

Μετάβαση στην εμμηνόπαυση: παθοφυσιολογία, συμπτωματολογία και αντιμετώπιση

A. ΒΡΥΩΝΙΔΟΥ, Ν. ΚΛΩΝΑΡΗΣ

20

Τμήμα Ενδοκρινολογίας, Διαβήτη και Μεταβολισμού, Ν.Ε.Ε.Σ., Αθήνα

Εισαγωγή

Η φυσιολογική αναπαραγωγική λειτουργία στη γυναίκα περιλαμβάνει επαναλαμβανόμενους κύκλους ωοθυλακικής ανάπτυξης, ωορρηξίας, ανάπτυξης του ωχρού σωματίου και υποστροφής αυτού. Το πρότυπο αυτό των φυσιολογικών ωορρηκτικών κύκλων επιτυγχάνεται μέσω της αρμονικής συνεργασίας του άξονα υποθάλαμου-υπόφυσης-ωοθηκών. Η εμμηνόπαυση σηματοδοτεί το τέλος της αναπαραγωγικής ζωής της γυναίκας αφού προηγηθεί μια φάση μετάβασης που χαρακτηρίζεται από σημαντικές μεταβολές στην παλίνδρομη ρύθμιση της υποθαλαμο-υποφυσιακής μονάδας από τη γηράσκουσα ωοθήκη. Στη φάση αυτή, υπάρχει προοδευτική μείωση της κανονικότητας των εμμηνορρυσιακών κύκλων λόγω σημαντικών μεταβολών στα επίπεδα της οιστραδιόλης της FSH και των ανασταλτινών παράλληλα με τη σημαντική μείωση της δεξαμενής των ωοθυλακίων και που μπορεί να συνοδεύονται από ποικίλου βαθμού συμπτωματολογία όπως εξάψεις, διαταραχές του ύπνου, κατάθλιψη και μειωμένη σεξουαλική επιθυμία¹. Σήμερα που λόγω συνθηκών ζωής, η ηλικία τεκνοποίησης για τις γυναίκες έχει μετακινηθεί στη 3η - 4η δεκαετία της ζωής, είναι σημαντικό για τους ιατρούς να κατανοήσουν την πολυπλοκότητα των νευροενδοκρινικών και ωοθηκικών μεταβολών της γήρανσης του αναπαραγωγικού συστήματος προκειμένου να αντιμετωπίσουν αφενός την υπογονιμότητα σε γυναίκες όψιμης αναπαραγωγικής ηλικίας και αφετέρου τη συμπτωματολογία της περιεμμηνόπαυσης.

Ορισμοί

Σαν μετάβαση στην εμμηνόπαυση ή περιεμμηνόπαυση ορίζεται το χρονικό διάστημα που ξεκινά με την εμφάνιση των πρώτων διαταραχών του κύκλου και τελειώνει 12 μήνες μετά την τελευταία έμμηνο ρύση. Διάρκει κατά μέσο όρο περίπου 3 χρόνια και περιλαμβάνει τις ορμονικές και κλινικές διαταραχές που χαρακτηρίζουν το τέλος της αναπαραγωγικής ζωής της γυναίκας.

Ο όρος εμμηνόπαυση αναφέρεται στην οριστική παύση της εμμηνου ρύσεως λόγω πλήρους εξάντλησης της δεξαμενής των ωοθυλακίων και τοποθετείται χρονικά 12 μήνες μετά την τελευταία έμμηνο ρύση.

Ο όρος κλιμακτήριος περίοδος αναφέρεται σαν η περίοδος της ζωής μιας γυναίκας που βρίσκεται μεταξύ της αναπαραγωγικής ζωής και του γήρατος αλλά σήμερα δεν χρησιμοποιείται πλέον γιατί στερείται επιστημονικής βάσης.

