



ŞCOALA DOCTORALĂ INTERDISCIPLINARĂ

Facultatea de Medicină

Andreea BĂLAN (CIUBOTARU)

STUDIU COMPARATIV AL ALTERNATIVELOR
TERAPEUTICE ÎN SIMPTOMATOLOGIA ŞI
PATOLOGIA ASOCIATE MENOPAUZEI

COMPARATIVE STUDY OF
THERAPEUTIC ALTERNATIVES FOR THE
SYMPTOMATOLOGY AND PATHOLOGY
ASSOCIATED WITH MENOPAUSE

REZUMAT

Conducător ştiinţific,

Prof. Dr. Lorena DIMA

BRAŞOV, 2024



D-lui (D-nei)

COMPONENȚA

Comisiei de doctorat

Numită prin ordinul Rectorului Universității Transilvania din Braşov

Nr. din

PREȘEDINTE: Conf. Univ. Dr. NECULAU ANDREA ELENA

CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC: Prof. dr. DIMA LORENA

REFERENȚI: Prof. Univ. Dr. PLEȘ LIANA

Prof. Univ. Dr. CRÎNGU IONESCU ANTONIU

Conf. Univ. Dr. MĂRCEANU LUIGI GEO

Data, ora și locul susținerii publice a tezei de doctorat:, ora, sala

Eventualele aprecieri sau observații asupra conținutului lucrării vor fi transmise electronic, în timp util, pe adresa andreea.balan@unitbv.ro

Totodată, vă invităm să luați parte la ședința publică de susținere a tezei de doctorat.

Vă mulțumim.



CUPRINS

	Pg.	Pg.
LISTA DE ABREVIERI		
SCURT REZUMAT	teza	rezu mat
<u>PARTEA GENERALĂ</u>		
CAPITOLUL I. INTRODUCERE _____	1	2
CAPITOLUL II. MENOPAUZA – MODIFICĂRILE PROFILULUI HORMONAL, ASPECTE CLINICE ŞI PATOLOGIA ASOCIATĂ _____	3	2
II.1. Modificările profilului hormonal în menopauză _____	3	2
II.2. Aspecte clinice ale menopauzei _____	5	2
II.2.1. Simptomele vasomotorii _____	5	3
II.2.2. Sindromul genito-urinar _____	6	3
II.2.3. Sexualitatea în menopauză _____	7	3
II.2.4. Alte simptome fizice în menopauză _____	8	3
II.2.5. Tulburările psihice din menopauză _____	9	4
II.3. Patologia asociată menopauzei _____	11	4
II.3.1. Osteoporoza _____	11	4
II.3.2. Cancerul de sân şi cancerul endometrial _____	12	4
II.3.3. Bolile cardio-vasculare şi sindromul metabolic _____	13	4
CAPITOLUL III. FARMACOLOGIA RECEPTORILOR PENTRU ESTROGEN ŞI PROGESTERON _____	16	5
III.1. Receptorii pentru estrogen _____	16	5
III.1.1. Tipuri de receptori pentru estrogen _____	17	5
III.1.2. Fiziologia receptorilor pentru estrogen şi rolul lor în apariţia cancerului mamar _____	19	5
III.1.3. Farmacologia receptorilor pentru estrogen _____	21	6
III.2. Receptorii pentru progesteron _____	24	6

III.2.1. Noțiuni introductive_____	24	6
III.2.2. Receptorii pentru progesteron – structură, distribuție și mecanismul de legare a ligandului_____	25	6
CAPITOLUL IV. STRATEGII DE MANAGEMENT AL SIMPTOMATOLOGIEI ȘI PATOLOGIEI ASOCIATE MENOPAUZEI_____	30	7
IV.1. Managementul tulburărilor vaso-motorii_____	31	7
IV.2. Managementul cefaleei și sindromului migrenos din postmenopauză_____	34	7
IV.3. Managementul tulburărilor depresive și cognitive climaterice_____	39	8
IV.4. Managementul sindromului genito-urinar și al tulburărilor sexuale_____	43	8
CAPITOLUL V. MECANISMUL TULBURĂRILOR METABOLICE APĂRUTE ÎN POSTMENOPAUZĂ_____	47	9
V.1. Mecanismul tulburărilor metabolismului lipidic în post-menopauză_____	48	9
V.1.1. Efectele menopauzei asupra compoziție corpului_____	49	9
V.1.2. Modificările LDL- , HDL-colesterolului și trigliceridelor_____	51	9
V.2. Modificările metabolismului glucidic, insulino-rezistența și sindromul metabolic_____	52	9
V.3. Metabolismul osos și modificările structurale în menopauză_____	54	10
V.4. Metabolismul somnului în menopauză_____	56	10
CAPITOLUL VI. BENEFICIILE ȘI RISCURI ALE TERAPIEI DE SUBSTITUȚIE HORMONALĂ_____	59	10
VI.1. Beneficiile terapiei de substituție hormonală_____	60	10
VI.2. Riscurile terapiei de substituție hormonală_____	69	11
CAPITOLUL VII. COMPUȘI FITOTERAPEUTICI UTILIZAȚI ÎN PROBLEMELE ASOCIATE MENOPAUZEI-DATE DIN STUDIILE CLINICE_____	72	11
<u>PARTEA DE CERCETARE PERSONALĂ</u>		
CAPITOLUL VIII. SCOPUL ȘI OBIECTIVELE LUCRĂRII_____	88	13
CAPITOLUL IX. METODOLOGIA DE CERCETARE_____	90	13
IX.1. Proiectarea studiului_____	90	13
IX.2. Descrierea loturilor de studiu_____	91	14
IX.3. Instrumente de lucru_____	92	15

IX.4. Variabile	94	16
IX.5. Metode de analiză statistică	95	16
CAPITOLUL X. REZULTATE	96	18
X.1. Caracterizarea loturilor studiate la includere	96	18
X.1.1. Caracteristicile generale ale loturilor	98	18
X.1.2. Scorul DASS-21R	107	19
X.1.3. Scorul de calitate a vieţii MENQOL	116	19
X.1.4. Caracteristici clinice şi paraclinice	124	19
X.1.5. Simptomatologia de tip vaso-motor, tulburări de somn şi tulburări sexuale	154	21
X.2. Caracteristicile loturilor studiate la 8 săptămâni	162	22
X.2.1. Scorul DASS-21R	162	22
X.2.2. Scorul de calitate a vieţii MENQOL	171	23
X.2.3. Caracteristici clinice şi paraclinice	178	23
X.2.4. Simptomatologia de tip vaso-motor, tulburări de somn şi tulburări sexuale	210	26
X.3. Eficacitatea tratamentului	217	27
X.3.1. Evoluţia scorului DASS-21R, scorului de calitate a vieţii MENQOL, parametrilor clinici şi paraclinici şi a simptomatologiei de tip vaso-motor, tulburări de somn şi tulburări sexuale în cadrul fiecărui lot de studiu	217	27
X.3.2. Evaluarea comparativă a valorilor scorului DASS-21R, scorului de calitate a vieţii MENQOL, parametrilor clinici şi paraclinici şi a simptomatologiei de tip vaso-motor, tulburări de somn şi tulburări sexuale între cele trei eşantioane după tratament	222	28
X.4. Efecte adverse	228	29
X.5. Corelaţii statistice	229	29
CAPITOLUL XII. DISCUŢII	243	31
CAPITOLUL XI. CONCLUZII	255	34
CAPITOLUL XII. ORIGINALITATEA ŞI NOTELE DE NOUTATE ADUSE DE LUCRARE. DIRECŢII VIITOARE DE CERCETARE. DISEMINAREA REZULTATELOR	250	
BIBLIOGRAFIE	257	35
	260	37

LISTA DE ABREVIERI

5-HT	5-hidroxitriptamina
AMPC	AMP ciclic
AST	Aspartataminotransferaza
E2	Estradiol
ER	Receptor pentru estrogen
FDA	Food and drug administration
FSH	Hormon foliculostimulant
HDL	High density lipoprotein
IMC	Indice de masă corporală
JNK	Kinaza Jun N-terminală
LDL	Low density lipoprotein
LH	Hormon luteinizant
MENQOL	Scorul de calitate a vieţii în menopauză
MER	Receptori estrogenici membranari
PCR	Proteina C reactivă
PR	Receptor pentru progesterone
PRA	Receptor pentru progesterone tip A
PRB	Receptor pentru progesterone tip B
RANK	Proteina membranară tip II
RANKL	Ligandul RANK
SERM	Modulator selectiv al receptorului pentru estrogen
TAD	Tensiune arterială diastolică
TAS	Tensiune arterială sistolică
TG	Trigliceride
TGO	Aspartataminotransferaza
TGP	Alaninaminotransferază
LP(A)	Lipoproteina a
VSH	Viteza de sedimentare a sângelui

SCURT REZUMAT

Introducere: Menopauza reprezintă un eveniment fiziologic în viața unei femei care se definește prin oprirea ireversibilă a menstuațiilor, ca rezultat al diminuării și, în final, al pierderii activității ciclice ovariene. Până în momentul actual, multiple studii au fost realizate pentru a analiza utilitatea alternativelor terapeutice non-hormonale în tratarea simptomatologiei din menopauză și a patologiilor specifice acestei perioade. Această lucrare reprezintă o sinteză privind efectele pe care suplimentele alimentare naturale le exercită asupra femeilor cu simptomatologie corespunzătoare menopauzei, care aleg această opțiune de management.

Obiective: Principalul obiectiv al acestei teze de doctorat este reprezentat de identificarea unei scheme terapeutice optime pentru ameliorarea simptomatologiei și îmbunătățirea calității vieții femeilor la menopauză, bazată pe suplimente alimentare naturale, non-hormonale. Totodată, acest studiu își propune analiza eficacității suplimentelor alimentare în ameliorarea simptomelor induse de menopauză.

Material și metodă: Cercetarea s-a desfășurat în cadrul Spitalului Clinic de Obstetrică și Ginecologie "Dr. Ioan Aurel Sbârcea" din Braşov și a fost proiectată ca studiu observațional, de tip prospectiv, de urmărire pe o perioadă de 8 săptămâni (în perioada 2020-2022) a trei loturi de femei aflate la în perioada de tranziție menopauzală sau în postmenopauză, împărțite astfel: un lot a consumat suplimente alimentare pe bază de extract fermentat de soia (lot S), al doilea lot a consumat aceleași suplimente alimentare pe bază de soia asociate cu capsule de lăptișor de matcă (lot SLM), pentru ameliorarea tulburărilor specifice acestei perioade și un lot martor, alcătuit din paciente care au refuzat administrarea de suplimente alimentare. Indicația de administrare a acestor suplimente alimentare a aparținut medicului curant.

Rezultate: Datele generale ale pacientelor și valorile variabilelor analizate au fost similare în cele trei eșantioane de studiu la prima vizită, fără diferențe semnificative din punct de vedere statistic. Analizând pacientele din grupul martor, cele care nu au urmat niciun fel de tratament, am observat că toate variabilele urmărite au rămas aproximativ constante la cele două vizite de studiu. În grupul ce a primit doar suplimente alimentare pe bază de extract fermentat de soia, după cele 8 săptămâni de tratament, am observat o îmbunătățire semnificativă statistic a acestor variabile, cu excepția valorilor transaminazelor, a markerilor inflamatori, a tensiunii arteriale diastolice și a uroculturii, care nu s-au modificat. În cel de-al treilea grup, ce a primit o asociere de suplimente alimentare pe bază de extract fermentat de soia și capsule de lăptișor de matcă, după tratament, au rămas constante valorile transaminazelor și ale markerilor inflamatori. Efectul asocierii dintre cele două tipuri de suplimente alimentare s-a dovedit superior, pacientele din acest grup prezentând după 8 săptămâni de tratament valori semnificativ îmbunătățite ale scorului MENQOL total, precum și ale subdomeniilor sale, cu excepția domeniului sexual. Numărul de bufeuri zilnice a fost mai scăzut în acest grup comparativ cu grupul S. Valorile HDL-colesterol, LDL-colesterol, colesterol total și cortizol salivar au fost mai scăzute decât în grupul S. Scorul DASS-21R total, precum și scorurile DASS-21R-Anxietate, DASS-21R-Depresie, DASS-21R-Stress au fost îmbunătățite în grupurile S și SLM post-tratament, însă comparativ cu valorile acestora în grupul martor, nu au fost înregistrate diferențe semnificative statistic.

Concluzii: Utilizarea suplimentelor alimentare naturale și-a demonstrat utilitatea în tratarea unor simptome specifice perioadei de menopauză, precum și în funcționarea normală a metabolismelor glucidic și lipidic după intrarea în menopauză. De asemenea, prețul și numărul redus de efecte adverse le transformă într-un mijloc excelent de management al simptomatologiei femeilor în menopauză.

CAPITOLUL I. INTRODUCERE

Menopauza reprezintă un eveniment fiziologic în viața unei femei care se definește prin oprirea ireversibilă a menstruațiilor, ca rezultat al diminuării și, în final, al pierderii activității ciclice ovariene. Criteriul utilizat pentru a defini această etapă biologică a femeilor este lipsa menstruațiilor pentru o durată de cel puțin 12 luni (Johnson et al. 2019, Zhou et al. 2020). Până la intrarea în perioada propriu-zisă de menopauză, corpul trece printr-o perioadă de tranziție cu durată variabilă, cu o medie de aproximativ 4 ani, caracterizată prin menstruații neregulate sau prin amenoree. Această tranziție către menopauză este caracterizată printr-o serie de modificări specifice, clinice, biologice și bineînțeles, endocrinologice (Bondarev et al. 2019). Conform datelor din literatura de specialitate, vârsta la care femeile intră în menopauză are un grad mare de variabilitate, aceasta fiind influențată de o serie de factori de mediu, genetici, stil de viață, etc. și a fost stabilită între 45.5 și 47.5 ani (Zhou et al. 2020).

Până în momentul actual, multiple studii au fost realizate pe tema alternativelor terapeutice utile în tratarea simptomatologiei din menopauză și a patologiilor specifice acestei perioade. Principalul obiectiv al acestei teze de doctorat este reprezentat de identificarea unei scheme terapeutice optime pentru ameliorarea simptomatologiei și îmbunătățirea calității vieții femeilor la menopauză, precum și compararea efectelor pozitive și negative ale diferiților agenți terapeutici.

CAPITOLUL II. MENOPAUAZĂ- MODIFICĂRILE PROFILULUI HORMONAL, ASPECTE CLINICE ȘI PATOLOGIA ASOCIATĂ

II. 1. Modificările profilului hormonal în menopauză

Atât în perioada de menopauză propriu-zisă cât și în perioadele de pre- respectiv post-menopauză, panelul endocrinologic al femeii capătă noi nuanțe, astfel încât toate aceste perioade se caracterizează prin schimbări hormonale remarcabile. La femeile aflate în menopauză, concentrația E2 este semnificativ scăzută comparativ cu concentrația E2 descrisă la femeile normal menstruate. De asemenea, la această categorie de femei, nivelul FSH-ului înregistrează valori impresionante, în ciuda faptului că acesta ar trebui suprasat de către E2 (Burger et al. 2002).

Androgenii au fost studiați pentru efectele lor asupra menopauzei naturale însă rolul lor încă necesită studii pentru a putea fi descris întru-totul. Nivelurile testosteronului, a androstendionei și a SHBG (sex hormone-binding globulin) au înregistrat scăderi mici, însă nu nesemnificative, în anii din perioada de tranziție (Weinberg et al. 2006). În ceea ce privește progesteronul, nivelul seric al acestuia a fost studiat în postmenopauză și concluzia cercetătorilor a identificat o scădere a nivelului de progesteron în această perioadă, în paralel cu nivelul E2 și cu creșterea semnificativă a FSH-ului și LH-ului.

II.2. Aspecte clinice ale menopauzei

Tranziția menopauzală și perioada postmenopauză sunt marcate de o variabilitate mare a simptomatologiei și sunt caracterizate prin schimbări fizice și psihologice care, în anumite cazuri, în funcție de gradul fiecăreia, pot deveni debilitante și pot influența negativ viața personală, socială și sexuală a femeilor din această categorie.

II.2.1. Simptomele vasomotorii

Simptomele vasomotorii, reprezentate de bufeuri și de transpirații nocturne profuze sunt cele mai frecvente manifestări din perioada peri- și post- menopauză și au o durată variabilă, cuprinsă între 5 și 15 ani de la încetarea activității ovariene (Harlow et al. 2012). Bufeurile sunt caracterizate printr-o vasodilatație marcată și transpirații nocturne ale capului, gâtului și părții superioare a toracelui. Se asociază frecvent cu modificări ale ritmului cardiac de bază, cu tahicardie și modificări electrocardiografice, și în timp ce temperatura pielii înregistrează o creștere cu câteva grade Celsius, temperatura bazală este ușor scăzută. Durata acestor episoade poate varia între 5 minute și câteva ore și pot fi unice sau se pot repeta de mai multe ori pe zi (Bruce et al. 2009).

II.2.2. Sindromul genito-urinar

În timp ce simptomele vasomotorii apar mai frecvent de-a lungul perioadei de tranziție și la debutul menopauzei, simptomatologia genito-urinară este mai pregnantă după câțiva ani de la instalarea menopauzei și severitatea acesteia crește odată cu înaintarea în vârstă (Harlow et al. 2012). Reducerea vascularizației, a musculaturii și epitelului de la nivelul filierei genito-urinare sunt cele mai importante modificări induse de scăderea dramatică a E2 în menopauză (Bruce et al. 2009). De asemenea, pierderea elasticității țesuturilor de la nivelul vaginului conduce către o gamă vastă de disfuncții, dintre care sunt mai sugestive dispareunia cu severitate variabilă și sângerarea vaginală traumatică, apărută chiar și după traumatisme minore (ex: act sexual) explicată printr-un deficit al țesutului epitelial. Atrofia vaginală și lubrifierea deficitară sunt alte două tipuri de semne care apar după instalarea menopauzei. Acestea generează iritații, dureri și grade variabile de disconfort iar modificările pH-ului vaginal, care devine mai alcalin în această perioadă biologică a femeii, favorizează instalarea infecțiilor (Panay et al. 2015).

II.2.3. Sexualitatea în menopauză

Multe femei acuză o scădere a libidoului odată cu tranziția menopauzală sau în perioada postmenopauză, fapt ce poate influența negativ relațiile de cuplu ale acestora. De asemenea, odată cu scăderea libidoului poate apare și o scădere a sensibilității la această categorie de femei. Cauza cea mai frecventă care generează această simptomatologie este reprezentată de deficitul hormonal, întrucât scăderea concentrației de estrogen și progesteron afectează direct tractul uro-genital prin inducerea dispareuniei și a celorlalte modificări antemenționate (Bruce et al. 2009).

II.2.4. Alte simptome fizice în menopauză

Pe lângă simptomele deja menționate, această perioadă biologică a femeii este amprentată și de alte simptome supărătoare care pot influența negativ calitatea vieții. Cefaleea și migrenele apar frecvent în această perioadă și reprezintă o cauză comună de adresabilitate la medic. Un alt simptom frecvent întâlnit în timpul tranziției menopauzale este reprezentat de tulburările de somn. Multe femei acuză dificultăți de a adormi și treziri frecvente în timpul nopții, de asemenea și trezirea foarte devreme dimineața. Tulburările de somn ale femeilor postmenopauză includ insomnia, apneea de somn și sindromul picioarelor neliniștite (Jehan et al. 2015).

