

تشخیص یائسگی و علائم آن و مراقبت های کلی در زنان یائسه

دکتر ملیحه فاکهی^۱

مقدمه

وجود دارد منجر به بروز علائم ناشی از یائسگی میگردد. به طور متوسط یائسگی بین ۴۵ تا ۵۵ سالگی ها بروز می یابد و سن میانه ی آن ۵۱ سالگی می باشد. منوپوز قبل از ۴۰ سالگی غیرطبیعی تلقی شده و به آن نارسایی زودرس تخمدان گفته می شود.

در اواخر سنین باروری و به دنبال کاهش تعداد فولیکول ها، inhibin B کاهش یافته و FSH مختصرا افزایش و پروژسترون فاز لوتئال کاهش می یابد و در نتیجه سیکل های قاعدگی کوتاه تر می گردند. سپس در دوره ی گذار به یائسگی یا حوالی یائسگی (۴۷ سالگی)، با کاهش بیشتر فولیکول ها FSH افزایش بیشتری یافته و سیکل های قاعدگی طولانی تر شده و نامنظم می گردند. در نهایت با کاهش تعداد فولیکول ها به کمتر از ۱۰۰۰ عدد، قطع دائمی قاعدگی ها و یائسگی رخ می دهد.

علائم یائسگی

استروژن در نقاط مختلف بدن واجد گیرنده است، لذا افت استروژن بدنبال یائسگی علائم متعدد و متنوعی را به دنبال دارد. مهم ترین و شایع ترین علامت گرگرفتگی است.

گرگرفتگی - در ۸۰٪ از خانم ها در سنین گذار به یائسگی و یائسگی رخ می دهد، اما تنها ۲۰-۳۰ درصد از زنان برای درمان آن مراجعه می کنند. گرگرفتگی به صورت احساس گرمای ناگهانی در صورت و قسمتهای بالای قفسه ی سینه شروع شده و به سرعت در تمام بدن منتشر می گردد. احساس گرما حدود ۲ تا ۴ دقیقه طول

یائسگی یا منوپوز همانند بلوغ دوره ای از زندگی است که در آن تخمدان ها از عملکرد باز می ایستند. این دوره که یک سوم از زندگی یک زن را دقیقا در زمان اوج مسئولیت های او به عنوان یک مادر و مدیر خانه در بر می گیرد، نه یک بیماری، ناخوشی یا پاتولوژی که پدیده ای کاملا فیزیولوژیک است. با آنکه این دوره برای زنان با مخاطراتی همراه بوده که نیازمند توجه و تسکین می باشد، متاسفانه اغلب نادیده انگاشته می شود. گرچه زنان نیز در این دوران خود توجه کمتری به سلامت خود داشته و جهت بهبود آلام خود اهتمام کافی نمی ورزند که این شاید ناشی از آموزش ناکافی و عدم اطلاع رسانی درست توسط سیستم درمانی و پزشکان نیز می باشد. لذا شایسته است که با شناخت کافی از روند حوادث در این دوره از زندگی و آشنایی با تمام روش های برخورد با عوارض ناشی از آن و آموزش آن ها به زنان، برای بهبود هرچه بیشتر کیفیت زندگی زنان در این دوره ی طولانی و پرمخاطره گامی بلند برداریم.

تعریف یائسگی

قطع دائمی قاعدگی ها در غیاب سایر پاتولوژی ها که منجر به آمنوره ی ۱۲ ماهه گردد منوپوز نامیده می شود. این رویداد که به دنبال افت کامل یا ناکامل فولیکولهای تخمدانی رخ می دهد منجر به کاهش سطح استروژن و افزایش سطح FSH می گردد. افت استروژن که گیرنده های مربوط به آن تقریبا در تمامی ارگان های بدن

می کشد و معمولاً با تعریق شدید و تپش قلب همراه است و ممکن است در ادامه منجر به احساس سرما و لرز و اضطراب شود. میزان وقوع گرگرفتگی از یک بار در طول روز تا هر ساعت یک بار متغیر است و رخداد آن در طول شب نیز شایع می باشد. در ۸۰٪ از خانم ها گرگرفتگی تا بیش از یک سال ادامه می یابد اما به طور معمول طی ۴ تا ۵ سال به طور خوب خود بهبود می یابد. متأسفانه در ۹٪ خانم ها گرگرفتگی حتی تا بعد از ۷۰ سالگی نیز ادامه می یابد.