Στάδια της γήρανσης του αναπαραγωγικού συστήματος

Παρά τη μεγάλη αλλαγή στον αριθμό και την ποιότητα των ωοθυλακίων, κατά την τρίτη και τέταρτη δεκαετία της ζωής, η γήρανση των ωοθηκών δε διακρίνεται εύκολα. Τα γεγονότα που αναγνωρίζονται είναι οι διαταραχές του κύκλου και η εμμηνόπαυση. Η έναρξη της ελαττωμένης γονιμότητας και η επακόλουθη απώλεια αυτής -απώλεια της ικανότητας δημιουργίας βιώσιμης εγκυμοσύνης που οδηγεί στη γέννηση ενός παιδιού- δεν μπορεί να αναγνωρισθεί. Από διάφορες πηγές, έχει καταστεί σαφές ότι η γονιμότητα μειώνεται σταδιακά από την ηλικία των 30 και μετά². Το πρώτο κλινικό σύμπτωμα γήρανσης της αναπαραγωγικής λειτουργίας, είναι μια βράχυνση του εμμηνου κύκλου κατά 2-3 ημέρες³. Μόνο όταν υπάρχει σημαντική μείωση του αριθμού των ωοθυλακίων γίνονται αντιληπτές οι διαταραχές του κύκλου. Ο ανεπαρκής αριθμός των ωοθυλακίων οδηγεί σε αραιομηνόρροια.

Αυτό το στάδιο της γήρανσης των ωοθηκών αναφέρεται ως μετάβαση στην εμμηνόπαυση η οποία εκτείνεται μέχρι την τελευταία έμμηνο ρύση και θα πρέπει να διακρίνεται από την περιεμμηνόπαυση η οποία περιλαμβάνει επίσης το έτος μετά την τελευταία έμμηνο ρύση. Η έναρξη της μετάβασης στην εμμηνόπαυση σημειώνεται κατά μέσο όρο στην ηλικία των 46 ετών, με μια διακύμανση από 34 με 54 έτη^{4,5,6}. Η τελευταία έμμηνος ρύση (εμμηνόπαυση), μπορεί να αναγνωρισθεί μόνον εκ των υστέρων⁷ και εμφανίζεται στη μέση ηλικία των 51 ετών⁵, με ένα εύρος διακύμανσης από 40 μέχρι 60 ετών^{2,5,6}. Για τις ελληνίδες, η μέση ηλικία εμμηνόπαυσης είναι τα 48.7 έτη⁸.

Μια σταθερή χρονική σχέση πιστεύεται ότι υπάρχει μεταξύ των τεσσάρων φάσεων της μετάβασης στην εμμηνόπαυση⁹. Η σωστή πρόβλεψη της ηλικίας εμμηνόπαυσης είναι σημαντική διότι μπορεί να παράσχει πολύτιμες πληροφορίες που αφορούν στη διάρκεια γονιμότητας της γυναίκας. Ήδη από τον 19ο αιώνα είχε παρατηρηθεί συσχέτιση της πρώιμης απώλειας της γονιμότητας (ηλικία τελευταίου τοκετού περίπου στα 35 έτη) με το μειωμένο ποσοστό γεννήσεων στις ηλικίες 20-30 ετών. Αυτό υποδηλώνει ότι η πρώιμη υπογονιμότητα εμφανίζεται πριν από την ηλικία των 30 ετών και επιπλέον φαίνεται να συνδέεται στενά με την πρώιμη εμφάνιση εμμηνόπαυσης¹⁰.

Ο χρόνος εμφάνισης των διαταραχών του κύκλου έχει σταθερή εμφάνιση πριν την εμμηνόπαυση και είναι ανεξάρτητος της ηλικίας (Σχήμα 1).

Final Menstrual Period ▼

Stages:	-5	-4	-3	-2	-1	+1	+2
Terminology:	Reproductive			Menopausal transition		Postmenopause	
	Early	Peak	Late	Early	Late	Early	Late
Duration of stage:	variable			variable		1 yr ^a	4 yrs ^b until demise
	variable to regular	regular	regular	variable cycle length (>7 days different from normal)	≥2 skipped cycles and an interval of amenorrhea (≥60days)	Amen. x 12 month	
Endocrine:	normal FSH	normal FSH	↑FSH	↑FSH		↑FSH	

Σχήμα 1 Ταξινόμηση των σταδίων της γήρανσης του αναπαραγωγικού συστήματος (STRAW) (Ref⁴)

Παθοφυσιολογία

Η εμμηνόπαυση είναι το τελευταίο στάδιο στη διαδικασία της γήρανσης του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος και σχετίζεται με δύο κυρίως παθοφυσιολογικές οντότητες: την εξάντληση των ωοθυλακίων και τις επακόλουθες ενδοκρινικές μεταβολές του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-ωοθήκες¹.

