργική επέμβαση ή άλλη εμφανή παθολογική αιτία. Δύο μελέτες ανάλυσης σύνδεσης (GWLA) έχουν δημοσιευτεί ως σήμερα οι οποίες ανέδειξαν 5 περιοχές σύνδεσης στα χρωμοσώματα 8, 9, 11, 16 και X (Πίνακας 1). Η μόνη συσχέτιση που ήταν στατιστικά σημαντική (LOD = 3.1) ήταν με την περιοχή Xp21.3 του βραχέος σκέλους του χρωμοσώματος X. Η περιοχή 9q21.3 του μακρού σκέλους του χρωμοσώματος 9 περιλαμβάνει ενδιαφέροντα γονίδια όπως μιας πρωτεΐνης της οικογένειας του λεμφώματος B κυττάρων 2 (BCL2, B Cell Lymphoma 2) που εμπλέκεται στη διαδικασία της απόπτωσης. Η περιοχή των 26 cM (centiMorgan) στο χρωμόσωμα 8 περιλαμβάνει το γονίδιο της γοναδοεκλυτίνης (GnRH, Gonadotropin – Releasing Hormone) που είναι το μόριο κλειδί του υποθαλαμο – υποφυσιακού – γοναδικού άξονα και της ανθρώπινης αναπαραγωγής.

Πίνακας 1

Αναλύσεις σύνδεσης γονιδιώματος

Περιοχή σύνδεσης	LOD	Αριθμός γυναικών και οικογενειών
9q21.3	2.6	579 γυναίκες
Xp21.3	3.1	165 οικογένειες
Χρωμόσωμα 8 στα 26 cM	2.6	861 γυναίκες
Χρωμόσωμα 11 στα 113 cM	2.1	291 οικογένειες
Χρωμόσωμα 16 στα 11 cM	2.4	

Ως σήμερα συνολικά 23 μελέτες συσχέτισης 25 γονιδίων έχουν δημοσιευτεί. Τα γονίδια που μελετήθηκαν μπορούν να χωριστούν σε τρεις κατηγορίες : υποψήφια γονίδια που εμπλέκονται στα μεταβολικά μονοπάτια των στεροειδών ορμονών, υποψήφια γονίδια που σχετίζονται με αγγειακή δυσλειτουργία και γενετική θρομβοφιλία, και διάφορα άλλα υποψήφια γονίδια. Όσον αφορά τα γονίδια της πρώτης κατηγορίας (Πίνακας 2), η πρώτη συσχέτιση διαπιστώθηκε το 1999 και αφορούσε το πολυμορφικό αλληλόμορφο Pnull του γονιδίου του οιστρογονικού υποδοχέα 1 (ESR1, Estrogen Receptor 1). Η παρουσία του αλληλόμορφου Pnull οδηγεί σε μείωση της ηλικίας εμμηνόπαυσης κατά περίπου 1.1 έτη στις Καυκάσιες γυναίκες. Τα αποτελέσματα αυτά δεν επιβεβαιώθηκαν από τρεις άλλες μελέτες που ακολούθησαν. Ένα άλλο γονίδιο που μελετήθηκε ήταν αυτό του ενζύμου του κυτοχρώματος P – 450 1B1 (CYP1B1) που εμπλέκεται στον μεταβολισμό των οιστρογόνων : ο πολυμορφισμός rs1800440 διαπιστώθηκε ότι οδηγεί σε μείωση της ηλικίας εμμηνόπαυσης κατά περίπου 0.8 έτη στις Καυκάσιες γυναίκες, ο πολυμορφισμός rs1056836 οδηγεί σε μείωση της ηλικίας εμμηνόπαυσης κατά περίπου 1 έτος στις Κινέζες αλλά όχι στις Καυκάσιες γυναίκες, και οι πολυμορφισμοί rs1056827 και rs10012 οδηγούν σε αύξηση της ηλικίας της φυσικής εμμηνόπαυσης κατά περίπου 1.2 έτη και 0.7 έτη, αντίστοιχα, στις Κινέζες. Όσον αφορά το γονίδιο του ενζύμου του κυτοχρώματος 19A1 (CYP19A1) που εμπλέκεται στη βιοσύνθεση των οιστρογόνων, διαπιστώθηκε ότι οι Καυκάσιες γυναίκες που φέρουν δύο πολυμορφικά αλληλόμορφα CYP19A1 7r(-3) έχουν περίπου 2.6 έτη καθυστέρηση στην εμφάνιση της φυσικής εμμηνόπαυσης σε σύγκριση με αυτές που δεν φέρουν κανένα. Όσον αφορά το γονίδιο της 17β – υδροξυστεροειδικής αφυδρογονάσης (HSD17B1, 17β – Hydroxysteroid Dehydrogenase) που εμπλέκεται στη βιοσύνθεση των οιστρογόνων, διαπιστώθηκε ότι οι Καυκάσιες γυναίκες φορείς του αλληλόμορφου G του πολυμορφισμού rs2830 του γονιδίου αυτού εισέρχονται στην εμμηνόπαυση περίπου κατά 1.9 έτη αργότερα, σε σύγκριση με αυτές με γονότυπο AA. Τέλος, από την μελέτη του γονιδίου του υποδοχέα τύπου 2 της Αντιμυλλερίου ορμόνης (AMHR2, Anti – Mullerian Hormone type 2 Receptor), διαπιστώθηκε ότι οι Καυκάσιες γυναίκες που φέρουν το πολυμορφικό αλληλόμορφο 482G του πολυμορφισμού rs2002555 του γονιδίου αυτού έχουν εμμηνόπαυση περίπου 2.6 έτη νωρίτερα, σε σύγκριση με αυτές με γονότυπο 482AA.

Πίνακας 2

Γονίδιο	Πολυμορφισμός	Αριθμός γυναικών	Πληθυσμός	Επίδραση στην ηλικία φυσικής εμμηνόπαυσης (έτη)	P - value
Αντι – μυλλέρειος ορμόνη (AMH)	Rs10407022	2381	Καυκάσιες		0.66
		248	Καυκάσιες		0.58
Υποδοχέας τύπου 2 της Αντι – μυλλερίου ορμόνης (AMHR2)	Rs2002555	2381	Καυκάσιες	- 2.6	0.005
		248	Καυκάσιες		0.054
Κατεχολ – Ο – μεθυλοτρανσφεράση (COMT)	Hsp II 92	250	Ιαπωνέζες		0.735
	Val158Met	1348	Καυκάσιες		0.7
Κυτόχρωμα P – 450 1A1 (CYP1A1)	Msp I	250	Ιαπωνέζες		0.287
		1346	Καυκάσιες		0.7
	Ple462Val	1349	Καυκάσιες		0.9
Κυτόχρωμα P – 450 1B1 (CYP1B1)	Rs1056836	1360	Καυκάσιες		0.3
		797	Κινέζες	- 1.0	0.004
		64	Καυκάσιες		0.18
	Rs1800440	1360	Καυκάσιες	- 0.8	0.007
	Rs1056827	797	Κινέζες	+ 1.2	0.04
		64	Καυκάσιες		0.45
	Rs10012	797	Κινέζες	+ 0.7	0.02
Rs1056837	797	Κινέζες		0.78	
Κυτόχρωμα P – 450 17A1 (CYP17A1)	MspA I	250	Ιαπωνέζες		0.496
		341	Καυκάσιες		0.51
	A2 αλληλόμορφο T/C	1348	Καυκάσιες		0.07
	Rs11191416	229	Καυκάσιες		> 0.05
	Rs6163				
	Rs3740397				
	Rs10883783				
	Rs4919685				
	rs4919682				
	Rs619824				
Rs743572	64	Καυκάσιες		0.79	

Κυτόχρωμα P – 450 19A1 (CYP19A1)	7r (-3)	64	Καυκάσιες	+ 2.6	0.04
	Rs10046	64	Καυκάσιες		0.59
	Rs1065778	229	Καυκάσιες		0.048
	Rs2255192	229	Καυκάσιες		0.035
	Rs700519	152	Καυκάσιες		0.7
	C1558T	152	Καυκάσιες		0.2
	HSD17 vIV	984	Καυκάσιες		0.8
Υποδοχέας οιστρογόνων I (ESRI)	Rs2234693 (PvuII)	726	Καυκάσιες	- 1.1	0.03
		315	Ιαπωνέζες		0.863
		311	Καυκάσιες		0.63
		248	Καυκάσιες		0.59
	Rs9340799 (XbaI)	315	Ιαπωνέζες		0.842
		309	Καυκάσιες		0.96
Υποδοχέας ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSHR)	Rs6166	251	Καυκάσιες		0.132
17β – υδροξυ – στεροειδική αφυδρογονάση (HSD17B1)	Rs2830	64	Καυκάσιες	+ 1.9	0.03
	Rs615942	64	Καυκάσιες		0.07
	Rs592389	64	Καυκάσιες		0.09
Στεροειδική 5α αναγωγή (SRD5A2)	V89L	323	Καυκάσιες		0.5

Οι μελέτες που περιλαμβάνουν γονίδια που σχετίζονται με τις αγγειακές διαταραχές και τη γενετική θρομβοφιλία βασίζονται στην υπόθεση της αναπαραγωγικής γήρανσης λόγω ισχαιμίας των ωοθηκών (Πίνακας 3). Τρία τέτοια γονίδια έχουν ως τώρα συσχετιστεί σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με την ηλικία φυσικής εμμηνόπαυσης. Οι γυναίκες φορείς του αλληλόμορφου FV του παράγοντα Leiden διαπιστώθηκε ότι εισέρχονται στην εμμηνόπαυση περίπου 2.4 – 3.1 έτη νωρίτερα, ενώ οι γυναίκες φορείς του πολυμορφικού αλληλόμορφου FVII Ins/del -323 του παράγοντα VII εισέρχονται στην εμμηνόπαυση περίπου 0.8 έτη αργότερα. Το τρίτο γονίδιο που διαπιστώθηκε ότι συσχετίζεται με την ηλικία φυσικής εμμηνόπαυσης είναι το γονίδιο της απολιποπρωτεΐνης E (APOE) που εμπλέκεται στον μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών.

