

## Ανασκόπηση

## Εναλλακτικές θεραπευτικές μέθοδοι στην εμμηνόπαυση

Θ.Δ. Θεοδορίδης  
Α. Ζεπειρίδης  
Ι.Ν. Μπόντης

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ορμονική θεραπεία υποκατάστασης χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση των άμεσων συμπτωμάτων, αλλά και για την πρόληψη των απώτερων επιπλοκών της εμμηνόπαυσης, βελτιώνοντας έτσι την ποιότητα ζωής των γυναικών που βρίσκονται σε μια κρίσιμη καμπή, από πλευράς φυσιολογικών και ψυχολογικών αλλαγών, του βίου τους. Υπολογίζεται, όμως, πως το 40% των γυναικών που λαμβάνουν θεραπεία υποκατάστασης θα σταματήσει τη λήψη της μέσα στον πρώτο χρόνο, ενώ όλο και μεγαλύτερος αριθμός γυναικών στρέφεται προς εναλλακτικές μεθόδους για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης. Τέτοιες μέθοδοι είναι η κατανάλωση φυτο-οιστρογόνων, η βοτανοθεραπεία, η σωματική άσκηση, η ομοιοπαθητική. Μελέτες παρατήρησης και κλινική εμπειρία δείχνουν πως η εναλλακτική ιατρική είναι ασφαλής και έχει θέση στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης, αλλά χρειάζονται περισσότερες τυχαιοποιημένες μελέτες για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων σχετικά με την αποτελεσματικότητά τους.

*Όροι ευρετηρίου: εμμηνόπαυση, εναλλακτική ιατρική, φυτο-οιστρογόνα, βότανα, ομοιοπαθητική, σωματική άσκηση.*

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η εμμηνόπαυση αποτελεί τη μόνιμη παύση της ωθητικής λειτουργίας, που ορίζεται κλινικά από την απουσία εμμήνου ρύσεως για 12 μήνες τουλάχιστον. Φυσιολογικά, η μέση ηλικία εμμηνόπαυσης είναι τα 51 έτη. Η μέση διάρκεια της εμμηνοπαυσιακής ζωής έχει αυξηθεί εντυπωσιακά κατά τα τελευταία χρόνια. Οι γυναίκες που έχουν περάσει ή βρίσκονται στην κλιμακτηριακή περίοδο της ζωής τους, είναι σήμερα, στην Ελλάδα, περισσότερες από 1,2 εκατομμύρια. Η μέση γυναίκα περνάει σήμερα, σε αντίθεση με τη γυναίκα των αρχών του προηγούμενου αιώνα, το ένα πέμπτο τρίτο της ζωής της στην εμμηνόπαυση, με άμεση συνέπεια το μεγάλο προσωπικό, κοινωνικό και οικονομικό κόστος που προκύπτει κατά τη θεραπευτική αντιμετώπιση και υποστήριξη των αναπόφευκτων επιπλοκών που παρατηρούνται.

Στα κλασικά συμπτώματα της εμμηνόπαυσης περιλαμβάνονται οι εξάψεις, οι εφιδρώσεις, οι διαταραχές του ύπνου και η ξηρότητα του κόλπου. Ανάλυση μεγάλων επιδημιολογικών ερευνών δείχνει ότι το 84% των γυναικών θα υποφέρει τουλάχιστον από κάποιο από τα παραπάνω σύμπτωμα,

Α' Μαιευτική και Γυναικολογική  
Κλινική ΑΠΘ, Γενικό Νοσοκομείο  
«Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη

Αλληλογραφία:  
Θεόδωρος Δ. Θεοδορίδης  
Γενικό Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου»  
Α' Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική  
ΑΠΘ  
Νέα Ευκαρπία, ΤΚ 54603,  
Θεσσαλονίκη  
E-mail: theodtheo@yahoo.gr  
Κατατέθηκε: 28/2/07  
Εγκρίθηκε: 4/4/07

ενώ το 25% των γυναικών θα υποφέρουν από συμπτώματα για περισσότερο από 5 έτη. Οι ατροφικές αλλοιώσεις στο αιδοίο και στον κόλπο εκδηλώνονται με ελάττωση των κολπικών εκκρίσεων, ατροφία του επιθηλίου, ανάπτυξη βακτηριακών λοιμώξεων και δυσπαρευνία. Πολλές γυναίκες που επισκέπτονται ιατρεία εμμηνόπαυσης παραπονούνται για κατάθλιψη, ευερεθιστότητα, απώλεια μνήμης, αδυναμία συγκέντρωσης, αδυναμία και καταβολή δυνάμεων και, μακροπρόθεσμα, νόσο του Alzheimer. Τόσο οι ορμονικές διαταραχές που υπάρχουν όσο και η διαταραχή του ύπνου, από τις εξάψεις και τις νυκτερινές επιδρώσεις, ενοχοποιούνται για τις νευροψυχικές διαταραχές που εκδηλώνονται στην εμμηνόπαυση. Παράλληλα, παρατηρείται έλλειψη σεξουαλικής διάθεσης. Ο κυριότερος απώτερος κίνδυνος, που υπάρχει λόγω της απώλειας οστικής μάζας στην εμμηνόπαυση, είναι η οστεοπόρωση. Απώλεια ύψους, δυσμορφία και παραμόρφωση της σπονδυλικής στήλης, σκελετικά άλγη και κατάγματα είναι οι εκδηλώσεις της οστεοπόρωσης, που οφείλονται στην εμμηνόπαυση, λόγω της μεγάλης έκπτωσης των οιστρογόνων.

Η θεραπεία της ορμονικής υποκατάστασης (ΘΟΥ - HRT) χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση των άμεσων συμπτωμάτων, αλλά και για την πρόληψη των απώτερων επιπλοκών της εμμηνόπαυσης, βελτιώνοντας έτσι την ποιότητα ζωής των γυναικών που βρίσκονται σε μια κρίσιμη περίοδο του βίου τους, από πλευράς φυσιολογικών και ψυχολογικών αλλαγών. Πολλές μελέτες δείχνουν πως η ΘΟΥ με οιστρογόνα ή ο συνδυασμός τους με προγεσταγόνο είναι αποτελεσματική θεραπεία. Υπολογίζεται, όμως, πως το 40% των γυναικών που λαμβάνουν θεραπεία υποκατάστασης θα σταματήσει τη λήψη του μέσα στον πρώτο χρόνο<sup>1,2</sup>.