II.2.5. Tulburările psihice din menopauză

Tulburările psihice apar cu o frecvență crescută în timpul perioadei de tranziție menopauzală și includ tulburări depresive, iritabilitate, anxietate, capacitate scăzută de concentrare și pierderea parțială sau completă a memoriei. Receptori pentru estrogen, progesteron și testosteron au fost descriși la nivelul unor centri nervoși iar estrogenul a fost dovedit că are efect asupra unor neurotransmițători precum serotonina, glutamatul și acidul gama-amino-butaric (GABA), motiv pentru care modificările apărute în nivelul seric al acestuia poate influența și poate induce aceste simptome psihice (Bruce et al. 2009).

II. 3. Patologia asociată menopauzei

II.3.1. Osteoporoza

La femeile aflate în postmenopauză, osteoporoza și riscul crescut de fractură sunt fenomene frecvente care apar din cauza turnoverului osos rapid și a combinației dintre o reabsorbție osoasă crescută și o formare osoasă încetinită. Cauza esențială a reabsorbției osoase este reprezentată de scăderea drastică a estrogenului seric ce încununează această etapă biologică din viața unei femei. De asemenea, concentrația scăzută de progesteron contribuie la o formare osoasă redusă (Prior et al. 2011).

II.3.2. Cancerul de sân și cancerul endometrial

Tranziția menopauzală este o perioadă marcată de un risc crescut pentru apariția cancerului de sân și a cancerului endometrial, la femeile din această categorie. Mecanismul fiziopatologic prin care se dezvoltă neoplasmul mamar este reprezentat de creșterea nivelului de estrogen endogen, în urma administrării tratamentului de substituție, balansat de progesteron (Prior et al. 2011). Cancerul endometrial este o patologie frecvent debutată în menopauză, o neoplazie cu sensibilitate crescută la influența hormonală, în apariția căreia un rol critic este jucat de concentrația crescută de estrogen, nebalansată de progesteron.

II.3.3. Bolile cardio-vasculare și sindromul metabolic

În prezent, orice femeie aflată în perioada de tranziție menopauzală este supusă unui risc crescut de apariție a bolilor cardio-vasculare și a sindromului metabolic, încă mecanismele fiziopatologice necesită încă studii pentru a putea fi explicate în totalitate. Sindromul metabolic este definit ca un grup de tulburări ce include hipertensiunea arterială, insulino-rezistența, intoleranța la glucoză, dislipidemia și obezitate de diferite grade și reprezintă o provocare în lumea medicală a țărilor industrializate (Ford et al. 2002). Obezitatea, dezvoltată frecvent odată cu încetarea activității ovariene, este principalul factor causal în dezvoltarea sindromului metabolic, însă mecanismul prin care acestea sunt într-o relație de cauzalitate nu este pe deplin elucidat (Spiegelman et al. 2001, Khan et al. 2011).

CAPITOLUL III. FARMACOLOGIA RECEPTORILOR PENTRU ESTROGEN ŞI PROGESTERON

III.1. Receptorii pentru estrogen

În decursul ultimului deceniu, înţelegerea mecanismului de acţiune al receptorilor pentru estrogen a cunoscut o ascensiune, atât din punct de vedere clinic cât şi din punct de vedere paraclinic. Mecanismul de semnalizare al estrogenului se bazează pe interacţiunea şi pe interdependenţa celor două tipuri de receptori specifici pentru estrogen, ER α şi ER β (Heldring et al. 2007). Estrogenul joacă un rol esenţial în dezvoltarea şi menţinerea în limite normale a activităţii sexuale şi de asemenea exercită o gamă largă de activităţi biologice în cadrul sistemului cardiovascular, musculoscheletic, imun şi în sistemul nervos central (Gustafsson 2003). Cel mai potent tip de estrogen produs în organism este 17 β -estradiolul (E2), ai cărui metaboliţi, estrona şi estriolul, sunt agonişti slabi pentru receptorii de estrogen (ER) în ciuda afinităţii ridicate pe care o deţin pentru aceşti receptori (Heldring et al. 2007).

ER α a fost descoperit în anul 1950 de către Elwood Jensen (Jensen 1962) şi o lungă perioadă s-a crezut faptul că acest receptor este unicul mediator al semnalizării estrogenului. Însă, după aproximativ 30 de ani de la descoperirea acestuia, s-a demonstrat faptul că viaţa este posibilă în absenţa lui şi că mai există încă un tip pe receptor estrogenic (ER β), capabil să suplinească lipsa primului descoperit şi descris (Kuiper et al. 1996). Receptorii pentru estrogen pot avea acţiuni antagoniste, iar această constatare sugerează faptul că răspunsul global al organismului la E2 este rezultatul unui echilibru între semnalizarea ER α şi ER β (Liu et al. 2002).

III.1.1. Tipuri de receptori pentru estrogen

Receptorul ER α conţine în catenă 595 de aminoacizi şi are două izoforme, hER α -46 respectiv hER α -36, cărora le lipseşte domeniul NH₂- terminal (Wang et al. 2005). Procentajul secvenţelor similare între tipul sălbatic hER α şi hER β este indicat în hER β . Izoforma hER β conţine 530 de aminoacizi în catenă şi este considerată o izoformă sălbatică cu catenă întreagă (Leygue et al. 1998). Izoformele ER β de şobolan şi şoarece sunt alcătuite din 549 aminoacizi şi au o similaritate de secvenţă de 99%. Izoformele mER β 2 şi rER β 2 conţin 18 aminoacizi în plus la nivelul situsului de legare a ligandului, determinând o scădere semnificativă a afinităţii acestuia (Lu et al. 2000).

III.1.2. Fiziologia receptorilor pentru estrogen şi rolul lor în apariţia cancerului mamar

Un alt efect al estrogenului constă în implicarea acestuia în promovarea creşterii şi supravieţuirii celulelor tumorale mamare, care conţin ER α , ER β şi receptori pentru progesteron. În primul rând, estradiolul inhibă apoptoza celulelor cancerului mamar indusă prin radiaţii UV sau paclitaxel. Apoptoza implică o creştere în JNK (kinaza Jun N-terminală) care la rândul său inactivează proteinele antiapoptotice Bcl-2 şi Bcl-xl. Aceasta duce la activarea caspazelor şi în cele din urmă, la moartea celulelor. Abilitatea de a inhiba JNK este una dintre diferenţele între cei doi receptori estrogenici, astfel încât în timp ce izoforma ER α inhibă JNK, izoforma ER β nu prezintă această proprietate (Coriano et al. 2018).

Rolul receptorilor membranari în supravieţuirea celulelor tumorale este controversat. De exemplu, în cancerul de sân, estrogenii determină o creştere a nivelului de AMPc, dar consecinţele acestei acţiuni variază în funcţie de nivelul expresiei ER α . În citoplasma celulelor cu o exprimare scăzută a ER α , au fost descrise concentraţii scăzute de cAMP indiferent de concentraţia de E2 din mediul de cultură. În

subpopulațiile cu expresie ER α mai crescută, concentrații scăzute de E2 au stimulat diviziunea celulară, în timp ce concentrații mai crescute de E2, au inhibat-o (Soltysik et al. 2013).

III.1.3. Farmacologia receptorilor pentru estrogen

Estrogenul are o acțiune selectivă în funcție de țesutul țintă, aspect de o importanță capitală pentru dezvoltarea de terapii optime pentru prevenția și tratamentul cancerului de sân, pentru substituția hormonală din postmenopauză și pentru optimizarea fertilității. Anumiți compuși care acționează prin intermediul receptorilor de estrogen, denumiți acum modulatori selectivi ai receptorului pentru estrogen (SERMs), pot demonstra diferențe majore în activitatea estrogenului asupra diferitelor țesuturi țintă, în sensul în care acești compuși pot acționa ca agoniști pe anumite țesuturi și ca antagoniști pe altele. Dezvoltarea unor SERM optimi ar trebui să țină cont de cele două subtipuri de receptori pentru estrogen, ER α și ER β care au afinități diferite și responsivitate diferită la diferiți SERM, precum și o distribuție diferită la nivelul țesuturilor (Carley et al. 2003). Întrucât ER α și ER β pot forma heterodimeri atunci când ambele sunt prezente în aceeași celulă, profilul proteinelor co-regulatorii recrutate poate fi diferit într-un complex hormon-dimer față de un complex hormon-receptor (Katzenellenbogen et al. 2000, Coriano et al. 2018). Acest lucru poate fi important în unele cancere de sân apărute în urma tratamentului de substituție hormonală.

III.2. Receptorii pentru progesteron

III.2.1. Noțiuni introductive

Progesteronul este un hormon steroid cheie implicat în activitatea reproductivă feminină. Efectele acestuia sunt mediate prin doi receptori pentru progesteron (PR) de natură proteică, denumiți PRA și PRB. Aceștia provin dintr-o genă comună și acționează ca factori de transcripție activați prin legarea ligandului, în vederea reglării expresiei genelor țintă cu rol în reproducere (Conneely et al. 2000). Ambele tipuri de PR sunt membri ai superfamiliei de receptori nucleari iar raportul în care cele două izoforme de receptori variază în țesuturile reproducătoare în funcție de gradul de dezvoltare, de statusul hormonal și în timpul carcinogenezei (Conneely et al. 2002). PR au o structură modulară, ce constă în domenii funcționale distincte, capabile să lege ligandul, să dimerizeze complexe hormon-receptor, să interacționeze cu elementele ADN-ului responsabile cu hormonii și să interacționeze cu proteinele co-regulatorii necesare pentru legarea receptorilor de aparatul transcripțional.

Progestogenii sunt o clasă de compuși care exercită activitate progestațională și care includ progesteronul natural și o varietate de compuși sintetici precum medroxiprogesteron acetatul, levonorgestrelul, megestrol acetat, etc. Aceste substanțe sunt administrate femeilor aflate în postmenopauză pentru efectul protector împotriva hiperplaziei de endometru care poate să apară ca o consecință a terapiei de substituție cu estrogen.

III.2.2. Receptorii pentru progesteron – structură, distribuție și mecanismul de legare a ligandului

Domeniile omologe ale receptorilor steroizi includ un domeniu amino-terminal de lungime variabilă, neconservat, un domeniu TAF-1 foarte variabil, situat în apropierea regiunii N-terminale, un domeniu de legare a ADN-ului înalt conservat și un domeniu C de legare a ligandului, moderat conservat. Domeniul TAF-1 este independent de ligand și este necesar pentru o activitate transcripțională optimă, stabilită în urma interacțiunilor proteinelor cu factorii de transcripție și cu proteinele co-factor (Lavery et al. 2005).

Acţiunea progesteronului și a progestogenilor sintetici, mediată prin intermediul receptorilor steroizi, este îngreunată și de prezența mai multor izoforme ale acestora. Receptorul pentru progesteron se găsește sub forma a două izoforme, PR-A și PR-B, transcrise de doi promotori ai aceleiași gene. Izoforma PR-B este mai lungă și este mai activă comparativ cu PR-A. De asemenea, conține un domeniu funcțional care nu se găsește în PR-A și care are rolul de a lega proteinele co-activator de PR-B (Giangrande et al. 2000).

CAPITOLUL IV. STRATEGII DE MANAGEMENT AL SIMPTOMATOLOGIEI ȘI PATOLOGIEI ASOCIATE MENOPAUIEI

IV.1. Managementul tulburărilor vaso-motorii

Sub denumirea generică de tulburări vaso-motorii sunt cuprinse o serie de mai multe simptome, cum ar fi senzația de căldură intensă și transpirații, în special noaptea, care pot dura între 5 și 10 minute și pot duce chiar la tulburări de dispoziție și de somn care necesită îngrijiri medicale (Blümel et al. 2011). În prezent, terapia de substituție estrogenică simplă sau combinată cu administrarea de progesteron, reprezintă cea mai comună și eficientă strategie terapeutică aplicată în vederea ameliorării bufeurilor și a transpirațiilor nocturne din menopauză. De obicei, tratamentul de substituție hormonală cu estrogen poate reduce severitatea și frecvența bufeurilor și a transpirațiilor cu mai mult de 70% în aproximativ o lună de administrare continuă (Al-Safi et al. 2014). Preparatele sublinguale combinate sau cele topice bioidentice pentru terapia de substituție hormonală și-au dovedit de asemenea eficiența în ameliorarea tulburărilor vaso-motorii din menopauză (Ruiz et al. 2014). Terapiile farmacologice non hormonale pentru tulburările vasomotorii din menopauză includ inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei, inhibitorii selectivi ai recaptării norepinefrinei, clonidina și gabapentinul (Krause et al. 2015).

IV.2. Managementul cefaleei și sindromului migrenos din postmenopauză

În ceea ce privește tratamentul instituit pentru ameliorarea cefaleei și a migrenelor, acesta este încă controversat iar tratamentul de substituție hormonală nu este considerat terapia de primă linie în cefaleea și migrenele din postmenopauză. Nu există dovezi că tratamentele hormonale pentru migrenă sunt mai eficiente sau mai sigure decât tratamentele nonhormonale. Cele mai multe tratamente hormonale pentru migrena au fost testate în serii de cazuri sau în studii clinice mici pe populații selectate, care nu sunt suficiente pentru a stabili pe deplin echilibrul dintre prejudicii și beneficiile aduse. De asemenea, un raport recent al Cochrane cu privire la administrarea tratamentului de substituție hormonală pe termen lung a concluzionat că "efectele pe termen lung asupra sănătății nu au fost documentate" (Edelman et al. 2004). Plantele cu conținut crescut de fitoestrogeni care sunt utilizate în mod tradițional în ameliorarea cefaleei și migrenei pot fi utile de asemenea și în tratamentul holistic al migrenelor sau cefaleei asociate menopauzei (Villella 2016).

Venlafaxina este un derivat de feniletilamină care facilitează neurotransmisia prin blocarea reabsorbției presinaptice a serotoninei (5-hidroxitriptamină, 5-HT) și noradrenalinei (norepinefrină) iar datele clinice de la pacienți cu depresie majoră sunt în concordanță cu profilul favorabil de eficacitate și tolerabilitate al venlafaxinei prezis de studiile farmacodinamice (Carboni et al. 2019). Deși este un medicament utilizat cu precădere în tratamentul depresiei, Venlafaxina și-a dovedit eficacitatea și ca agent terapeutic utilizat în migrenele și cefaleea din postmenopauză.

IV.3. Managementul tulburărilor depresive și cognitive climaterice

Întrucât depresia la vârstnici este o problemă importantă de sănătate publică, o eventuală corelație între menopauză și depresie are o importanță practică majoră. Există o serie de date conform cărora terapia de substituție estrogenică ar putea fi luată în considerare pentru ameliorarea simptomelor ușoare de depresie asociate cu apariția bufeurilor, tulburărilor de somn sau altor simptome climacterice. Nu există însă date concrete din studii randomizate care să indice dacă estrogenul poate fi utilizat ca terapie adjuvantă pentru tulburările depresive din timpul perioadei de tranziție către menopauză sau din postmenopauză, dar noile descoperiri sugerează că estrogenii ar putea fi utili ca și terapie adjuvantă asociată tratamentului cu inhibitori ai recaptării serotoninei (Birkhäuser 2002).

IV.4. Managementul sindromului genito-urinar și al tulburărilor sexuale

Uscăciunea vaginală este o condiție comună care predomină în timpul menopauzei și în perioada post menopauză și reprezintă una dintre simptomele atrofiei vulvovaginale sau sindromului genito-urinar asociat menopauzei. Impactul uscăciunii vaginale asupra relațiilor interpersonale, a calității vieții, a activităților zilnice și a funcției sexuale poate fi semnificativ, dar este deseori subestimat. Terapia locală cu estrogen este considerată terapia de primă linie întrucât este eficientă și bine tolerată, pentru tratamentul simptomelor moderate până la severe. Acesta acționează prin restabilirea micromediului vaginal premenopauzal, adică prin îngroșarea epiteliului, prin creșterea secrețiilor vaginale, prin restaurarea florei vaginale și prin scăderea pH-ului vaginal. În ansamblu, terapia cu estrogen scade uscăciunea vaginală și ameliorează simptomele urogenitale (Tadir et al. 2017). Modulatorii selectivi ai receptorilor de estrogen (SERM) reprezintă un grup heterogen de compuși nesteroidieni care acționează ca liganzi ai receptorilor de estrogen și care și-au dovedit eficacitatea în tratamentul sindromului genito-urinar, prin exercitarea unei acțiuni mixte de agoniști sau antagoniști ai acestor receptori, în funcție de țesutul țintă (Martinkovich et al. 2014). Ospemifenu este singura terapie non-hormonală aprobată de FDA pentru dispărușia cauzată de atrofia vulvo-vaginală menopauzală (Hill et al. 2016).

Alte produse naturale care și-au dovedit eficacitatea în menținerea sănătății vaginale, includ fitoestrogenii, care sunt compuși vegetali nesteroidieni cu capacitate de legare a receptorilor de estrogen. Unele studii sugerează efecte benefice ale acestor compuși asupra sferei urogenitale întrucât îmbunătățesc dispărușia și uscăciunea vaginală. Având în vedere lipsa datelor de siguranță pentru femeile cu tumori sensibile la estrogen, fitoestrogenii ar trebui să fie recomandați cu prudență în toate cazurile (Palacios et al. 2016).

CAPITOLUL V. MECANISMUL TULBURĂRILOR METABOLICE APĂRUTE ÎN POSTMENOPAUZĂ

V.1. Mecanismul tulburărilor metabolismului lipidic în post-menopauză

Înainte de menopauză femeile sunt protejate de bolile cardiovasculare aterosclerotice, comparativ cu bărbații de aceeași vârstă. Producția de HDL- și LDL- colesterol este dependentă de valorile hormonilor

sexuali endogeni iar variațiile acestora generează o serie de dezechilibre la nivelul metabolismului lipidic. Estrogenii pot modula funcția vasculară prin intermediul receptorilor de estrogen de la nivelul celulelor endoteliale și, de asemenea, din celulele musculare netede vasculare. Estrogenii pot produce, de asemenea, eliberarea de oxid nitric și prostaciclina, ambele fiind molecule vasodilatatoare. În plus, acestea pot duce la reducerea producției de endotelină și angiotensină II, care posedă un efect vasoconstrictor (Beraldo et al. 2018).

V.1.1. Efectele menopauzei asupra compoziției corpului

Odată cu intrarea în menopauză, atât distribuția adipozității cât și compoziția corpului femeii suferă o serie de modificări, cu impact asupra metabolismului lipidic. Au fost observate două patternuri pentru distribuția țesutului adipos, constând în acumularea grăsimii la nivel gluteo-femural precum și în acumularea centrală a grăsimii, la nivel visceral. Distribuția intraabdominală este considerată un factor de risc independent pentru bolile cardiovasculare, fără a lua în considerare gradul de obezitate (Beraldo et al. 2018). Adipozitatea de tip android a fost asociată cu creșterea riscului de diabet zaharat, hipertrigliceridemie, hipertensiune și alte tipuri de patologie cardiovasculară. Estrogenul determină acumularea grăsimii la nivel gluteo-femural, iar scăderea nivelului acestui hormon în postmenopauză este asociată cu o creștere a adipozității viscerale, prin depunerea la nivel central (Ambikairajah et al. 2019). Un alt factor ce pare să fie implicat în modul de dispunere a țesutului adipos în menopauză este activitatea lipoprotein lipazei din grăsimi, însă rezultatele studiilor sunt încă contradictorii (Mauriège et al. 2000, Ferrara et al. 2002).

