

早发性卵巢功能不全远期健康后果及管理注意事项

李欣¹, 岳红云^{2*}

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²延安大学附属医院生殖中心, 陕西 延安

收稿日期: 2024年3月27日; 录用日期: 2024年4月21日; 发布日期: 2024年4月29日

摘要

早发性卵巢功能不全是指女性在40岁以前卵巢功能减退的临床综合征。闭经、促性腺激素升高和雌激素缺乏三种情况不仅影响到患者生殖健康, 而且导致患者内分泌功能紊乱, 远期可能诱发心血管疾病、骨质疏松、认知功能减退及泌尿生殖系统疾病等, 严重威胁女性健康。因此, 对早发性卵巢功能不全患者进行持续的健康管理十分重要。

关键词

早发性卵巢功能不全, 激素替代治疗, 健康管理

Long-Term Health Consequences and Management Considerations of Premature Ovarian Insufficiency

Xin Li¹, Hongyun Yue^{2*}

¹School of Medicine, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Reproductive Center, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Mar. 27th, 2024; accepted: Apr. 21st, 2024; published: Apr. 29th, 2024

Abstract

Premature ovarian insufficiency is a clinical syndrome of decreased ovarian function in women

*通讯作者。

before the age of 40 years. Amenorrhea, elevated gonadotropin and estrogen deficiency not only affect the reproductive health of patients, but also lead to endocrine dysfunction. In the long term, they may induce cardiovascular disease, osteoporosis, cognitive decline and urogenital system diseases, which seriously threaten the health of women. Therefore, continuous health management of patients with premature ovarian insufficiency is very important.

Keywords

Premature Ovarian Insufficiency, Hormone Replacement Therapy, Health Management

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

早发性卵巢功能不全(Premature ovarian insufficiency, POI)是指女性在 40 岁前卵巢功能减退的临床综合征[1],以月经紊乱、伴有高促性腺激素和低雌激素为特征,间隔>4 周连续 2 次 FSH > 25 U/L 为特征[2],主要表现为停经或月经稀发 4 个月以上、生育力减低及雌激素水平下降,全球发病率逐年升高至 3.7% [3]。POI 患者由于过早的低雌激素状态,可能诱发许多相关远期并发症,包括心血管系统疾病、骨质疏松、骨折、抑郁、焦虑和认知能力下降等[2],导致预期寿命下降,严重威胁女性身体健康和生存质量。因此,对年轻 POI 患者,如果能充分认知并早期预防和早期治疗,进行长期健康管理,可以控制或延缓疾病进展,改善预后。

2. POI 与心血管系统疾病

心血管系统疾病是导致女性死亡的主要原因,严重危害到女性的生命健康。POI 患者由于其过早的低雌激素水平,远期患心血管疾病及死亡的风险也随之增加,这可能与雌激素剥夺促进的代谢变化以及内皮改变有关[4]。在澳大利亚进行的一项前瞻性队列研究[5],对 11258 名女性进行了 20 年的跟踪研究,研究结果显示与正常年龄绝经的女性相比,过早绝经女性在 60 岁时患多种疾病的几率是其两倍(OR = 1.98, 95% CI: 1.31~2.98),60 多岁时患多种疾病的几率是其三倍(OR = 3.03, 95% CI: 1.62~5.64)。在研究的 11 种慢性疾病中,心脏代谢结局包括糖尿病、高血压、心脏病和中风。