Πίνακας 3

Γονίδιο	Πολυμορφισμός	Αριθμός γυναικών	Πληθυσμός	Επίδραση στην ηλικία φυσικής εμμηνόπαυσης (έτη)	P - value
Αγγειοτενσινογόνο (AGT)	Met235Thyr	354	Καυκάσιες		0.1
Απολιποπρωτεΐνη E (APOE)	Rs7412	354	Καυκάσιες	+ 1.5	0.03
		742	Καυκάσιες		0.32
		253	Καυκάσιες		0.255
	Rs769450	253	Καυκάσιες	- 1.93	0.007
	Rs429358	354	Καυκάσιες		0.9
		253	Καυκάσιες		0.592
Προθρομβίνη (FII)	G20210A	354	Καυκάσιες		0.8
		741	Καυκάσιες		0.05
Παράγοντας VII (FVII)	Ins/del - 323	742	Καυκάσιες	+ 0.8	0.02
	Arg353Gln	742	Καυκάσιες		0.15
Παράγοντας Leiden (FV Leiden)	G1691A	373	Καυκάσιες	- 3.1	0.035
		743	Καυκάσιες		0.64
		354	Καυκάσιες	-2.4	0.03
5,10 μεθυλενο – τετρα – υδρο – φολική αναγωγήση (MTHFR)	Rs2066470	210	Καυκάσιες		> 0.05
	Rs17037390				
	Rs1801133				
	Rs1476413				
	Rs4846048				
	Rs4846049				
Συνθάση του νιτρικού οξειδίου (NOS3)	T786C	87	Καυκάσιες		0.49
		354	Καυκάσιες		0.8
	Glu298Asp	87	Καυκάσιες		0.98
		354	Καυκάσιες		0.9
	Ιντρόνιο 4	91	Καυκάσιες		0.56
Αναστολέας ενεργοποιητών του πλασμινογόνου 1 (PAI1)	4G/5G	354	Καυκάσιες		0.1

Τέσσερα ακόμη γονίδια έχουν μελετηθεί (Πίνακας 4) και για ένα από αυτά, το γονίδιο της αποκαρβοξυλάσης της ιστιδίνης (HDC, Histidine Decarboxylase) που είναι το κύριο ένζυμο για τη σύνθεση της ισταμίνης στον άνθρωπο, διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την ηλικία της φυσικής εμμηνόπαυσης. Συγκεκριμένα, διαπιστώθηκε ότι οι Καυκάσιες γυναίκες φορείς του πολυμορφικού αλληλόμορφου του SNP rs854163 του γονιδίου αυτού εισέρχονται στην εμμηνόπαυση περίπου 1.58 έτη αργότερα από αυτές που δε φέρουν το αλληλόμορφο αυτό.

Πίνακας 4

Γονίδιο	Πολυμορφισμός	Αριθμός γυναικών	Πληθυσμός	Επίδραση στην ηλικία φυσικής εμμηνόπαυσης (έτη)	P - value
Deleted in azoospermia – like protein (DAZL)	DAZL 260A/G	251	Καυκάσιες		0.97
Αποκαρβοξυλάση της ιστιδίνης (HDC)	Rs854163	265	Καυκάσιες	+ 1.58	0.015
Αναταγωνιστής του υποδοχέα της ιντερλευκίνης 1 (IL1RA)	86 bp επανάληψη	90	Καυκάσιες		0.4
Υποδοχέας της βιταμίνης D (VDR)	Rs1544410	260	Καυκάσιες		0.641
		507	Καυκάσιες		0.7
	Rs2238136	260	Καυκάσιες		> 0.05
	Rs2228570				
Rs731236					

Ως σήμερα τρεις GWAS για την ηλικία της φυσικής εμμηνόπαυσης έχουν δημοσιευτεί. Η πρώτη το 2007 μελέτησε 70987 SNPs σε 438 γυναίκες και ανέδειξε δύο πολυμορφισμούς στο χρωμόσωμα 2 (rs10496262 και rs10496265). Η δεύτερη μελέτη περιλάμβανε 5465 γυναίκες, δημοσιεύτηκε το 2009 και ανέδειξε 6 SNPs : τέσσερις στο μακρό σκέλος του χρωμοσώματος 19 (19q13.4), έναν στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 20 (20p12.3) και έναν στο μακρό σκέλος του χρωμοσώματος 13 (13q34). Η τρίτη μελέτη δημοσιεύτηκε το 2009, περιλάμβανε 17438 γυναίκες και ανέδειξε 13 SNPs που συσχετίζονται με την ηλικία της φυσικής εμμηνόπαυσης : έναν στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 20 (20p12.3), 6 στο μακρό σκέλος του χρωμοσώματος 19 (19q13.42), 5 στο μακρό σκέλος του χρωμοσώματος 5 (5q35.2) και έναν στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 6 (6p24.2). Τα δύο σημαντικότερα γονίδια που φαίνεται ότι αναδεικνύονται από τις μεγάλες αυτές μελέτες είναι : το γονίδιο *BRSK 1* που κωδικοποιεί για την κινάση AMPK – RK η οποία είναι απαραίτητη για τον προσανατολισμό των νευρώνων στο κεντρικό νευρικό σύστημα αλλά έχει ανιχνευθεί και στις ωοθήκες, και το γονίδιο *MCM8* που κωδικοποιεί για την πρωτεΐνη μικροχρωμοσωμικής διατήρησης που είναι απαραίτητη για την αντιγραφή του DNA.

Συμπερασματικά, διαπιστώνουμε τη δυσκολία που υπάρχει στην ανάδειξη των γονιδίων που συσχετίζονται με την ηλικία της φυσικής εμμηνόπαυσης. Καθένα αλληλόμορφο μεταβάλλει ελάχιστα χρονικά την ηλικία της φυσικής εμμηνόπαυσης προς τα πάνω ή προς τα κάτω. Τα διάφορα στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα σπάνια μπορούν να επαληθευτούν από άλλους ερευνητές. Ενώ είναι σαφώς διαπιστωμένη η γενετική συνιστώσα της ηλικίας εμμηνόπαυσης, υπάρχουν σαφείς δυσκολίες στον καθορισμό του τρόπου με τον οποίο η γενετική ετερογένεια επηρεάζει τη φαινοτυπική μεταβλητότητα. Οι διάφορες εξηγήσεις που θα μπορούσαν να δοθούν είναι τα μεθοδολογικά προβλήματα των ερευνών αυτών (πληθυσμιακή ετερογένεια, δυσκολίες στον ακριβή καθορισμό του φαινότυπου, απαίτηση για πολύ μεγάλο αριθμό ατόμων) και οι δυσκολίες στον προσδιορισμό των πολύπλοκων διαγονιδιακών αλληλεπιδράσεων (επίσταση), των αλληλεπιδράσεων γονιδίων – περιβάλλοντος και της επιγενετικής τροποποίησης του γονιδιώματος (π.χ. μεθυλίωση του DNA) (Voorhuis et al, 2010).

Εκτός από το ισχυρό γενετικό υπόβαθρο, ένα άλλο στοιχείο που ενισχύει την άποψη του εξελικτικού καθορισμού της εμμηνόπαυσης είναι ότι αυτή επέρχεται πρακτικά στην ίδια ηλικία στις διάφορες ανθρώπινες πληθυσμιακές ομάδες. Αρκετές ενδιαφέρουσες μελέτες έχουν δημοσιευτεί για το θέμα αυτό. Οι Palacios et al (2010) σε ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας από το 1975 ως το 2009 διαπίστωσαν μικρές διαφορές στην ηλικία φυσικής εμμηνόπαυσης μεταξύ των διαφόρων πληθυσμιακών ομάδων. Συγκεκριμένα, η μέση ηλικία