اختلال خواب - عوامل متعددی منجر به اختلال خواب در این دوران می گردد. از یک سو گرگرفتگی های شبانه منجر به بیدار شدن از خواب شده و از سوی دیگر افسردگی و اضطراب در این دوران باعث سختی در به خواب رفتن می شود. درمان گرگرفتگی ها و بر طرف نمودن اضطراب ممکن است در بهبود خواب بیماران موثر باشد.

افسردگی - افسردگی ناشی از تغییرات یائسگی در دوه ی گذار به یائسگی نسبت به دوران پس از یائسگی شایع تر است. درمان هورمونی با استروژن در بهبود خلق بیماران موثر بوده است.

خشکی واژن - اپیتلیوم واژن و پیشابراه وابسته به استروژن است و کمبود اسروژن به نازک شدن اپیتلیوم واژن می انجامد. در نتیجه آتروفی واژینال و علائم خشکی واژن، خارش و دیس پارونی بروز می یابد. در ابتدای دوره ی گذار به یائسگی ممکن است خانم ها متوجه کاهش لوبریکاسیون واژن در هنگام نزدیکی شوند که این از اولین نشانه های کاهش استروژن بدن است. بعد از یائسگی با ازمان وضعیت هیپواستروژنیک، خشکی واژن در تمام طول روز و حین سایر فعالیت ها نیز احساس می گردد. در معاینه واژن رنگ پریده و فاقد روگها می باشد. در معاینه ژنیتال خارجی، موهای پویس و الاستیسی پوست و

ولو کاهش یافته، ورودی واژن باریک شده و ممکن است فیوژن یا از بین رفتن لیبا مینورها رخ داده باشد.

عملکرد جنسی - کاهش استروژن منجر به کاهش جریان خون به سمت واژن و وولو می گیرد. این رخداد عامل اصلی کاهش لوبریکاسیون واژن و اختلال عملکرد جنسی در زنان یائسه است. خشکی واژن و دیس پارونی ممکن است متعاقب کاهش فعالیت جنسی نیز ایجاد شود. بدنبال افت استروژن و کاهش فعالیت جنسی الاستیسیته دیواره ی واژن کاهش یافته و واژن کوتاه تر و باریک تر می گردد. ادامه ی فعالیت جنسی حتی در غیاب درمان هورمونی با استروژن از بروز این تغییرات در واژن جلوگیری می کند.

تغییرات شناختی - خانم های سنین یائسگی معمولاً از کاهش حافظه و مشکل در تمرکز کردن شکایت دارند. شواهد بیولوژیک نیز حاکی از اهمیت استروژن در عملکرد شناختی هستند. اضطراب و افسردگی این دوران اثر سوئی بر عملکرد شناختی خواهد داشت.

درد مفاصل - درد مفاصل شکایت شایعی در بین خانم های میانسال است که از زبان ۵۰ تا ۶۰ درصد ایشان شنیده می شود. میزان تجربه ی درد مفاصل در خانم های چاق و افسرده بیشتر از سایر بانوان است. گرچه هنوز مشخص نشده است که این دردها ناشی از کمبود استروژن یا مرتبط با اختلالات روماتولوژیک هستند، درمان با استروژن به بهبود این دردها کمک می کند.

درد پستان - درد و تندرنس پستان ها در اوایل دوره ی گذار به یائسگی که با افت و خیز سطح استروژن سرم همراه است شایع تر می باشد و اغلب پس از یائسگی بهبود می یابد.