V.1.2. Modificările LDL- , HDL-colesterolului și trigliceridelor

Studiile au arătat că la femeile în menopauză au fost decelate următoarele: LDL-colesterol, trigliceride și lipoproteina a crescute, în timp ce nivelurile HDL-colesterolului sunt foarte scăzute (Ambikairajah et al. 2019). Deși valorile LDL-colesterolului nu sunt parte integrantă a sindromului X metabolic, acestea înregistrează creșteri cu aproximativ 10-20 % comparativ cu perioada premenopauză și sunt principalul factor de risc în apariția aterosclerozei (Matthews et al. 1989). În ceea ce privește nivelul de trigliceride, studiile arată că valoarea serică a acestora crește exponențial odată cu tranziția către menopauză, valorile atingând cele mai mari cote în postmenopauză. De asemenea, valoarea serică a trigliceridelor este corelată pozitiv cu creșterea conținutului de grăsime abdominală și cu rezistența la insulină (Carr et al. 2000).

V.2. Modificările metabolismului glucidic, insulino-rezistența și sindromul metabolic

Două dintre cele mai importante componente ale sindromului metabolic constau în insulino-rezistență marcată și creșterea adipozității viscerale. Aceasta din urmă este strâns legată de creșterea rezistenței la insulină și hiperinsulinemie compensatorie, care vor genera în final diabet zaharat de tip

II (Pouliot et al. 1992). Fiziopatologia insulino-rezistenței în menopauză este complexă și îndelung studiată.

Rezistența la insulină asociată cu o hiperinsulinemie compensatorie vor diminua supresia normală a acizilor grași liberi care provin din țesutul adipos. În acest context, nivelurile crescute de acizi grași liberi pot deteriora absorbția periferică a glucozei, pot crește gluconeogeneza și pot reduce clearance-ul hepatic al insulinei .

V.3. Metabolismul osos și modificările structurale în menopauză

În perioada de menopauză, activitatea osteoblastelor și a osteoclastelor este mediată de RANK, ligandul RANK (RANKL) precum și de osteoprotegerină (Bar-Shavit 2007). În prima fază, RANKL, moleculă produsă de către osteoblaste, se leagă de RANK, care e prezent pe suprafața osteoclastelor, activându-l. Activarea acestuia conduce la formarea și funcționarea normală a osteoclastelor. Osteoprotegerina este secretată de asemenea de către osteoblaste și are rolul de a inhiba RANKL, împiedicând totodată și activarea RANK. În acest mod este blocată activitatea osteoclastelor, și este echilibrată remodelarea osoasă (Kostenuik 2005). Estrogenul este unul dintre mediatorii acestui proces, iar descreșterea brutală a acestui hormon în postmenopauză produce tulburări severe ale remodelării osoase și conduce la o resorbție osoasă sporită, ce va genera osteopenie și în final osteoporoză.

V.4. Metabolismul somnului în menopauză

Există 2 mecanisme distincte prin care menopauză afectează calitatea somnului. Unul este insomnia, care poate fi considerată ca parte integrantă a simptomatologiei specifice acestei perioade. Un alt mecanism ce participă la afectarea calității somnului este cel secundar apneei de somn sau obstrucției parțiale a căilor respiratorii superioare în timpul somnului. Insomnia poate fi deseori tratată eficient cu terapia de substituție hormonală convențională, în timp ce apneea de somn poate fi tratată cu progestogeni. Multe afecțiuni legate de vârstă, fără o legătură directă cu menopauză, trebuie, de asemenea, luate în considerare atunci când se tratează tulburările de somn postmenopauză (Polo-Kantola et al. 2001).

CAPITOLUL VI. BENEFICII ȘI RISCURI ALE TERAPIEI DE SUBSTITUȚIE HORMONALĂ

VI.1. Beneficiile terapiei de substituție hormonală

- *Scade riscul de evenimente cardio-vasculare*
- *Efecte metabolice* - Este de remarcat faptul că terapia de substituție hormonală pare să scadă riscul de diabet zaharat de tip 2. Cu toate acestea, impactul este insuficient pentru ca terapia hormonală să fie recomandată strict pentru prevenirea acestuia (Agarwal et al. 2018). În ceea ce privește variația concentrației serice a lipidelor la pacientele care primesc terapie de substituție hormonală, un studiu recent (Gregersen et al. 2019) a demonstrat că tratamentul hormonal poate reduce concentrația plasmatică a lipoproteinei a (Lp(a)), ApoA1, ApoB, colesterolului total, LDL-colesterol, precum și raportul colesterol total/HDL-colesterol și LDL-colesterol/HDL-colesterol.
- *Reduce prevalența osteoporozei*
- *Reduce simptomele vasomotorii și migrenele*

- *Ameliorează simptomatologia sindromului genito-urinar*
- *Efecte asupra cogniției și demenței* – terapia de substituție hormonală poate îmbunătăți funcția cognitivă la femeile cu boală Alzheimer (Zhou et al. 2020)
- *Efecte benefice asupra tulburărilor de somn*

VI.2. Riscurile terapiei de substituție hormonală

- *Crește riscul de apariție a cancerelor de sân și endometru*
- *Crește riscul de tromboză venoasă profundă și accident vascular cerebral*

CAPITOLUL VII. COMPUȘI FITOTERAPEUTICI UTILIZAȚI ÎN PROBLEMELE ASOCIATE MENOPAUZEI- DATE DIN STUDIILE CLINICE

Conform celor mai recente studii, în ultimele decenii a crescut semnificativ interesul profesioniștilor din domeniul medical pentru cunoașterea și utilizarea medicamentelor pe bază de plante, cunoscute sub denumirea de compuși fitoterapeutici. Acest interes crescut pentru compușii naturali se poate datora în principal posibilelor riscuri ale utilizării iraționale a medicamentelor alocate, pe lângă costurile ridicate ale acestora (Balan et al. 2021). Organizația Mondială a Sănătății recunoaște că aproximativ 85% din populația țărilor în curs de dezvoltare folosește plante sau produse pe bază de plante pentru tratamentul unei game vaste de afecțiuni medicale (Moga et al. 2021). Prin urmare, acest tip de abordare merită un interes crescut pentru a stabili care sunt beneficiile, dar și riscurile la care sunt expuși pacienții ce consumă aceste tipuri de tratamente (Lopes et al. 2019).

Fitoestrogenii sunt compuși vegetali fenolici nesteroidieni naturali, care, datorită structurii și dimensiunii lor moleculare, se aseamănă pregnant cu estrogenul, exercitând totodată efecte similare. Izoflavonele flavonoide din plante sunt considerate cele mai potente surse pseudoestrogenice. Principalele surse dietetice de izoflavone sunt soia și produsele din soia, care conțin în principal daidzeină și genisteină. Conform datelor recente, izoflavonele din soia pot acționa ca modulatori selectivi ai receptorilor de estrogen, motiv pentru care exercită o serie de efecte benefice asupra indicilor cardiovasculari: scăderea nivelului de colesterol total și LDL-colesterol, a trigliceridelor serice, scade disfuncția endotelială. A fost demonstrat de asemenea că izoflavonele din soia previn pierderea osoasă la paciente indiferent de greutatea corporală și de perioada de tratament. Acestea au crescut densitatea minerală osoasă la femeile normoponderale și au diminuat resorbția osoasă la pacientele supraponderale sau obeze. Conform datelor din literatura, consumul zilnic al unor produse pe bază de soia poate reduce semnificativ numărul bufeurilor și al episoadelor de transpirație la pacientele din această categorie de vârstă (Imhof et al. 2018).

Extractul de *Cimicifuga racemosa* (cohoș negru) poate fi util pentru tratamentul simptomelor menopauzei, cum ar fi bufeurile, transpirațiile abundente, insomnia și anxietatea (Mahady et al. 2002). Rezultatele studiilor preclinice sugerează faptul că eficacitatea extractelor de cohoș negru în ameliorarea simptomelor menopauzei ar putea fi efectul unor substanțe cu activitate dopaminergică sau serotoninergică.

Spirulina este o cianobacterie filamentoasă fitosintetică cu dimensiuni microscopice, care crește în mod natural în lacurile alcaline foarte sărate din Africa, Mexic, America și Asia. S-a demonstrat că mai

multe peptide bioactive extrase din Spirulină posedă proprietăți antimicrobiene, antivirale, antitumorale, imunomodulatoare, antialergice și antihipertensive. S-a raportat că consumul de Spirulină ar putea preveni sau ameliora componentele sindromului metabolic atât de prevalent în perioada de menopauză (Bobescu et al. 2020). Suplimentele alimentare pe bază de trifoi roșu (*Trifolium pratense* L.) au primit din ce în ce mai multă atenție din partea investigatorilor, având în vedere efectele benefice ale acestora în tratamentul simptomelor menopauzei, menținerea și/sau îmbunătățirea sănătății osoase și a sistemului cardiovascular. În plus, efectele benigne exercitate de acestea asupra sânelui și endometrului le-au convertit în niște agenți terapeutici valoroși pentru femeile aflate în menopauză. În prezent, dovezile clinice care să susțină eficacitatea izoflavonelor extrase din trifoiul roșu semipurificat pentru ameliorarea simptomelor vasomotorii climaterice sau pentru reducerea nivelurilor de LDL-colesterol serice, sunt limitate. În plus, siguranța utilizării acestor suplimente alimentare la pacientele cu cancer mamar sau endometrial reprezintă încă un domeniu aflat în studiu. Dovezi limitate sugerează o posibilă eficacitate în menținerea sănătății osoase și în îmbunătățirea complianței arteriale, un factor de risc pentru ateroscleroză (Booth et al. 2006).

Lăptișorul de matcă este cunoscut ca un „superaliment”, o substanță cremoasă, secretată de glandele mandibulare și hipofaringiene ale albinelor, utilizată pentru hrănirea albinelor regine pe tot parcursul vieții și a albinelor lucrătoare în timpul etapei de larvă. Lăptișorul de matcă îmbunătățește sănătatea reproducerii, este adjuvant în tratamentul bolilor neurologice și posedă mai multe proprietăți biologice, cum ar fi: efecte antibacteriene, vasodilatatoare, antiinflamatorii, hipotensive, anticancerigene, estrogen-like, hipocolesterolemiante, hipoglicemiant și antioxidante. În ultimii ani, lăptișorul de matcă a fost raportat ca un agent medicinal valoros pentru o îmbătrânire sănătoasă și pentru longevitate (Balan et al. 2020). De asemenea, s-a demonstrat că utilizarea acestui tratament alternativ poate exercita o serie de efecte benefice la femeile în menopauză, putând fi un potențial înlocuitor al terapiei de substituție hormonală, singur sau asociat cu alți compuși fitoterapeutici.

PARTEA DE CERCETARE PERSONALĂ

CAPITOLUL VIII. SCOPUL ŞI OBIECTIVELE LUCRĂRII

Studiul de faţă reprezintă o analiză observaţională prospectivă a evoluţiei din punct de vedere clinic şi paraclinic a femeilor aflate atât în perioada de tranziţie menopauzală cât şi în postmenopauză, care au beneficiat, sau nu, de administrarea unor suplimente alimentare studiate în literatura de specialitate pentru efectele lor asupra simptomatologiei asociate perioadei de îmbătrânire fiziologică. Scopul principal al acestei teze a fost investigarea eficacităţii suplimentelor alimentare naturale în ameliorarea simptomatologiei din perioada de peri-, respectiv post-menopauză, precum şi influenţa acestora asupra factorilor de risc cardio-vasculari, prin compararea a două loturi tratate cu suplimente alimentare, cu un lot martor care nu a primit niciun fel de supliment alimentar.

Obiectivele specifice:

- Analiza evoluţiei simptomatologiei de tip vaso-motor, a tulburărilor de somn, a tulburărilor sexuale, a parametrilor clinici şi paraclinici şi a scorurilor de calitate a vieţii, comparativ, la grupurile tratate cu suplimente alimentare versus grupurile netratate;
- Stabilirea nivelului de corelaţie între scorurile MENQOL şi DASS-21R şi alte variabile precum vârsta, exerciţiile fizice, indexul de masa corporală, numărul şi intensitatea bufeurilor, ora de trezire, numărul de contacte sexuale lunare, în cele trei loturi;
- Stabilirea nivelului de corelaţie între valoarea cortizolului salivar recoltat la ora 24 şi ora de trezire, numărul zilnic al bufeurilor şi intensitatea bufeurilor în cele trei loturi;
- Stabilirea unei scheme terapeutice optime, bazată pe suplimente alimentare non-hormonale, pentru ameliorarea simptomatologiei asociată menopauzei.

CAPITOLUL IX. METODOLOGIA DE CERCETARE

IX.1. Proiectarea studiului

Cercetarea s-a desfăşurat în cadrul Spitalului Clinic de Obstetrică şi Ginecologie "Dr. Ioan Aurel Sbârcea" din Braşov în perioada 2020-2022, iar pacientele incluse au fost selectate dintre cele care s-au adresat consecutiv Ambulatorului de specialitate al spitalului pentru acuze specifice perioadei de menopauză, cu condiţia respectării criteriilor de includere.

Studiul a fost proiectat ca studiu observaţional, de tip prospectiv, de urmărire pe o perioadă de 8 săptămâni (în perioada 2020-2022). Acesta a constat în înrolarea, evaluarea şi urmărirea clinico-terapeutică a trei loturi de femei aflate în perioada de tranziţie menopauzală sau în postmenopauză, care au acuzat simptome specifice acestor perioade, şi care la indicaţia medicului curant şi-au administrat suplimente alimentare non-hormonale în vedea managementului acestor simptome sau au refuzat administrarea oricărui tip de supliment alimentar.

Tipul suplimentelor alimentare şi dozele au fost stabilite de către medicul curant, însă pentru o fiabilitate adecvată a rezultatelor şi pentru a minimiza diferenţele dintre loturi, am inclus numai paciente care au consumat acelaşi tip de suplimente alimentare, cu aceeaşi posologie zilnică. Cele două

tipuri de suplimente alimentare administrate au fost: un supliment alimentar pe bază de extract fermentat de soia (Femarelle Recharge) și capsule de lăptișor de matcă liofilizat. Fiecare pacientă a fost supusă unui număr de două evaluări: la momentul înrolării și la 8 săptămâni. La includerea în studiu, după citirea și semnarea consimțământului informat, fiecărei paciente i-a fost întocmită o fișă personală de interviu. Aproximativ 40-60 de minute au fost alocate fiecărei femei. Toate pacientele din cele trei loturi au participat la două vizite de studiu. La vizita inițială, pacientele au răspuns întrebărilor prevăzute în fișa personală de interviu, au completat chestionarele MENQOL și DASS-21R, au fost cântărite, li s-a măsurat tensiunea arterială și la finalul vizitei li s-a recoltat o probă de sânge și o probă de urină. În vederea recoltării de salivă pentru dozarea cortizolului salivar, pacientele au primit două recipiente Salivette împreună cu instrucțiunile de utilizare care le-au fost explicate și verbal, urmând ca recoltarea să o realizeze la ora 24+/- 30 minute iar proba să o aducă personal în dimineața zilei următoare. Cel de-al doilea recipient Salivette a fost utilizat pentru recoltarea salivei cu o seară înainte de cea de-a doua vizită. La cea de-a doua vizită, care a avut loc după 8 săptămâni, în prima parte a acesteia pacientele au răspuns întrebărilor prevăzute în fișa personală de interviu, au completat chestionarele MENQOL și DASS-21R. Apoi, li s-a măsurat tensiunea arterială și s-a repetat recoltarea probelor de sânge și urină, urmând procedurile de la vizita inițială.

Pe toată perioada de desfășurare a acestui studiu au fost respectate normele de etică și deontologie a cercetării științifice, toate pacientele incluse semnând în prealabil un consimțământ informat, redactat în termeni laici, pentru a spori inteligibilitatea. Studiul a fost aprobat de către comisia de etică medicală a Spitalului Clinic „Dr.I.A.Sbârcea” Braşov și de comisia de etică medicală a Facultății de Medicină din cadrul Universității Transilvania Braşov. De asemenea, în această lucrare nu am utilizat date personale de identificare despre pacientele incluse, care le-ar putea dezvălui identitatea.

IX.2. Descrierea loturilor de studiu

Criterii de includere:

- femei cu vârste cuprinse între 45 și 60 de ani
- femei capabile să scrie și să citească
- femei cu simptome specifice perioadei de menopauză (minim 3 bufeuri pe zi)
- femei care urmau să înceapă administrarea unui supliment alimentar pe bază de extract fermentat de soia (Femarelle®) la indicația medicului curant
- femei care urmau să înceapă administrarea unui supliment alimentar pe bază de extract fermentat de soia (Femarelle®) în asociere cu capsule de lăptișor de matcă la indicația medicului curant

Criterii de excludere:

- femei cu patologie psihiatrică
- femei cu boli cronice antediagnosticate (diabet zaharat, hipertensiune arterială, etc.)
- femei cu neoplazii în prezent sau în antecedente
- femei cu tratamente cronice
- femei care utilizează sau au utilizat în trecut terapie de substituție hormonală sau alte tipuri de suplimente alimentare față de cele menționate pentru ameliorarea sindromului menopauzal
- femei care utilizează medicamente ce pot influența secreția de cortizol

- femei cu semne clinice caracteristice unui exces de cortizol (facies în lună plină, ceafă de bizon sau atrofie cutanată)
- femei care au refuzat includerea într-unul din loturile de studiu

Lot martor- cuprinde femei în perioada de tranziție menopauzală sau în postmenopauză, care s-au adresat consecutiv Ambulatorului de specialitate al Spitalului Clinic „Dr.I.A.Sbârcea” Braşov pentru tulburări specifice acestor perioade și care au refuzat administrarea suplimentelor alimentare la indicația medicului curant. Din analiza statistică finală au fost excluse pacientele care nu s-au prezentat la cea de-a doua vizită și cele care nu și-au recoltat probele de salivă corespunzător. 40 de paciente au fost considerate pentru analiza statistică.

Lot tratat cu un supliment alimentar pe bază de extract fermentat de soia (lot S)- cuprinde femei aflate în perioada de tranziție menopauzală sau în postmenopauză, care s-au adresat consecutiv Ambulatorului de specialitate al Spitalului Clinic „Dr.I.A.Sbârcea” Braşov pentru tulburări specifice acestor perioade. Aceste paciente au consumat zilnic, de două ori pe zi, timp de 8 săptămâni, un supliment alimentar pe bază de extract fermentat de soia (Femarelle Recharge® - 322 mg extract fermentat de soia/capsulă), la indicația medicului curant. Din analiza statistică finală au fost excluse pacientele care și-au întrerupt medicația pe parcursul perioadei de urmărire sau care au omis administrarea conform posologiei indicate, în mod repetat, însă nu din cauza apariției unor efecte adverse care au impus stoparea terapiei. 40 de paciente au fost considerate pentru analiza statistică.