εμμηνόπαυσης κυμαίνεται στην Ευρώπη από 50.1 ως 52.8 έτη, στη Βόρειο Αμερική από 50.5 ως 51.4, στην Λατινική Αμερική από 43.8 – 53 έτη και είναι μικρότερη στην Ασία όπου κυμαίνεται από 42.1 – 49.5 έτη. Σε μελέτη 2221 γυναικών στην Ιαπωνία υπολογίστηκε μέση ηλικία εμμηνόπαυσης τα 50.4 έτη. Σε μελέτη 400 γυναικών στην Μαλαισία υπολογίστηκε μέση ηλικία εμμηνόπαυσης τα 50.7 έτη (Ismael, 1994). Σε μελέτη 2375 γυναικών στην Ταϊλάνδη υπολογίστηκε μέση ηλικία εμμηνόπαυσης τα 49.5 ± 3.6 έτη (Chomprootweep et al, 1993). Σε μελέτη 500 γυναικών στις Φιλιπίνες υπολογίστηκε μέση ηλικία εμμηνόπαυσης τα 48 έτη (Ramoso – Jalbuena, 1994). Διάφορες μελέτες έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι πιθανώς οι γυναίκες στην Λατινική Αμερική εισέρχονται στην εμμηνόπαυση 1 – 2 έτη νωρίτερα από ότι οι Καυκάσιες. Οι Garrido – Latorre et al (1996) σε μελέτη 1005 γυναικών στο Μεξικό διαπίστωσαν μέση ηλικία εμμηνόπαυσης τα 46.5 έτη (95%CI : 46 – 48 έτη). Άλλες μελέτες αναφέρουν μέση ηλικία εμμηνόπαυσης για τις γυναίκες στο Περού και τις γυναίκες των Μάγια, τα 45 και τα 47 έτη αντίστοιχα. Οι γυναίκες Αφροαμερικανικής καταγωγής αναφέρεται ότι εισέρχονται στην εμμηνόπαυση 6 – 12 μήνες νωρίτερα σε σύγκριση με τις Καυκάσιες. Οι Bromberger et al (1998) σε προοπτική μελέτη παρακολούθησης 185 υγιών γυναικών στις ΗΠΑ ηλικίας 42.5 – 47.5 ετών για 7 – 9 έτη διαπίστωσαν ότι οι γυναίκες Αφροαμερικανικής καταγωγής εισήλθαν στην εμμηνόπαυση κατά περίπου 2 έτη νωρίτερα σε σύγκριση με τις γυναίκες Καυκάσιας καταγωγής (49.3 έτη έναντι 51.2 έτη, αντίστοιχα, $p < 0.05$). Σε μελέτη 152 γυναικών στη Γκάνα, διαπιστώθηκε μέση ηλικία εμμηνόπαυσης τα 48.05 ± 3.62 έτη (Kwawukume et al, 1993). Τα δεδομένα από την μεγάλη πολυκεντρική μελέτη SWAN (Study of Women's health Across the Nation) που περιλάμβανε 14620 γυναίκες διαφόρων πληθυσμιακών ομάδων στις ΗΠΑ, έδωσαν μέση ηλικία εμμηνόπαυσης τα 51.4 έτη και δε διαπίστωσαν στατιστικά σημαντική διαφορά στην ηλικία εμμηνόπαυσης μεταξύ Καυκασίων (51.4 έτη), Αφροαμερικανών (51.4 έτη), Κινεζικής (51.5 έτη) και Λατινοαμερικανικής καταγωγής γυναικών (51 έτη). Αντίθετα, διαπιστώθηκε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό μεγαλύτερη ηλικία εμμηνόπαυσης για τις Ιαπωνικής καταγωγής γυναίκες (51.8 έτη) (Gold et al, 2001). Οι Henderson et al (2008) σε μεγάλη μελέτη με γυναίκες διαφόρων πληθυσμιακών ομάδων των ΗΠΑ, διαπίστωσαν ότι, σε σύγκριση με τις γυναίκες Καυκάσιας καταγωγής, η ηλικία φυσικής εμμηνόπαυσης ήταν μικρότερη για τις γυναίκες Λατινοαμερικανικής καταγωγής που γεννήθηκαν στις ΗΠΑ (Hazard Ratio, HR = 1.10, 95%CI : 1.07 – 1.14) και για τις γυναίκες Λατινοαμερικανικής καταγωγής που δεν γεννήθηκαν στις ΗΠΑ (HR = 1.25, 95%CI : 1.21 – 1.30), και μεγαλύτερη για τις γυναίκες Ιαπωνικής καταγωγής (HR = 0.93, 95%CI : 0.90 – 0.95). Οι Ku et al (2004), σε μελέτη 961 γυναικών στην Κορέα και 1011 γυναικών κορεατικής καταγωγής (2^η και 3^η γενεά

μεταναστών) στην Κίνα, διαπίστωσαν ότι οι γυναίκες στην Κορέα εισέρχονται στην εμμηνόπαυση περίπου 0.4 έτη αργότερα σε σύγκριση με τις αντίστοιχες Κορεατικής καταγωγής Κινέζες (μέση ηλικία εμμηνόπαυσης : 49.3 ± 3.5 έτη και 48.9 ± 3.1 έτη, αντίστοιχα, $p = 0.011$), καταδεικνύοντας τη σημασία των περιβαλλοντικών επιδράσεων εκτός από τη γενετική συνιστώσα στον καθορισμό της ηλικίας φυσικής εμμηνόπαυσης. Οι Luborsky et al (2003) σε μελέτη 11652 γυναικών στα πλαίσια της μελέτης SWAN διαπίστωσαν στατιστικά σημαντική διαφορά στη συχνότητα της πρόωρης ωοθηκικής ανεπάρκειας (POF) μεταξύ των γυναικών διαφορετικής καταγωγής στις ΗΠΑ ($p = 0.01$). Συγκεκριμένα, η συχνότητα της POF ήταν μεγαλύτερη στις γυναίκες Λατινοαμερικανικής, Αφροαμερικανικής και Καυκάσιας καταγωγής (συχνότητα POF : 1.4%, 1.4% και 1%, αντίστοιχα), σε σύγκριση με τις γυναίκες Κινεζικής και Ιαπωνικής καταγωγής (συχνότητα POF : 0.5% και 0.1%, αντίστοιχα). Επίσης, μεγαλύτερο ποσοστό γυναικών Αφροαμερικανικής καταγωγής (3.7%) και Λατινοαμερικανικής καταγωγής (4.1%) εισήλθαν στην εμμηνόπαυση πριν την ηλικία των 45 ετών, σε σύγκριση με τις Καυκάσιες (2.9%), ενώ η εμμηνόπαυση πριν την ηλικία των 45 ετών ήταν λιγότερο συχνή στις γυναίκες Κινεζικής (2.2%) και Ιαπωνικής καταγωγής (0.8%). Σε μελέτη 1713 γυναικών στη Φινλανδία διαπιστώθηκε μέση ηλικία εμμηνόπαυσης τα 51 έτη (95%CI : 50.6 – 51.4) (Luoto et al, 1994). Σε μελέτη 7183 γυναικών στην Πολωνία διαπιστώθηκε μέση ηλικία εμμηνόπαυσης τα 51.25 έτη (Kaczmarek, 2007). Σε μελέτη 742 γυναικών στα Ηνωμένα Αραβικά Εμιράτα διαπιστώθηκε μέση ηλικία εμμηνόπαυσης τα 47.3 ± 3.29 έτη, η οποία είναι μικρότερη από την μέση ηλικία στη Δύση (Rizk et al, 1998). Σε μελέτη 2922 γυναικών από 7 χώρες της νοτιοανατολικής Ασίας (Χονγκ – Κονγκ, Ινδονησία, Κορέα, Μαλαισία, Φιλιππίνες, Σιγκαπούρη και Ταϊβάν) διαπιστώθηκε μέση ηλικία εμμηνόπαυσης τα 51.09 έτη, που δε διαφέρει από την αντίστοιχη στις χώρες του δυτικού κόσμου (Boulet et al, 2008). Σε μελέτη 4694 γυναικών στη Νέα Υόρκη διαπιστώθηκε ότι οι Εβραίες στο θρήσκευμα γυναίκες εισέρχονται στην εμμηνόπαυση περίπου 0.66 έτη αργότερα από τις Καθολικές (Kato et al, 1998). Οι Morabia et al (1998) σε μελέτη 18997 γυναικών από 11 χώρες (Αυστραλία, Ισραήλ, Γερμανία, Χιλή, Κολομβία, Μεξικό, Φιλιππίνες, Κίνα, Ταϊλάνδη, Κένυα και Νιγηρία) διαπίστωσαν μέση ηλικία εμμηνόπαυσης περίπου τα 50 έτη με διακύμανση από 49 – 52 έτη, η οποία δε διαφέρει μεταξύ των κρατών. Είναι σημαντική η διαπίστωση ότι υπήρξε σημαντική διακρατική μεταβλητότητα στην ηλικία εμμηναρχής, στην ηλικία γέννησης του πρώτου παιδιού και στη συνολική διάρκεια της αναπαραγωγικής ζωής των γυναικών, η οποία δεν παρατηρήθηκε όσον αφορά στην ηλικία εμμηνόπαυσης. Συμπερασματικά, από την πλειοψηφία των σχετικών ερευνών προκύπτουν ελάχιστες ή καθόλου διαφορές στην ηλικία

της εμμηνόπαυσης σε διαφορετικές πληθυσμιακές ομάδες. Οι όποιες παρατηρούμενες διακυμάνσεις θα πρέπει μάλλον να αποδοθούν στη γενετική μεταβλητότητα, στις περιβαλλοντικές επιδράσεις, στο ατομικό αναπαραγωγικό ιστορικό και τον τρόπο ζωής (Huddleston et al, 2010).