与自然绝经的女性相比,POI 患者患心血管疾病的风险更高,因心血管疾病而早期死亡的风险亦增加[6]。一项纳入 10 项观察性研究(包括 190,588 名女性)的 Meta 分析中发现[7],POI 与缺血性心脏病(HR 1.69, 95% CI: 1.29~2.21, $p = 0.0001$)和冠状动脉疾病(HR 1.61, 95% CI: 1.22~2.12, $p = 0.0007$)的发生或死亡风险增加有关。POI 是缺血性心脏病和冠状动脉疾病的独立危险因素。此外,随着医疗水平的不断进步,对危及生命疾病的医源性干预越来越成功,主要由手术和放疗引起的医源性 POI 的发病率亦随之增加。最近英国一项针对 POI 女性的大型队列研究[8]发现,与正常绝经女性相比,医源性 POI 和自发性 POI 的心血管疾病诊断率均有所增加。自发性 POI 与冠心病、缺血性卒中、主动脉瓣狭窄、心房颤动和静脉血栓栓塞等多种心血管疾病的风险增加有关,随着绝经年龄的提前,风险逐渐增加。特纳综合征是一种染色体疾病,属于一种特殊类型的 POI。特征性临床表现包括身材矮小、卵巢早衰和淋巴水肿。据统计,约 50%特纳综合征患者合并先天性的心脏病,主要包括主动脉缩窄、二叶主动脉瓣以及全身性动脉病[9]。与一般人群相比,特纳综合征女性的死亡率高出其 3 倍,最常见的死因是心血管疾病[10]。对于所有新诊

断的 TS 患者都应由心脏病专家进行专业评估, 并定期监测。

与年龄匹配健康女性相比, POI 患者的心血管疾病风险较高, 可能是由于长期低雌激素水平对内皮的直接影响, 或通过改变传统心血管疾病的危险因素, 如对脂质谱的不良影响、胰岛素敏感性降低和代谢综合征患病率增加。Daan [11]等一项横断面病例对照研究中, 比较了 POI 患者与年龄匹配健康女性的心血管风险概况。研究发现, 与对照组相比, POI 患者表现出不利的心血管风险, 包括腹部脂肪增加, 慢性炎症因子升高, 血压增加以及肾功能受损的趋势。

虽然目前尚无前瞻性随机研究确定激素替代治疗(hormone replacement therapy, HRT)可以改善 POI 患者的心脏健康, 但包括 ESHRE [1]及我国专家共识[12]等指南中均指出: 若无明显禁忌症, 所有 POI 患者一经诊断均应给予激素替代治疗, 并且至少持续到自然绝经的平均年龄。HRT 对 POI 患者的血脂、血压、肥胖、胰岛素抵抗、血管内皮功能障碍等均可产生有利影响。一项小型研究[13]评估了 18 例 POI 患者在开始 HRT 治疗前和治疗后 6 个月使用血流介导扩张的血管内皮功能, 并与 20 名健康对照组进行了比较, 结果显示, 治疗前存在的内皮功能障碍的患者, 在 HRT 治疗后其内皮功能可恢复正常。另外一项针对 20 例性腺功能减退症女性(包括 POI)的进一步研究中显示[14], 增加 HRT 剂量会导致性腺功能减退女性的颈动脉内膜中层厚度减少, 同时高密度脂蛋白增加和血糖降低。除了针对不同个体进行个性化激素替代治疗外, POI 患者也应定期检测血压、体重、血脂、空腹血糖以及糖化血红蛋白, 同时对其他心血管危险因素进行有针对性的评估。并且向 POI 患者积极进行宣教, 使其了解与心血管疾病相关的危险因素, 帮助其改变生活方式, 如戒烟、规律负重运动、保持适中的体重等, 以降低其远期罹患心血管疾病的风险。

3. POI 与骨代谢

雌激素是一种皮质类固醇激素, 在保持骨吸收与骨形成的平衡中发挥着重要作用。雌激素主要通过 α 和 β 两种受体介导发挥作用, 这两种受体均可以在成骨细胞、骨细胞以及破骨细胞上检测到[15]。雌激素对骨代谢调节有多个方面作用, 一方面可以兴奋成骨细胞活性, 抑制骨质吸收, 促进骨质钙盐沉积并参与骨矿化相关蛋白的合成, 另一方面减少破骨细胞的生成, 并诱导其凋亡。此外, 研究发现, 很多炎症因子具有激活破骨细胞骨吸收的能力, 雌激素可以通过抑制 IL-1、IL-6、IL-7 和 TNF 等炎症因子, 抑制骨吸收[16]。与此同时, 雌激素还可以通过提高肝 25-羟化酶和肾 1- α 羟化酶的活性, 提高 1, 25-双羟维生素 D 的水平, 从而促进肠道钙、磷吸收, 加速骨质沉积及骨基质形成。所以, 雌激素缺乏被认为是妇女骨质疏松的重要原因之一。当雌激素水平降低时, 骨吸收增加, 骨形成减少以及骨转换加速, 导致骨量和骨强度的净损失上升, 增加骨折风险。