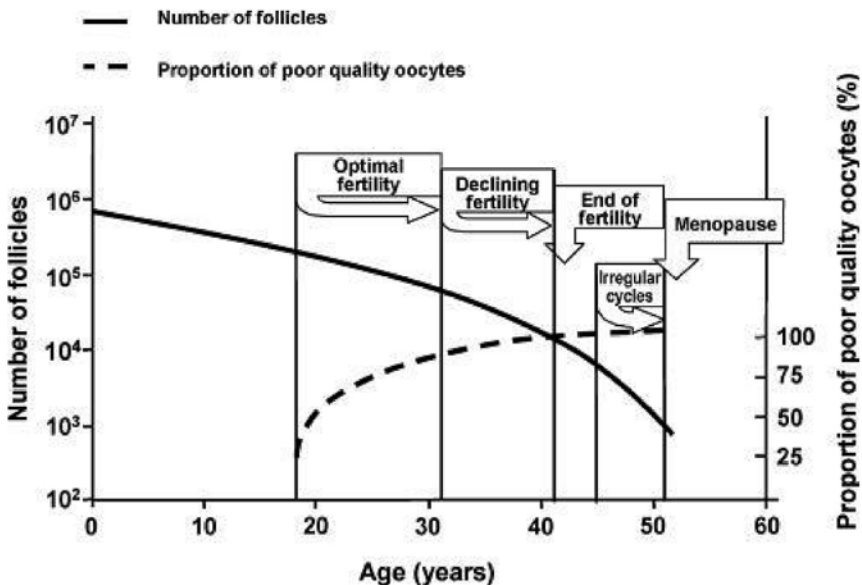
Α) Μηχανισμοί εξάντλησης των ωοθυλακίων

Κάθε γυναίκα, κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ζωής αποκτά ένα συγκεκριμένο αριθμό ωοκυττάρων. Στο μέσο περίπου της εμβρυϊκής ανάπτυξης, οι ωοθήκες περιέχουν τον μεγαλύτερο πληθυσμό (δεξαμενή), περίπου 6-7 εκατομμύρια, ωοκυττάρων που περιβάλλονται από ένα στρώμα κοκκιωδών κυττάρων (αρχέγονα ωοθυλάκια). Κατά τη γέννηση, παραμένουν μόνο 1-2 εκατομμύρια αρχέγονα ωοθυλάκια λόγω ταχείας απώλειας της μεγάλης πλειοψηφίας αυτών με τη διαδικασία της απόπτωσης (προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος). Μετά τη γέννηση, ο ρυθμός απώλειας επιβραδύνεται έτσι ώστε κατά την εμμηναρχή τουλάχιστον 300.000 με 400.000 αρχέγονα ωοθυλάκια να παραμένουν στις ωοθήκες⁸. Κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής ζωής της γυναίκας, ο ρυθμός ατρησίας των ωοθυλακίων είναι σταθερός, περίπου 1000 ωοθυλάκια ανά γεννητικό κύκλο μέχρι της ηλικίας των 35 ετών και ακολούθως επιταχύνεται με αποτέλεσμα ο αριθμός τους να πέσει κάτω των 1000 κατά την εμμηνόπαυση¹².

Με την πάροδο της ηλικίας, υπάρχει μια σταδιακή ελάττωση τόσο της ποσότητας όσο και της ποιότητας των ωοθυλακίων⁸. Ο ποσοτικός προσδιορισμός των αρχέγωνων ωοθυλακίων απαιτεί πολύπλοκες τεχνικές για να πραγματοποιηθεί αλλά από

τέσσερες μεγάλες μελέτες που υπάρχουν συμπεραίνεται ότι ο ρυθμός ελάττωσης αυτών γίνεται σε δύο φάσεις, με σαφή επιτάχυνση γύρω στην ηλικία των 38 ετών περίπου⁷.

Εκτός από την ελάττωση του αριθμού των ωοθυλακίων υπάρχει και ελάττωση της ποιότητας των ωοθυλακίων μετά την ηλικία των 31 ετών και φυσικά παράλληλη μείωση της γονιμότητας (Σχήμα 2). Η ελάττωση της ποιότητας των ωοκυττάρων πιστεύεται ότι οφείλεται στην αύξηση του ποσοστού ανευπλοειδίας σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας¹³.