Η μετάβαση προς την εμμηνόπαυση χαρακτηρίζεται από μία ποικιλία συμπτωμάτων τα οποία ξεκινούν από την προεμμηνόπαυσιακή (κλιμακτηριακή) περίοδο, φαίνεται ότι κορυφώνονται γύρω από την τελευταία έμμηνο ρύση περιεμμηνόπαυσιακά και διατηρούνται με μικρότερη ένταση για άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα μετεμμηνόπαυσιακά. Τα συμπτώματα αυτά μπορούν αδρά να διακριθούν σε αυτά που οφείλονται στην οιστρογονοπενία : ατροφία δέρματος και μαστών, ουρογεννητική ατροφία (διαταραχές ούρησης, ξηρότητα κόλπου, δυσπαρευνία, συχνές κολπίτιδες) και μυοσκελετικά συμπτώματα (πόννοι μυών και αρθρώσεων, οστεοπενία), και σε αυτά που πιθανώς σχετίζονται με την οιστρογονοπενία : αγγειοκινητικά συμπτώματα (εξάψεις, νυκτερινές εφιδρώσεις, αίσθημα παλμών) και ψυχοσωματικά συμπτώματα (κεφαλαλγίες, κατάθλιψη, ευερεθιστότητα, διαταραχές μνήμης, διαταραχές ύπνου, μείωση της libido). Στην ποικιλία αυτή των συμπτωμάτων προεξάρχουν τα αγγειοκινητικά συμπτώματα (hot flashes – εξάψεις και νυκτερινές εφιδρώσεις). Τα συμπτώματα αυτά αναφέρονται από κάποιες τουλάχιστον γυναίκες στις περισσότερες πληθυσμιακές ομάδες παγκοσμίως με ελάχιστες εξαιρέσεις, όπως κάποιοι πληθυσμοί στην Ινδία και στους Ινδιάνους Μάγια του Μεξικού (Avis et al, 2001).

Οι Palacios et al (2010) σε ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας από το 1975 ως το 2009, διαπίστωσαν ότι η συχνότητα των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων ποικίλλει από 74% στις γυναίκες στην Ευρώπη, 36 – 50% στις γυναίκες στη Βόρειο Αμερική, 45 – 69% στις γυναίκες στην Λατινική Αμερική και 22 – 63% στις γυναίκες στην Ασία. Τα δεδομένα από την μελέτη SWAN δείχνουν ότι οι Καυκάσιες γυναίκες εμφανίζουν συχνότερα από τις υπόλοιπες ψυχοσωματικά συμπτώματα και οι Αφροαμερικανές εμφανίζουν συχνότερα από τις υπόλοιπες αγγειοκινητικά συμπτώματα (Avis et al, 2001). Τα δεδομένα από την μελέτη Penn Ovarian Aging Cohort έδειξαν ότι οι Αφροαμερικανές έχουν σχεδόν διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης αγγειοκινητικών συμπτωμάτων σε σύγκριση με τις Καυκάσιες. Άλλες μελέτες έδειξαν ότι οι Αφροαμερικανές εμφανίζουν συχνότερα κολπική ξηρότητα και μυοσκελετικά συμπτώματα. Τα δεδομένα από την μελέτη SWAN δείχνουν ότι οι Αφροαμερικανές έχουν περίπου 60% μεγαλύτερη πιθανότητα (OR = 1.6) να εμφανίσουν αγγειοκινητικά συμπτώματα σε σύγκριση με τις Καυκάσιες. Συνολικά διαπιστώθηκε ότι οι γυναίκες Ασιατικής καταγωγής (Κινεζικής και Ιαπωνικής) ανέφεραν τα λιγότερα αγγειοκινητικά και γενικά συμπτώματα, οι Αφροαμερικανές υπέφεραν περισσότερο από αγγειοκινητικά και μυοσκελετικά συμπτώματα,

διαταραχές μνήμης και κολπική ξηρότητα από τις Καυκάσιες, αλλά είχαν λιγότερες διαταραχές ούρησης, και οι Λατινοαμερικανές είχαν σε συγκρίσιμο βαθμό με τις Καυκάσιες αγγειοκινητικά συμπτώματα αλλά πιο έντονες διαταραχές ούρησης, κολπική ξηρότητα, διαταραχές μνήμης και αίσθημα παλμών. Λιγότερες γυναίκες με ανώτερη μόρφωση ανέφεραν αγγειοκινητικά συμπτώματα. Θετική συσχέτιση με τα αγγειοκινητικά συμπτώματα διαπιστώθηκε για τις γυναίκες που κάπνιζαν, που είχαν υψηλό δείκτη μάζας σώματος, ιστορικό προεμμηνορρυσιακού συνδρόμου και έντονο στρες (Gold et al, 2004). Όπως φάνηκε από την μελέτη WHIS (Women's Health Initiative Study) οι γυναίκες Αφρικανικής καταγωγής ανταποκρίνονται λιγότερο στην ορμονική θεραπεία υποκατάστασης (HRT, Hormone Replacement Therapy) : τα αγγειοκινητικά συμπτώματα υποχώρησαν στο 56% των Αφροαμερικανών γυναικών σε σύγκριση με το 80% στις Καυκάσιες (Butts & Seifer, 2010). Αρκετοί ερευνητές συμφωνούν ότι τα εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα γίνονται καλύτερα ανεκτά από τις γυναίκες της Νοτιοανατολικής Ασίας, πιθανώς λόγω πολιτισμικών παραγόντων (Boulet et al, 2008). Άλλες μελέτες όμως δείχνουν ότι και ανάμεσα στους Ασιατικούς πληθυσμούς υπάρχουν διαφορές, με τις Κινέζες να αναφέρουν συμπτώματα συχνότερα από τις Ιαπωνέζες και σπανιότερα από τις Ινδές και τις Μαλαισιανές (Huddleston et al, 2010).

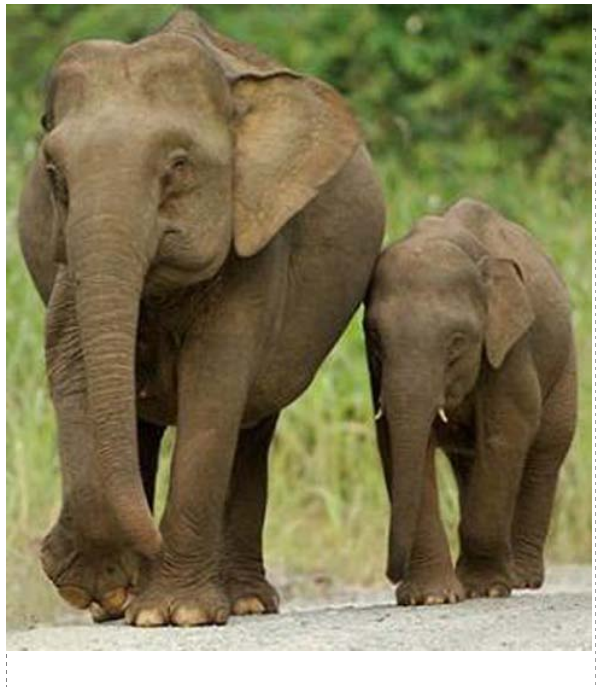
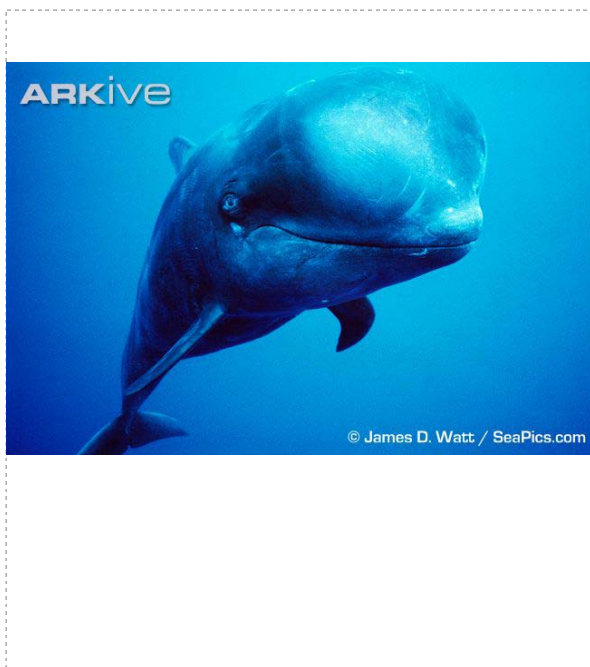
Σε πολλές μελέτες έχει γίνει προσπάθεια εξακρίβωσης τυχόν διαφορών στο ορμονικό προφίλ των γυναικών διαφόρων πληθυσμιακών ομάδων κατά την περιεμμηνοπαυσιακή και μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο. Οι συσχετίσεις αυτές θα μπορούσαν να είναι εξαιρετικά σημαντικές για την ερμηνεία των διαφορών στην ηλικία της εμμηνόπαυσης και στα παρατηρούμενα συμπτώματα. Τα δεδομένα από την μελέτη SWAN είναι ότι η μέση συγκέντρωση ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH, Follicle Stimulating Hormone) στον ορό των γυναικών ήταν υψηλότερη στις γυναίκες Αφροαμερικανικής και Λατινοαμερικανικής καταγωγής, σε σύγκριση με τις γυναίκες από τις υπόλοιπες πληθυσμιακές ομάδες, ενώ δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα της οιστραδιόλης του ορού, με εξαίρεση τις γυναίκες Κινεζικής καταγωγής οι οποίες είχαν 13% μικρότερη συγκέντρωση οιστραδιόλης. Το εύρημα αυτό έχει αναφερθεί και από άλλους ερευνητές και θα μπορούσε να αποτελεί κάποια ερμηνεία για την μικρότερη ένταση και συχνότητα των εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων σε αυτή την πληθυσμιακή ομάδα. Τα δεδομένα από την μελέτη Penn Ovarian Aging Cohort στις ΗΠΑ είναι ότι τα επίπεδα οιστραδιόλης και ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH, Luteinizing Hormone) είναι χαμηλότερα στις γυναίκες Αφροαμερικανικής καταγωγής σε σύγκριση με τις Καυκάσιες, ενώ δεν

παρατηρήθηκαν διαφορές στα επίπεδα της FSH, της Ινχιμπίνης ή Ανασταλτίνης Β (Inhibin B) και της Αντιμυλλερίου ορμόνης (AMH) στον ορό (Butts & Seifer, 2010).