میگرن قاعدگی - میگرن قاعدگی سردرد میگرنی است که حوالی شروع هر قاعدگی تشدید می یابد. در بسیاری از زنان این سردردها از نظر فرکانس و شدت در

اوایل دوره ی گذار به یائسگی افزایش می یابند.

زمین خوردن موثر است .

عواقب طولانی مدت ناشی از کمبود استروژن

کاهش توده استخوانی - کاهش توده ی استخوانی طی دوره ی گذار به یائسگی آغاز می گردد . میزان کاهش سالانه دانسیته ی معدنی استخوان با بیشترین سرعت طی یک سال اول قبل از آخرین قاعدگی تا دو سال اول پس از آن رخ می دهد .

بیماری قلبی عروقی - ریسک بیماری های قلبی عروقی پس از یائسگی افزایش می یابد که حداقل بخشی از آن ناشی از کمبود استروژن است . این خطر ممکن است ناشی از تغییرات لیپیدی طی دوران پری منوپوز نیز باشد . مطالعات نشان داده اند که حفظ HDL در محدوده ی نرمال آن منجر به کاهش خطر عوارض قلبی عروقی در این سنین می گردد .

زوال عقل - نتایج اپیدمیولوژیک محدودی در حمایت از تئوری اثر استروژن در حفظ عملکرد شناختی وجود دارد . به هر حال تا کنون ثابت نشده است که تجویز استروژن اثر بسزایی در حفظ عملکرد شناختی زنان یائسه داشته باشد .

استئوآرتریت - کمبود استروژن پس از یائسگی ممکن است منجر به بروز استئوآرتریت گردد اما مطالعات در این زمینه محدود است .

تغییرات پوستی - محتوای کلاژن پوست و استخوان در اثر کمبود استروژن کاهش می یابد . کاهش کلاژن پوستی منجر با چروکیدگی و پیری پوست می گردد . به نظر نمی رسد درمان با استروژن نقش بسزایی در پیشگیری از این روند داشته باشد .

اختلال تعادل - اختلال تعادل در زنان یائسه بدنبال اثرات مرکزی ناشی از کمبود استروژن رخ می دهد . اختلال تعادل نقش مهمی در زمین خوردن های مکرر و بروز شکستگی های بازو در این زنان دارد . برخی مطالعات نشان داده اند که درمان با استروژن بر بهبود حفظ تعادل زنان یائسه و کاهش حوادث

بررسی هورمونی سیکل های قاعدگی نامنظم در

حوالی یائسگی

چنانچه آمنوره زیر ۴۰ سالگی رخ دهد (در غیاب حاملگی)، به آن نارسایی زودرس تخمدان گفته شده و نیازمند انجام تمام بررسی های لازم برای تعیین علت آمنوره ی ثانویه خواهد بود . این بررسی ها شامل شرح حال دقیق (از نظر تغییر اخیر سبک زندگی، داروها، هیرسوتیسم ، آکنه، علائم منوپوز . گالاکتوره، معاینه کامل و بررسی های آزمایشگاهی (FSH, 17OHprogesterone, DHEAS, E2, PRL, TSH) می باشد .

در برخورد با اختلالات قاعدگی بین سنین ۴۰ تا ۴۵ سالگی بررسی TSH, PRL, HCG برای بیماران کافی است و چک کردن FSH در این سنین با توجه به متغیر بودن سطح آن در سیکل های مختلف ارزش تشخیصی و پیشگویی کندگی ندارد . در خانم های بزرگتر از ۴۵ سال که با اختلالات قاعدگی و بخصوص همراه با علائم یائسگی مراجعه می کنند، صرفا بررسی HCG کفایت کرده و نیازی به بررسی TSH, PRL در همه ی بیماران نمی باشد مگر آنکه بیماری همزمان علائم بیماری تیروئیدی یا هیپرپرولاکتینمی را نیز داشته باشد . به یاد داشته باشیم که بررسی سطح FSH در این سنین نیز ارزش تشخیصی نداشته و نباید چک شوند .