Η χορήγηση οιστρογονικής ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης αντενδείκνυται απολύτως σε γυναίκες με ορμονοεξαρτώμενους όγκους (καρκίνος μαστού, καρκίνος ενδομητρίου), με ενεργό θρομβοεμβολική νόσο, με ενεργό ή χρόνια ηπατική νόσο, με πορφυρία, καθώς και σε γυναίκες με αδιάγνωστη αιμορραγία από τα γεννητικά όργανα. Επίσης, μεγάλη αρνητική δημοσιότητα δόθηκε πρόσφατα στον τύπο από την παρουσίαση μεγάλων μελετών που συσχετίζουν την οιστρογονική θεραπεία υποκατάστασης με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού ή στεφανιαίας νόσου. Η Women's Health Initiative (WHI) προκάλεσε μεγάλη ανησυχία στον ιατρικό κόσμο και στις ασθενείς<sup>3,4</sup>. Πολλές ασθενείς κατέφυγαν σε εναλλακτικές θεραπείες για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων τους πιστεύοντας ότι η ΘΟΥ δεν είναι ο ιδανικός τρόπος αντιμετώπισης των εμμηνόπαυσιακών συμπτωμάτων<sup>5</sup>. Πρέπει να τονιστεί πως μεγάλος αριθμός γυναικών κατέφευγε στην εναλλακτική ιατρική πολύ πριν τη δημοσίευση της παραπάνω μελέτης και πως το 40% των Αμερικανών χρησιμοποιούν γενικά μη φαρμακευτικές μεθόδους για την

αντιμετώπιση διαφόρων παθήσεων<sup>6,7</sup>. Περίπου το 80% των γυναικών θα καταφύγουν σε κάποια εναλλακτική μέθοδο στην εμμηνόπαυση. Τέτοιες μέθοδοι είναι η κλασική Κινέζικη Ιατρική, η βοτανοθεραπεία και η ομοιοπαθητική, η άσκηση, ο βελονισμός, η ψυχοθεραπεία και η επιλεκτική διατροφή. Πολλές μελέτες είναι σε εξέλιξη, αξιολογώντας τις παραπάνω μεθόδους από μόνες τους ή σε συνδυασμό, ενώ όλο και μεγαλύτερος αριθμός ιατρών εκπαιδεύεται στην εναλλακτική ιατρική. Είναι, επίσης, εντυπωσιακή η αύξηση της παραγωγής και διάθεσης σκευασμάτων στην αγορά που πολλές φορές λαμβάνονται και χωρίς την συμβουλή κάποιου ειδικού. Υπολογίζεται ότι πάνω από 100 σκευάσματα που στοχεύουν στη βελτίωση των συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης μπήκαν στην αγορά από το 1998 -και η πράξη δείχνει ότι είναι ιδιαίτερα δημοφιλή<sup>8,9</sup>.

### ΦΥΤΟ-ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ

Τα φυτο-οιστρογόνα είναι φυτικά έκδοχα, τα οποία έχουν παρόμοια δομή και δράση με τα στεροειδή οιστρογόνα που παράγονται από το ανθρώπινο σώμα<sup>10</sup>. Με βάση τη χημική τους σύσταση, τα φυτο-οιστρογόνα μπορούν να χωριστούν σε τέσσερις βασικές ομάδες: τα ισοφλαβονοειδή, τα φλαβονοειδή, τις στυλβόνες και τις λιγνάνες. Η κύρια ομάδα των φυτο-οιστρογόνων είναι οι ισοφλαβόνες, οι οποίες στους ανθρώπους -με τη βοήθεια των ενζύμων του γαστρεντερικού- μετατρέπονται σε ετεροκυκλικές φαινόλες, που έχουν παρόμοια δομή με τα οιστρογόνα. Τα φυτο-οιστρογόνα έχουν ήπια οιστρογονική και αντι-οιστρογονική δράση και η βιολογική τους δραστηριότητα είναι αρκετά περίπλοκη<sup>11,12</sup>. Ανταγωνιστικά συνδέονται με τους β-οιστρογονικούς υποδοχείς, μεταθέτοντας πιο δυναμικά οιστρογονικά μόρια. Φαίνεται να έχουν δράση ως εκλεκτικοί ρυθμιστές των οιστρογονικών υποδοχέων. Άλλοι προτεινόμενοι μηχανισμοί δράσης των φυτο-οιστρογόνων σχετίζονται με την πρόληψη από τον καρκίνο και περιλαμβάνουν τον αποκλεισμό της DNA τοποϊμεράσης και της κινάσης της τυροσίνης, την καταστολή της αγγειογένεσης, την πρόκληση απόπτωσης και τη διαφοροποίηση όλων των καρκινικών κυτταρικών γραμμών<sup>6</sup>. Τα φυτο-οιστρογόνα ανευρίσκονται κυρίως στη σόγια και στα προϊόντα της και αποτελούν την πιο δημοφιλή εναλλακτική μέθοδο για την αντιμετώπιση των εμμηνόπαυσιακών συμπτωμάτων.

Παρατηρήθηκε πως στους λαούς της Άπω Ανατολής (Κίνα, Ιαπωνία) οι εξάψεις εκδηλώνονται σε πολύ μικρότερο βαθμό από ό,τι στο γυναικείο πληθυσμό των δυτικών χωρών και αυτό αποδόθηκε στη διατροφή, που περιλαμβάνει λήψη 20-80mg ισοφλαβόνης ημερησίως<sup>13</sup>. Πολλές κλινικές δοκιμασίες κατέληξαν στο συμπέρασμα πως η κατανάλωση σόγιας μειώνει τον αριθμό των εξάψεων. Όμως, τουλάχιστον 5 μελέτες καταλήγουν σε αντίθετα συμπεράσματα<sup>9</sup>. Οι Albertazzi και συν. ανα-