Πολλοί ερευνητές πιστεύουν ότι στις μέρες μας υπάρχει όλο και μεγαλύτερη τάση ιατροκοποίησης της εμμηνόπαυσης, όπως συμβαίνει σε μικρότερο βαθμό και με την τάση ιατροκοποίησης της εφηβείας, και θεωρούν ότι το "εμμηνοπαυσιακό σύνδρομο" είναι εφεύρεση του δυτικού τρόπου ζωής. Τα εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα εμφανίζουν παγκοσμιότητα αλλά και διαφορές μεταξύ των διαφόρων πληθυσμιακών ομάδων που αποδίδονται κυρίως στις πολιτισμικές διαφορές, καθώς και σε διαφορές στον τρόπο ζωής, στη θέση της γυναίκας στην κοινωνία, στην αντίληψη του πόνου και της ευεξίας αλλά και στις πεποιθήσεις περί νεότητας (Avis et al, 2001). Η γενετική συνιστώσα των διαφορών των εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων έχει ελάχιστα μελετηθεί, εν τούτοις μια μεγάλη μελέτη 1538 γυναικών από την μελέτη SWAN έδειξε ότι ο πολυμορφισμός rs1056836 GC του γονιδίου CYP1B1 στις Αφροαμερικανές, οι πολυμορφισμοί rs615942 TG, rs592389 TG και rs2830 AG του γονιδίου 17HSD στις Καυκάσιες, και ο πολυμορφισμός rs2606345 AC του γονιδίου CYP1A1 στις γυναίκες Κινεζικής καταγωγής, συσχετίζονται με μικρότερο κίνδυνο αγγειοκινητικών συμπτωμάτων (Crandall et al, 2006).

Στον άνθρωπο, σε σύγκριση με τα άλλα θηλαστικά, η απώλεια της αναπαραγωγικής ικανότητας συμβαίνει σχετικά νωρίς. Η σημερινή γυναίκα ζει κατά μέσο όρο περίπου 30 χρόνια μετεμμηνόπαυσιακής ζωής, σχεδόν το 40% του συνολικού της βίου, το μεγαλύτερο ποσοστό μεταξύ των θηλαστικών. Αν και υπάρχουν στοιχεία ότι στα θηλαστικά η ζωή μετά την εμμηνόπαυση είναι σχετικά διαδεδομένο φαινόμενο, μόνο σε δύο άλλα θηλαστικά είναι γνωστό ότι η διάρκεια της μετεμμηνόπαυσιακής ζωής προσεγγίζει αυτή του ανθρώπου, στη βραχυπτέρυγο φάλαινα – πιλότο *Globicephala macrorhynchus* και στον Ασιατικό ελέφαντα *Elephas maximus* (Εικόνα 5). Γιατί η φυσική επιλογή δεν ευνόησε στον άνθρωπο μία μεγαλύτερη ωοθηκική παρακαταθήκη ή έναν πιο αργό ρυθμό ατρησίας, ώστε η γυναίκα, όπως τα περισσότερα άλλα θηλαστικά, να μπορεί να αναπαράγεται κατά τη διάρκεια του μεγαλύτερου μέρους της ενήλικης ζωής της; Η εμμηνόπαυση αποτελεί ένα εξελικτικό αίνιγμα αφού ο πρώιμος τερματισμός της αναπαραγωγής μοιάζει να αντιτίθεται στη δαρβινική αρχή της μεγιστοποίησης της αρμοστικότητας (fitness). Είναι λογικό να ευνοείται εξελικτικά η μεγαλύτερη διάρκεια αναπαραγωγής αφού οδηγεί σε μεγαλύτερο αριθμό απογόνων (Shanley & Kirkwood, 2001, Kuhle, 2007). Η πρώτη εξελικτική προσέγγιση της εμμηνόπαυσης έγινε από τον Williams (1957), ο οποίος πρότεινε πρώτος ότι η εμμηνόπαυση είναι αποτέλεσμα φυσικής επιλογής διότι εμφανίζεται σε όλες τις γυναίκες που έχουν την τύχη να ζήσουν αρκετά, η έκπτωση της αναπαραγωγικής λειτουργίας των γυναικών εμφανίζεται πολύ

νωρίτερα από την αντίστοιχη έκπτωση των υπολοίπων σωματικών λειτουργιών τους, ενώ ο πρόωρος τερματισμός της αναπαραγωγικής ικανότητας δεν εμφανίζεται στον άνδρα. Η αρχική πρόταση του Williams εισήγαγε μία εκτεταμένη συζήτηση γύρω από το θέμα, που διαρκεί ήδη περισσότερα από 50 χρόνια και οδήγησε στη διατύπωση δύο κεντρικών θεωριών, μίας που εστιάζει στο ρόλο της μητέρας και μίας στο ρόλο της γιαγιάς.



Εικόνα 10

Αριστερά : η βραχυπτέρυγος φάλαινα – πιλότος *Globicephala macrorhynchus*.

Δεξιά : ο Ασιατικός ελέφαντας *Elephas maximus*.

Σύμφωνα με την "mother hypothesis" η εμμηνόπαυση ευνοήθηκε εξελικτικά διότι λόγω της υψηλής μητρικής θνησιμότητας κατά τον τοκετό, η φροντίδα των υπάρχοντων παιδιών είναι προτιμότερη της παράτασης της γονιμότητας. Ο τοκετός αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα κινδύνου θνησιμότητας για τη μητέρα. Ο κίνδυνος αυτός αυξάνει με την πάροδο της ηλικίας. Το επίπεδο του κινδύνου αυτού είναι μοναδικά υψηλό στον άνθρωπο

και αποτελεί το κόστος του αυξημένου εγκεφαλικού όγκου σε συνδυασμό με τις αλλαγές των διαστάσεων της πυέλου κατά την προσαρμογή στην όρθια στάση και βάδιση. Ο θάνατος της μητέρας καταδικάζει τα υπόλοιπα παιδιά της τα οποία έχουν πολύ μικρές πιθανότητες να επιβιώσουν χωρίς αυτή λόγω του υψηλού βαθμού εξάρτησης των παιδιών και του αυξημένου χρόνου που απαιτείται ωσότου αποκτήσουν την ικανότητα πλήρους και αυτόνομης ένταξης στην ομάδα. Σύμφωνα με την υπόθεση αυτή, η πρόωρη διακοπή της αναπαραγωγικής ζωής της μητέρας αυξάνει την πιθανότητα επιβίωσης των υπολοίπων παιδιών της, και τελικά αυξάνει τον αριθμό των παιδιών που φτάνει ως την ηλικία αναπαραγωγής περισσότερο από την παράταση της αναπαραγωγικής ικανότητας που θα οδηγούσε πιθανώς σε μεγαλύτερο αριθμό παιδιών αλλά με μεγαλύτερη θνησιμότητα. Η εμμηνοπαυμένη μητέρα μπορεί να αφοσιωθεί στη φροντίδα των υπαρχόντων παιδιών της (Rashidi & Shanley, 2009).

Η εναλλακτική θεωρία ήταν η "grandmother hypothesis", σύμφωνα με την οποία η εμμηνόπαυση ευνοήθηκε εξελικτικά διότι η βοήθεια στην κόρη για τη φροντίδα των παιδιών είναι προτιμότερη της γέννησης επιπλέον παιδιών από τη γιαγιά. Μετά τον απογαλακτισμό, η μητέρα της μητέρας, η οποία είναι σε ηλικία που δεν μπορεί πλέον να κυοφορήσει, παρέχει τη φροντίδα για το νεογέννητο που θα επιτρέψει στη μητέρα να επενδύσει στη γέννηση ενός νέου μωρού, προσφέροντας έτσι το πλεονέκτημα των συντομότερων χρονικών διαστημάτων μεταξύ των γεννήσεων. Η παροχή βοήθειας για την ανατροφή των εγγονιών οδηγεί σε μεγαλύτερο αριθμό απογόνων που φτάνει σε αναπαραγωγική ωρίμανση από τη συνέχιση της γέννησης παιδιών από τη γιαγιά, και γι' αυτό ευνοήθηκε εξελικτικά. Οι μεσήλικες γυναίκες αντιμετώπιζαν μεγαλύτερο κίνδυνο μητρικού θανάτου κατά την κύηση και τον τοκετό σε σύγκριση με τις νεότερες γυναίκες, και τα παιδιά τους είχαν μικρότερες πιθανότητες να απολαύσουν την απαιτούμενη μακρόχρονη μητρική επένδυση ώστε να επιβιώσουν ως την αναπαραγωγική τους ωριμότητα. Υπάρχουν και άλλα θηλαστικά, όπως οι μπαμπούινοι και τα λιοντάρια, που δείχνουν φροντίδα στην ανατροφή των μικρών των επόμενων γενεών, όμως η εμμηνόπαυση δεν εξελίχθηκε σε αυτά διότι δεν υπάρχει η υψηλή θνησιμότητα στον τοκετό ούτε το χρονικό διάστημα που απαιτείται για την ενηλικίωση είναι τόσο μεγάλο, όπως συμβαίνει στον άνθρωπο. Οι θηλυκοί μπαμπούινοι ωριμάζουν στα 3 τους χρόνια και έχουν μία δυνητική διάρκεια ζωής σχεδόν 30 χρόνια. Για να λαμβάνει η νεαρή ενήλικη θηλυκή μπαμπούινη – μητέρα την ίδια βοήθεια από την "εμμηνοπαυμένη" μητέρα της, όπως έχει προσδιοριστεί σε ανθρώπινες κοινωνίες, θα έπρεπε το τέλος της γονιμότητάς της να έρχεται σε ηλικία 10 ετών (Shanley & Kirkwood, 2001, Rashidi & Shanley, 2009).