Σχήμα 2 Απεικόνιση του αριθμού των αρχέγονων ωοθυλακίων και της χρωμοσωμικής ποιότητας των ωοκυττάρων σε σχέση με την ηλικία (Ref.^{14,15})

B) Ενδοκρινικές μεταβολές του άξονα

Κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής ζωής της γυναίκας, η παλμική έκκριση της GnRH από τον υποθάλαμο εξασφαλίζει την παλμική έκκριση των γοναδοτροπινών από την υπόφυση. Η αύξηση της FSH ξεκινά με την ελάττωση των στεροειδών της ωοθήκης και της ανασταλτίνης A, μετά την υποστροφή του ωχρού σωματίου από τον προηγούμενο κύκλο^{16,17}. Οι σχετικά υψηλές τιμές FSH κατά τη μετάβαση από την ωχρινική στην παραγωγική φάση του κύκλου, καθιστούν δυνατή την στρατολόγηση ενός αριθμού ωοθυλακίων με άντρο (περίπου 20) που είναι ευαίσθητα στη δράση της FSH αλλά και της οιστραδιόλης και των ανασταλτινών. Στη συνέχεια, η ελάττωση της FSH μέσω της αρνητικής παλίνδρομης αλληλορύθμισης που ασκεί-

ται από την οιστραδιόλη και την ανασταλτίνη Β είναι απαραίτητη για την επιλογή μόνο ενός κυρίαρχου ωοθυλακίου το οποίο είναι το πλέον ευαίσθητο στη δράση της FSH^{18,19,15}.

Η ωοθήκη εκκρίνει στεροειδή (οιστραδιόλη, προγεστερόνη και ανδρογόνα) και πεπτιδικές ορμόνες (ανασταλτίνες) κάτω από τον έλεγχο των γοναδοτροπινών, και την ανασταλτική ορμόνη των πόρων του Müller (AMH) ανεξάρτητα από τις γοναδοτροπίνες.

Η LH ρυθμίζει την παραγωγή ανδρογόνων από την έσω θήκη και συνεπώς τη σύνθεση οιστραδιόλης μέσω της αρωματοποίησης αυτών στα κοκκιώδη κύτταρα. Είναι απαραίτητη στην όψιμη παραγωγική φάση για την ανάπτυξη του επικρατούντος ωοθυλακίου, την ωορρηξία και το σχηματισμό του ωχρού σωματίου. Στο τέλος της ωχρικής φάσης, υπάρχει πτώση της προγεστερόνης, της οιστραδιόλης και της ανασταλτίνης Α ορού με επακόλουθη αύξηση της ανασταλτίνης Β και της FSH στην έναρξη του επόμενου κύκλου.

Η ανασταλτίνη Α ακολουθεί τις διακυμάνσεις της οιστραδιόλης κατά τη διάρκεια του εμμήνου κύκλου. Η ανασταλτίνη Β εκκρίνεται κυρίως από τα μικρότερα ωοθυλάκια με άντρο και τα επίπεδα της στον ορό μειώνονται με την ανάπτυξη του επικρατούντος ωοθυλακίου²⁰. Η AMH παράγεται από τα κοκκιώδη κύτταρα των μικρών, αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων μέχρι αυτά να φτάσουν στη φάση «επιλογής του επικρατούντος ωοθυλακίου». Πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν ότι πιθανά συμμετέχει στη στεροειδογένεση στα κοκκιώδη κύτταρα αφού τα επίπεδα της στο θυλακικό υγρό μικρών ωοθυλακίων με άντρο σχετίζονται με αυτά της οιστραδιόλης²¹.

Κατά τη μετάβαση στην εμμηνόπαυση, οι ενδοκρινικές διαταραχές σχετίζονται άμεσα με τη μείωση του αριθμού των ωοθυλακίων και αφορούν κυρίως στη παραγωγική φάση του κύκλου και λιγότερο στην ωχρική.

Η μονοσήμαντη αύξηση των επιπέδων της FSH σε γυναίκες της όψιμης αναπαραγωγικής ηλικίας έχει ήδη περιγραφεί από το 1975 από τους Sherman και Korenman. Μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες που ακολούθησαν επιβεβαίωσαν αυτή τη παρατήρηση και σήμερα γνωρίζουμε ότι αυτή είναι το επακόλουθο της σημαντικής μείωσης του αριθμού των ωοθυλακίων με άντρο και της παράλληλης μείωσης της παραγόμενης ανασταλτίνης Β.