در خانم هایی که از قبل مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک یا آمنوره ی هیپوتالامیک بوده اند، معمولا در سنین گذار به یائسگی سیکل های منظم تری را تجربه می کنند . در این دسته از زنان توصیه می شود که با وقوع علائم یائسگی سطح FSH اندازه گیری گردد و چنانچه سطح آن به بیش از ۲۵ افزایش یافته باشد گذار به یائسگی مسجل خواهد بود . خاطر نشان می گردد که مقادیر FSH پس از یائسگی بسیار بالاتر از این مقدار و در حدود ۱۰۰-۷۰ می باشد .

از آنجایی که خانم های غیرسیگاری و فاقد ریسک فاکتورها

می توانند تا سن ۵۰ سالگی از داروهای کنتراستپتو خوراکی استفاده کنند، تشخیص گذار به یائسگی در این زنان با بررسی سطح FSH پس از ۴-۲ هفته از قطع دارو امکان پذیر خواهد بود و چنانچه سطح هورمون بیش از ۲۵ باشد تشخیص گذار به یائسگی مطرح می گردد.

کنترل وزن در یائسگی

در خانم های یائسه هدف از کنترل وزن رساندن آن به وزن ایده آل بدن نیست، بلکه ثابت شده است که در خانمهای یائسه تا ۱۵ کیلوگرم اضافه وزن نسبت به وزن ایده آل از میزان بروز زوال عقل در آینده و میزان کلی مرگ و میر می کاهد. لذا هدف از کنترل وزن در یائسگی حفظ نمایه ی توده ی بدنی بین ۲۵ تا ۳۰ می باشد. از سوی دیگر چاقی بیش از حد با افزایش خطر دیابت، فشارخون، استئوآرتریت و بیماری عروق کرونر همراه خواهد بود. بنابراین در زنان مبتلا به چاقی و نمایه توده ی بدنی بیشتر از ۳۰ توصیه به کاهش وزن با کمک متخصص تغذیه و استفاده از رژیم های کتوزیک می گردد.

حفظ توده ی عضلانی در یائسگی

به طور کلی با افزایش سن نیاز بدن به دریافت پروتئین افزایش می یابد. از یک سو سالخوردگی با افزایش نیاز بدن به پروتئین همراه بوده و از سوی دیگر عوارض گوارشی و سوء جذب و بی اشتها در این سنین بیشتر بروز می یابد. همچنین سالخوردگی ممکن است با بیماری هایی همراه باشد که مصرف پروتئین در بدن را افزایش می دهند. میزان مصرف پروتئین توصیه شده در دوران یائسگی $1 - 1/2$ g/kg روزانه می باشد. مطالعات نشان داده اند که مصرف بیشتر پروتئین با عملکرد فیزیکی بهتر و کاهش روند افت عملکرد در یائسگی همراه است. چنانچه خانم های یائسه به هر علتی قادر به دریافت پروتئین

کافی در رژیم غذایی روزانه نباشند، توصیه می شود که از مکمل های پروتئینی مانند Gain-up, Nutriplex, Pure protein, Iso-Whey و غیره استفاده نمایند.

حفظ سلامت استخوان در یائسگی

خانم های یائسه روزانه به حداقل ۱۲۰۰ میلی گرم کلسیم (مجموع رژیم غذایی و مکمل) و ۸۰۰ واحد ویتامین D نیاز دارند. البته انجمن طب سالمندی آمریکا و بنیاد استئوپروز ملی آمریکا معتقدند میزان نیاز روزانه به ویتامین D کمی بیشتر و در حدود ۱۰۰۰ واحد روزانه است. به هر حال توصیه شده است که مصرف سالانه ی ویتامین D بیش از ۵۰۰۰۰۰ واحد نباشد.