Οι Shanley et al (2007) χρησιμοποίησαν στοιχεία από την Γκάμπια για παιδιά ως 2 ετών, που αφορούν στην περίοδο 1950 – 1975 (μετά την περίοδο αυτή η βελτίωση της

ιατρικής φροντίδας μείωσε την βρεφική και παιδική θνησιμότητα σε επίπεδα που δεν ήταν πλέον αντιπροσωπευτικά της εξελικτικής μας ιστορίας), και διαπίστωσαν ότι τα παιδιά με ζωντανή μητέρα είχαν δεκαπλάσια πιθανότητα επιβίωσης σε σύγκριση με τα παιδιά που ήταν ορφανά από μητέρα, τα παιδιά με ζωντανή γιαγιά είχαν διπλάσια πιθανότητα επιβίωσης σε σύγκριση με αυτά που δεν είχαν γιαγιά, ενώ η ύπαρξη άλλων συγγενών, συμπεριλαμβανομένου του πατέρα, δεν είχε καμία επίδραση στην επιβίωση. Σε ένα μαθηματικό μοντέλο, υπολογίζοντας την επίδραση της παρουσίας της γιαγιάς ως την ηλικία των 15 ετών, προέκυψε ότι η βέλτιστη ηλικία εμμηνόπαυσης ήταν τα 55 έτη. Σε άλλη μελέτη δημογραφικών δεδομένων από την Ταιβάν του 1906, διαπιστώθηκε ότι τα παιδιά ηλικίας 5 ετών με ζωντανή μητέρα είχαν πενταπλάσια πιθανότητα επιβίωσης σε σύγκριση με τα συνομήλικα ορφανά από μητέρα, η παρουσία ζωντανής γιαγιάς είχε ως αποτέλεσμα μείωση 10% της θνησιμότητας για τα εγγόνια της και 10% αύξηση της γονιμότητας για την κόρη της, και το συνολικό μαθηματικό μοντέλο έδειξε βέλτιστη ηλικία εμμηνόπαυσης γύρω στα 50 χρόνια (Shanley & Kirkwood, 2001).

Μία άλλη προσέγγιση θεωρεί ότι η εμμηνόπαυση δεν αποτελεί ένα εξελικτικό φαινόμενο προσαρμογής αλλά είναι απλώς μία παράπλευρη συνέπεια της αύξησης του προσδόκιμου ζωής των γυναικών (the "lifespan - artifact" hypothesis). Η προσέγγιση αυτή δεν μπορεί να ερμηνεύσει γιατί η αναπαραγωγική ανεπάρκεια εμφανίζεται στις γυναίκες τόσο πολύ νωρίτερα από την ανεπάρκεια των υπολοίπων συστημάτων, ή από την αντίστοιχη ανεπάρκεια των ανδρών. Επιπλέον, δεν υπάρχει καμία ένδειξη ότι οι ανθρωπinoi πρόγονοι είχαν σημαντικά μικρότερη μέγιστη διάρκεια ζωής σε σύγκριση με τους σύγχρονους ανθρώπους. Τα στοιχεία δείχνουν ότι η μέγιστη διάρκεια της ανθρώπινης ζωής έχει παραμείνει σχετικά σταθερή τα τελευταία 100.000 χρόνια. Βασισμένοι σε μετρήσεις της μάζας του εγκεφάλου και του σώματος σε διάφορα είδη κατάρρινων πιθήκων, οι Judge και Carey (2000) προέβλεψαν μια δυνητική διάρκεια ζωής για τον πρώιμο Homo μεταξύ 72 – 91 χρόνια. Σε όλους τους σύγχρονους ανθρωπινους πληθυσμούς, από τους πληθυσμούς κυνηγών – τροφοσυλλεκτών ως τους πληθυσμούς των πιο πλούσιων χωρών, το μεγαλύτερο ποσοστό γυναικών βιώνει μία μακρά περίοδο εμμηνόπαυσης (Kuhle, 2007).

Σύμφωνα με την πατριαρχική υπόθεση (Patriarch hypothesis), που διατυπώθηκε από τον Marlowe (2000), η εμμηνόπαυση απλώς «αναδύθηκε» ως μία συνέπεια της αύξησης του προσδόκιμου επιβίωσης των ανδρών, η οποία ευνοήθηκε εξελικτικά λόγω του ότι οι άνδρες διατήρησαν την αναπαραγωγική τους ικανότητα και μετά την πάροδο της νεότητας. Στη συνέχεια η διάρκεια ζωής των γυναικών αυξήθηκε επίσης, διότι τα σχετικά γονίδια πέρασαν και στο γενετικό υλικό των γυναικών, αφού δεν εντοπίζονται στο Y χρωμόσωμα. Εν τούτοις,

η διάρκεια της αναπαραγωγικής ζωής των γυναικών περιορίζεται από την εξάντληση του αριθμού των ωοθυλακίων, με αποτέλεσμα την εμμηνόπαυση.

Η υπόθεση του απόντος πατέρα (the absent father hypothesis), εισήχθη από τον Kuhle (2007), όχι ως μία εναλλακτική υπόθεση έναντι της "grandmother hypothesis", αλλά μάλλον συμπληρωματική αυτής, προτείνοντας ότι η μειωμένη πατρική επένδυση στο παιδί, σε συνδυασμό με την αυξανόμενη ηλικία της μητέρας, ήταν μία επιπλέον ώθηση προς την εξέλιξη της εμμηνόπαυσης. Με την πάροδο της ηλικίας της μητέρας ο πατέρας απουσιάζει, είτε γιατί έχει καινούρια νεότερη σύντροφο, είτε γιατί συνήθως πεθαίνει πρόωρα. Ιστορικά, η αναπαραγωγική επιτυχία των ανδρών εξαρτιόταν από την ικανότητά τους να συνευρίσκονται με γόνιμες γυναίκες, και γι' αυτό οι άνδρες απέκτησαν την προτίμηση για γυναίκες με χαρακτηριστικά ενδεικτικά υψηλής αναπαραγωγικής ικανότητας. Σε αυτά τα πλαίσια, οι άνδρες τείνουν να ζευγαρώνουν με νεότερες γυναίκες επειδή έχουν κατά μέσο όρο μεγαλύτερη γονιμότητα από τις μεγαλύτερες. Η μείωση της γονιμότητας της γυναίκας με την πάροδο της ηλικίας υπήρχε πριν την εμφάνιση της εμμηνόπαυσης και είναι αδιαμφισβήτητη και σήμερα. Επιπλέον, οι νεότερες γυναίκες ελκύονται από τους μεγαλύτερους άνδρες επειδή οι τελευταίοι τείνουν να αποκτούν κύρος και αγαθά, αν και η έλξη αυτή τείνει να μετριάζεται από την αυξημένη πιθανότητα θανάτου του πατέρα πριν την αναπαραγωγική ωρίμανση των παιδιών. Η προσκόλληση του άνδρα προς νεότερες γυναίκες και η εγκατάλειψη της μεσήλικης συντρόφου του, είχε ως αποτέλεσμα την αποστέρησή της από την προστασία και τις παροχές που είναι απαραίτητες για το μεγάλωμα των παιδιών. Κάποιες μελέτες ενισχύουν την υπόθεση αυτή, όπως αυτή των Ινδιάνων Ache στην Παραγουάη, στους οποίους διαπιστώθηκε ότι τα ορφανά από πατέρα παιδιά έχουν 2,6 φορές μεγαλύτερο δείκτη θνησιμότητας σε σύγκριση με τα παιδιά με ζωντανό πατέρα.