φέρουν σημαντική μείωση των εξάψεων σε γυναίκες που λάμβαναν ισοφλαβόνες σε σύγκριση με ομάδα γυναικών που λάμβανε placebo<sup>14</sup>. Σε μια διπλή τυφλή μελέτη, τυχαιοποιήθηκαν 177 εμμηνόπαυσιαικές γυναίκες να λάβουν είτε 50mg/ημέρα ισοφλαβονοειδή σόγιας είτε placebo. Οι γυναίκες στην ομάδα placebo ξυπνούσαν κατά μέσο όρο 1,89 φορές κατά τη διάρκεια της νύχτας, λόγω νυκτερινών εφιδρώσεων και εξάψεων, ενώ οι γυναίκες που ελάμβαναν τα ισοφλαβονοειδή σόγιας ξυπνούσαν 1,52 φορές, δηλαδή η βελτίωση ήταν της τάξεως του 12,4%<sup>15</sup>. Επίσης, σημαντική ήταν και η ελάττωση της έντασης των αγγειοκινητικών φαινομένων, όπως αξιολογήθηκε από τις γυναίκες. Διάφοροι ερευνητές έχουν, βέβαια, σημειώσει τη λογική παρατήρηση πως η ελάττωση κατά 12,4% σημαίνει πως, αν μια γυναίκα είχε δέκα επεισόδια εξάψεων, με το φάρμακο τα επεισόδια θα ήταν πλέον εννέα, παρατήρηση που υπογραμμίζει πως η στατιστική σημαντικότητα δε συμβαδίζει πάντοτε και με την κλινική αποτελεσματικότητα.

Σε άλλη εργασία, 75 εμμηνόπαυσιαικές γυναίκες με τουλάχιστον επτά επεισόδια εξάψεων/ημέρα τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε ισοφλαβονοειδή σόγιας είτε placebo, για διάστημα 16 εβδομάδων. Το ποσοστό των γυναικών που ανέφεραν ελάττωση των εξάψεων τουλάχιστον κατά 50%, ήταν 65,8% στην ομάδα που ελάμβανε τα ισοφλαβονοειδή και 34,2% στην ομάδα placebo, διαφορά που ήταν στατιστικώς πολύ σημαντική ( $p < 0.005$ )<sup>16</sup>. Πρέπει, όμως, να τονιστεί πως και στην εν λόγω εργασία, όπως και σε άλλες, δεν παρατηρήθηκε μεταβολή σε άλλα εμμηνόπαυσιαικά συμπτώματα. Από την άλλη, σε μια πολύ πρόσφατη διπλή τυφλή μελέτη σε 72 γυναίκες που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε κάψουλες σόγιας είτε placebo, δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά στην ύφεση των εμμηνόπαυσιαικών συμπτωμάτων ή στη συνολική ποιότητα ζωής<sup>17</sup>. Τέλος, στην πρόσφατη θέση της, η North American Menopause Society σημειώνει πως οι μέχρι σήμερα δημοσιευμένες μελέτες δεν μπορούν ούτε να υποστηρίξουν ούτε να απορρίψουν τη χορήγηση συμπληρωμάτων με ισοφλαβόνες ή την κατανάλωση τροφών που περιέχουν σόγια. Τελικά, όμως, συστήνει τη χορήγηση ισοφλαβονών σε συνδυασμό με αλλαγές στον τρόπο ζωής ως αρχική αντιμετώπιση πριν τη χορήγηση φαρμάκων, για την ανακούφιση των ήπιων αγγειοκινητικών συμπτωμάτων<sup>18</sup>.

Τα φυτο-οιστρογόνα φαίνεται πως μειώνουν τον κίνδυνο για οστεοπόρωση. Μελέτη των Potter και συν. έδειξε αναστολή της απώλειας οστικής μάζας εάν η δίαιτα περιέχει επί έξι μήνες 90mg/ημέρα ισοφλαβονοειδών<sup>19</sup>. Η δόση, όμως, ήταν αρκετά μεγάλη και, όπως σημειώνεται σε μελέτη των Scambia και συν., μια ημερήσια δόση δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 50-60 mg, προκειμένου να αποφευχθούν ανεπιθύμητες ενέργειες<sup>20</sup>. Περαιτέρω, κάποια αποτελέσματα στην οστεοπόρωση έδωσε και η ισοφλαβόνη, η οποία αποτελεί μια εναλλακτική λύση

θεραπείας υποκατάστασης σε προϋπάρχουσα χαμηλή οστική πυκνότητα ή σε εμμηνόπαυσιαική οστεοπόρωση. Η ισοφλαβόνη είναι μια συνθετική ισοφλαβόνη, παράγωγο της διαδζεΐνης, η οποία εγκρίθηκε σε αρκετές χώρες για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης<sup>21</sup>. Δεν φαίνεται να δρα μέσω άμεσης επίδρασης σε υποδοχείς οιστρογόνων, οπότε θα μπορούσε να χαρακτηριστεί ως φυτο-οιστρογόνο μόνο με την ευρεία έννοια. Ωστόσο ένα ποσοστό 10% μετά από την πρόσληψη της από τον οργανισμό μετατρέπεται πάλι σε διαδζεΐνη. Εν τούτοις, μια μεγάλη πολυκεντρική μελέτη δεν έδειξε την αποτελεσματικότητά της και τη συνέδεσε με αρκετές παρενέργειες<sup>22</sup>.

Η κατανάλωση σόγιας μεταβάλλει και το λιπιδικό προφίλ των γυναικών. Τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν δείξει ότι η κατανάλωση πρωτεϊνών σόγιας, συγκρινόμενη με άλλες πρωτεΐνες, μπορεί να μειώσει το συνολικό ποσό των λιποπρωτεϊνών και κυρίως της LDL-λιποπρωτεΐνης και της χοληστερόλης, αυξάνοντας ταυτόχρονα τη HDL-λιποπρωτεΐνη<sup>23</sup>. Λήψη 50mg πρωτεΐνης σόγιας ημερησίως οδηγεί σε μείωση της χοληστερόλης κατά 12% και της LDL κατά 11,5%. Έτσι τα φυτο-οιστρογόνα μπορούν να αποδειχθούν αποτελεσματικά στην πρόληψη της στεφανιαίας νόσου<sup>24,25</sup>.

## ΒΟΤΑΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Τα βότανα περιέχουν ένα κύριο και αρκετά δευτερεύοντα χημικά συστατικά και μεταβολίτες, των οποίων η συγκέντρωση εξαρτάται από το μέρος του φυτού που χρησιμοποιείται, την εποχή της συλλογής του, αλλά και από τη σύσταση του εδάφους που καλλιεργείται. Πολλά βότανα και οι ιδιότητές τους έχουν μελετηθεί εκτενώς, αλλά στην πλειονότητά τους η εφαρμογή τους βασίζεται σε μελέτες παρατήρησης. Η χρήση τους είναι γνωστή εδώ και χιλιετίες από βοτανολόγους της Κίνας, της Ιαπωνίας και της Ινδίας, ενώ τις τελευταίες δεκαετίες η χρήση και η κατανάλωσή τους έχει εξαπλωθεί ραγδαία σε όλο το Δυτικό κόσμο. Η δράση τους σύμφωνα με τους βοτανολόγους είναι κυρίως συνεργική και για αυτό πολλά βότανα χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε μια αγωγή για την αντιμετώπιση διαφόρων παθήσεων. Η βοτανοθεραπεία στην εμμηνόπαυση εξατομικεύεται σύμφωνα με τα συμπτώματα και το προφίλ κάθε γυναίκας και εξαρτάται από τη σχολή (Κινέζικη, Ινδική κ.λπ.), που ακολουθεί στην πρακτική του κάθε βοτανολόγος.

Το Ginseng (*Panax ginseng*, *panax quinquefolius*), που πήρε το όνομά του από τη λέξη «πανάκεια», φαίνεται σύμφωνα με τους βοτανολόγους να έχει αφροδισιακές και οιστρογονικές ιδιότητες. Υπάρχουν διάφορες ποικιλίες του ginseng και ορισμένοι το προτείνουν για την αντιμετώπιση εμμηνόπαυσιαικών συμπτωμάτων, όπως είναι η κατάθλιψη και η μειωμένη libido. Οι Tode και συν. παρατήρησαν εξάλειψη του άγχους σε εμμηνόπαυσιαικές γυναίκες 30 ημέρες μετά από θεραπεία με ginseng<sup>26</sup>. Σε άλλη μελέτη παρατηρήθηκαν και δράσεις

αντίστοιχες με αυτές των οιστρογόνων στον κολπικό βλεννογόνο γυναικών<sup>27</sup>.

Το Dong Quai (*Angelica sinensis* - Αγγελική) είναι βότανο γνωστό για τις αγγειοδιασταλτικές και αντισπασμωδικές ιδιότητές του και είναι το δεύτερο σε πωλήσεις βότανο στην Κίνα. Χρησιμοποιείται για περισσότερα από 2.000 έτη, για την αντιμετώπιση δυσμηνόρροιας, του αισθήματος παλμών, της αϋπνίας και της απώλειας μνήμης και, συμπληρωματικά, στην αντιμετώπιση εξάψεων<sup>28</sup>. Οι Κινέζοι βοτανολόγοι τονίζουν πως τα οφέλη του dong quai οφείλονται στη συνεργική του δράση με άλλα βότανα και πως δεν το χρησιμοποιούν μόνο του στην αντιμετώπιση συμπτωμάτων εμμηνόπαυσης. Πρόσφατες, όμως, μελέτες δεν αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητά του, όταν χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία, στην αντιμετώπιση των εξάψεων<sup>29</sup>.

Το νυχτολούλουδο (*Evening Primrose Oil*) παράγει σπόρους που περιέχουν γ-λινολεϊνικό οξύ, που είναι πρόδρομος ουσία της προσταγλανδίνης E. Χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση μαστοδυνίας, προεμμηνορροϊκού συνδρόμου, εμμηνόπαυσιακών συμπτωμάτων και δυσλειτουργιών της ουροδόχου κύστης<sup>30</sup>. Σε προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη, όμως, δεν αποδείχθηκε η ωφέλιμη δράση έναντι placebo στην αντιμετώπιση αγγειοκινητικών συμπτωμάτων<sup>31</sup>. Σε άλλη μελέτη παρατηρήθηκε αύξηση της οστικής πυκνότητας σε χρήστες evening primrose oil, αλλά περισσότερες μελέτες απαιτούνται για την ασφαλή εξαγωγή συμπερασμάτων, όσον αφορά στην πρόληψη της απώλειας οστικής μάζας στην εμμηνόπαυση<sup>32</sup>. Επιπλέον, έχει αναφερθεί πως μετά από λήψη evening primrose oil, τα επίπεδα της LDL και της απολιποπρωτεΐνης-B είναι ελαττωμένα σε άνδρες και γυναίκες που πάσχουν από υπερχοληστεριναιμία<sup>33</sup>.

Το βότανο black cohosh (τσιμισιφούγκα) είναι δημοφιλές βότανο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση των εξάψεων και άλλων γυναικολογικών προβλημάτων, όπως η δυσμηνόρροια. Ο μηχανισμός δράσης του δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί και υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις. Είναι βότανο που έχει λάβει έγκριση για ασφαλή χρήση ως και 6 μήνες, ενώ μακροχρόνια χορήγησή του δεν συνιστάται μέχρι να πιστοποιηθεί η ασφάλεια της χρήσης του μέσα από κλινικές μελέτες<sup>8,34</sup>.

Για την αντιμετώπιση αγγειοκινητικών συμπτωμάτων, κατάθλιψης, καταβολής και ευερεθιστότητας στην εμμηνόπαυση, ορισμένοι βοτανολόγοι χρησιμοποιούν το St. John's Wort (*Hypericum perforatum*)<sup>35</sup>. Είναι αντικαταθλιπτικό, που οφείλει τη δράση του σε ντοπαμινική ενεργοποίηση. Σε μετα-ανάλυση διαπιστώθηκε πως εάν χορηγηθούν 1,2mg ημερησίως επιτυγχάνεται βελτίωση στο 61% των ασθενών με μέτρια κατάθλιψη, ενώ εάν χορηγηθούν 2,7mg το ποσοστό βελτίωσης αυξάνεται στο 75%<sup>36</sup>.