Lot tratat cu un supliment alimentar pe bază de extract fermentat de soia și capsule de lăptișor de matcă liofilizat (lot SLM)- cuprinde femei în perioada de tranziție menopauzală sau în postmenopauză, care s-au adresat consecutiv Ambulatorului de specialitate al Spitalului Clinic „Dr.I.A.Sbârcea” Braşov pentru tulburări specifice acestor perioade. Aceste paciente au consumat zilnic, de ori ori pe zi, timp de 8 săptămâni, un supliment alimentar pe bază de extract fermentat de soia (Femarelle Recharge® - 322 mg extract de soia/capsulă) în asociere cu 1500 mg lăptișor de matcă (doză zilnică) sub formă de capsule, la indicația medicului curant. Din analiza statistică finală au fost excluse pacientele care și-au întrerupt medicația pe parcursul perioadei de urmărire sau care au omis administrarea conform posologiei indicate, în mod repetat, însă nu din cauza apariției unor efecte adverse care au impus stoparea terapiei. 40 de paciente au fost considerate pentru analiza statistică.

IX.3. Instrumente de lucru

Chestionarul MENQOL

Pacientele au primit o versiune tradusă în limba română a acestui chestionar, ce conține 29 de itemi împărțiți în patru domenii, după cum urmează: domeniul vaso-motor, psihosocial, fizic și sexual, fiecare dintre ele având un număr diferit de itemi. Pentru a obține un scor total MENQOL, o scală Likert de șapte puncte aplicată de pacientă pentru fiecare item a fost convertită într-o scală de opt puncte, varind de la 1 la 8. Dacă femeia nu a experimentat simptomul respectiv și a răspuns cu „nu”, scorul a fost cotelat cu 1 punct. Dacă femeia a experimentat simptomul, dar nu a fost deloc deranjant („0”), scorul a fost 2. Scorurile între 3 și 8 au corespuns cu intensitatea simptomelor „1” până la „6” și au indicat o

intensitate crescândă a simptomatologiei. Fiecare domeniu a obţinut un scor final, reprezentat de suma scorurilor convertite ale fiecărui simptom.

Chestionarul DASS-21R

Acest chestionar este conceput pentru a evalua statusul psihologic al pacienţilor şi se bazează pe o concepţie dimensională a tulburărilor psihologice. DASS-21R include 21 de itemi şi se focusează pe trei domenii: depresie, anxietate şi stress, fiind o variantă scurtă şi validată în limba română a chestionarului DASS original, ce cuprindea 42 de întrebări. Fiecare afirmaţie a fost raportată la ultima săptămână şi notată cu unul dintre următoarele scoruri: 0- nu s-a întâmplat deloc, 1- s-a întâmplat într-o anumită măsură, sau doar uneori, 2- s-a întâmplat într-o măsură considerabilă, sau într-o destul de mare parte din timp, 3- s-a întâmplat foarte mult, sau în cea mai mare parte a timpului. În funcţie de scorul final obţinut pentru fiecare domeniu, simptomatologia a fost cotate cu unul dintre următoarele: "normal", "mediu", "moderat", "sever" şi "extrem de sever".

Chestionarul de interviu

Chestionarul de interviu a inclus următoarele informaţii: vârsta pacientei, reşedinţa, consumul de tutun, nivelul educaţional, stadiul reproductiv (tranziţie menopauzală sau postmenopauză), modul de intrare în menopauză (natural sau indusă chirurgical), practicarea exerciţiilor fizice, numărul zilnic şi intensitatea bufeurilor, ora de trezire. Acest chestionar a fost iniţial testat pe 10 femei pentru a-i determina gradul de inteligibilitate şi uşurinţa în utilizare. Niciuna dintre aceste femei nu au fost incluse în vreunul dintre cele trei loturi de studiu.

IX.4. Variabile

Variabilele dependente investigate în vederea evaluării eficacităţii terapiei cu suplimente alimentare au fost: scorurile rezultate în urma aplicării chestionarului de calitate a vieţii MENQOL (scor total, scor domeniu vaso-motor, scor domeniu psihosocial, scor domeniu fizic, scor domeniu sexual), scorurile rezultate în urma aplicării chestionarului DASS-21R (scor total, scor dimensiune depresie, scor dimensiune anxietate, scor dimensiune stress), glicemia, HDL-colesterol, LDL-colesterol, colesterol total, trigliceride, VSH, PCR, ALT, AST, cortizol salivar (recoltat ora 24), tensiune arterială sistolică şi diastolică, rezultatul uroculturii, numărul bufeurilor zilnice, intensitatea bufeurilor reflectată printr-un scor general de simptomatologie, numărul de contacte sexuale lunare şi ora de trezire spontană în cursul dimineţii. Toate aceste variabile au fost înregistrate la ambele evaluări.

Covariatele demografice şi clinice au fost utilizate în analizele multivariate pentru ajustarea factorilor demografici şi respectiv clinici, care ar putea fi corelaţi cu variabilele dependente. Variabilele demografice urmărite au fost vârsta, mediul de provenienţă (rural sau urban), nivelul educaţional, tipul menopauzei (tranziţie menopauzală sau postmenopauză), modul de intrare la menopauză (natural sau indusă chirurgical), consumul de tutun, efectuarea de exerciţii fizice, tipul de alimentaţie, indexul de masă corporală (IMC) şi categoria IMC (normoponderal, supraponderal, obezitate grad 1, obezitate grad 2, obezitate grad 3).

IX.5. Metode de analiză statistică

Pentru prelucrarea statistică a datelor din studiu am utilizat softul IBM SPSS Statistics for Windows, Versiunea 26.0. Armonk, NY: IBM Corp, iar baza de date a fost creată cu ajutorul programului

Microsoft Excel. Am analizat variabilele continue pentru normalitate și apoi le-am exprimat prin valoarea medie \pm abaterea standard, valoare modală, minimul și maximul, și am reprezentat grafic distribuția frecvențelor cu ajutorul histogramelor. Starea normalității distribuțiilor variabilelor continue a fost testată aplicând testul Kolmogorov – Smirnov, în timp ce egalitatea variațiilor a fost testată folosind testul lui Levene.

Analiza asocierii dintre variabilele categoricale am făcut-o utilizând tabelul încrucișat și testul χ^2 (chi-pătrat). Am calculat valoarea chi-pătrat și numărul de grade de libertate, în funcție de care am determinat ulterior valoarea lui p, reprezentând nivelul de semnificație statistică.

Gradul de corelație dintre parametrii studiați a fost apreciat prin calculul coeficientului de corelație Pearson (r), cunoscut și drept coeficientul de corelație liniară. Acesta poate lua valori cuprinse între -1 și 1 și reflectă gradul de legătură dintre două variabile. În funcție de valoarea lui r, corelațiile pot fi: nulă, perfectă inversă (negativă) sau perfectă directă (pozitivă).

Semnificația diferențelor dintre două grupuri a fost evaluată folosind testul t Student. Pentru a evalua semnificația statistică a diferenței dintre procente, am utilizat testul exact al lui Pearson chi-pătrat sau Fisher. Pentru analiza a mai mult de două grupuri a fost aplicată metoda One-Way ANOVA pentru variabilele continue. Pentru compararea mediilor parametrilor între eșantioane perechi am utilizat testul t pentru eșantioane dependente (în cazul variabilelor continue), respectiv testul Wilcoxon (în cazul variabilelor ordinale). Am determinat astfel valoarea lui p, reprezentând nivelul de semnificație statistică, care a fost stabilit pentru $p < 0.05$.

CAPITOLUL X. REZULTATE

X.1. Caracterizarea loturilor studiate la includere

X.1.1. Caracteristicile generale ale loturilor

Tabel X.1. Caracteristicile generale ale pacienților din cele trei loturi de studiu

	Lotul martor	Lotul S	Lotul SLM	p
Vârsta	51.67±4.45	50.67±3.48	50±3.47	0.267
Mediul de proveniență				
Rural	12 (30%)	14 (35%)	14 (35%)	0.875
Urban	28 (70%)	26 (65%)	26 (65%)	
Consumul de tutun				
Fumătoare	12 (30%)	13 (32.5%)	9 (22.5%)	0.354
Nefumătoare	28 (70%)	27 (67.5%)	31 (77.5%)	
Nivelul educațional				
Gimnaziu	7 (17.5%)	9 (22.5%)	4 (10%)	0.437
Școala profesională	9 (22.5%)	4 (10%)	5 (12.5%)	
Liceu	14 (35%)	19 (47.5%)	17 (42.5%)	
Studii superioare	10 (25%)	9 (22.5%)	14 (35%)	
Perioada reproductivă				
Tranziție menopauzală	13 (32.5%)	14 (35%)	17 (42.5%)	0.362
Postmenopauză	27 (67.5%)	26 (65%)	23 (57.5%)	
Mod de intrare la menopauză				
Natural	29 (72.5%)	33 (82.5%)	32 (80%)	0.346
Chirurgical	11 (27.5%)	7 (17.5%)	8 (20%)	
IMC	28.55±5.67	28.54±5.54	28.21±5.31	0.953
Categoria IMC				
Normoponderal	13 (32.5%)	13 (32.5%)	13 (32.5%)	0.656
Supraponderal	11 (27.5%)	14 (35.0%)	18 (45.0%)	
Obezitate gradul 1	12 (30.0%)	9 (22.5%)	6 (15.0%)	
Obezitate gradul 2	0 (0.0%)	1 (2.5%)	0 (0.0%)	
Obezitate gradul 3	4 (10.0%)	3 (7.5%)	3 (7.5%)	
Exerciții fizice				
Deloc	33 (82.5%)	36 (90.0%)	30 (75.0%)	0.205
> 3 ori/ săptămână	1 (2.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
1-3 ori/săptămână	1 (2.5%)	2 (5.0%)	6 (15.0%)	
1-3 ori/lună	5 (12.5%)	2 (5.0%)	4 (10.0%)	
Alimentație				
Normală	34 (85.0%)	32 (82.5%)	32 (82.5%)	0.885
Vegetariană	2 (5.0%)	3 (7.5%)	4 (10.0%)	
Ovo-lacto-vegetariană	3 (7.5%)	4 (10.0%)	2 (5.0%)	
Fără lactate	1 (2.5%)	0 (0.0%)	1 (2.5%)	

Lot S- lotul tratat cu suplimente alimentare pe bază de extract fermentat de soia;
Lot SLM- lotul tratat cu suplimente alimentare pe bază de extract fermentat de soia și capsule de lăptișor de matcă liofilizat

X.1.2. Scorul DASS-21R

În eșantionul martor, scorul DASS-21R total mediu a fost de 18.3 de puncte (SD 12.68). În lotul S, scorul DASS-21R total mediu a fost de 17.5 puncte (SD 11.81). În cel de-al treilea grup analizat, valoarea medie a scorului DASS-21R total a fost de 20.42 puncte (SD 10.7). Din punct de vedere statistic, diferențele înregistrate între cele trei eșantioane nu au fost semnificative în ceea ce privește scorul DASS-21R total ($p=0.518$). De asemenea, diferențele înregistrate între valorile medii ale subscorurilor aferente direcțiilor depresie, anxietate și stress au fost nesemnificative din punct de vedere statistic ($p= 0.702$, $p= 0.862$, respectiv $p= 0.124$).

X.1.3. Scorul de calitate a vieții MENQOL

Analizând scorurile totale MENQOL în eșantionul martor la prima vizită de studiu am observat o valoare medie de 113.4 puncte (SD 26.58). În lotul S, valoare medie baseline a scorului MENQOL total a fost de 113.52 puncte (SD 39.05). În cel de-al treilea lot, scorul MENQOL total mediu a fost de 111.3 puncte (SD 26.17). Analiza varianței mediilor scorului MENQOL total și ale scorurilor subdomeniilor sale nu a evidențiat diferențe semnificative statistic între cele trei loturi de studiu la vizita inițială (scor MENQOL total: $p= 0.938$; scor domeniu vaso-motor: $p= 0.741$; scor domeniu psihosomatic: $p= 0.918$; scor domeniu fizic: $p= 0.934$; scor domeniu sexual: $p= 0.536$).

X.1.4. Caracteristici clinice și paraclinice

- Glicemia a jeune

În urma analizei valorilor glicemiei a jeune la pacientele incluse în eșantionul martor s-a obținut o valoare medie de 106.35 mg/dL (SD 25.49). În lotul S s-a obținut o valoare medie de 107.75 mg/dL (SD 15.39). Pentru lotul SLM, valoarea medie a glicemiei a jeune la momentul includerii în studiu a fost de 107.25 mg/dL (SD 12.53). Analiza varianței mediilor nu a evidențiat diferențe semnificative statistic între cele trei loturi de studiu la vizita inițială ($p= 0.944$).

- HDL-colesterolul

Valoarea medie baseline a HDL-colesterolului în grupul martor a fost de 46.125 mg/dL (SD 12.94). În lotul S, valoarea medie a HDL-colesterolului pre-tratament a fost de 42.35 mg/dL (SD 9.2) iar în grupul SLM a fost de 45.47 mg/dL (SD 9.45). Analiza varianței mediilor nu a evidențiat diferențe semnificative statistic între cele trei loturi de studiu la vizita inițială ($p= 0.252$).

- LDL-colesterolul

Valoarea medie baseline a LDL-colesterolului în grupul martor a fost de 167.28 mg/dL (SD 48.18). În lotul S, valoarea medie a LDL-colesterolului pre-tratament a fost de 165.13 mg/dL (SD 41.88), iar în grupul SLM a fost de 159.73 mg/dL (SD 27.12). Analiza varianței mediilor nu a evidențiat diferențe semnificative statistic între cele trei loturi de studiu la vizita inițială ($p= 0.687$).

- Colesterolul total

Analizând valorile colesterolului total ale pacientelor din eșantionul martor la momentul includerii în studiu am observat o valoare medie de 218.25 mg/dL (SD 50.40 mg/dL). În lotul S, valoarea medie a colesterolului total pre-tratament a fost de 230.77 mg/dL (SD 41.79), iar în grupul SLM a fost de 218.25 mg/dL (SD 50.40). Analiza varianței mediilor nu a evidențiat diferențe semnificative statistic între cele trei loturi de studiu la vizita inițială ($p= 0.402$).

- Trigliceridele

În ceea ce privește valorile trigliceridelor (TG), media valorilor obținute la momentul includerii în eșantionul martor a fost de 170.57 mg/dL (SD 76.56). În lotul S, media valorilor TG obținută înainte de tratament a fost de 173.15 mg/dL (SD 66.23) iar în grupul SLM a fost de 185.15 mg/dL (SD 49.17). Analiza varianței mediilor nu a evidențiat diferențe semnificative statistic între cele trei loturi de studiu la vizita inițială ($p= 0.565$).

- Transaminazele

Analizând valorile ALT și AST în eșantionul martor după prima vizită am observat niște valori medii de 23.55 UI/L (SD 8.9), respectiv 20.67 UI/L (SD 7.32). În lotul S, valorile medii ale ALT și AST au fost 23.57 UI/L (SD 6.69), respectiv 20.4 UI/L (SD 5.76). În lotul SLM am observat niște valori medii de 24.97 UI/L (SD 6.62), respectiv 22.42 UI/L (SD 5.79). Analiza varianței mediilor nu a evidențiat diferențe semnificative statistic între cele trei loturi de studiu la vizita inițială ($p= 0.640$ respectiv $p= 0.315$).

- Viteza de sedimentare a sângelui (VSH) și proteina C reactivă (PCR)

Valoarea medie a VSH-ului în lotul martor a fost de 17.77 mm/h (SD 8.33), iar valoarea medie a PCR-ului în lotul martor a fost de 0.66 mg/L (SD 1.05). În lotul S, valoarea medie a VSH-ului a fost de 19.6 mm/h (SD 4.82 mm/h), în timp ce valoarea medie a PCR-ului a fost de 1.11 mg/L (SD 1.78). În eșantionul SLM, valoarea medie a VSH-ului la prima vizită a fost de 19.22 mm/h (SD 4.55) iar valoarea medie a PCR-ului în acest lot a fost de 0.61 mg/L (SD 1.10). Analiza varianței mediilor nu a evidențiat diferențe semnificative statistic între cele trei loturi de studiu la vizita inițială ($p= 0.378$, respectiv $p= 0.196$).

- Cortizolul salivar (recoltat la ora 24)

Analizând valorile cortizolului salivar recoltat la ora 24 la vizita inițială de studiu a lotului martor, am observat o valoare medie de 9.17 nmol/L (SD 8.66). În lotul S, valoarea medie baseline a cortizolului salivar recoltat la ora 24 a fost 9.38 nmol/L (SD 6.18). În cel de-al treilea eșantion, cortizolul salivar a avut o valoare medie de 9.56 nmol/L. Analiza varianței mediilor nu a evidențiat diferențe semnificative statistic între cele trei loturi de studiu la vizita inițială ($p=0.964$).

- Tensiunea arterială sistolică

Analizând valorile tensiunii arteriale sistolice (TAS) în eșantionul martor la vizita inițială am observat că valoarea medie a acesteia a fost de 121.22 mmHg (SD 12.26). În eșantionul S, TAS medie a fost de 123.6 mmHg (SD 17.92), în timp ce în lotul SLM am obținut o TAS medie la includere de 118.82 mmHg (SD 12.69). Analiza varianței mediilor nu a evidențiat diferențe semnificative statistic între cele trei loturi de studiu la vizita inițială ($p=0.343$).

- Tensiunea arterială diastolică

Tensiunea arterială diastolică (TAD) în eșantionul martor a avut o valoare medie de 82.9 mmHg (SD 12.04). În eșantionul S, TAD medie la momentul includerii în studiu a fost de 82.9 mmHg (SD 9.22) iar în lotul SLM TAD medie a fost de 80.75 mmHg (SD 3.95). Analiza varianței mediilor nu a evidențiat diferențe semnificative statistic între cele trei loturi de studiu la vizita inițială ($p=0.474$).

- Urocultura

La momentul includerii în studiu, lotul S a avut cel mai mare procentaj de uroculturi sterile (80%), urmat de lotul SLM (70%) și lotul martor (65%). Lotul SLM a avut cel mai mare procentaj de uroculturi pozitive pentru E. coli (25%), urmat fiind de lotul martor (22.5%) și lotul S (12.5%). Infecțiile de tract urinar având Klebsiella ca agent patogen au fost cele mai frecvente în lotul martor (7.5%), în loturile S și SLM dor câte 2.5% dintre paciente prezentând o urocultură pozitivă pentru acest patogen. Entrococcus faecalis a fost depistat în 2.5% dintre cazurile lotului S, în timp ce Streptococul de grup B s-a regăsit în 5% dintre uroculturile din lotul martor și în câte 2.5% dintre uroculturile loturilor S și SLM. Analiza varianței nu a identificat diferențe semnificative din punct de vedere statistic între cele trei eșantioane ($p=0.591$).

X.1.5. Simptomatologia de tip vaso-motor, tulburări de somn și tulburări sexuale

- Numărul de bufeuri zilnice

În lotul martor femeile au raportat la prima vizită de studiu un număr mediu de 7.75 bufeuri zilnice (SD 2.13). În lotul S, participantele au raportat în medie la includerea în studiu un număr de 8.75 bufeuri zilnice (SD 3.82). În ultimul eșantion a fost înregistrat un număr mediu de 7.17 bufeuri zilnice (SD 2.18).

Analiza varianţei mediilor nu a evidenţiat diferenţe semnificative statistic între cele trei loturi de studiu la vizita iniţială ($p=0.189$).