در محاسبه ی میزان کلسیم دریافتی از رژیم غذایی طی هر وعده لبنیات (یک لیوان شیر کم چرب، یک لیوان ماست، یک قوطی کبریت پنیر کم چرب) را می توان معادل ۳۰۰ میلی گرم کلسیم در نظر گرفت. علاوه بر لبنیات برخی سبزیجات برگ سبز، دانه های کنجد، انجیر خشک و ماهی های کوچک که با استخوان خورده می شوند نیز حاوی مقادیر قابل توجه از کلسیم می باشند.

در تجویز مکمل کلسیم باید به این نکته توجه داشت که در هر وعده بیشتر از ۵۰۰ میلی گرم کلسیم تجویز نگردد چرا که برای سیستم گوارش قابل جذب نبوده و مقادیر اضافه تر دفع خواهد شد. لذا در صورت تجویز مکمل روزانه در مقادیر بیش از ۵۰۰ میلی گرم در دوز های متعدد مصرف گردد. همچنین مصرف روزانه کلسیم نباید از ۲۰۰۰ میلی گرم فراتر رود. در خانم هایی که سابقه ای از مشکلات کلیوی و سنگ کلیه ندارند، مصرف مقادیر بالای مکمل کلسیم نقشی در ایجاد سنگ کلیه ندارد و باید در این مورد به آنان اطمینان خاطر داده شود.

ورزش در یائسگی

برای حفظ سلامت استخوان ها ورزش های مبتنی بر تحمل

می کاهد. توصیه شده است افرادی که قادر به مصرف این مقدار ماهی نیستند از مکمل روغن ماهی به مقدار یک گرم روزانه استفاده کنند. مصرف روزانه ۴ گرم مکمل روغن ماهی برای درمان هیپرتریگیسیریدمی به تایید انجمن غذا و داروی آمریکا رسیده است.

درمان هورمونی در یائسگی

در گذشته درمان جایگزین با هورمون جهت بهبود علائم یائسگی و باهدف پیشگیری از عوارض طولانی مدت کمبود استروژن مانند بیماری های قلبی عروقی، استئوپروز و دمانس تجویز می شد. اما مطالعات بعدی نشان داد که با درمان هورمونی تنها در مورد زنان یائسه ی علامتدار مفید بوده و فواید آن بر مضرات آن غلبه دارد. امروزه استفاده از هورمون درمانی به عنوان پروفیلاکسی بیماری های قلبی عروقی، استئوپروز و دمانس جایگاهی ندارد. هدف اولیه از درمان هورمونی بهبود گرگرفتگی است. سایر علائم یائسگی که به هورمون درمانی پاسخ می دهند شامل اختلالات خواب، بی ثباتی خلق، افسردگی، درد مفاصل و سندرم آتروفی واژن می باشد.

وزن همچون راه رفتن سریع، تنیس، رقصیدن، بالا رفتن از پله ها و ورزش های مقاومتی همچون وزنه زدن بسیار مفید هستند. همچنین انجام فعالیت های هوازی (که با افزایش ریت قلب و تنفس و احساس گرما همراهند) برای حفظ سلامت قلبی عروقی هائز اهمیت هستند. توصیه می شود خانم های یائسه حداقل ۱۵۰ دقیقه ورزش با شدت متوسط در هفته و ۲ روز در هفته ورزش تقویت عضلات داشته باشند.

مکمل های گیاهی در یائسگی

فیتواستروژن های شناخته شده شامل ایزوفلاوون موجود در ویتاگنوس (گیاه پنج انگشتی)، دانه های سویا، کوهوش سیاه و لیگنان موجود در دانه ی کتان می باشند. در بین ۱۱ کارآزمایی بالینی انجام شده بر روی فیتواستروژن ها، تنها در ۳ کارآزمایی اثرات مفید این داروها بر علائم یائسگی به اثبات رسیده است. همچنین در متآنالیز انجام شده بر روی ۲۱ کارآزمایی نشان داد که این مواد ممکن است در کاهش تعداد دفعات گرگرفتگی در طول روز موثر باشند اما اثری بر کاهش دفعات تعریق شبانه ندارند. به طور کلی نتایج حاصل از اکثر مطالعات حاکی از آن هستند که فیتواستروژن ها در درمان گرگرفتگی تفاوت چندانی با پلاسبو ندارند. شایان ذکر است که پلاسبو ۵۰٪ در کاهش گرگرفتگی موثر است.