骨质疏松症是 POI 女性的一个重要并发症, 并与雌激素缺乏的程度以及持续时间直接相关[17]。据估计, POI 患者患骨质疏松的患病率为 8%~27%, 具体取决于 POI 的不同病因[15]。Yoshida 等人[18]的一项研究中, 发现既往行双侧卵巢切除术的绝经前妇女的骨质流失比自然绝经妇女高出两倍以上, 与卵巢完整的年龄匹配女性相比, 早期行双侧输卵管卵巢切除术女性在术后的 12 个月内 I 型胶原氨基末端肽显著增加, 骨密度(bone mineral density, BMD)降低。同时 S.D. Sullivan 等人[19]的一项研究中发现, 与 50 岁及以上年龄绝经的女性相比, 40 岁前绝经的女性骨折风险更高(HR 1.21; 95% CI: 1.02~1.44; P = 0.03)。研究表明, 与自发性正常核型 POI 患者 BMD 降低的危险因素主要包括[20]: 开始出现月经不规则年龄 < 20 岁; POI 延迟诊断 > 1 年; 低血清维生素 D 浓度(<32 ng/mL); 钙摄入量低; 缺乏负重锻炼; 激素替代治疗依从性差; 吸烟史以及非裔美国人或亚洲人。保护性因素包括目前或以前的激素替代疗法(hormone replacement therapy, HRT)的使用和肥胖。

临床上对骨代谢进行评估时多采用 BMD 测定和骨代谢生化指标测定。双能 X 射线吸收法(DEXA)

测定 BMD, 是用于诊断骨质减少和骨质疏松症的金标准方法。欧洲人类生殖与胚胎学会建议[1], 对于所有因低雌激素血症导致闭经持续时间超过 6 个月的年轻患者, 均应进行 DEXA。然而, DEXA 在临床使用中存在一些局限性, 例如 DEXA 测量 BMD 无法区分皮质骨和骨小梁, 不能提供骨质量或几何形状的信息, 而对于身材矮小的患者, 如特纳综合征患者, 需要根据身高调整结果[21]。对于 DEXA 在使用中的局限性, 可以通过骨小梁评分(TBS)、外周定量计算机断层扫描(pQCT)和高分辨率 pQCT 等辅助工具来克服, 可以针对不同个体患者制定不同测量或计算方法。骨代谢生化指标主要包括骨吸收标志物(I 型胶原交联羧基末端肽和 I 型胶原氨基末端肽)和骨形成标志物(骨钙素、I 型前胶原氨基端前肽和骨源性碱性磷酸酶) [22], 生化指标的测定可以反映出骨转换速度的变化, 为早期预防骨折发生提供依据, 可以作为 POI 患者管理中常规监测 BMD 的评估指标。

POI 患者由于雌激素的缺乏程度以及持续时间的不同, 对骨代谢的影响存在一定差异。大多数患者日常无明显症状, 直到骨折发生时有所关注。及早干预有助于改善 POI 患者的骨质流失状况, 提高生存质量。欧洲人类生殖与胚胎学会在指南中提出[1], 对于无明显禁忌症的 POI 患者可以通过改变生活方式危险因素和提供外源性雌激素的 HRT 来改善 POI 对 BMD 和骨折风险的影响, 并持续治疗至自然绝经的平均年龄。并且建议在 HRT 开始后 5 年内重复评估骨密度, 对于已经患骨质疏松的 POI 患者, 同时行抗骨质疏松治疗。POI 患者及早进行 HRT 治疗对发生骨质疏松可以起到一级预防的作用。Podfigurna A. [23] 等人的一项研究中发现, 与治疗前相比, POI 患者接受 HRT 治疗后 L1~L4 腰椎的 BMD 显著增加(1.088 ± 0.14 vs. 1.109 ± 0.14 ; $p < 0.001$)。Ha J. [24] 等人对 POI 患者进行的另一项研究发现, 与非 HRT 对照组相比, 在开始 HRT 后 1 年和 2 年, POI 患者腰椎 BMD 显著升高($p = 0.033$ 和 $p = 0.047$)。除此以外, 改变生活方式, 减少危险因素也是十分重要的治疗措施, 主要包括均衡饮食, 鼓励摄入富含钙及维生素 D 的食物; 负重运动, 保持每周至少 3 次强度中等的体育锻炼; 保持健康的体重; 戒烟以及避免过量饮酒。