- Intensitatea bufeurilor

În funcţie de intensitatea bufeurilor, pacientele au fost rugate să aleagă în chestionarul de interviu una dintre următoarele categorii: extrem de slabe, foarte slabe, slabe, moderate, puternice, foarte puternice şi extrem de puternice. În lotul martor, cel mai mare procentaj de participante au fost încadrate în categoria de intensitate extrem de puternică a bufeurilor (27.5%), urmate fiind de 20% din cazuri cu bufeuri foarte puternice şi 17.5% din cazuri cu bufeuri puternice. În lotul S, 42.5% dintre cazuri au raportat bufeuri de intensitate moderată, urmate de 32.5% dintre participante cu bufeuri puternice. În lotul SLM, 37.5% dintre participante au declarat că experimentează bufeuri foarte puternice, în timp ce 32.5% dintre cazurile incluse în acest grup au avut bufeuri puternice. Analiza statistică multivariată nu a identificat diferenţe semnificative între loturi ($p=0.816$).

- Ora de trezire

În eşanţionul martor la momentul includerii în studiu, pacientele au declarat o oră medie de trezire spontană în cursul dimineţii de 5.52 (SD 1.19). Două dintre cele 40 de paciente au declarat ora de trezire 3, în timp ce ora maximă de trezire spontană a fost 8. În lotul S, ora medie de trezire spontană a fost 5.65 (SD 1.33), cu extreme similare lotului martor. În lotul SLM, ora medie de trezire a fost 5.97 (SD 1.16), cu extreme situate la ora 4 şi ora 8. Variaţia orelor medii de trezire spontană între cele trei loturi nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic ($p=0.267$).

- Numărul de contacte sexuale lunare

În lotul martor am obţinut o medie de aproximativ 1.85 contacte sexuale/lună (SD 2.13), cu un minim de 0 şi un maxim de 8. În lotul S, media a fost de 1.45 contacte sexuale/lună (SD 1.66), cu un minim de 0 şi un maxim de 7, în timp ce în lotul SLM acestea au raportat o medie de 1.52 contacte sexuale/lună, cu un minim de 0 şi un maxim de 6. În ambele loturi tratate cu suplimente alimentare, cele mai mari procente de cazuri au raportat 0, respectiv 1 contact sexual lunar. Diferenţele dintre loturi nu au fost semnificative statistic în ceea ce priveşte numărul mediu de contacte sexuale lunare ($p=0.567$).

X.2. Caracteristicile loturilor studiate la 8 săptămâni

X.2.1. Scorul DASS-21R

În lotul martor, după 8 săptămâni de la vizita iniţială, scorul DASS-21R total mediu a fost de 18.3 puncte (SD 11.64). Scorul minim obţinut a fost de 4 puncte, în timp ce scorul maxim DASS-21R total a fost de 50 de puncte, înregistrând o creştere cu 9 puncte comparativ cu vizita iniţială. În lotul S, scorul DASS-21R total mediu a fost de 14.05 puncte (SD 11.23). Scorul minim a fost de 2 puncte, în timp ce

scorul maxim a fost de 51 de puncte. În lotul SLM, valoarea medie a scorului DASS-21R total după 8 săptămâni de tratament a fost de 16.05 puncte (SD 10.7), înregistrând o scădere cu 4.37 de puncte comparativ cu valoarea baseline. Scorul minim obținut a fost de 2 puncte, în timp ce scorul maxim DASS-21R total a fost de 40 de puncte. Analiza varianței mediilor în cele trei eșantioane nu a identificat diferențe semnificative statistic după 8 săptămâni de la includerea în studiu, în ceea ce privește valorile scorului DASS-21R total ($p=0.403$) și subscorurile direcțiilor sale: depresie ($p=0.845$), anxietate ($p=0.537$) și stress ($p=0.243$).

X.2.2. Scorul de calitate a vieții MENQOL

Analizând scorul MENQOL total după 8 săptămâni, în cadrul lotului martor am observat o valoare medie de 114.9 puncte (SD 39.13), înregistrând o creștere cu 1.5 puncte față de baseline. În lotul S, scorul MENQOL total mediu după 8 săptămâni de administrare a suplimentului alimentar pe bază de extract fermentat de soia a fost 100.52 puncte (SD 38.56), cu 12.98 puncte mai scăzut față de prima vizită. În lotul SLM media scorurilor MENQOL totale după administrarea suplimentului alimentar pe bază de extract fermentat de soia în asociere cu capsule de lăptișor de matcă a fost de 80.07 puncte, cu 31,23 puncte mai mică față de baseline.

Analiza varianței mediilor scorului MENQOL total a identificat diferențe semnificative statistic între cele trei grupuri după 8 săptămâni ($p<0.001$). De asemenea, scorurile mediile ale subdomeniilor vasomotor, psihosomatic, fizic și sexual au înregistrat diferențe semnificative între cele trei loturi la cea de-a doua evaluare ($p<0.001$).

X.2.3. Caracteristici clinice și paraclinice

- Glicemia a jeune

La cea de-a doua evaluare, valorile glicemiei a jeune la pacientele din eșantionul martor au înregistrat o valoare medie de 104.75 mg/dL (SD 21.56 mg/dL). În lotul S s-a obținut o valoare medie de 100.05 mg/dL (SD 18.7) iar în lotul SLM valoarea medie a glicemiei a după tratament a fost de 94.72 mg/dL (SD 16.23). Analiza varianței valorilor medii ale glicemiei a jeun între cele trei eșantioane după 8 săptămâni de urmărire a evidențiat diferențe semnificative din punct de vedere statistic ($p=0.02$).

- HDL-colesterolul

La cea de-a doua vizită de studiu, valoarea medie a HDL-colesterolului în eșantionul martor a fost de 46.175 mg/dL (SD 12.52 mg/dL). Pentru lotul S, valoarea medie a HDL-colesterolului după 8 săptămâni de administrare a suplimentului alimentar pe bază de extract fermentat de soia, a fost de 43.55 mg/dL (SD 9.86 mg/dL). Pentru lotul SLM, valoarea medie a HDL-colesterolului post-tratament a fost de 56.37 mg/dL (SD 11.5). Diferențele înregistrate între mediile valorilor HDL-colesterolului în cele trei eșantioane de studiu după 8 săptămâni de la includere au fost semnificative din punct de vedere statistic ($p<0.001$).

- LDL-colesterolul

Valoarea medie a LDL-colesterolului în eşantionul martor a fost de 168.125 mg/dL (SD 45.44 mg/dL). Pentru lotul S, valoarea medie a LDL-colesterolului după 8 săptămâni de administrare a suplimentului alimentar pe bază de extract fermentat de soia, a fost de 148.77 mg/dL (SD 40.80 mg/dL). Pentru lotul SLM, valoarea medie a LDL-colesterolului post-tratament a fost de 109.35 mg/dL (SD 25.51). Diferenţele înregistrate între mediile valorilor LDL-colesterolului în cele trei eşantioane de studiu după 8 săptămâni de la includere au fost semnificative din punct de vedere statistic ($p < 0.001$).

- Colesterolul total

Valoarea medie a colesterolului total în eşantionul martor la 8 săptămâni de la includerea în studiu a fost de 215.4 mg/dL (SD 46.94 mg/dL). Pentru lotul S, valoarea medie a colesterolului total a fost de 194.2 mg/dL (SD 39.32). În lotul SLM, valoarea medie a colesterolului total după administrarea capsulelor de lăptişor de matcă în asociere cu suplimentul alimentar pe bază de extract fermentat de soia a fost de 165.35 mg/dL (SD 21.93). Analizând diferenţele dintre valorile medii ale colesterolului total la cea de-a doua evaluare am observat că au fost semnificative din punct de vedere între cele trei eşantioane de studiu ($p < 0.001$).

- Trigliceridele

La cea de-a doua evaluare, valoarea medie a TG a fost de 168.1 mg/dL (SD 69.94). Pentru lotul S, valoarea medie a TG a fost de 159.35 mg/dL (SD 68.28). În lotul SLM valoarea medie a colesterolului total a fost de 134.72 mg/dL (SD 41.43). Diferenţele dintre valorile medii ale TG în cele trei eşantioane analizate, la 8 săptămâni de la includerea în studiu, au fost semnificative din punct de vedere statistic ($p = 0.04$).

- Transaminazele

La cea de-a doua evaluare a valorilor ALT și AST în eşantionul martor am observat nişte valori medii de 23.2 UI/L (SD 7.32), respectiv 20.92 UI/L (SD 7.09). În lotul S, valorile medii ale ALT și AST au fost 23.05 UI/L (SD 6.67), respectiv 20.63 UI/L (SD 5.79). În lotul SLM am observat nişte valori medii de 24.25 UI/L (SD 6.35), respectiv 21.1 UI/L (SD 5.53) pentru ALT și AST. Analiza varianţei mediilor nu a evidenţiat diferenţe semnificative statistic între cele trei loturi de studiu după 8 săptămâni de la includere ($p = 0.489$, respectiv $p = 0.954$).

- Viteza de sedimentare a sângelui și proteina C reactivă

La cea de-a doua vizită de studiu, valoarea medie a VSH-ului în lotul martor a fost de 17.55 mm/h (SD 6.09) mm/h. Valoarea medie a PCR-ului în acest eşantion a fost de 0.41 mg/L (SD 0.71). După 8 săptămâni de administrare a suplimentului alimentar pe bază de extract fermentat de soia, valoarea medie a VSH-ului a fost de 18.45 mm/h (SD 5.14) și valoarea medie a PCR-ului în acest eşantion a fost

de 1.16 mg/L (SD 1.82). În cel de-al treilea grup de studiu, după 8 săptămâni de administrare a suplimentului alimentar pe bază de extract fermentat de soia în asociere cu capsule de lăptişor de matcă liofilizat, valoarea medie a VSH-ului a fost de 18.85 mm/h (SD 4.89), iar valoarea medie a PCR-ului a fost de 0.63 mg/L (SD 1.15).

Analiza diferenţelor dintre mediile VSH-ului și PCR-ului între cele trei loturi după 8 săptămâni de la includere nu au fost semnificative din punct de vedere statistic ($p=0.597$, respectiv $p=0.854$).

- Cortizolul salivar (recoltat la ora 24)

În urma celei de-a doua evaluări am constatat faptul că valoarea medie a cortizolului salivar în lotul martor a fost de 9.16 nmol/L (SD 8.74). În lotul S, valoarea medie a cortizolului salivar a fost de 4.73 nmol/L (SD 6.87). Comparativ cu lotul martor, valorile obținute în cazul lotului S, după 8 săptămâni de administrare a unui supliment alimentar pe bază de extract fermentat de soia, sunt semnificativ mai mici. După tratament, valoarea medie a cortizolului salivar în lotul SLM a fost de 2.29 nmol/L (SD 1.28 nmol/L). Comparativ cu lotul martor și cu lotul S, valorile obținute în cazul lotului SLM, după 8 săptămâni de administrare a unui supliment alimentar pe bază de extract fermentat de soia asociat cu capsule de lăptişor de matcă liofilizat au fost semnificativ mai mici. Analiza varianței mediilor a evidențiat diferențe semnificative statistic între cele trei eșantioane după 8 săptămâni de la includerea în studiu ($p=0.001$)

- Tensiunea arterială sistolică

La cea de-a doua evaluare, valoarea medie a TAS în lotul martor a fost de 120.45 mmHg (SD 10.52). Valoarea medie a TAS în lotul S după tratament a fost de 120.75 mmHg (SD 18.59) mmHg. După cele 8 săptămâni de administrare a capsulelor de lăptişor de matcă asociate cu suplimentele alimentare pe bază de extract fermentat de soia, în lotul SLM valoarea medie a TAS a fost de 115.75 mmHg (SD 10.66). Analizând variația mediilor TAS între cele trei eșantioane după 8 săptămâni de la includere am observat că diferențele au o semnificație statistică slabă ($p=0.05$).

- Tensiunea arterială diastolică

Valoarea medie a TAD în lotul martor a fost de 83.125 mmHg (SD 10.06). Valoarea medie a TAS în lotul S după tratament a fost de 81.02 mmHg (SD 7.01) mmHg. După cele 8 săptămâni de administrare a capsulelor de lăptişor de matcă, în lotul SLM valoarea medie a TAD a fost de 78.62 mmHg (SD 4.95). Analiza varianței mediilor a evidențiat o diferență slab semnificativă din punct de vedere statistic între cele trei loturi ($p=0.04$).

- Urocultura

După 8 săptămâni de urmărire, rezultatele uroculturii pacientelor din lotul martor nu s-au modificat semnificativ față de rezultatele obținute la vizita inițială. 62.5% dintre acestea au avut o urocultură sterilă, în timp ce numărul infecțiilor de tract urinar cu Escherichia Coli a crescut nesemnificativ (25%).

În loturile S și SLM 80%, respectiv 87.5% din participante au avut uroculturi sterile după tratament, în timp ce câte 12.5% au prezentat infecții urinare având ca agent patogen *Escherichia coli*. *Enterococcus faecalis* a fost depistat în 2.5% din cazurile grupului S. 5% dintre participantele lotului martor și 2.5% dintre cele ale lotului S au avut la vizita de follow-up o infecție de tract urinar cu *Streptococ* de grup B. Diferențele dintre rezultatele uroculturii în cele trei eșantioane au fost ne semnificative statistic după 8 săptămâni de urmărire ($p=0.108$).

X.2.4. Simptomatologia de tip vaso-motor, tulburări de somn și tulburări sexuale

- Numărul de bufeuri zilnice

La cea de-a doua vizită, numărul mediu de bufeuri zilnice raportat în cadrul grupului martor a fost de 7.82 (SD 4.98). În eșantionul care a primit un supliment alimentar pe bază de extract fermentat de soia, media numărului de bufeuri zilnice obținută post-tratament a fost de 5.52 (SD 3.79). În grupul tratat cu capsule de lăptișor de matcă în asociere cu suplimentul alimentar pe bază de extract fermentat de soia, numărul mediu zilnic de bufeuri după tratament a fost de 2.85 (SD 1.27). Diferențele înregistrate între cele trei eșantioane cu privire la numărul mediu de bufeuri zilnice au fost semnificative din punct de vedere statistic după 8 săptămâni de urmărire ($p<0.001$).

- Intensitatea bufeurilor

După 8 săptămâni, 25% dintre cazurile din lotul martor au declarat că intensitatea bufeurilor este extrem de puternică, urmate fiind de un procent de 22.5% care au declarat că au bufeuri slabe. În continuare, distribuția pacienților din acest lot în funcție de intensitatea bufeurilor rămâne variată, cu procente semnificative în categoriile de intensitate foarte puternice (20%) și puternice (17.5%). Lotul S a avut un procentaj semnificativ de participante în categoria de intensitate moderată a bufeurilor (40%), dar și un procent mic în categoriile de intensitate extrem de slabe (5%) și extrem de puternice (5%). Loturile S și SLM au prezentat cele mai mari procente de participante în categoria de intensitate moderată a bufeurilor, ambele având câte 40% din cazuri. Analiza varianței a evidențiat diferențe cu puternică semnificație statistică între cele trei eșantioane în ceea ce privește intensitatea bufeurilor după 8 săptămâni de la includerea în studiu ($p<0.001$).

- Ora de trezire

La cea de-a doua vizită, ora medie de trezire în grupul martor a fost 5.62 (SD 1.19). După administrarea suplimentelor alimentare pe bază de extract fermentat de soia, ora medie de trezire a fost 6.4 (SD 1.33). În cel de-al treilea eșantion, media orei de trezire post-tratament a fost 6.85 (SD 1.02). Variația orelor medii de trezire spontană dimineața între cele trei eșantioane de studiu a înregistrat valori semnificative din punct de vedere statistic ($p=0.004$).

- Numărul de contacte sexuale lunare

La cea de-a doua evaluare, numărul mediu de contacte sexuale lunare declarat de către pacientele din lotul martor a fost de 1.72 (SD 1.99). 32.5% dintre cazuri au raportat absența completă a contactelor sexuale lunare, 30% dintre cazuri au raportat un singur contact sexual/ lună, în timp ce doar 2.5% dintre cazuri au raportat existența unui număr de 8 contacte sexuale lunare. În lotul S, media lunară a fost de 1.4 contacte sexuale pe lună (SD 1.42). În ultimul grup, media lunară a fost de 1.67 (SD 1.55). Variația numărului mediu de contacte sexuale lunare după 8 săptămâni de la includere nu a înregistrat diferențe semnificative din punct de vedere statistic între cele trei loturi de studiu conform analizei varianței mediilor ($p=0.403$).

X. 3. Eficacitatea tratamentului

X.3.1. Evoluția scorului DASS-21R, scorului de calitate a vieții MENQOL, parametrilor clinici și paraclinici și a simptomatologiei de tip vaso-motor, tulburări de somn și tulburări sexuale în cadrul fiecărui lot de studiu

Au fost analizate comparativ rezultatele obținute în urma evaluării inițiale și cele după 8 săptămâni de urmărire, pentru fiecare lot în parte, pentru a putea observa evoluția acestora în urma tratamentului instituit și în ce măsură diferențele sunt semnificative din punct de vedere statistic.

În lotul martor, în care pacientele nu au primit niciun fel de tratament, aproape toți parametrii analizați se mențin constanți pe durata celor 8 săptămâni de urmărire, neexistând variații semnificative din puncte de vedere statistic între valorile acestora. În ceea ce privește valorile medii ale colesterolului total, în acest lot am observat o scădere ușoară a acestora după cele 8 săptămâni de urmărire, însă semnificativă statistic ($p=0.039$), în ciuda faptului că pacientele nu au urmat niciun tratament. De asemenea, scorul aferent subdomeniului sexual al chestionarului MENQOL a înregistrat o creștere ușoară, însă înalt semnificativă statistic, sugerând faptul că lipsa tratamentului la aceste paciente a înrăutățit simptomatologia de tipul tulburărilor sexuale.

În lotul S, în care pacientele au urmat tratament timp de 8 săptămâni cu un supliment alimentar pe bază de extract fermentat de soia, au existat multiple variații favorabile și semnificative din punct de vedere statistic ale parametrilor analizați. Cu excepția valorilor VSH-ului, PCR-ului, transaminazelor, tensiunii arteriale diastolice, a numărului de contacte sexuale lunare și a rezultatului uroculturii, toate celelalte variabile analizate au înregistrat îmbunătățiri post-tratament. Numărul de contacte sexuale a rămas constant iar rata infecțiilor urinare nu a fost îmbunătățită după administrarea suplimentului alimentar pe bază de extract fermentat de soia. De asemenea, valorile transaminazelor, ale probelor inflamatorii și ale TAD nu au suferit modificări semnificative.

În ceea ce privește cel de-al treilea lot de studiu, lotul SLM, asocierea dintre suplimentul alimentar pe bază de extract fermentat de soia și capsulele de lăptișor de matcă au avut un efect benefic asupra statusului psihologic al acestor participante, reflectat cu ajutorul scorului DASS-21R, asupra calității

vieţii, reflectată cu ajutorul scorului MENQOL, a simptomelor de tip vaso-motor, tulburări de somn şi sexuale şi asupra valorilor parametrilor clinici şi paraclinici. Valorile transaminazelor şi ale probelor inflamatorii au rămas aproximativ constante după tratament, fără să înregistreze diferenţe semnificative între cele două evaluări. Numărul de infecţii urinare s-a redus considerabil în cadrul acestui lot după cele 8 săptămâni de tratament.