Πολλά άλλα βότανα χρησιμοποιούνται, σε μικρότερη

όμως κλίμακα, για την αντιμετώπιση των εμμηνόπαυσιακών συμπτωμάτων. Η χρήση τους συνήθως γίνεται σε συνδυασμό με διάφορα άλλα βότανα και η δράση τους έχει μελετηθεί σε κάποιο βαθμό. Η λυγαριά (*Chaste tree*) είναι δημοφιλής στην αντιμετώπιση προεμμηνορροϊκού συνδρόμου, εμμηνόρροιακών διαταραχών και ινομυωμάτων. Έχει αντιφλεγμονώδεις και ηρεμιστικές ιδιότητες. Το βότανο φαίνεται να έχει προγεστερονικού τύπου καθώς και ανασταλτική της προλακτίνης δράση<sup>37,38</sup>. Όταν συνδυάζεται με παράλληλη χορήγηση Wild Yam ή Licorise (γλυκόριζα) παρατηρείται μεγάλη βελτίωση των εξάψεων, των πονοκεφάλων, της ζάλης, του αισθήματος παλμών και των διαταραχών του ύπνου, μετά από 3 εβδομάδες χρήσης, στο 87% των ασθενών<sup>8</sup>.

Η *Valeriana officinalis* (βαλεριανή) είναι ίσως το παλαιότερο βότανο με ηρεμιστικές ιδιότητες στην ιστορία. Χρησιμοποιήθηκε για αιώνες ως ηρεμιστικό και για τη θεραπεία ευερεθιστότητας και άγχους. Παράλληλα, η χρήση της βελτιώνει την ποιότητα του ύπνου και δεν φαίνεται να προκαλεί εθισμό<sup>39</sup>.

Η Kava είναι βότανο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση εμμηνόπαυσιακών συμπτωμάτων, κυρίως ψυχολογικών. Έχει ευρεία χρήση στην Πολυνησία και προκαλεί μείωση του άγχους και ελάττωση του πόνου, ενώ παρέχει αίσθημα γαλήνης και ηρεμίας. Σε συγκριτική μελέτη με placebo βρέθηκε ότι βελτιώνει την ποιότητα του ύπνου και ότι μειώνει τις εξάψεις και το στρες<sup>40</sup>.

Το βότανο *Gingko biloba*, που είναι το καλύτερο μελετημένο ιατρικό βότανο στον κόσμο, χρησιμοποιείται σε διάφορα θεραπευτικά σχήματα για τη μείωση του άγχους και της κατάθλιψης στην εμμηνόπαυση, αλλά και για την ελάττωση του κινδύνου της απώλειας μνήμης<sup>8</sup>. Άλλα φυτά που έχουν ευρύτατη αποδοχή είναι το Ginger (πιπερόριζα) και το χαμομήλι. Έχουν αντισπασμωδικές και καταπραϊντικές ιδιότητες και χρησιμοποιούνται στην καταπολέμηση του στρες, του άγχους και των γαστρεντερικών συμπτωμάτων.

## ΒΙΤΑΜΙΝΕΣ - ΙΧΝΟΣΤΟΙΧΕΙΑ

Η κατανάλωση σκευασμάτων πλούσιων σε βιταμίνες, ιχνοστοιχεία, φυτο-οιστρογόνα και λιπαρά οξέα φαίνεται πως μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης εκφυλιστικών ασθενειών και, προφανώς, και συμπτωμάτων που σχετίζονται με την εμμηνόπαυση.

Η βιταμίνη E είναι ένα δυναμικό αντι-οξειδωτικό και έχει προστατευτικό ρόλο έναντι της αθηροσκλήρωσης, μέσω της πρόληψης της οξείδωσης της LDL. Έχει αποδειχθεί ότι προστατεύει από την στεφανιαία νόσο εάν καταναλωθούν 100IU την ημέρα για τουλάχιστον 2 έτη<sup>41</sup>. Η χορήγηση 600IU ημερησίως είναι η συνιστώμενη δόση σε γυναίκες άνω των 50 ετών για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίας νόσου<sup>42</sup>. Λίγες βιβλιογραφικές αναφορές καταλήγουν στο συμπέρα-

σμα πως η χορήγηση βιταμίνης E μπορεί να μειώσει τις εξάψεις. Τα αποτελέσματα, όμως, αυτά δεν είναι στατιστικά σημαντικά και, έτσι, η λήψη βιταμίνης E δεν ενδείκνυται για την πρόληψη των εξάψεων<sup>43,44,45</sup>. Εδώ πρέπει να αναφερθεί πως η χορήγηση μεγάλων δόσεων (>1000mg/ημέρα) βιταμίνης E έχει και ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως είναι η καταβολή, η μυϊκή αδυναμία, η διάρροια και η ναυτία.

Οι βιταμίνες B6, B12 και το φυλλικό οξύ, που βρίσκονται στα γαλακτομικά και το κόκκινο κρέας, βοηθούν στην πρόληψη από την οστεοπόρωση και από την καρδιαγγειακή νόσο, γιατί βοηθούν στη μετατροπή της ομοκυστεΐνης στο αβλαβές αμινοξύ κυσταθειονίνη. Τυχαιοποιημένες μελέτες και συστηματικές ανασκοπήσεις, σε αντίθεση με συμπεράσματα παλαιότερων μελετών παρατήρησης, δεν συνιστούν τη λήψη βιταμίνης C ως απαραίτητη για την πρόληψη καρδιαγγειακών επεισοδίων<sup>46</sup>.

Η έλλειψη μαγνησίου από τον οργανισμό οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων LDL και σε μείωση των επιπέδων HDL, με συνέπεια την αύξηση του σχετικού κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Επιπλέον, η επαρκής κατανάλωση μαγνησίου (>600mg ημερησίως) είναι απαραίτητη για την πρόληψη της οστεοπόρωσης και, φυσικά, των καταγμάτων που συχνά παρατηρούνται σε εμμηνόπαυσιαικές γυναίκες<sup>47</sup>. Υποστηρικτές της εναλλακτικής ιατρικής θεωρούν πως η χορήγηση μαγνησίου και ασβεστίου σε αναλογία 4:1 προστατεύει από προεμμηνόρρυσιακό σύνδρομο και, ίσως, με τον ίδιο μηχανισμό, από συμπτωματολογία περιεμμηνόπαυσιαικής περιόδου<sup>8</sup>.