اسیدهای چرب ضروری در یائسگی

اسید های چرب ضروری شامل امگا ۳ و امگا ۶ می باشند. روغن های گیاهی منبعی غنی از امگا ۶ هستند. امگا ۳ تنها در دانه ی کتان و ماهی های روغنی یافت می شود. اسیدهای چرب ضروری در کاهش عوارض قلبی عروقی، بهبود هیپرلیپیدمی، کاهش فشارخون و مقاومت عروق سیستمیک، عملکرد اندوتلیال، تنظیم سیستم انعقادی، بهبود آترواسکلروز و پیشگیری از سندرم حاد کرونری بسیار موثر هستند. مصرف حداقل دو وعده ماهی روغنی در هفته از خطر ابتلا به دمانس

References

1. Taffe JR, Dennerstein L. Menstrual patterns leading to the final menstrual period. *Menopause* 9:32 ;2002.
2. Miro F, Parker SW, Aspinall LJ, et al. Origins and consequences of the elongation of the human menstrual cycle during the menopausal transition: the FREEDOM Study. *J Clin Endocrinol Metab* ;2004 89:4910.
3. Freeman EW, Sammel MD, Gracia CR, et al. Follicular phase hormone levels and menstrual bleeding status in the approach to menopause. *Fertil Steril* 83:383 ;2005.
4. Burger HG. Unpredictable endocrinology of the menopause transition: clinical, diagnostic and management implications. *Menopause Int* ;2011 17:153.
5. Freeman EW, Grisso JA, Berlin J, et al. Symptom reports from a cohort of African American and white women in the late reproductive years. *Menopause* 8:33 ;2001.
6. Hollander LE, Freeman EW, Sammel MD, et al. Sleep quality, estradiol levels, and behavioral factors in late reproductive age women. *Obstet Gynecol* ;2001 98:391.
7. Lee CG, Carr MC, Murdoch SJ, et al. Adipokines, inflammation, and visceral adiposity across the menopausal transition: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 94:1104 ;2009.
8. Maki PM, Freeman EW, Greendale GA, et al. Summary of the National Institute on Aging-sponsored conference on depressive symptoms and cognitive complaints in the menopausal transition. *Menopause* 17:815 ;2010.
9. Santoro N, Brockwell S, Johnston J, et al. Helping midlife women predict the onset of the final menses: SWAN, the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause* 14:415 ;2007.
10. Matthews KA, Crawford SL, Chae CU, et al. Are changes in cardiovascular disease risk factors in midlife women due to chronological aging or to the menopausal transition? *J Am Coll Cardiol* ;2009 54:2366.
11. Neer RM, SWAN Investigators. Bone loss across the menopausal transition. *Ann N Y Acad Sci* 1192:66 ;2010.
12. Woods NF, Mitchell ES. Sleep symptoms during the menopausal transition and early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Sleep* 33:539 ;2010.
13. Randolph JF Jr, Zheng H, Sowers MR, et al. Change in follicle-stimulating hormone and estradiol across the menopausal transition: effect of age at the final menstrual period. *J Clin Endocrinol Metab* ;2011 96:746.