X.3.2. Evaluarea comparativă a valorilor scorului DASS-21R, scorului de calitate a vieţii MENQOL, parametrilor clinici şi paraclinici şi a simptomatologiei de tip vaso-motor, tulburări de somn şi tulburări sexuale între cele trei eşantioane după tratament

Pentru a putea stabili care dintre cele două scheme de terapie alternativă a avut o eficacitate mai crescută în ameliorarea valorilor variabilelor prezentate, au fost analizat comparativ rezultatele obţinute post-tratament în lotul S şi în lotul SLM. Pacientele care şi-au administrat suplimente alimentare pe bază de extract fermentat de soia în asociere cu capsule de lăptişor de matcă au avut un scor MENQOL total mai scăzut, indicând o creştere mai semnificativă a calităţii vieţii comparativ cu cele care nu au primit lăptişor de matcă. De asemenea, scorurile aferente subdomeniilor vasomotor, psihosomatic şi fizic au fost mai bune la pacientele incluse în grupul SLM, fără a exista diferenţe semnificative între mediile scorului aferent subdomeniului sexual. De asemenea, schema de tratament ce a inclus atât extractul fermentat de soia cât şi lăptişorul de matcă a determinat o scădere mai importantă a numărului de bufeuri zilnice, o scădere a valorilor LDL-colesterolului, colesterolul total, TG, cortizolului salivar şi o creştere a nivelului seric al HDL-colesterolului în comparaţie cu utilizarea solitară a suplimentului alimentar pe bază de extract fermentat de soia.

În comparaţie cu pacientele incluse în lotul martor, cele care au primit tratament cu un supliment alimentar pe bază de extract fermentat de soia au obţinut valori mai bune ale scorului MENQOL total şi ale subdomeniului vasomotor, au prezentat un număr mai redus de bufeuri zilnice şi cu o intensitate mai scăzută. De asemenea, post-tratament, valorile corizolului salivar, ale LDL-colesterolului şi ale colesterolului total au fost semnificativ îmbunătăţite în lotul S, comparativ cu lotul martor.

Comparativ cu pacientele din lotul martor, cele incluse în lotul SLM, au înregistrat valori semnificativ mai scăzute ale scorurilor MENQOL totale, precum şi ale tuturor subdomeniilor sale, sugerând o creştere a calităţii vieţii femeilor din acest lot. Totodată, numărul zilnic şi intensitatea bufeurilor au scăzut semnificativ din punct de vedere statistic post-tratament, şi a crescut ora de trezire spontană în cursul dimineţii. Din punctul de vedere al parametrilor clinici şi paraclinici, pacientele care şi-au administrat aceste suplimente alimentare au avut valori semnificativ mai bune ale glicemiei, HDL-colesterolului, LDL-colesterolului, colesterolului total, TG şi cortizolului salivar. Valorile TAS şi TAD au fost de asemenea mai bune la aceste paciente, iar numărul infecţiilor urinare a fost mai scăzut.

X. 4. Efecte adverse

De-a lungul perioadei de studiu, pacientele au fost îndeaproape monitorizate în vederea depistării precoce a eventualelor efecte adverse apărute în urma administrării suplimentelor alimentare pe bază de extract fermentat de soia și a capsulelor de lăptișor de matcă liofilizat. Una dintre pacientele incluse în lotul S a acuzat intensificarea fenomenelor vaso-motorii și creșterea intensității cefaleei, motiv pentru care administrarea suplimentului alimentar a fost stopată precoce. Acest caz a fost singular. 92.5% dintre cazuri nu au prezentat niciun efect advers, în timp ce 5% au acuzat cefalee ușoară. În lotul SLM 97.5% dintre cazuri nu au prezentat niciun efect advers, în timp ce 2.5% din cazuri au acuzat un rash cutanat ușor, tranzitor.

X. 5. Corelații statistice

Gradul de corelație între scorul DASS-21 total, scorul de calitate a vieții MENOQL, simptomatologia de tip vaso-motor, valoarea cortizolului salivar, ora de trezire și o covariabilele luate în calcul a fost investigat prin calcularea coeficientului de corelație Spearman cu scopul de a observa dacă există sau nu, și cum se manifestă o posibilă co-dependență între ele.

Conform coeficienților de corelație Pearson, am obținut următoarele rezultate:

- Vârsta și scorul MENQOL – corelație directă slabă în lotul SLM, semnificativă statistic la ambele vizite.
- Vârsta și scorul DASS-21R - nu există nicio corelație statistică.
- Efectuarea de exerciții fizice și scorul MENQOL - în cazul lotului martor și al lotului SLM scorul MENQOL s-a corelat cu frecvența efectuării exercițiilor fizice la ambele vizite de studiu.
- Efectuarea de exerciții fizice și scorul DASS21 - nu există nicio corelație statistică în niciunul din loturi.
- IMC și scor MENQOL - corelație directă în toate loturile de studiu, semnificativă statistic, la ambele vizite de studiu.
- IMC și scor DASS-21R - corelație semnificativă statistic, pozitivă și de intensitate ridicată pentru lotul S la ambele vizite. Pentru lotul martor și lotul SLM nu am observat o dependență a valorilor scorului DASS-21R față de valoarea IMC.
- Numărul zilnic de bufeuri și scorul MENQOL - corelație pozitivă, semnificativă statistic, în toate loturile de studiu la ambele vizite.
- Numărul zilnic de bufeuri și scorul DASS-21R - corelație pozitivă, semnificativă statistic, în toate loturile de studiu la ambele vizite.
- Intensitatea bufeurilor și scorul MENQOL - corelație pozitivă în lotul martor și lotul S, semnificativă statistic.
- Intensitatea bufeurilor și scorul DASS-21R- corelații pozitive, semnificative statistic, de intensitate moderată, doar în cazul lotului martor și al lotului S la ambele vizite de studiu. În ceea ce privește lotul SLM, între aceste două variabile nu există niciun grad de corelație.

- Ora de trezire și scorul MENQOL - corelații semnificative statistic, negative și moderate pentru fiecare lot inclus în studiu la ambele vizite.
- Ora de trezire și scorul DASS-21R - corelații semnificative statistic, negative și moderate, respectiv puternice pentru lotul martor și pentru lotul S. În cadrul lotului SLM nu s-a constatat niciun grad de corelație între ora de trezire dimineața și scorul DASS-21R, la niciuna dintre vizite.
- Numărul de contacte sexuale lunare și scor MENQOL - corelație inversă în toate loturile la ambele vizite de studiu, semnificativă din punct de vedere statistic.
- Numărul de contacte sexuale lunare și scor DASS-21R - corelație inversă slabă și semnificativă statistic în lotul martor și lotul SLM la prima vizită. În cazul celei de a 2-a vizite se constată corelații semnificative statistic, negative, și slabe, între numărul de contacte sexuale pe lună și scorul DASS-21R doar pentru loturile tratate cu suplimente alimentare.
- Valoarea cortizolului salivar (ora 24) și numărul de bufeuri zilnice- corelație directă puternică în toate loturile de studiu la ambele vizite, semnificativă din punct de vedere statistic.
- Valoarea cortizolului salivar (ora 24) și intensitatea bufeurilor zilnice- corelație directă puternică în toate loturile de studiu la ambele vizite, semnificativă din punct de vedere statistic.
- Valoarea cortizolului salivar (ora 24) și ora de trezire- corelație inversă puternică în toate loturile la ambele vizite de studiu, semnificativă din punct de vedere statistic.
- Numărul zilnic de bufeuri și ora de trezire- corelație inversă puternică, semnificativă statistic, în toate loturile la ambele vizite de studiu.
- Intensitatea bufeurilor și ora de trezire- corelație inversă puternică în toate loturile la ambele vizite de studiu, și semnificativă din punct de vedere statistic.

CAPITOLUL XI. DISCUȚII

În cadrul acestui studiu de cercetare observațional prospectiv am comparat rezultatele obținute în urma analizei unor caracteristici la trei categorii de paciente: cele care și-au administrat la indicația medicului curant un supliment alimentar pe bază de extract fermentat de soia (Femarelle Recharge®), cele care și-au administrat Femarelle Recharge® în asociere cu lăptișor de matcă liofilizat sub formă de capsule cele și cele care au refuzat administrarea oricărui tip de supliment alimentar în vederea ameliorării simptomelor specifice perioadei de tranziție menopauzală și postmenopauză.

În ceea ce privește scorul MENQOL, nu au existat diferențe semnificative din punct de vedere statistic între cele trei cohorte de studiu la vizita inițială. După 8 săptămâni de urmărire, analizând comparativ rezultatele din lotul martor și lotul S am observat o ameliorare semnificativă a scorului MENQOL și a subscorului aferent domeniului vaso-motor în cadrul lotului S. Totodată, comparând valorile scorului MENQOL și a subdomeniilor sale, obținute la vizita 2 în lotul martor cu cele obținute în lotul SLM după 8 săptămâni de tratament, am observat o îmbunătățire semnificativă statistic pentru toate acestea, în lotul SLM. Atât pentru lotul S cât și pentru lotul SLM diferențele dintre valorile pre- și post-tratament ale scorului MENQOL total și ale subscorurilor fiecărui domeniu au fost semnificative din punct de vedere statistic. Ulterior, comparând valorile post-tratament în cele două loturi tratate cu suplimente alimentare am observat o superioritate netă a asocierii dintre suplimentele alimentare cu soia și lăptișorul de matcă vs. administrarea solitară a suplimentelor cu soia în ceea ce privește valorile scorului MENQOL total și ale subscorurilor domeniilor vaso-motor, psihosomatic, fizic și sexual.

Efectele isoflavonelor din soia asupra simptomelor asociate menopauzei și asupra calității vieții au fost ilustrate și într-o metaanaliză, care a inclus toate trialurile clinice randomizate realizate pe această temă, până în septembrie 2023 (Gencturk et al. 2024). Rezultatele au evidențiat faptul că izoflavonele din soia nu au exercitat niciun efect asupra simptomelor de tip vasomotor, psihosocial, fizic și sexual, nu au determinat modificări semnificative ale scorului MENQOL, dar au redus nivelul depresiei. În studiul nostru, în niciunul dintre loturile tratate cu suplimente alimentare simptomatologia de tip depresie, cuantificată cu ajutorul chestionarului DASS-21R, nu a fost influențată de tratament.

În ceea ce privește efectul lăptișorului de matcă asupra simptomelor din menopauză și a calității vieții femeilor incluse în această categorie, studiile din literatură până la momentul actual sunt insuficiente pentru a formula o concluzie clară. Cu toate acestea, conform unui studiu realizat de Sharif et. al (Sharif et al. 2019) ce a inclus 200 de femei cu vârste cuprinse între 45 și 60 de ani, care au primit 1000 mg de lăptișor de matcă zilnic timp de 2 luni, consumul acestui supliment alimentar a îmbunătățit semnificativ simptomatologia din menopauză și calitatea vieții pacientelor. În grupul de control, acest efect a fost nesemnificativ.

În cadrul acestui studiu a fost analizată și evoluția unor parametri clinici și paraclinici într-o perioadă de 8 săptămâni, atât la grupurile ce au primit suplimente alimentare, cât și în cadrul lotului martor. Acești parametri au fost glicemia a jeune, HDL-colesterolul, LDL-colesterolul, colesterolul total, TG, VSH-ul, PCR-ul, ALT, AST, cortizolul salivar (recoltat la ora 24) și urocultura. Valorile inițiale, înregistrate la prima vizită de studiu, au fost omogene în cele trei loturi, fără a se înregistra diferențe semnificative din punct de vedere statistic.

Realizând o comparație între lotul martor și lotul S post-tratament s-a observat o diferență semnificativă statistic în ceea ce privește valorile LDL-colesterolului, ale colesterolului total și ale cortizolului salivar, care au fost înregistrat valori îmbunătățite.

Comparând acești parametri în lotul martor și lotul SLM, după 8 săptămâni de administrare a unui supliment alimentar pe bază de extract fermentat de soia în asociere cu capsule de lăptișor de matcă liofilizat, valorile glicemiei, ale HDL-, LDL-colesterolului, colesterolului total, TG și ale cortizolului salivar au fost îmbunătățite semnificativ la femeile care au primit tratament. De asemenea, în comparație cu lotul martor, în acest grup au fost semnificativ mai puține infecții urinare.

Am analizat de asemenea și valorile acestor parametri biologici în cadrul fiecărui lot de studiu, la vizita inițială și după 8 săptămâni de tratament. În lotul martor, valorile colesterolului total au fost semnificativ mai scăzute la cea de-a doua vizită. Atât în lotul S cât și în lotul SLM, după cele 8 săptămâni de tratament, glicemia, HDL-, LDL-colesterolul, colesterolul total, TG, cortizolul salivar au înregistrat valori semnificativ mai bune. În plus, în lotul SLM am observat și o scădere a incidenței infecțiilor urinare comparativ cu rezultatele obținute la vizita 1.

O metaanaliză realizată în anul 2023 de către Yang și colaboratorii (Yang et al. 2023), în care au fost incluse rezultatele trialelor clinice randomizate conduse între anii 2000 și 2023 a concluzionat faptul că doze sub 80 mg/zi sau peste 80 mg pe zi de izoflavone extrase din soia au scăzut semnificativ valorile serice ale trigliceridelor și au crescut valorile HDL-colesterolului. Durata tratamentului pentru o ameliorare semnificativă a valorilor trigliceridelor a depășit 24 de săptămâni, însă modificările valorilor HDL-colesterolului au fost observate după o durată mai mică de 24 de săptămâni de administrare. Aceste observații au fost valabile pentru pacientele cu vârste sub 65 de ani. Așadar, eficacitatea izoflavonelor de soia în managementul tulburărilor metabolismului lipidic apărute în perioada de menopauză, pe care am observat-o în studiul de față este susținută și de rezultatele obținute în urma acestei metaanalize.

Rezultatele studiului nostru au fost similare și cu rezultatele unui studiu randomizat, dublu-orb, placebo-controlat realizat în anul 2023 (Na Takuathung et al. 2024), care a urmărit efectele administrării unui extract de soia asupra profilului lipidic, nivelului glicemiei și insulinei, pe un grup alcătuit din 100 de participante, dintre care 50 au primit extract de soia timp de 12 săptămâni, iar celelalte 50, au primit placebo. Rezultatele acestui trial clinic au evidențiat faptul că administrarea extractului de soia la femeile în postmenopauză a determinat scăderea semnificativă a nivelului de colesterol total, comparativ cu grupul care a primit placebo. De asemenea, Takuathung și colaboratorii au concluzionat faptul că valorile glicemiei nu au scăzut semnificativ statistic după administrarea extractului de soia. În studiul nostru, analiza comparativă a valorilor glicemiei între lotul martor și lotul care a primit extract fermentat de soia nu a evidențiat diferențe semnificative statistic. Cu toate acestea, valorile glicemice au fost îmbunătățite în lotul SLM, în care s-au administrat suplimentele alimentare pe bază de extract fermentat de soia, asociate însă cu capsule de lăptișor de matcă liofilizat.

Numărul și intensitatea bufeurilor zilnice reprezintă indicatori importanți în aprecierea severității simptomatologiei asociate menopauzei. Comparând rezultatele obținute la cea de-a doua vizită de studiu în loturile tratate cu suplimente alimentare cu cele din lotul martor s-a observat că atât numărul cât și intensitatea bufeurilor au fost semnificativ mai reduse după 8 săptămâni de tratament. Ulterior, analizând comparativ numărul și intensitatea bufeurilor post-tratament în loturile tratate cu suplimente alimentare, au fost înregistrate diferențe semnificative statistic doar în cazul numărului de bufeuri, putând astfel concluziona faptul că asocierea dintre suplimentele alimentare pe bază de extract fermentat de soia și lăptișorul de matcă au avut un efect superior în scăderea numărului de bufeuri comparativ cu administrarea solitară a extractului fermentat de soia.

Izoflavonele apar în principal în boabele de soia sub formă de glicozide biologic inactive, cum ar fi genistina și daidzina. După ingerare, aceste molecule sunt hidrolizate în intestin de către β -glucozidazele bacteriene intestinale, rezultând astfel formarea de aglicone bioactive corespunzătoare: genisteina și daidzeina. Daidzeina poate fi metabolizată la dihidrodaidzeină și apoi la S-equol (Balan et al. 2024). Daidzeina are o biodisponibilitate dovedită mai mare decât genisteina, deoarece are un timp de înjumătățire mai lung în intestin. Prin urmare, procesul de fermentație al boabelor de soia crește conținutul de agliconi mai biodisponibili (Pabich et al. 2019). În produsele din soia fermentată sau în suplimentele alimentare, valorile agliconelor pot varia de la 40 la 100% (Do Prado et al. 2022). Așadar, conform acestor date, utilizarea suplimentelor alimentare pe bază de extract fermentat de soia, similare cu cele administrate pacientelor din studiul de față, par să aibă o eficacitate mai crescută împotriva simptomelor asociate menopauzei, în special simptomelor de tip vaso-motor, comparativ cu extractul ne-fermentat de soia. O meta-analiză realizată în anul 2019 de Daily și colab. (Daily et al. 2019), care a inclus 5 trialuri clinice randomizate, cu un total de 728 de cazuri, a obținut o serie de rezultate aflate în concordanță cu datele obținute în studiul de față. Autorii au concluzionat că administrarea equolului, produsul de metabolism al daidzeinei, obținut în urma procesului de fermentație, a scăzut semnificativ din punct de vedere statistic incidența și severitatea bufeurilor la pacientele aflate în menopauză.

Efectele adverse observate în cele două loturi tratate cu suplimente alimentare au fost reduse și izolate. În lotul S, o singură pacientă a declarat creșterea intensității bufeurilor post-tratament, și două paciente au acuzat cefalee, în timp ce în lotul SLM o singură pacientă a acuzat rash cutanat tranzitor. Alergenii majori ai lăptișorului de matcă sunt proteinele majore tip 1 și 2, acestea fiind comune cu alergenii veninului de albine. Proteinele majore 1 și 2 din lăptișorul de matcă pot provoca mai multe reacții alergice, cum ar fi astm, dermatită, erupții cutanate, eczeme, bronhospasm, anafilaxie, colită hemoragică sau chiar șoc anafilactic și deces, în unele situații (Balan et al. 2020). De asemenea, sindromul de alergie orală secundar consumului de lăptișor de matcă a fost menționat în literatură (Fantini et al. 2014).