Είναι επίσης αποδεκτό, στη διατροφική ιατρική, πως ένα ιχνοστοιχείο ή βιταμίνη μεμονωμένα δεν θα αποδώσουν τα θετικά αποτελέσματα και πως η χορήγηση πολλαπλών στοιχείων αποτελεί την καλύτερη προσέγγιση στην αντιμετώπιση διαφόρων συμπτωμάτων.

## ΟΜΟΙΟΠΑΘΗΤΙΚΗ

Η ομοιοπαθητική, που άρχισε τα τελευταία χρόνια να εξαπλώνεται σε Ευρώπη και Αμερική, αποτελεί μέθοδο εναλλακτικής θεραπευτικής προσέγγισης, διαφορετική από την κλασική θεραπευτική, με τη δική της μεθοδολογία και διαγνωστική. Σύμφωνα με τους ομοιοπαθητικούς, μια ουσία που είναι επιβλαβής και προκαλεί συμπτωματολογία σε μεγάλες συγκεντρώσεις, μπορεί να αντιμετωπίσει αυτά τα συμπτώματα όταν χρησιμοποιείται σε μεγάλη αραιώση. Ο μηχανισμός δράσης τους παραμένει άγνωστος. Ορισμένοι θεωρούν πως μικροδόσεις ομοιοπαθητικών φαρμάκων πιθανώς διέρχονται τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό και τις κυτταρικές και πυρηνικές μεμβράνες και ασκούν τη θεραπευτική τους δράση πιο αποτελεσματικά από ότι άλλες μεγαλύτερες μοριακές δομές<sup>48</sup>. Άλλοι δέχονται πως οι

ομοιοπαθητικές ουσίες δίδουν ανιχνεύσιμα ηλεκτρομαγνητικά σήματα, αντίστοιχα με τις συχνότητες των κυμάτων διαφόρων ασθενειών και, έτσι, ενεργοποιούν την φυσική επουλωτική δράση του οργανισμού<sup>49</sup>.

Χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή στην επιλογή του κατάλληλου ομοιοπαθητικού φαρμάκου, διότι η συνταγογράφηση δεν στοχεύει στο σύμπτωμα μόνο, αλλά στηρίζεται σε ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του κάθε ατόμου. Η επιλογή γίνεται αφού ληφθούν υπόψη ο τρόπος με τον οποίο ανταποκρίνεται και δρα κάθε γυναίκα στο περιβάλλον της και χαρακτηριστικά στοιχεία της προσωπικότητάς της. Επειδή αυτό, όμως, δεν είναι εύκολο να γίνει σε κάθε γυναίκα, όλο και μεγαλύτερος αριθμός ομοιοπαθητικών ή και γυναικών προτιμούν πολυ-ομοιοπαθητικά σκευάσματα.

Η *Serbia*, η χρωστική της σουπιάς, λαμβάνεται από γυναίκες που έχουν αγγειοκινητικές διαταραχές με αύξηση της θερμοκρασίας την νύχτα και με εφιδρώσεις. Αντίστοιχη σχεδόν δράση έχει η *Calcarea carbonica* (ανθρακικό ασβέστιο) και η *Surucucu*. Η *Pulsatilla* (λουλούδι του αέρα) χρησιμοποιείται σε γυναίκες με αγγειοκινητικές διαταραχές που έχουν ως υπόβαθρο αγγώδη συνδρομή και στρες. Η *Sanguinaria* έχει θέση σε γυναίκες με εξάψεις και αίσθημα παλμών. Τα ομοιοπαθητικά φάρμακα έχουν χαμηλό κόστος και η δράση τους επέρχεται μετά την πάροδο λίγων ημερών -ως και 8 εβδομάδων το πολύ. Η θεραπεία διακόπτεται μόλις τα συμπτώματα υποχωρήσουν και επαναλαμβάνεται όταν η συμπτωματολογία επανεμφανιστεί<sup>8</sup>.

## ΦΥΣΙΚΗ - ΣΩΜΑΤΙΚΗ ΑΣΚΗΣΗ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΩΜΑΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Η σωματική άσκηση μπορεί να βελτιώσει τις εξάψεις και την αϋπνία με τη δράση που ασκεί στα επίπεδα των οπιοειδών<sup>43</sup>. Στην εμμηνόπαυση παρατηρούνται χαμηλότερα επίπεδα βήτα-ενδορφινών και μειωμένη κεντρική δράση των οπιοειδών, με αποτέλεσμα τη μειωμένη κατασταλτική δράση της νορεπινεφρίνης. Απορρύθμιση των επιπέδων της νορεπινεφρίνης μπορεί να οδηγήσει σε εμφάνιση εξάψεων με ενεργοποίηση μηχανισμών στο έσω προοπτικό κέντρο. Επειδή η άσκηση αυξάνει την κεντρική δράση των οπιοειδών, μπορεί να έχει ωφελιμιστική δράση κατά των εξάψεων<sup>43,50</sup>.

Οι Hammar και συν. παρατήρησαν πως η ένταση και η συχνότητα των εξάψεων σε εμμηνόπαυσιαικές γυναίκες που ασκούνται ήταν μόλις 21,5%, σε σύγκριση με 44% που είχε η ομάδα ελέγχου<sup>50</sup>. Σε αντίστοιχα συμπεράσματα κατέληξαν και πιο πρόσφατες μελέτες, με πιο χαρακτηριστική τη Σουηδική μελέτη, όπου μόλις το 5% των γυναικών που ασκούνται παρουσίασαν έντονες εξάψεις, έναντι του 15% των γυναικών που δεν ασκούσαν<sup>51,52</sup>.

Αν και οι αναφορές για το ρόλο της σωματικής άσκη-

σης στην εμμηνόπαυση είναι λίγες και θα χρειαστεί μεγαλύτερος αριθμός για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων, δεν θα πρέπει να λησμονούμε τα συνολικά οφέλη της άσκησης στην υγεία, όπως είναι η ελάττωση του σωματικού βάρους, η μείωση της απώλειας της οστικής μάζας, η καλή λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος, η βελτίωση του λιπιδικού προφίλ και η μείωση της έντασης και του άγχους<sup>53</sup>.