Αν και έχουν διατυπωθεί πολλές θεωρίες για την εξέλιξη της εμμηνόπαυσης, λίγα πράγματα είναι γνωστά για τους γενετικούς μηχανισμούς που την καθιέρωσαν εξελικτικά δια μέσου των γενεών. Η πιο σημαντική σχετική ανακάλυψη ήταν η σχέση μεταξύ του γονιδίου p53 και του γονιδίου που κωδικοποιεί για το λευχαιμικό ανασταλτικό παράγοντα (LIF, Leukaemia Inhibiting Factor). Το p53 είναι ένα εξελικτικά συντηρημένο ογκοκατασταλτικό γονίδιο του οποίου η λειτουργία ελαττώνεται μετά από μία ορισμένη ηλικία στα ποντίκια (μέση διάρκεια ζωής του ποντικιού : 2 – 3 χρόνια). Αυτό συμβαίνει νωρίτερα στα θηλυκά (20 μήνες ζωής), σε σύγκριση με τα αρσενικά (28 μήνες ζωής). Ο LIF είναι μία απαραίτητη κυτοκίνη για την επιτυχή εμφύτευση της βλαστοκύστης. Διαπιστώθηκε ότι το p53 αυξάνει τη μεταγραφή του γονιδίου LIF, και ότι η χορήγηση LIF σε θηλυκά ποντίκια με έλλειψη του γονιδίου p53 (p53 $-/-$) αποκαθιστά την αναπαραγωγική τους ικανότητα βελτιώνοντας τα

ποσοστά εμφύτευσης. Εικάζεται ότι η σύνδεση ενός εξελικτικά νέου γονιδίου (LIF), που προάγει τη γονιμότητα, με ένα εξελικτικά αρχαίο γονίδιο (p53), που η λειτουργία του συσχετίζεται αρνητικά με την ηλικία, ήταν μία στρατηγική που ευνοήθηκε από τη φυσική επιλογή ώστε να αποφευχθεί η επένδυση σε μία κύηση με χαμηλές πιθανότητες επιτυχίας. Η μείωση της λειτουργικότητας του p53 στις μεγάλες ηλικίες φαίνεται ότι αποτελεί το μήνυμα, μέσω της μείωσης των επιπέδων LIF στο ενδομήτριο, για να αποφευχθεί η κύηση. Το κόστος των ανεπιτυχών αναπαραγωγικών προσπαθειών αυξήθηκε σε τέτοιο βαθμό στον άνθρωπο που οδήγησε εξελικτικά σε μία στρατηγική αναστολής της αναπαραγωγικής διαδικασίας στο πιο αρχικό και θεμελιώδες στάδιο, την ωοθυλακιορρηξία, με αποτέλεσμα την πλήρη απώλεια των ωοθυλακίων και την εμμηνόπαυση. Ίσως έτσι επιλέχθηκαν οι ως τώρα άγνωστες μεταλλάξεις που οδηγούν στην εξάντληση των ωοθυλακίων ως την ηλικία της εμμηνόπαυσης (Hu et al, 2007, Rashidi & Shanley, 2009)

Σήμερα υπάρχουν αρκετά δεδομένα ότι σε πολλά θηλαστικά η διάρκεια ζωής είναι μεγαλύτερη από τη διάρκεια της αναπαραγωγικής ικανότητας. Στον πίνακα 5 αναγράφονται τα σχετικά δεδομένα της βιβλιογραφίας για 45 είδη θηλαστικών από 8 τάξεις (Cohen, 2004), και προκύπτει ότι η μετεμμηνοπαυσιακή ζωή μπορεί να θεωρηθεί ότι μάλλον αποτελεί τον κανόνα για τα θηλαστικά. Τα δεδομένα του πίνακα δείχνουν ότι το φαινόμενο της παύσης της αναπαραγωγικής ικανότητας πριν το τέλος της ζωής δεν είναι μοναδική για τον άνθρωπο. Συνεπώς, οι υποθέσεις που αναφέρθηκαν παραπάνω, φαίνεται ότι δεν είναι ικανές να ερμηνεύσουν το φαινόμενο συνολικά στα θηλαστικά, ίσως μόνο τη μεγαλύτερη διάρκεια της μετεμμηνοπαυσιακής ζωής του ανθρώπου. Μία άλλη ερμηνεία θα μπορούσε να είναι η παραδοχή ότι η αναπαραγωγική και η σωματική λειτουργία ακολουθούν διαφορετικές τροχιές, οι οποίες μόνο παροδικά συναντώνται για το σύντομο χρονικό διάστημα της γυναικείας νεότητας. Η φυσική επιλογή πιθανώς επηρεάζει τις δύο τροχιές κατά τρόπο ημιανεξάρτητο, με αποτέλεσμα μία περίοδο σύμπτωσης της μέγιστης σωματικής ακμής και της μέγιστης γονιμότητας, που ακολουθείται από αποσύνδεση μεταξύ των σωματικών και αναπαραγωγικών λειτουργιών, οι οποίες ακολουθούν διαφορετικούς ρυθμούς έκπτωσης στις μεγαλύτερες ηλικίες. Στον άνθρωπο το κόστος της χρονικής επέκτασης της γονιμότητας είναι σχετικά μεγαλύτερο. Στη γυναίκα μία ενδεχόμενη φυσιολογική βάση ανεξάρτητης επιλογής μεταξύ σωματικής ευεξίας και γονιμότητας είναι φανερή, αφού η έκπτωση της γονιμότητας καθορίζεται από την προοδευτική εξάντληση ενός προκαθορισμένου αριθμού ωοθυλακίων (Cohen, 2004).

Πίνακας 5

Τάξη	Γένος – Είδος	Μέγιστη διάρκεια ζωής (έτη)	Ηλικία εμμηνόπαυσης (έτη)	Υπαρξη μετεμμηνοπαυσιακής ζωής
<i>Artiodactyla</i>	<i>Bos primigenius</i>	30	~ 25	Ναι
<i>Artiodactyla</i>	<i>Cervus elaphus</i>	> 21	17 - 18	Ναι
<i>Artiodactyla</i>	<i>Ovis canadensis</i>	19	16 - 18	Πιθανώς
<i>Carnivora</i>	<i>Canis domesticus</i>	15	9	Ναι
<i>Carnivora</i>	<i>Felis catus</i>	20	< 14	Ναι
<i>Carnivora</i>	<i>Panthera leo</i>	17	14	Ναι
<i>Carnivora</i>	<i>Ursus maritimus</i>	30	< 23	Ναι
<i>Cetacea</i>	<i>Balaenoptera acutorostrata</i>	Άγνωστο	Άγνωστο	Όχι
<i>Cetacea</i>	<i>Balaenoptera borealis</i>	Άγνωστο	Άγνωστο	Όχι
<i>Cetacea</i>	<i>Balaenoptera physalus</i>	91	Άγνωστο	Όχι
<i>Cetacea</i>	<i>Globicephalus macrorhynchus</i>	63	36	Ναι
<i>Cetacea</i>	<i>Globicephalus melaena</i>	Άγνωστο	Άγνωστο	Ναι
<i>Cetacea</i>	<i>Orcinus orcus</i>	78	40	Ναι
<i>Cetacea</i>	<i>Pseudorca crassidens</i>	Άγνωστο	41	Ναι
<i>Cetacea</i>	<i>Stenella attenuata</i>	Άγνωστο	Άγνωστο	Ναι
<i>Cetacea</i>	<i>Stenella longirostris</i>	Άγνωστο	Άγνωστο	Ναι
<i>Lagomorpha</i>	<i>Oryctolagus cuniculus</i>	15	5	Ναι
<i>Perissodactyla</i>	<i>Equus caballus</i>	45	< 42	Ναι
<i>Primates</i>	<i>Callithrix Jacchus</i>	10	Άγνωστο	Ναι
<i>Primates</i>	<i>Gorilla gorilla</i>	30	Άγνωστο	Ναι
<i>Primates</i>	<i>Lemur (five spp)</i>	24	Άγνωστο	Ναι
<i>Primates</i>	<i>Leontopithecus rosalia</i>	12	Άγνωστο	Ναι
<i>Primates</i>	<i>Macaca fuscata</i>	~ 35	23 - 25	Ναι
<i>Primates</i>	<i>Macaca mulatta</i>	35	23 - 25	Ναι
<i>Primates</i>	<i>Macaca nemestrina</i>	30	< 22	Ναι
<i>Primates</i>	<i>Macaca radiata</i>	20	Άγνωστο	Ναι
<i>Primates</i>	<i>Macaca sylvanus</i>	> 28	21 - 23	Ναι
<i>Primates</i>	<i>Microcebus murinus</i>	14	> 11	Όχι
<i>Primates</i>	<i>Pan troglodytes</i>	65	> 40	Πιθανώς
<i>Primates</i>	<i>Papio</i>	27	20 - 23	Ναι

	<i>cynocephalus</i>			
<i>Primates</i>	<i>Papio anubis</i>	16	Άγνωστο	Ναι
<i>Primates</i>	<i>Pongo pygmaeus</i>	> 40	Άγνωστο	Ναι
<i>Primates</i>	<i>Presbytis entellus</i>	> 35	~ 28	Ναι
<i>Primates</i>	<i>Sanguinus fuscicolis</i>	12	Άγνωστο	Ναι
<i>Primates</i>	<i>Sanguinus (two spp)</i>	~ 20	< 17	Ναι
<i>Primates</i>	<i>Saimiri sciureus</i>	19	Άγνωστο	Ναι
<i>Proboscidea</i>	<i>Loxodonta africana</i>	60	> 50	Ναι
<i>Rodentia</i>	<i>Cricetulus griseus</i>	> 21 μήνες	~ 16 μήνες	Ναι
<i>Rodentia</i>	<i>Mus domesticus</i>	Άγνωστο	Άγνωστο	Ναι
<i>Rodentia</i>	<i>Spermophilus columbianus</i>	9	7 - 8	Όχι