CAPITOLUL XII. CONCLUZII

1. În concordanță cu datele din literatură, aproximativ 65-70% dintre pacientele care s-au adresat medicului specialist în perioada recrutării, pentru simptome asociate menopauzei au avut proveniență urbană și sunt absolvente ale ciclului de învățământ superior sau au studii superioare.
2. 82.5% dintre pacientele menopauzale incluse în studiu au raportat că nu practică deloc sport.
3. 49.2% dintre pacientele menopauzale incluse în studiu au raportat că nu au contacte sexuale lunare.
4. În grupul tratat timp de 8 săptămâni cu suplimente alimentare pe bază de extract fermentat de soia, scorul DASS-21R și scorul MENQOL s-au ameliorat semnificativ, a scăzut numărul și intensitatea bufeurilor și a fost observată creșterea orei de trezire spontană în cursul dimineții.
5. În grupul tratat cu suplimente alimentare pe bază de extract fermentat de soia, s-au înregistrat valori ale glicemiei serice, LDL-colesterolului, HDL-colesterolului, colesterolului total, trigliceridelor, cortizolului salivar (recoltat la ora 24) și TAS semnificativ ameliorate după 8 săptămâni de tratament.
6. În grupul tratat timp de 8 săptămâni cu suplimente alimentare pe bază de extract fermentat de soia și lăptișor de matcă, scorul DASS-21R și scorul MENQOL s-au ameliorat semnificativ, a scăzut numărul și intensitatea bufeurilor, a crescut ora spontană de trezire în cursul dimineții și numărul de contacte sexuale lunare.
7. În grupul tratat cu suplimente alimentare pe bază de extract fermentat de soia și lăptișor de matcă, s-au înregistrat valori ale glicemiei serice, LDL-colesterolului, HDL-colesterolului, colesterolului total, trigliceridelor, cortizolului salivar (recoltat la ora 24), TAD și TAS semnificativ ameliorate după 8 săptămâni de administrare.
8. Numărul infecțiilor de tract urinar a scăzut semnificativ în grupul SLM după 8 săptămâni de administrare a suplimentului alimentar pe bază de extract fermentat de soia și de lăptișor de matcă liofilizat.
9. Scorurile de calitate a vieții au fost semnificativ ameliorate în lotul SLM după 8 săptămâni de tratament cu un supliment alimentar pe bază de extract fermentat de soia și lăptișor de matcă, comparativ cu lotul S și lotul martor.
10. Valorile HDL-colesterolului, LDL-colesterolului, colesterolului total, trigliceridelor și cortizolului salivar au fost mai bune în lotul SLM comparativ cu cele înregistrate în lotul S, după 8 săptămâni de administrare a suplimentului alimentar pe bază de extract fermentat de soia și lăptișor de matcă.
11. Comparativ cu pacientele din lotul martor, cele din lotul S au obținut un scor MENQOL mai bun (domeniu vaso-motor), au raportat o scădere a numărului și intensității bufeurilor, iar valorile LDL-colesterolului, colesterolului total, trigliceridelor și cortizolului salivar (ora 24) au fost îmbunătățite.
12. Comparativ cu pacientele din lotul martor, cele din lotul SLM au obținut un scor MENQOL mai bun (diferențe la toate cele 4 subdomenii), au raportat o scădere a numărului și intensității bufeurilor, o creștere a orei de trezire, iar valorile glicemiei, LDL-colesterolului, colesterolului total, trigliceridelor, cortizolului salivar (ora 24), TAS, TAD au fost îmbunătățite.
13. Numărul infecțiilor urinare a fost mai redus la pacientele care au primit lăptișor de matcă comparativ cu lotul martor.

14. 92,5% dintre pacientele din lotul S nu au raportat efecte adverse. 97,5% dintre pacientele din lotul SLM nu au raportat efecte adverse.
15. Scorul MENOQL s-a corelat semnificativ cu valoarea IMC, cu activitatea fizică exercitată (doar în lotul SLM), cu numărul zilnic de bufeuri, cu ora de trezire și cu numărul de contacte sexuale lunare.
16. Scorul DASS-21R s-a corelat semnificativ cu numărul zilnic de bufeuri și cu numărul de contacte sexuale lunare.
17. Pacientele cu o valori crescute ale cortizolului salivar nocturn (ora 24) au prezentat un număr mai crescut de bufeuri, cu o intensitate mai mare, și au raportat treziri foarte matinale.
18. Cu cât numărul și intensitatea bufeurilor au fost mai crescute, cu atât trezirile spontane ale pacientelor au fost mai matinale.

CAPITOLUL XIII. ORIGINALITATEA ȘI NOTELE DE NOUȚATE ADUSE DE LUCRARE. DIRECȚII VIITOARE DE CERCETARE. DISEMINAREA REZULTATELOR

Rezultatele acestui studiu observațional, de urmărire comparativă a evoluției pacientelor aflate în perioada de menopauză sau de tranziție menopauzală tratate cu două tipuri de suplimente alimentare non-hormonale în condiții de practică medicală uzuală, are o contribuție semnificativă la completarea tabloului limitat de date existent în literatura de specialitate până la momentul actual. Deși nu permit concluzii referitoare la relații de tip cauză-efect, studiile observaționale prospective sunt o metodă validă de investigare a evoluției sub tratament, reflectă situația din practica medicală de zi cu zi și furnizează date noi referitoare la aspecte mai puțin investigate. Deși acesta nu a fost un studiu randomizat, analiza comparativă a caracteristicilor pacientelor din cele trei eșantioane la momentul includerii nu au fost semnificative din punct de vedere statistic, sugerând o oarecare omogenitate a populației studiate și un risc mai redus de apariție a biasurilor.

Această teză de doctorat este bazată pe un studiu amplu, care implică analiza statistică a unui număr mare de variabile, având ca obiectiv principal realizarea unei comparații între efectele observate în urma administrării a două scheme de tratament diferite, incluzând compuși fitoterapeutici. Analiza rezultatelor studiului personal, ce pot fi considerate un punct de referință pentru specialiștii în domeniu care doresc să recomande compuși naturali non-hormonali pentru managementul simptomatologiei asociate menopauzei, în paralel cu parcurgerea materialelor bibliografice, a permis formularea unor concluzii, fără a face referire la relații de tip cauză-efect, cu aplicabilitate în practica medicală.

În acest context, studiul de față este primul din literatura de specialitate care analizează efectele apărute în urma consumului de lăptișor de matcă liofilizat în asociere cu un compus bazat pe extract fermentat de soia asupra simptomelor vaso-motorii, tulburărilor de somn și tulburărilor sexuale asociate menopauzei precum și asupra unei game vaste de parametri clinici și paraclinici.

Contextul epidemiologic particular, impus de pandemia COVID-19, în care s-a desfășurat acest studiu, reprezintă un alt aspect de originalitate. Teama de îmbolnăvire și condițiile particulare de funcționare a spitalelor din această perioadă, au redus considerabil adresabilitatea deja scăzută a pacientelor menopauzale la specialist. În acest context, rata de complianță a pacientelor la un tratament natural, fără componentă sintetică sau hormonală, a crescut totuși.

În concluzie, acest studiu oferă o perspectivă inovatoare asupra administrării suplimentelor alimentare naturale, non-hormonale, pentru managementul simptomelor menopauzei, subliniind totodată necesitatea și importanța abordării multidisciplinare în îmbunătățirea calității vieții pacientelor.

Direcții viitoare de cercetare

- Cercetarea efectelor pozitive și negative ale altor suplimente alimentare naturale asupra simptomatologiei asociată menopauzei, precum și a efectelor lor cumulate în vederea optimizării managementului acestor simptome și îmbunătățirii calității vieții la femeile vizate.
- Compararea efectelor benefice exercitate de compuși naturali cu efectele generate de terapia de substituție hormonală.
- Dezvoltarea și implementarea unor programe locale și/sau naționale de informare a pacientelor despre posibilitatea tratamentului simptomelor asociate menopauzei cu compuși naturali, fără a avea o componentă hormonală sintetică.
- Creșterea adresabilității către specialiștii în domeniul menopauzei și renunțarea la statutul de „pacient damnat” al pacientelor ajunse la momentul menopauzei.

Valorificarea și diseminarea rezultatelor cercetării în mediul academic

Atât rezultatele cercetărilor personale din cadrul tezei de doctorat, cât și cele bazate pe teme conexe, au fost publicate în reviste indexate WOS Clarivate și în reviste indexate BDI, naționale și internaționale. Din tema tezei de doctorat au fost publicate 4 articole în reviste indexate WOS Clarivate, 2 articole în reviste indexate BDI și un articol într-o revistă indexată Proceedings ISI. Totodată, rezultatele din conținutul tezei și pe teme conexe au fost prezentate ca și lucrări la conferințe și congrese naționale și internaționale, dintre acestea 2 fiind publicate în extenso în volumul indexat Proceedings ISI (10 lucrări).

BIBLIOGRAFIE

- Agarwal, S., Alzahrani, F. A. and Ahmed, A. (2018). Hormone Replacement Therapy: Would it be Possible to Replicate a Functional Ovary? *Int J Mol Sci*, 19(10): 3160.DOI: 10.3390/ijms19103160.
- Al-Safi, Z. A. and Santoro, N. (2014). Menopausal hormone therapy and menopausal symptoms. *Fertil Steril*, 101(4): 905-915.DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.032.
- Ambikairajah, A., Walsh, E. and Cherbuin, N. (2019). Lipid profile differences during menopause: a review with meta-analysis. *Menopause*, 26(11): 1327-1333.DOI: 10.1097/gme.0000000000001403.
- Ambikairajah, A., Walsh, E., Tabatabaei-Jafari, H. and Cherbuin, N. (2019). Fat mass changes during menopause: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*, 221(5): 393-409.e350.DOI: 10.1016/j.ajog.2019.04.023.
- Balan, A.**, Moga, M. A., Dima, L., Dinu, C. G., Martinescu, C. C., Panait, D. E., et al. (2021). An Overview on the Conservative Management of Endometriosis from a Naturopathic Perspective: Phytochemicals and Medicinal Plants. *Plants (Basel)*, 10(3).DOI: 10.3390/plants10030587.
- Balan, A.**, Moga, M. A., Dima, L., Toma, S., Elena Neculau, A. and Anastasiu, C. V. (2020). Royal Jelly-A Traditional and Natural Remedy for Postmenopausal Symptoms and Aging-Related Pathologies. *Molecules*, 25(14).DOI: 10.3390/molecules25143291.
- Balan, A.**, Moga, M. A., Neculau, A. E., Mitrica, M., Rogozea, L., Ifteni, P., et al. (2024). Royal Jelly and Fermented Soy Extracts—A Holistic Approach to Menopausal Symptoms That Increase the Quality of Life in Pre- and Post-menopausal Women: An Observational Study. 16(5): 649.
- Bar-Shavit, Z. (2007). The osteoclast: a multinucleated, hematopoietic-origin, bone-resorbing osteoimmune cell. *J Cell Biochem*, 102(5): 1130-1139.DOI: 10.1002/jcb.21553.
- Beraldo, R. A., Meliscki, G. C., Silva, B. R., Navarro, A. M., Bollela, V. R., Schmidt, A., et al. (2018). Anthropometric measures of central adiposity are highly concordant with predictors of cardiovascular disease risk in HIV patients. *Am J Clin Nutr*, 107(6): 883-893.DOI: 10.1093/ajcn/nqy049.
- Birkhäuser, M. (2002). Depression, menopause and estrogens: is there a correlation? *Maturitas*, 41 53-8.DOI: 10.1016/s0378-5122(02)00009-9.
- Blümel, J. E., Chedraui, P., Baron, G., Belzares, E., Bencosme, A., Calle, A., et al. (2011). A large multinational study of vasomotor symptom prevalence, duration, and impact on quality of life in middle-aged women. *Menopause*, 18(7): 778-785.DOI: 10.1097/gme.0b013e318207851d.
- Bobescu, E., **Bălan, A.**, Moga, M. A., Teodorescu, A., Mitrică, M. and Dima, L. (2020). Are There Any Beneficial Effects of Spirulina Supplementation for Metabolic Syndrome Components in Postmenopausal Women? *Mar Drugs*, 18(12).DOI: 10.3390/md18120651.
- Bondarev, D., Finni, T., Aukee, P., Kokko, K., Kujalav, U., Kovanen, V., et al. (2019). Effect of the Menopausal Transition on Physical Performance: A Longitudinal Study. *Med Sci Sports Exercise*, 51(6): 572-572.DOI: 10.1249/01.mss.0000562220.91407.5f.
- Booth, N. L., Piersen, C. E., Banuvar, S., Geller, S. E., Shulman, L. P. and Farnsworth, N. R. (2006). Clinical studies of red clover (*Trifolium pratense*) dietary supplements in menopause: a literature review. *Menopause*, 13(2): 251-264.DOI: 10.1097/01.gme.0000198297.40269.f7.
- Bruce, D. and Rymer, J. (2009). Symptoms of the menopause. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 23(1): 25-32.DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2008.10.002.

- Burger, H. G., Dudley, E. C., Robertson, D. M. and Dennerstein, L. (2002). Hormonal changes in the menopause transition. *Recent Prog Horm Res*, 57: 257-275. DOI: 10.1210/rp.57.1.257.
- Carboni, L., McCarthy, D. J., Delafont, B., Filosi, M., Ivanchenko, E., Ratti, E., et al. (2019). Biomarkers for response in major depression: comparing paroxetine and venlafaxine from two randomised placebo-controlled clinical studies. *Translat Psychiatry*, 9(1): 182. DOI: 10.1038/s41398-019-0521-7.
- Carley, M. E., Rickard, D. J., Gebhart, J. B., Webb, M. J., Podratz, K. C. and Spelsberg, T. C. (2003). Distribution of estrogen receptors alpha and beta mRNA in mouse urogenital tissues and their expression after oophorectomy and estrogen replacement. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 14(2): 141-145. DOI: 10.1007/s00192-002-1020-5.
- Carr, M. C., Kim, K. H., Zambon, A., Mitchell, E. S., Woods, N. F., Casazza, C. P., et al. (2000). Changes in LDL density across the menopausal transition. *J Investig Med*, 48(4): 245-250.
- Conneely, O., Mulac-Jericevic, B., Demayo, F., Lydon, J. and O'Malley, B. (2002). Reproductive functions of progesterone receptors. *Recent Progress Hormone Res*, 57: 339-355. DOI: 10.1177/1071557600007001509.
- Conneely, O. M. and Lydon, J. P. (2000). Progesterone receptors in reproduction: functional impact of the A and B isoforms. *Steroids*, 65(10-11): 571-577. DOI: 10.1016/s0039-128x(00)00115-x.
- Coriano, C. G., Liu, F., Sievers, C. K., Liang, M., Wang, Y., Lim, Y., et al. (2018). A Computational-Based Approach to Identify Estrogen Receptor Heterodimer Selective Ligands. *Mol Pharmacol*, 93(3): 197-207. DOI: 10.1124/mol.117.108696
- Daily, J. W., Ko, B.-S., Ryuk, J., Liu, M., Zhang, W. and Park, S. (2019). Equol Decreases Hot Flashes in Postmenopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Med Food*, 22(2): 127-139. DOI: 10.1089/jmf.2018.4265.
- Do Prado, F. G., Pagnoncelli, M. G. B., de Melo Pereira, G. V., Karp, S. G. and Soccol, C. R. (2022). Fermented soy products and their potential health benefits: A review. *Microorganisms*, 10(8): 1606. DOI: 10.3390/microorganisms10081606.
- Edelman, A., Gallo, M. M., Jensen, J., Nichols, M., Schulz, K. and Grimes, D. A. (2004). Continuous or extended cycle vs. cyclic use of combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1). DOI: 10.1002/14651858.CD004695.
- Fantini, P., Delle Donne, P., Calogiuri, G., Ferrannini, A., Vacca, A., Nettis, Eustachio and Di Leo, E. (2014). Oral Allergy Syndrome in a Child Provoked by Royal Jelly. *Case Rep Med*, 2014(1): 941248. DOI: 10.1155/2014/941248.
- Ferrara, C. M., Lynch, N. A., Nicklas, B. J., Ryan, A. S. and Berman, D. M. (2002). Differences in adipose tissue metabolism between postmenopausal and perimenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 87(9): 4166-4170. DOI: 10.1210/jc.2001-012034.
- Ford, E. S., Giles, W. H. and Dietz, W. H. (2002). Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*, 287(3): 356-359. DOI: 10.1001/jama.287.3.356.
- Gencturk, N., Bilgic, F. Ş. and Kaban, H. U. (2024). The effect of soy isoflavones given to women in the climacteric period on menopausal symptoms and quality of life: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Explore*. DOI: 10.1016/j.explore.2024.05.010.
- Giangrande, P. H., Kimbrel, E. A., Edwards, D. P. and McDonnell, D. P. (2000). The opposing transcriptional activities of the two isoforms of the human progesterone receptor are due to differential cofactor binding. *Mol Cell Biol*, 20(9): 3102-3115. DOI: 10.1128/mcb.20.9.3102-3115.2000.

- Gregersen, I., Høibraaten, E., Holven, K. B., Løvdahl, L., Ueland, T., Mowinckel, M.-C., et al. (2019). Effect of hormone replacement therapy on atherogenic lipid profile in postmenopausal women. *Thrombosis Res*, 184: 1-7. DOI: 10.1016/j.thromres.2019.10.005.
- Gustafsson, J. A. (2003). What pharmacologists can learn from recent advances in estrogen signalling. *Trends Pharmacol Sci*, 24(9): 479-485. DOI: 10.1016/s0165-6147(03)00229-3.
- Harlow, S. D., Gass, M., Hall, J. E., Lobo, R., Maki, P., Rebar, R. W., et al. (2012). Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab*, 97(4): 1159-1168. DOI: 10.1210/jc.2011-3362.
- Heldring, N., Pike, A., Andersson, S., Matthews, J., Cheng, G., Hartman, J., et al. (2007). Estrogen receptors: how do they signal and what are their targets. *Physiol Rev*, 87(3): 905-931. DOI: 10.1152/physrev.00026.2006.
- Hill, D. A., Crider, M. and Hill, S. R. (2016). Hormone Therapy and Other Treatments for Symptoms of Menopause. *Am Fam Physician*, 94(11): 884-889.
- Imhof, M., Gocan, A., Imhof, M. and Schmidt, M. (2018). Soy germ extract alleviates menopausal hot flashes: placebo-controlled double-blind trial. *Eur J Clin Nutr*, 72(7): 961-970. DOI: 10.1038/s41430-018-0173-3.
- Jehan, S., Masters-Isarilov, A., Salifu, I., Zizi, F., Jean-Louis, G., Pandi-Perumal, S. R., et al. (2015). Sleep Disorders in Postmenopausal Women. *Journal Sleep Dis Ther*, 4(5): 1000212. DOI: 10.4172/2167-0277.1000212.
- Jensen, E. V. (1962). On the mechanism of estrogen action. *Perspect Biol Med*, 6: 47-59. DOI: 10.1353/pbm.1963.0005.
- Johnson, A., Roberts, L. and Elkins, G. (2019). Complementary and Alternative Medicine for Menopause. *J Evidence Based Integrat Med*, 24: 2515690X19829380. DOI: 10.1177/2515690x19829380.
- Katzenellenbogen, B. S., Montano, M. M., Ediger, T. R., Sun, J., Ekena, K., Lazennec, G., et al. (2000). Estrogen receptors: selective ligands, partners, and distinctive pharmacology. *Recent Prog Horm Res*, 55: 163-193; discussion 194-165.
- Khan, J. A., Amazit, L., Bellance, C., Guiochon-Mantel, A., Lombès, M. and Loosfelt, H. (2011). p38 and p42/44 MAPKs differentially regulate progesterone receptor A and B isoform stabilization. *Mol Endocrinol*, 25(10): 1710-1724. DOI: 10.1210/me.2011-1042.
- Kostenuik, P. J. (2005). Osteoprotegerin and RANKL regulate bone resorption, density, geometry and strength. *Curr Opin Pharmacol*, 5(6): 618-625. DOI: 10.1016/j.coph.2005.06.005.
- Krause, M. S. and Nakajima, S. T. (2015). Hormonal and nonhormonal treatment of vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 42(1): 163-179. DOI: 10.1016/j.ogc.2014.09.008.
- Kuiper, G. G., Enmark, E., Peltö-Huikko, M., Nilsson, S. and Gustafsson, J. A. (1996). Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(12): 5925-5930. DOI: 10.1073/pnas.93.12.5925.
- Lavery, D. N. and McEwan, I. J. (2005). Structure and function of steroid receptor AF1 transactivation domains: induction of active conformations. *Biochem J*, 391(Pt 3): 449-464. DOI: 10.1042/bj20050872.
- Leygue, E., Dotzlaw, H., Lu, B., Glor, C., Watson, P. H. and Murphy, L. C. (1998). Estrogen receptor beta: mine is longer than yours? *J Clin Endocrinol Metab*, 83(10): 3754-3755. DOI: 10.1210/jcem.83.10.5187-1.
- Liu, M. M., Albanese, C., Anderson, C. M., Hilty, K., Webb, P., Uht, R. M., et al. (2002). Opposing action of estrogen receptors alpha and beta on cyclin D1 gene expression. *J Biol Chem*, 277(27): 24353-24360. DOI: 10.1074/jbc.M201829200.