14. Randolph JF Jr, Sowers M, Gold EB, et al. Reproductive hormones in the early menopausal transition: relationship to ethnicity, body size, and menopausal status. *J Clin Endocrinol Metab* ;2003 88:1516.
15. Manson JM, Sammel MD, Freeman EW, Grisso JA. Racial differences in sex hormone levels in women approaching the transition to menopause. *Fertil Steril* 75:297 ;2001.
16. Su HJ, Sammel MD, Freeman EW, et al. Body size affects measures of ovarian reserve in late reproductive age women. *Menopause* 15:857 ;2008.
17. Van Voorhis BJ, Santoro N, Harlow S, et al. The relationship of bleeding patterns to daily reproductive hormones in women approaching menopause. *Obstet Gynecol* 112:101 ;2008.
18. Gold EB, Colvin A, Avis N, et al. Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: study of women's health across the nation. *Am J Public Health* 96:1226 ;2006.
19. Randolph JF Jr, Sowers M, Bondarenko I, et al. The relationship of longitudinal change in reproductive hormones and vasomotor symptoms during the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab* 90:6106 ;2005.
20. Thurston RC, Joffe H. Vasomotor symptoms and menopause: findings from the Study of Women's Health across the Nation. *Obstet Gynecol Clin North Am* 38:489 ;2011.
21. Bromberger JT, Assmann SF, Avis NE, et al. Persistent mood symptoms in a multiethnic community cohort of pre- and perimenopausal women. *Am J Epidemiol* 158:347 ;2003.
22. Greendale GA, Derby CA, Maki PM. Perimenopause and cognition. *Obstet Gynecol Clin North Am* 38:519 ;2011.
23. Sternfeld B, Wang H, Quesenberry CP Jr, et al. Physical activity and changes in weight and waist circumference in midlife women: findings from the Study of Women's Health Across the Nation. *Am J Epidemiol* 160:912 ;2004.
24. Randolph JF Jr, Crawford S, Dennerstein L, et al. The value of follicle-stimulating hormone concentration and clinical findings as markers of the late menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab* 91:3034 ;2006.
25. McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. The normal menopause transition. *Maturitas* ;1992 14:103.
26. Hee J, MacNaughton J, Bangah M, Burger HG. Perimenopausal patterns of gonadotrophins, immunoreactive inhibin, oestradiol and progesterone. *Maturitas* 18:9 ;1993.
27. Hale GE, Manconi F, Luscombe G, Fraser IS. Quantitative measurements of menstrual blood loss in ovulatory and anovulatory cycles in middle- and late-reproductive age and the menopausal transition. *Obstet Gynecol* 115:249 ;2010.
28. van Disseldorp J, Faddy MJ, Themmen AP, et al. Relationship of serum antimüllerian hormone concentration to age at menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 93:2129 ;2008.