Ειδικές θεραπείες, όπως το μασάζ, η κινησιοθεραπεία, ο βελονισμός, το σιάτσου, η χειροπρακτική και η οστεοπαθητική, χρησιμοποιούν τη φυσική κίνηση για τη βελτίωση της κλινικής σημειολογίας. Όλο και μεγαλύτερος αριθμός ιατρών σε όλο τον κόσμο εκπαιδεύεται και προσφέρει σαν θεραπευτική προσέγγιση τις παραπάνω μεθόδους. Όπως συμβαίνει και με τη σωματική άσκηση, οι σωματικές θεραπείες αυξάνουν την κεντρική δραστηριότητα των οπιοειδών και έτσι μπορεί να ευθύνονται για τη μείωση της συχνότητας, της έντασης και της διάρκειας των εξάψεων<sup>54</sup>. Επίσης, τεχνικές ψυχοσωματικής χαλάρωσης όπως το γιόγκα, το τάι-τσι και οι αναπνοές, με την επίδραση που έχουν στα επίπεδα των κατεχολαμινών, επιδρούν θετικά στην αντιμετώπιση των εξάψεων<sup>55</sup>.

Βέβαια και αυτή η νέα προσέγγιση χρειάζεται μεγαλύτερο αριθμό μελετών για ορθότερη αξιολόγηση, αλλά οι πρόδρομες μελέτες είναι ενθαρρυντικές όταν εφαρμόζονται από έμπειρες και εξειδικευμένες ομάδες λειτουργών υγείας<sup>56,57</sup>.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Όλο και μεγαλύτερος αριθμός γυναικών στρέφεται σήμερα προς εναλλακτικές μεθόδους για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης. Τέτοιες μέθοδοι είναι η κατανάλωση σόγιας (φυτο-οιστρογόνων), η βοτανοθεραπεία, η ομοιοπαθητική και η σωματική άσκηση. Μελέτες παρατήρησης και κλινική εμπειρία δείχνουν πως η εναλλακτική ιατρική είναι ασφαλής και έχει θέση στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης, όπως είναι οι εξάψεις και οι εφιδρώσεις. Παράλληλα, με βελτίωση του διαιτολογίου και του τρόπου διαβίωσης, μειώνεται ο κίνδυνος για οστεοπόρωση και βελτιώνεται το λιπιδικό προφίλ των γυναικών. Χρειάζονται, όμως, περισσότερες τυχαίοποιημένες μελέτες για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων σχετικά με την αποτελεσματικότητα, αλλά και την ασφάλεια, των εναλλακτικών αυτών μεθόδων.

## Summary

*Theodoridis TD, Zepiridis L, Bontis JN  
Alternative treatment methods in menopause  
Helen Obstet Gynecol 19(2):155-162, 2007*

The hormonal replacement therapy is the standard

treatment of menopausal symptoms and is also used for prevention of late menopausal complications. 40% of women will discontinue hormonal replacement therapy during the first year of their treatment. Women's interest in and use of alternative therapies to minimize menopausal symptoms have been increasing. Soy intake, herbal therapy, physical exercise, and homeopathy seem to be beneficial for women, but more studies are needed to justify their safety and effectiveness.

**Key words:** menopause, alternative medicine, herbal and botanic therapies, soy, exercise.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Hill DA, Weiss NS, LaCroix AZ. Adherence to postmenopausal hormone therapy during the year after the initial prescription. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:270-276.
- Schmidt JW, Wollner D, Curcio J, et al. Hormone replacement therapy in menopausal women: Past problems and future possibilities. *Gynecol Endocrinol*. 2006; 22(10):564-77.
- The Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:321-333.
- Burger HG. Hormone therapy in the WHI era. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006; 46(2):84-91.
- Genazzani AR, Gambacciani M. HERS and WHI: Unsuitable selection of study population. *Maturitas* 2003; 44:11-18.
- Glazier MG, Bowman MA. A review of the evidence for the use of phytoestrogens as a replacement for traditional estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med* 2001; 161:1161-1172.
- Eicenberg DM, Davis RB, Ettner SL et al. Trends in alternative medicine in the US; results of a follow up national survey. *J Am Med Soc* 1998;16:2377-2381.
- Kass-Annese B. Alternative therapies for menopause. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43:162-183.
- Kang HJ, Ansbacher R, Hammoud MM. Use of alternative and complementary medicine in menopause. *Int J Gynecol Obstet* 2002; 79:195-207.
- Knight DC, Eden JA. A review of the clinical effects of phytoestrogens. *Obstet Gynecol* 1996; 87:897-904.
- Tham D, Gardner C, Haskell W. Potential health benefits of dietary phytoestrogens: A review of the clinical, epidemiological and mechanistic evidence. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2223-2235.
- Κελλαρτζής Δ, Χατζηγεωργίου Κ, Τσολακίδης Δ, Παπαδόπουλος Ν, Μπόντης Ι. Φυτο-οιστρογό-