- Lopes, C. M. C., Lima, S. M. R. R., Veiga, E. C. d. A., Soares-Jr, J. M. and Baracat, E. C. (2019). Phytotherapeutic medicines: reality or myth? *Revista da Associação Médica Brasileira*, 65: 292-294.
- Lu, B., Leygue, E., Dotzlaw, H., Murphy, L. J. and Murphy, L. C. (2000). Functional characteristics of a novel murine estrogen receptor-beta isoform, estrogen receptor-beta 2. *J Mol Endocrinol*, 25(2): 229-242.DOI: 10.1677/jme.0.0250229.
- Mahady, G. B., Fabricant, D., Chadwick, L. R. and Dietz, B. (2002). Black Cohosh: An Alternative Therapy for Menopause? *Nutr Clin Care*, 5(6): 283-289.DOI: 10.1046/j.1523-5408.2002.05603.x.
- Martinkovich, S., Shah, D., Planey, S. L. and Arnott, J. A. (2014). Selective estrogen receptor modulators: tissue specificity and clinical utility. *Clin Interv Aging*, 9: 1437-1452.DOI: 10.2147/cia.S66690.
- Matthews, K. A., Meilahn, E., Kuller, L. H., Kelsey, S. F., Caggiula, A. W. and Wing, R. R. (1989). Menopause and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med*, 321(10): 641-646.DOI: 10.1056/nejm198909073211004.
- Mauriège, P., Imbeault, P., Prud'Homme, D., Tremblay, A., Nadeau, A. and Després, J. P. (2000). Subcutaneous adipose tissue metabolism at menopause: importance of body fatness and regional fat distribution. *J Clin Endocrinol Metab*, 85(7): 2446-2454.DOI: 10.1210/jcem.85.7.6687.
- Moga, M. A., Dimienescu, O. G., Bălan, A., Dima, L., Toma, S. I., Bîgiu, N. F., et al. (2021). Pharmacological and Therapeutic Properties of Punica granatum Phytochemicals: Possible Roles in Breast Cancer. *Molecules* 26(4): 1054.DOI: 10.3390/molecules26041054.
- Na Takuathung, M., Teekachunhatean, S., Chansakaow, S., Klinjan, P., Inpan, R., Kongta, N., et al. (2024). The effects of SOY extract nutraceuticals on postmenopausal women's health: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Functional Foods*, 113: 106055.DOI: 10.1016/j.jff.2024.106055.
- Pabich, M. and Materska, M. (2019). Biological Effect of Soy Isoflavones in the Prevention of Civilization Diseases. 11(7): 1660.
- Palacios, S. and Cancelo, M. J. (2016). Clinical update on the use of ospemifene in the treatment of severe symptomatic vulvar and vaginal atrophy. *Int J Womens Health*, 8: 617-626.DOI: 10.2147/ijwh.S110035.
- Panay, N., Briggs, P. and Kovacs, G. (2015). The history and politics of menopause *Managing the menopause: 21st century solutions. Cambridge University Press*.DOI: 10.1017/CBO9781316091821.
- Polo-Kantola, P., Saaresranta, T. and Polo, O. (2001). Aetiology and Treatment of Sleep Disturbances During Perimenopause and Postmenopause. *CNS Drugs*, 15(6): 445-452.DOI: 10.2165/00023210-200115060-00003.
- Pouliot, M. C., Després, J. P., Nadeau, A., Moorjani, S., Prud'Homme, D., Lupien, P. J., et al. (1992). Visceral obesity in men. Associations with glucose tolerance, plasma insulin, and lipoprotein levels. *Diabetes*, 41(7): 826-834.DOI: 10.2337/diab.41.7.826.
- Prior, J. C. and Hitchcock, C. L. (2011). The endocrinology of perimenopause: need for a paradigm shift. *Front Biosci* 3: 474-486.DOI: 10.2741/s166.
- Ruiz, A. D. and Daniels, K. R. (2014). The effectiveness of sublingual and topical compounded bioidentical hormone replacement therapy in postmenopausal women: an observational cohort study. *Int J Pharm Compd*, 18(1): 70-77.
- Sharif, S. N. and Darsareh, F. (2019). Effect of royal jelly on menopausal symptoms: A randomized placebo-controlled clinical trial. *Complement Ther Clin Practice*, 37: 47-50.DOI: 10.1016/j.ctcp.2019.08.006.

- Soltysik, K. and Czekaj, P. (2013). Membrane estrogen receptors - is it an alternative way of estrogen action? *J Physiol Pharmacol*, 64(2): 129-142.
- Spiegelman, B. M. and Flier, J. S. (2001). Obesity and the regulation of energy balance. *Cell*, 104(4): 531-543.DOI: 10.1016/s0092-8674(01)00240-9.
- Tadir, Y., Gaspar, A., Lev-Sagie, A., Alexiades, M., Alinsod, R., Bader, A., et al. (2017). Light and energy based therapeutics for genitourinary syndrome of menopause: Consensus and controversies. *Lasers Surg Med*, 49(2): 137-159.DOI: 10.1002/lsm.22637.
- Villella, S. J. A. J. o. H. M. (2016). The clinical management of menstrual migraine and headache by the herbal medicine practitioner. *Australian J Herb Med.* , 28(3): 75.
- Wang, Z., Zhang, X., Shen, P., Loggie, B. W., Chang, Y. and Deuel, T. F. (2005). Identification, cloning, and expression of human estrogen receptor- α 36, a novel variant of human estrogen receptor- α 66. *Biochem Biophys Res Comm*, 336(4): 1023-1027.DOI: 10.1016/j.bbrc.2005.08.226.
- Weinberg, M. E., Manson, J. E., Buring, J. E., Cook, N. R., Seely, E. W., Ridker, P. M., et al. (2006). Low sex hormone-binding globulin is associated with the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Metabolism*, 55(11): 1473-1480.DOI: 10.1016/j.metabol.2006.06.017.
- Yang, S., Zeng, Q., Huang, X., Liang, Z. and Hu, H. (2023). Effect of Isoflavones on Blood Lipid Alterations in Postmenopausal Females: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Advances in Nutrition*, 14(6): 1633-1643.DOI: 10.1016/j.advnut.2023.09.008.
- Zhou, C., Wu, Q., Wang, Z., Wang, Q., Liang, Y. and Liu, S. (2020). The Effect of Hormone Replacement Therapy on Cognitive Function in Female Patients With Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis. *Am J Alzheimer Dis Other Dementias*, 35: 1533317520938585.DOI: 10.1177/1533317520938585.

LISTA PUBLICAŢIILOR REALIZATE PRIN PROGRAMUL DE STUDII DOCTORALE

ARTICOLE DIN TEMATICA TEZEI DE DOCTORAT

1. **Bălan, A.**, Moga, M.A, Neculau, A.E., Mitrica, M., Rogozea, L., Ifteni P., Dima L. Royal Jelly and Fermented Soy Extracts—A Holistic Approach to Menopausal Symptoms That Increase the Quality of Life in Pre- and Post-menopausal Women: An Observational Study. *Nutrients* 2024, 16(5), 649. Disponibil online <https://doi.org/10.3390/nu16050649> - Revistă indexată WOS Clarivate, IF (2023) 4.8.
2. **Bălan A.**, Moga M.A., Dima L., Toma S., Neculau A.E., Anastasiu C.V. Royal Jelly—A Traditional and Natural Remedy for Postmenopausal Symptoms and Aging-Related Pathologies. *Molecules*. 2020, 25(14): 3291. Disponibil online <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32698461/>- Revistă indexată WOS Clarivate, IF (2020) 4.4.
3. Bobescu E., **Bălan A.***, Moga M.A., Teodorescu A., Mitrica M., Dima L. Are There Any Beneficial Effects of Spirulina Supplementation for Metabolic Syndrome Components in Postmenopausal Women? *Marine Drugs*. 2020, 18(12), 651. Disponibil online <https://www.mdpi.com/1660-3397/18/12/651>- Revistă indexată WOS Clarivate, IF (2020) 5.11
4. Dima, L.; **Bălan, A.***; Moga, M.A.; Dinu, C.G.; Dimienescu, O.G.; Varga, I.; Neculau, A.E. Botulinum Toxin a Valuable Prophylactic Agent for Migraines and a Possible Future Option for the Prevention of Hormonal Variations-Triggered Migraines. *Toxins*, 2019, 11. Disponibil online <https://www.mdpi.com/2072-6651/11/8/465>. Revistă indexată WOS Clarivate, IF (2019) 3.5
5. Moga, M.A., Dimienescu, O.G., Bigiu, N.F., **Bălan, A.**, Ples, L. Postmenopausal vulvovaginal atrophy - a systematic review of a public health problem solved with CO2 Laser therapy. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2018, Suppl 1, 53.
6. **Bălan, A.**, Dima, L., Varga, I., Bîgiu, N.F., Moga, S. Management strategies of the symptomatology and pathology associated with menopause- an overview. *Bulletin of the Transilvania University of Braşov Series VI: Medical Sciences* ■ Vol. 12 (61) No. 2 – 2019. Disponibil online https://www.researchgate.net/publication/339767166_Management_Strategies_of_The_Symptomatology_and_Pathology_Associated_with_Menopause_-_An_Overview
7. **Bălan A.**, Dvornic P, Nisioi C, Martinescu C., Panait D., Moga M.A. Hormonal fluctuations related to depressive symptoms in menopause. *Bulletin of the Transilvania University of Braşov Series VI: Medical Sciences* ■ Vol. 13 No. 2 – 2020. Disponibil online http://webbut.unitbv.ro/index.php/Series_VI/article/view/533/470

ARTICOLE ÎN REVISTE WOS CLARIVATE

1. Moga M.A., **Bălan A.**, Anastasiu CV, Dimienescu OG, Neculoiu CD, Gavriş C. An Overview on the Anticancer Activity of *Azadirachta indica* (Neem) in Gynecological Cancers. *Int J Mol Sci.* 2018, 19(12). Disponibil online <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30563141/> - IF (2018) 4.18
2. Moga, MA, **Bălan A.**, Dimienescu OG, Burtea V, Dragomir MR, Anastasiu CV. Circulating miRNAs as Biomarkers for Endometriosis and Endometriosis-Related Ovarian Cancer— An Overview. *JCM.* 2019, 8(5). Disponibil online <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6571871/> IF (2019) 5.68
3. Moga M.A., Dima L., **Bălan A***, Blidaru A., Dimienescu O.G., Podasca C., Toma S. Are Bioactive Molecules from Seaweeds a Novel and Challenging Option for the Prevention of HPV Infection and Cervical Cancer Therapy? - A Review. *Int J Mol Sci.* 2021, 22(2), 629. Disponibil online <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/2/629> IF (2021) 6.20 – autor de corespondență
4. **Bălan A.**, Moga M.A., Dima L., Dinu C.G., Martinescu C.C., Panait D.E., Irimie C.A., Anastasiu C.V. An Overview on the Conservative Management of Endometriosis from a Naturopathic Perspective: Phytochemicals and Medicinal Plants. *Plants.* 2021, 10, 587. Disponibil online <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8003677/> IF (2021) 4.65
5. Moga M.A., Dimienescu O.G., **Bălan A.**, Dima L., Toma S.I., Bigiu N.F., Blidaru A. Pharmacological and Therapeutic Properties of *Punica granatum* Phytochemicals: Possible Roles in Breast Cancer. *Molecules,* 2021, 26(4), 1052. Disponibil online <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7921999/> IF (2021) 4.92
6. Bobescu, E., Marceanu, L.G., Dima, L, **Bălan, A.**, Strempele, C.G., Covaciu, A. Trimetazidine Therapy in Coronary Artery Disease: The Impact on Oxidative Stress, Inflammation, Endothelial Dysfunction, and Long-Term Prognosis. *Am J Ther.* 2021, 28(5). Disponibil online <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34321406/> IF (2021) 3.09

ARTICOLE ÎN REVISTE INDEXATE PROCEEDINGS ISI

1. Moga, M. A., **Bălan, A.**, Liana, P., Dimienescu, O., Vasile, I., Anastasiu, C., Ungureanu, D. (2019). EP19. 25: A prospective study of Doppler velocimetry indices and the accurate management in pregnancies with intrauterine growth-restricted fetuses. *Proceedings ISI :Ultrasound in Obstetrics & Gynecology,* 54, 358-359.
2. Dimienescu, O., **Bălan, A.**, Liana, P., Moga, S., Podasca, C., Bigiu, N., & Panait, D. (2019). EP07. 02: An overview of the cerebral abnormalities ultrasonographically detected at fetuses with congenital cytomegalovirus infection. *Proceedings ISI :Ultrasound in Obstetrics & Gynecology,* 54, 268-269.

ARTICOLE ÎN REVISTE INDEXATE BDI

1. Moga, M.A., Podaşcă, C., Varga, I., Dimienescu, O.G., Anastasiu, C.V., Aldea, F., **Bălan, A.** Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy- an overview of the fetal abnormalities detected by ultrasound. Bulletin of the Transilvania University of Braşov Series VI: Medical Sciences Vol. 11 (60) No. 2 – 2018. Disponibil online https://webbut.unitbv.ro/index.php/Series_VI/article/view/1288.
2. Moga MA, **Bălan A**, Liana P, Dimienescu OG, Vasile I, Anastasiu CV, Ungureanu. A prospective study of Doppler velocimetry indices and the accurate management in pregnancies with intrauterine growth-restricted fetuses. 29th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2019; 54 (Suppl. 1): 358.
3. **Bălan A**, Moga M, Dimienescu OG, Arvatescu C, Dima L. The Value Of High Resolution Chromosomal Microarray In Fetuses With Normal Karyotype And Increased Nuchal Translucency. J Perinat. Med. 2019, 47(1). Doi: 10.1515/jpm-2019-2501.
4. Dimienescu OG, Moga M, Arvatescu C, **Bălan A**, Aldea F, Anastasiu CV. Preterm birth –risk factors and predictors in a tertiary hospital in Romania. J Perinat. Med. 2019, 47, eA382. Doi: 10.1515/jpm-2019-2501.
5. Dimienescu, O.G., Moga, M.A., Aldea, F, Anastasiu, C.V., Arvatescu, C.A., **Bălan, A.** Diagnostic și prognostic ecografic în infecțiile cu CMV din sarcină – review. Giecologia.ro, 2019, 23(1), ISSN 2457-5666.

ARTICOLE PUBLICATE ÎN VOLUME ALE CONFERINTELOR NAȚIONALE ȘI INTERNAȚIONALE

1. Anastasiu CV, **Bălan A**, Dimienescu OG, Arvatescu CA, Moga MA. Idiopathic peripheral facial palsy in pregnancy: a predictor for preeclampsia. a case report and literature review. The XXVlth European Congress of Perinatal Medicine, St. Petersburg, Rusia, 5-8 Sept 2018.
2. **Bălan A.**; Anastasiu C.V.; Arvătescu C.A.; Bîgiu N.F; Dimienescu O.G.; Moga M.A. The efficiency of bromcriptine as a prolactin antagonist in treatment of peripartum cardiomiopathy – a sistematic review. Al 17 lea Congres al Societății de Obstetrică și Ginecologie din Romania, 20-22 septembrie 2018, Iasi
3. Dimienescu O.G., Moga M.A., Aldea F., Anastasiu C.V, **Bălan A.** Ultrasonographic Diagnosis and Long-term Prognosis of Cytomegalovirus Infection In Pregnancy – A systematic review. Al 7-lea Congres al Societății de Obstetrică și Ginecologie din România, 11-13 aprilie 2019, Targu Mures.
4. Dimienescu, O.G., Moga, M.A., Arvătescu, C.A., **Bălan, A.**, Aldea, F., Anastasiu, C.V. Preterm birth – risk factors and predictors in a tertiary hospital in Romania. World Congress of Perinatal Medicine, 11-14 September 2019, Istanbul.

5. Ungureanu, D., **Bălan, A.**, Suciu, L.M., Moga, M.A., Podaşcă, C., Anastasiu, C.V. Outcomes of preterm infants born at 25-32 weeks of gestation according to the place of birth and perinatal interventions. World Congress of Perinatal Medicine, 11-14 September 2019, Istanbul.
6. Moga, M.A., **Bălan, A.**, Dimienescu, O.G., Sima, R., Marceanu, L.G., Dima, L. 4. Seaweeds - The Aquatic Miracle in the Fight Against Human Papilloma Virus and Cervical Cancer. The 5th International Conference – New Trends on Sensing-Monitoring-Telediagnosis for Life Sciences, 3-4 July 2021, Bucharest, Romania.
7. Moga, M.A., Dimienescu, O.G., **Bălan, A.**, Aldea, F., Dima, L., Sima, R. 5. Marine algae – novel candidates for the prevention and treatment of HPV infection and cervical cancer. The 3rd edition of the summer school - Food Safety And Healthy Living. 5-6 July, Brasov, Romania.
8. **Bălan A.**, Badea M., Moga M.A., Anastasiu C.V., Gavris C., Dima L. Suplimentarea dietei cu Spirulină la femeile postmenopauzale: efecte potențial benefice ale acesteia împotriva componentelor sindromului metabolic. În Book of Abstracts - Romanian Ethnopharmacology on its 20 th Anniversary Symposium (coordinator: Prof.dr. Angela Marculescu), Sirnea, judetul Brasov, 17-20 iunie, 2021; pag. 63; ISSN: 1844 – 6604.

CAPITOLE DE CARTE

1. Moga M.A., **Bălan A.**, Dimienescu OG, Dima L. Complementary/ alternative treatment in breast cancer: complement or crime? Ο ΓΚΟ ΛΟΓΙΚΟΙ & ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΟΙ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ (2019). ISBN 978-960-599-255-2.
2. Moga, M.A., Aldea, F., **Bălan, A.**, Dimienescu, O.G., Cobelschi, C., Panait, D.E. The association between the Bisphenol A and polycystic ovary syndrome. In Food Safety Monitoring and Healthy Living. 2019. Editura Universității Transilvania din Braşov. ISBN 978-606-19-1140-0.