4. POI 与神经系统

雌激素具有强大的抗氧化特性, 在维持正常的生殖与非生殖功能方面发挥着重要作用。雌激素受体网络是大脑的主要调节系统之一, 学习和记忆所必需的区域, 包括前额叶皮层、海马体、杏仁核和后扣带回皮层, 含有大量的雌激素受体, 提示雌激素对中枢神经系统有着重要的作用。而早发性卵巢功能减退的患者, 体内雌激素水平波动性减少, 可能影响脑神经元的细胞内信号转导, 同时也影响到下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴以及突触功能。这些可能导致患者出现应激现象、抑郁、认知障碍及言语记忆障碍可能。一项关于卵巢切除术和帕金森综合征的研究中[25], 纳入了 1252 例接受单侧卵巢切除术和 1075 例接受双侧卵巢切除术以及 2368 名对照组女性, 对照组相比, 绝经前接受单侧或双侧卵巢切除术的女性患者患帕金森综合征的风险增加(HR 1.68; 95% CI: 1.06~2.67; $p = 0.03$), 并且患病风险随着卵巢切除术时年龄的增长而增加。另外一项队列研究中表明[26]医源性 POI 和自发性 POI 均与认知功能的负面影响相关, 包括语言流畅性差和视觉记忆受损的风险增加, 并且使用 HRT 并不能完全纠正过早的卵巢功能衰退和绝经对认知功能的负面影响。

POI 对神经系统的负面影响非常显然, 重视并规避 POI 病程进展过程中的各项危险因素, 尽可能延缓病程的进展, 是预防 POI 神经功能损伤的最主要的措施。同时, 在临床诊治中, 应充分评估病情及相应的治疗, 尽可能避免医源性损伤, 保护卵巢功能, 并且建议 POI 患者选择健康生活方式, 改善认知功能, 降低痴呆的风险。

5. POI 与泌尿生殖系统健康

POI 患者卵巢功能减退和雌激素的缺乏可能会导致泌尿生殖系统改变, 包括阴道阴道萎缩症状(痛、

瘙痒、烧灼感以及润滑和弹性丧失)以及尿路症状(排尿困难、尿频、轻度尿失禁以及频繁的尿路感染),持续的泌尿生殖系统症状可能导致盆底肌肉张力过高、浅表和深部痛以及性活动困难。一项横断面研究[27]评估了36例卵巢早衰患者的阴道菌群和阴道营养,发现与性腺功能正常的年龄匹配女性相比,在细胞学方面、pH测量、阴道菌群类型和真菌感染方面没有显著差异,然而,在评估两组患者的性功能时,POI女性的性能力比对照组更差,疼痛更多,润滑更差。性功能损害的程度一般上取决于病因、生命周期阶段、女性个人因素以及家庭或社会影响。在另一项横断面研究中[28],Dennerstein等人确定,子宫切除术和双侧卵巢切除术的突然过早绝经与更高的性功能损害有关。他们发现这些女性的普遍较低性唤起和快感减弱。既往关于泌尿生殖系统症状的研究主要针对正常围绝经期女性,对于POI患者的研究相对较少,在治疗过程中可以选择单独使用局部雌激素治疗或与全身性雌激素联合治疗,以逆转泌尿生殖系统症状,改善患者生活质量。对于存在激素替代治疗使用禁忌的患者,可采用非激素治疗,包括阴道润滑剂、保湿剂及盆底肌肉锻炼,同时注意改变生活方式,定期筛查性功能障碍也是十分重要的。