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Attia J, Ioannidis JPA, Thakkinstian A, McEvoy M, Scott RJ, Minelli C, Thompson J, Infante – Rivard C, Guyatt G. How to use an article about genetic association. A : Background concepts. JAMA, 2009, 301, 1, 74 – 81.
2. Avis NE, Stellato R, Crawford S, Bromberger J, Ganz P, Cain V, Kagawa – Singer M. Is there a menopausal syndrome? Menopausal status and symptoms across racial/ethnic groups. Soc Sci Med, 2001, 52, 3, 345 – 356.
3. Boulet MJ, Oddens BJ, Lehert P, Vemer HM, Visser A. Climacteric and menopause in seven south – east Asian countries. Maturitas, 2008, 61, 1 – 2, 34 – 53.
4. Bromberger JT, Matthews KA, Kuller LH, Wing RR, Meilahn EN, Plantinga P. Prospective study of the determinants of age at menopause. Am J Epidemiol, 1997, 145, 2, 124 – 133.
5. Burton PR, Tobin MD, Hopper JL. Key concepts in genetic epidemiology. Lancet, 2005, 366, 9489, 941 – 951.
6. Butts SF, Seifer DB. Racial and ethnic differences in reproductive potential across the life cycle. Fertil Steril, 2010, 93, 3, 681 – 690.
7. Chompootweep S, Tankeyoon M, Yamarat K, Poomsuwan P, Dusitsin N. The menopausal age and climacteric complaints in Thai women in Bangkok. Maturitas, 1993, 17, 1, 63 – 71
8. Cohen AA. Female post – reproductive lifespan : a general mammalian trait. Biol Rev, 2004, 79, 733 – 750.
9. Cramer DW, Xu H, Harlow BL. Family history as a predictor of early menopause. Fertil Steril, 1995, 64, 4, 740 – 745.
10. Crandall CJ, Crawford SL, Gold EB. Vasomotor symptom prevalence is associated with polymorphisms in sex steroid – metabolizing enzymes and receptors. Am J Med, 2006, 119, 9, Suppl 1, S52 – S60.
11. de Bruin JP, Bovenhuis H, van Noord PAH, Pearson PL, van Arendonk JAM, te Velde ER, Kuurman WW, Dorland M. The role of genetic factors in age at natural menopause. Hum Reprod, 2001, 16, 9, 2014 – 2018.
12. Garrido Latorre F, Lazcano – Ponce EC, Lopez – Carrillo L, Hernandez – Avila M. Age of natural menopause among women in Mexico City. Int J Gynaecol Obstet, 1996, 53, 2, 159 – 166.

13. Gold EB, Bromberger J, Crawford S, Samuels S, Greendale GA, Harlow SD, Skurnick J. Factors associated with age at natural menopause in a multiethnic sample of midlife women. *Am J Epidemiol*, 2001, 153, 865 – 874.
14. Gold EB, Block G, Crawford S, Lachance L, FitzGerald G, Miracle H, Sherman S. Lifestyle and demographic factors in relation to vasomotor symptoms : baseline results from the Study of Women's Health Across the Nation. *Am J Epidemiol*, 2004, 159, 12, 1189 – 1199.
15. Henderson KD, Bernstein L, Henderson B, Kolonel L, Pike MC. Predictors of the timing of natural menopause in the multiethnic cohort study. *Am J Epidemiol*, 2008, 167, 11, 1287 – 1294.
16. Hu W, Feng Z, Teresky AK, Levine AJ. P53 regulates maternal reproduction through LIF. *Nature*, 2007, 450, 7170, 721 – 724.
17. Huddleston HG, Cedars MI, Sohn SH, Giudice LC, Fujimoto VY. Racial and ethnic disparities in reproductive endocrinology and infertility. *Am J Obstet Gynecol*, 2010, 202, 5, 413 – 419.
18. Ismael NN. A study on the menopause in Malaysia. *Maturitas*, 1994, 19, 3, 205 – 209.
19. Kaczmarek M. The timing of natural menopause in Poland and associated factors. *Maturitas*, 2007, 57, 2, 139 – 153.
20. Kato I, Toniolo P, Akhmedkhanov A, Koenig KL, Shore R, Zeleniuch – Jacquotte A. Prospective study of factors influencing the onset of natural menopause. *J Clin Epidemiol*, 1998, 51, 12, 1271 – 1276.
21. Kok HS, van Asselt KM, van der Schouw YT, van der Tweel I, Peeters PHM, Wilson PWF, Pearson PL, Grobbee DE. Heart disease risk determines menopausal age rather than the reverse. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47, 10, 1976 – 1983.
22. Ku SY, Kang JW, Kim H, Ku PS, Lee SH, Suh CS, Kim SH, Choi YM, Kim JG, Moon SY. Regional differences in age at menopause between Korean – Korean and Korean – Chinese. *Menopause*, 2004, 11, 5, 569 – 574.
23. Kuhle BX. An evolutionary perspective on the origin and ontogeny of menopause. *Maturitas*, 2007, 57, 329 – 337.
24. Kwawukume EY, Ghosh TS, Wilson JB. Menopausal age of Ghanaian women. *Int J Gynaecol Obstet*, 1993, 40, 2, 151 – 155.
25. Luborsky JL, Meyer P, Sowers MF, Gold EB, Santoro N. Premature menopause in a multi – ethnic population study of the menopause transition. *Hum Reprod*, 2003, 18, 1, 199 – 206.

26. Luoto R, Kaprio J, Uutela A. Age at natural menopause and sociodemographic status in Finland. *Am J Epidemiol*, 1994, 139, 1, 64 – 76.
27. Manolio TA. Genomewide association studies and assessment of the risk of disease. *N Engl J Med*, 2010, 363, 2, 166 – 176.
28. Marlowe F. The patriarch hypothesis : an alternative explanation of menopause. *Hum Nat*, 2000, 11, 1, 27 – 42.
29. Morabia A, Costanza MC, and the World Health Organization Collaborative Study Of Neoplasia and Steroid Contraceptives. International variability in ages at menarche, first livebirth, and menopause. *Am J Epidemiol*, 1998, 148, 12, 1195 – 1205.
30. Murabito JM, Yang Q, Fox C, Wilson PWF, Cupples LA. Heritability of age at natural menopause in the Framingham Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90, 6, 3427 – 3430.
31. Palacios S, Henderson VW, Siseles N, Tan D, Villaseca P. Age of menopause and impact of climacteric symptoms by geographical regions. *Climacteric*, 2010, 13, 5, 419 – 428.
32. Parente RC, Faerstein E, Celeste RK, Werneck GL. The relationship between smoking and age at the menopause : A systematic review. *Maturitas*, 2008, 61, 4, 287 – 298.
33. Ramoso – Jalbuena J. Climacteric Filipino women : a preliminary survey in the Philippines. *Maturitas*, 1994, 19, 3, 183 – 190.
34. Rashidi A, Shanley D. Evolution of the menopause : life histories and mechanisms. *Menopause Int*, 2009, 15, 1, 26 – 30.
35. Rizk DE, Bener A, Ezimokhai M, Hassan MY, Micallef R. The age and symptomatology of natural menopause among United Arab Emirates women. *Maturitas*, 1998, 29, 3, 197 – 202.
36. Shanley DP, Kirkwood TBL. Evolution of the human menopause. *Bioessays*, 2001, 23, 3, 282 – 287.
37. Shanley DP, Sear R, Mace R, Kirkwood TB. Testing evolutionary theories of menopause. *Proc Biol Sci*, 2007, 274, 1628, 2943 – 2949.
38. Shuster LT, Rhodes DJ, Gostout BS, Grossardt BR, Rocca WA. Premature menopause or early menopause : long – term health consequences. *Maturitas*, 2010, 65, 2, 161 – 166.
39. Snieder H, MacGregor AJ, Spector TD. Genes control the cessation of a woman's reproductive life : a twin study of hysterectomy and age at menopause. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83, 6, 1875 – 1880.

40. Speroff L, Fritz MA. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 2004. Lippincott Williams & Wilkins.
41. Tehrani FR, Solaymani – Dodaran M, Hedayati M, Azizi F. Is polycystic ovary syndrome an exception for reproductive aging? *Hum Reprod*, 2010, 25, 7, 1775 – 1781.
42. Torgerson DJ, Thomas RE, Campbell MK, Reid DM. Alcohol consumption and age of maternal menopause are associated with menopause onset. *Maturitas*, 1997, 26, 1, 21 – 25.
43. Torgerson DJ, Thomas RE, Reid DM. Mothers and daughters menopausal ages : is there a link? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1997, 74, 1, 63 – 66.
44. Treloar SA, Do KA, Martin NG. Genetic influences on the age at menopause. *Lancet*, 1998, 352, 1084 – 1085.
45. van Asselt KM, Kok HS, Pearson PL, Dubas JS, Peeters PH, Te Velde ER, van Noord PA. Heritability of menopausal age in mothers and daughters. *Fertil Steril*, 2004, 82, 5, 1348 – 1351.
46. Voorhuis M, Onland – Moret NC, van der Schouw YT, Fauser BCJM, Broekmans FJ. Human studies on genetics of the age of natural menopause : a systematic review. *Hum Reprod Update*, 2010, 16, 4, 364 – 377.
47. Williams GC. Pleiotropy, natural selection, and the evolution of senescence. *Evolution*, 1957, 11, 398 – 411.