29. Hall JE. Neuroendocrine physiology of the early and late menopause. *Endocrinol Metab Clin North Am* 33:637 ;2004.
30. Greendale GA, Ishii S, Huang MH, Karlamangla AS. Predicting the timeline to the final menstrual period: the study of women's health across the nation. *J Clin Endocrinol Metab* 98:1483 ;2013.
31. Broer SL, Eijkemans MJ, Scheffer GJ, et al. Anti-mullerian hormone predicts menopause: a long-term follow-up study in normoovulatory women. *J Clin Endocrinol Metab* 96:2532 ;2011.
32. La Marca A, Sighinolfi G, Papaleo E, et al. Prediction of age at menopause from assessment of ovarian reserve may be improved by using body mass index and smoking status. *PLoS One* 8 ;2013:e57005.
33. Woods NF, Mitchell ES. Symptoms during the perimenopause: prevalence, severity, trajectory, and significance in women's lives. *Am J Med* 118 ;2005 Suppl 12B:14.
34. National Institutes of Health. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference statement: management of menopause-related symptoms. *Ann Intern Med* 142:1003 ;2005.
35. Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, et al. A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 96:351 ;2000.
36. Soules MR, Sherman S, Parrott E, et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Fertil Steril* 76:874 ;2001.
37. Kronenberg F. Hot flashes: epidemiology and physiology. *Ann N Y Acad Sci* 592:52 ;1990.
38. McKinlay SM. The normal menopause transition: an overview. *Maturitas* 23:137 ;1996.
39. Kravitz HM, Ganz PA, Bromberger J, et al. Sleep difficulty in women at midlife: a community survey of sleep and the menopausal transition. *Menopause* 10:19 ;2003.
40. Freedman RR, Roehrs TA. Sleep disturbance in menopause. *Menopause* 14:826 ;2007.
41. Juang KD, Wang SJ, Lu SR, et al. Hot flashes are associated with psychological symptoms of anxiety and depression in peri- and post- but not premenopausal women. *Maturitas* 52:119 ;2005.
42. Joffe H, Hall JE, Soares CN, et al. Vasomotor symptoms are associated with depression in perimenopausal women seeking primary care. *Menopause* 9:392 ;2002.
43. Bromberger JT, Meyer PM, Kravitz HM, et al. Psychologic distress and natural menopause: a multiethnic community study. *Am J Public Health* 91:1435 ;2001.
44. Avis NE, Brambilla D, McKinlay SM, Vass K. A longitudinal analysis of the association between menopause and depression. Results from the Massachusetts Women's Health Study. *Ann Epidemiol* 4:214 ;1994.
45. Schmidt PJ, Haq N, Rubinow DR. A longitudinal evaluation of the relationship between reproductive status and mood in perimenopausal women. *Am J Psychiatry* 161:2238 ;2004.
46. Cohen LS, Soares CN, Vitonis AF, et al. Risk for new onset of depression during the menopausal transition: the Harvard study of moods and cycles. *Arch Gen Psychiatry* 63:385 ;2006.
47. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Nelson DB. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Arch Gen Psychiatry* 63:375 ;2006.
48. Freeman EW, Sammel MD, Liu L, et al. Hormones and menopausal status as predictors of depression in women in transition to menopause. *Arch Gen Psychiatry* 61:62 ;2004.
49. Cohen LS, Soares CN, Joffe H. Diagnosis and management of mood disorders during the menopausal transition. *Am J Med* 118 ;2005 Suppl 12B:93.
50. Cutler WB, Garcia CR, McCoy N. Perimenopausal sexuality. *Arch Sex Behav* ;1987 16:225.
51. Szoek CE, Cicuttini F, Guthrie J, Dennerstein L. Self-reported arthritis and the menopause. *Climacteric* 8:49 ;2005.
52. Matthews KA, Wing RR, Kuller LH, et al. Influence of the perimenopause on cardiovascular risk factors and symptoms of middle-aged healthy women. *Arch Intern Med* 154:2349 ;1994.
53. Blümel JE, Chedraui P, Baron G, et al. Menopause could be involved in the pathogenesis of muscle and joint aches in mid-aged women. *Maturitas* 75:94 ;2013.
54. Szoek CE, Cicuttini FM, Guthrie JR, Dennerstein L. The relationship of reports of aches and joint pains to the menopausal transition: a longitudinal study. *Climacteric* 11:55 ;2008.
55. Dugan SA, Powell LH, Kravitz HM, et al. Musculoskeletal pain and menopausal status. *Clin J Pain* 22:325 ;2006.
56. Chlebowski RT, Cirillo DJ, Eaton CB, et al. Estrogen alone and joint symptoms in the Women's Health Initiative randomized trial. *Menopause* ;2013 20:600.
57. MacGregor EA. Menstruation, sex hormones, and migraine. *Neurol Clin* 15:125 ;1997.
58. Elting MW, Korsen TJ, Rekers-Mombarg LT, Schoemaker J. Women with polycystic ovary syndrome gain regular menstrual cycles when ageing. *Hum Reprod* 15:24 ;2000.
59. Black A, Francoeur D, Rowe T, et al. SOGC clinical practice guidelines: Canadian contraception consensus. *J Obstet Gynaecol Can* 26:219 ;2004.