6. POI 与心理健康

POI患者会出现严重的心理障碍,主要表现为焦虑、抑郁。大多数患者对POI的诊断没有心理准备,当女性意识到诊断的含义时,可能会出现失落、焦虑、悲伤、愤怒甚至抑郁。此外,雌激素水平下降本身与认知功能下降、焦虑和抑郁症状的风险增加有关[29]。一项针对58位POI患者的病例对照研究报告称,与健康对照组相比POI患者组报告的绝望、焦虑和抑郁等负面情绪的发生率更高($p = 0.015$) [30]。对于已诊断为POI的患者,临床中应重视和加强患者心理因素的评估,通过适当的心理健康指导来降低焦虑、抑郁等心理障碍性疾病的发生,必要时进行抗焦虑、抗抑郁的治疗,根据个性化需求改善POI患者的心理健康。此外,雌激素补充治疗亦可以改善患者抑郁症状。

参考文献

- [1] Webber, L., Davies, M., Anderson, R., et al. (2016) ESHRE Guideline: Management of Women with Premature Ovarian Insufficiency. *Human Reproduction*, **31**, 926-937. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew027>
- [2] 陈子江, 田秦杰, 乔杰, 等. 早发性卵巢功能不全的临床诊疗中国专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2017, 52(9): 577-581.
- [3] Golezar, S., Ramezani Tehrani, F., Khazaei, S., et al. (2019) The Global Prevalence of Primary Ovarian Insufficiency and Early Menopause: A Meta-Analysis. *Climacteric*, **22**, 403-411. <https://doi.org/10.1080/13697137.2019.1574738>
- [4] Podfigurna, A. and Męczekalski, B. (2018) Cardiovascular Health in Patients with Premature Ovarian Insufficiency. Management of Long-Term Consequences. *Przegląd Menopauzalny*, **17**, 109-111. <https://doi.org/10.5114/pm.2018.78551>
- [5] Xu, X., Jones, M. and Mishra, G.D. (2020) Age at Natural Menopause and Development of Chronic Conditions and Multimorbidity: Results from an Australian Prospective Cohort. *Human Reproduction*, **35**, 203-211. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez259>
- [6] Nappi, R.E., Chedraui, P., Lambrinoudaki, I., et al. (2022) Menopause: A Cardiometabolic Transition. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **10**, 442-456. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00076-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00076-6)
- [7] Van Lennep, J.E.R., Heida, K.Y., Bots, M.L., et al. (2016) Cardiovascular Disease Risk in Women with Premature Ovarian Insufficiency: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*, **23**, 178-186. <https://doi.org/10.1177/2047487314556004>
- [8] Honigberg, M.C., Zekavat, S.M., Aragam, K., et al. (2019) Association of Premature Natural and Surgical Menopause with Incident Cardiovascular Disease. *JAMA*, **322**, 2411-2421. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.19191>
- [9] Stefil, M., Kotalczyk, A., Blair, J.C., et al. (2023) Cardiovascular Considerations in Management of Patients with Turner Syndrome. *Trends in Cardiovascular Medicine*, **33**, 150-158. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2021.12.002>
- [10] Silberbach, M., Roos-Hesselink, J.W., Andersen, N.H., et al. (2018) Cardiovascular Health in Turner Syndrome: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*, **11**, e000048. <https://doi.org/10.1161/HCG.0000000000000048>