- να: Μηχανισμοί δράσης και εφαρμογές. *Ελληνική Μαιευτική και Γυναικολογία* 2006; 18(1):56-60.
13. Nagata C, Takatsuka N, Kawakami N et al. Soy product intake and hot flushes in Japanese women: results from a community-based prospective study. *Am J Epidemiol* 2001; 153:790-793.
  14. Albertazzi P, Pansini F, Bonaccorsi L et al. The effect of dietary soy supplementation on hot flushes. *Obstet Gynecol* 1998; 91:6-11.
  15. Upmalis DH, Lobo R, Bradley L, Warren M, Cone FL, Lamia CA. Vasomotor symptom relief by soy isoflavone extract tablets in postmenopausal women: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause* 2000; 7:236-242.
  16. Drapier Faure E, Chantre P, Mares P. Effects of a standardized soy extract on hot flushes: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause* 2002; 9:329-334.
  17. MacGregor CA, Canney PA, Patterson G, McDonald R, Paul J. A randomised double-blind controlled trial of oral soy supplements versus placebo for treatment of menopausal symptoms in patients with early breast cancer. *Eur J Cancer* 2005; 41(5):708-714.
  18. North American Menopause Society. Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2004; 11(1):11-33.
  19. Potter SM, Baum JA, Teng H, Stillman RJ, Shay NF, Erdman JW Jr. Soy protein and isoflavones: their effects on blood lipids and bone density in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1998; 68(Suppl):1375S-1379S.
  20. Scambia G, Mango D, Signorile PG, Anselmi ARA, Palena C, Gallo D et al. Clinical effects of a standardized soy extract in post-menopausal women: a pilot study. *Menopause* 2000; 7(2):105-111.
  21. Setchell KDR, Brown NM, Lydeking-Olsen E. The clinical importance of the metabolite Equol – a clue to the effectiveness of soy and its isoflavones. *J Nutr* 2002; 132:3577-3584.
  22. Alexanderson P, Toussaint A, Christiansen C, Devogelaer JP, Fechtenbaum J, Gennari C et al. Ipriflavone in the treatment of postmenopausal osteoporosis. A randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2001; 285:1482-1488.
  23. Wangen K, Duncan A, Xu X et al. Soy isoflavones improve plasma lipids in normocholesterolemic and mildly hypercholesterolemic postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2001; 73:235-241.
  24. Anderson J, Johnstone B, Cook-Newell M. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *N Engl J Med* 1995; 333:276-282.
  25. Speroff L. Alternative therapies for postmenopausal women. *Int J Fertil Womens Med* 2005; 50(3):101-14.
  26. Tode T, Kichuchi Y, Hirata J et al. Effect of Corean red ginseng on psychological functions in patients with severe climacteric syndromes. *Int J Gynaecol Obstet* 1996; 67:169-174.
  27. Greenspan E. Ginseng and vaginal bleeding. *JAMA* 1983; 249:2018.
  28. Hardy M. Herbs of special interest to women. *J Am Pharm Assoc* 2000; 40(2):234-242.
  29. Hirata J, Swierst L, Zell B et al. Does dong quai have estrogenic effects in postmenopausal women? A double blind, placebo controlled trial. *Fertil Steril* 1997; 68:981-986.
  30. American College of Obstetrician and Gynecologists Committee on Practice Bulletins. Clinical management guidelines for Obstetrician-Gynecologists: Use of botanicals for management of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2001; 97(Suppl):1-11.
  31. Chenoy R, Hussain S, Tayodb Y et al. Effect of oral gamolenic acid from evening primrose oil on menopausal flushing. *Br Med J* 1994; 308:501-503.
  32. Kruger MD, Croetzer H, de Winter R et al. Calcium, gamma-linolenic acid and eicosapentanoic acid supplementation in senile osteoporosis. *Aging* 1998; 10:385-394.
  33. Ishikawa T, Fujuyama Y, Igarashi O et al. Effects of oral gamma-linolenic acid on plasma lipoproteins and apolipoproteins. *Atherosclerosis* 1989; 72:95-104.
  34. Huntley A, Ernest E. A systematic review of the safety of black cohosh. *Menopause* 2003; 10:58-64.
  35. Hypericum Depression Trial Study Group. Effect of *Hypericum perforatum* (St John's wort) in major depressive disorder: A randomized control trial. *JAMA* 2002; 287:1807-1814.
  36. Linde K, Ramirez G, Murlow CD et al. St John's wort for depression- An overview and meta-analysis of randomized clinical trials. *BMJ* 1996; 313:253-255.
  37. Milewicz A, Gegjil E, Sworln H et al. Vitex agnus cactus extract in the treatment of luteal phase defects due to latent hyperprolactinemia: results of a randomized placebo controlled double blind study. *Arzneimittelforschung* 1993; 43:752-756.
  38. Sliutz G, Speiser P, Schultz AM et al. Agnus cactus extracts inhibit prolactin secretion of rat pituitary cells. *Horm Metab Res* 1993; 25:253-255.
  39. Houghton PJ. The biological activity of valerian and related plants. *J Ethnopharmacol* 1988; 22:121-141.

40. Warecke G. Neuronegative dystonia in the female climacteric: Studies on the clinical efficacy and tolerance of cava extracts. *Forshr Med* 1991; 109:120-122.
41. Stampfer M, Hennekens CH, Manson JE et al. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1993; 328:1450-1456
42. Cooper K, Dr Kenneth Cooper's Antioxidant revolution. Atlanta, GA, Thomas Nelson Publ., 1993.
43. Hendrix S. Nonestrogen management of menopausal symptoms. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26:379-390.
44. Burton D, Loprinzi C, Quella S et al. Prospective evaluation of vitamin E for hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 1998; 16:495-500.
45. Lucero MA, McCloskey WW. Alternative to estrogen for the treatment of hot flashes. *Ann Pharmacother* 1997; 31:915-917.
46. Scheen AJ. Antioxidant vitamins in the prevention of cardiovascular diseases. 2nd part: results of clinical trials. *Rev Med Liege* 2000; 55:105-109.
47. Rude RK, Olerich M. Magnesium deficiency: Possible role in osteoporosis associated with gluten-sensitive enteropathy. *Osteoporos Int* 1996; 6:453-461.
48. Ullman D. Discovering homeopathy: Medicine for the 21st century. Berkeley, CA, North Atlantic Books, 1988.
49. Smith RB Jr, Boericke GW. Changes caused by succession on NMR patterns and bioassay of bradykinine triacetate (BKTA) successions and dilution. *J Am Inst Homeopathy* 1968; 61:1197-1212.
50. Hammar M, Berg G, Lindgren R. Does physical exercise influence the frequency of post menopausal hot flashes? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990; 69:409-412.
51. Ivarson T, Spetz AC, Hammer M. Physical exercise and vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Maturitas* 1998; 29:139-146.
52. Stadberg E, Mattsson LA, Milsom I. Factors associated with climacteric symptoms and the use of hormone replacement therapy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79:286-292.
53. Bravo G et al. impact of a 12-month exercise program on the physical and psychological health of osteopenic women. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44:756-762.
54. Wyon Y, Lindgren R, Lundberg T, Hammar M. Effects of accupuncture on climacteric vasomotor symptoms, quality of life, and urinary excretion of neuropeptides among postmenopausal women. *Menopause* 1995; 2:3-12.
55. Wijma K, Melin A, Nedstrand E, et al. Treatment of menopausal symptoms with applied relaxation: A pilot study. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1997; 28:251-261.
56. Freeman R, Woodward S. Behavioural treatment of menopausal hot flashes: Evaluation by ambulatory monitoring. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:436-439.
57. Irving JH, Domar AD, Clark C et al. The effects of relaxation response training on menopausal symptoms. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1996; 17:202-207.