- [11] Daan, N.M.P., Muka, T., Koster, M.P.H., *et al.* (2016) Cardiovascular Risk in Women with Premature Ovarian Insufficiency Compared to Premenopausal Women at Middle Age. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **101**, 3306-3315. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1141>
- [12] 中华医学会妇产科学分会绝经学组. 早发性卵巢功能不全的临床诊疗专家共识(2023 版)[J]. 中华妇产科杂志, 2023, 58(10): 721-728.
- [13] Kalantaridou, S.N., Naka, K.K., Papanikolaou, E., *et al.* (2004) Impaired Endothelial Function in Young Women with Premature Ovarian Failure: Normalization with Hormone Therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **89**, 3907-3913. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0015>
- [14] Ostberg, J.E., Storry, C., Donald, A.E., *et al.* (2007) A Dose-Response Study of Hormone Replacement in Young Hypogonadal Women: Effects on Intima Media Thickness and Metabolism. *Clinical Endocrinology*, **66**, 557-564. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.02772.x>
- [15] Meczekalski, B., Niwczyk, O., Bala, G. and Szeliga, A. (2023) Managing Early Onset Osteoporosis: The Impact of Premature Ovarian Insufficiency on Bone Health. *Journal of Clinical Medicine*, **12**, Article 4042. <https://doi.org/10.3390/jcm12124042>
- [16] Khosla, S., Oursler, M.J. and Monroe, D.G. (2012) Estrogen and the Skeleton. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, **23**, 576-581. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2012.03.008>
- [17] Szeliga, A., Maciejewska-Jeske, M. and Męczekalski, B. (2018) Bone Health and Evaluation of Bone Mineral Density in Patients with Premature Ovarian Insufficiency. *Przegląd Menopauzalny*, **17**, 112-116. <https://doi.org/10.5114/pm.2018.78552>
- [18] Yoshida, T., Takahashi, K., Yamatani, H., *et al.* (2011) Impact of Surgical Menopause on Lipid and Bone Metabolism. *Climacteric*, **14**, 445-452. <https://doi.org/10.3109/13697137.2011.562994>
- [19] Sullivan, S.D., Lehman, A., Thomas, F., *et al.* (2015) Effects of Self-Reported Age at Nonsurgical Menopause on Time to First Fracture and Bone Mineral Density in the Women's Health Initiative Observational Study. *Menopause*, **22**, 1035-1044. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000451>
- [20] Nguyen, H.H., Milat, F. and Vincent, A.J. (2021) New Insights into the Diagnosis and Management of Bone Health in Premature Ovarian Insufficiency. *Climacteric*, **24**, 481-490. <https://doi.org/10.1080/13697137.2021.1917539>
- [21] Shah, S., Nguyen, H.H. and Vincent, A.J. (2018) Care of the Adult Woman with Turner Syndrome. *Climacteric*, **21**, 428-436. <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1476969>
- [22] 雷小敏, 谭新沙. 早发性卵巢功能不全对骨代谢影响[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(3): 245-248.
- [23] Podfigurna, A., Maciejewska-Jeske, M., Nadolna, M., *et al.* (2020) Impact of Hormonal Replacement Therapy on Bone Mineral Density in Premature Ovarian Insufficiency Patients. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article 3961. <https://doi.org/10.3390/jcm9123961>
- [24] Ha, J., Park, S.-S., Park, S., *et al.* (2020) Effects of Hormone Replacement Therapy on Bone Mass after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **105**, e3267-e3276. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa406>
- [25] Rocca, W.A., Bower, J.H., Maraganore, D.M., *et al.* (2008) Increased Risk of Parkinsonism in Women Who Underwent Oophorectomy before Menopause. *Neurology*, **70**, 200-209. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000280573.30975.6a>
- [26] Ryan, J., Scali, J., Carrière, I., *et al.* (2014) Impact of a Premature Menopause on Cognitive Function in Later Life. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, **121**, 1729-1739. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12828>
- [27] Gibson-Helm, M., Teede, H. and Vincent, A. (2014) Symptoms, Health Behavior and Understanding of Menopause Therapy in Women with Premature Menopause. *Climacteric*, **17**, 666-673. <https://doi.org/10.3109/13697137.2014.913284>
- [28] Dennerstein, L., Koochaki, P., Barton, I., *et al.* (2006) Hypoactive Sexual Desire Disorder in Menopausal Women: A Survey of Western European Women. *The Journal of Sexual Medicine*, **3**, 212-222. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2006.00215.x>
- [29] Weber, M.T., Maki, P.M. and Mcdermott, M.P. (2014) Cognition and Mood in Perimenopause: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **142**, 90-98. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.06.001>
- [30] Benetti-Pinto, C.L., De Almeida, D.M.B. and Makuch, M.Y. (2011) Quality of Life in Women with Premature Ovarian Failure. *Gynecological Endocrinology*, **27**, 645-649. <https://doi.org/10.3109/09513590.2010.520374>