Η εμφάνιση αυξημένων επιπέδων FSH σε γυναίκες της όψιμης αναπαραγωγικής ηλικίας οι οποίες όμως εξακολουθούν να έχουν τακτικό κύκλο, έχει επιπτώσεις στη λειτουργία των ωοθηκών. Μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη επικρατούντος ωοθυλακίου σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας με μικρότερη παραγωγική φάση του κύκλου²². Η ανάπτυξη του επικρατούντος ωοθυλακίου και η έκκριση της οιστραδιόλης σε συγχρονισμό με την αιχμή της LH εμφανίζεται με τον ίδιο τρόπο όπως σε γυναίκες νεαρής ηλικίας με φυσιολογικό κύκλο. Αυτό δείχνει πως το επικρατούν ωοθυλάκιο ξεκινά να αναπτύσσεται αρκετά νωρίς ακόμα και πριν από την έμμηνω ρήση με τα

υψηλότερα επίπεδα οιστραδιόλης κατά την πρώιμη παραγωγική φάση του κύκλου^{16,23,21}. Ωστόσο υπάρχουν κάποιοι που προτείνουν πως η γρήγορη ανάπτυξη του ωοθυλακίου μπορεί να είναι μια άλλη εξήγηση της βράχυνσης του κύκλου και των υψηλότερων επιπέδων της οιστραδιόλης στην πρώιμη παραγωγική φάση²¹.

Τα υψηλά επίπεδα της FSH στην πρώιμη παραγωγική φάση θα οδηγήσουν στην ανάπτυξη περισσότερων από ένα επικρατούντων ωοθυλακίων²⁴, προκαλώντας αύξηση των επιπέδων οιστραδιόλης και αυξημένη επίπτωση διζυγωτικών διδύμων²². Το ερώτημα που προκύπτει είναι αν είναι απαραίτητη αυτή η αύξηση της FSH για τη διατήρηση φυσιολογικού κύκλου και της γονιμότητας όταν ελαττωθεί αρκετά ο αριθμός των ωοθυλακίων. Τέλος έχει προταθεί η βλαπτική δράση των αυξημένων επιπέδων της FSH στην ποιότητα των ωοκυττάρων²⁵.

Τα επίπεδα οιστραδιόλης και ανασταλτίνης Α παραμένουν αναλλοίωτα κατά την πρώιμη φάση της μετάβασης στην εμμηνόπαυση^{18,26}. Μόνο όταν οι περίοδοι αμηνόρροιας γίνουν μακροχρόνιες θα υπάρξει πτώση στα επίπεδα της οιστραδιόλης και της ανασταλτίνης Α, με απώλεια της αρνητικής παλίνδρομης αλληλορύθμισης^{23,22}. Πρόσφατες μελέτες προτείνουν ότι η οιστραδιόλη και η ανασταλτίνη Α ελαττώνονται σχετικά αργά στη διαδικασία γήρανσης.

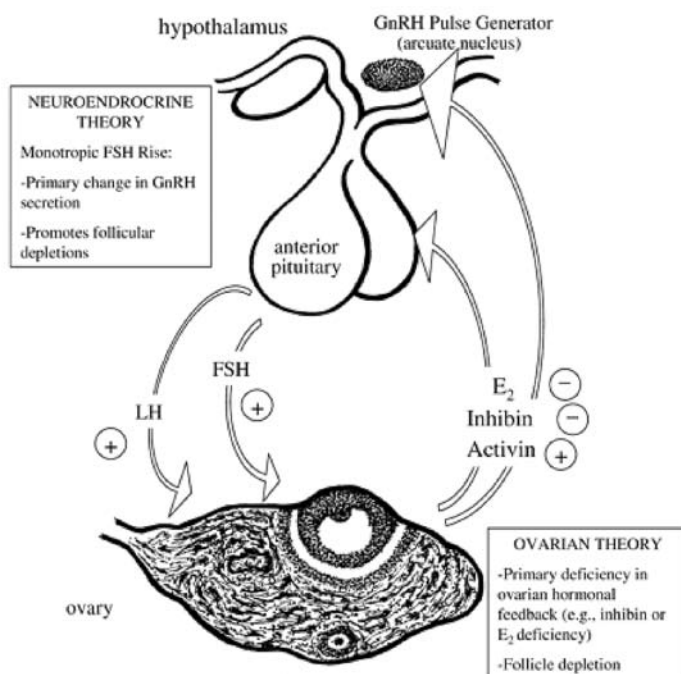
Ακόμα, διάφορες μελέτες υποστηρίζουν μια εξαρτώμενη από την ηλικία ελάττωση της κατά ώσεις έκκρισης της GnRH και της LH καθώς επίσης μια απώλεια της θετικής παλίνδρομης αλληλορύθμισης της οιστραδιόλης πιθανά λόγω έλλειψης στεροειδικών και άλλων ωοθηκικών παραγόντων που οδηγούν σε παύση της λειτουργίας των ωοθηκών, παρά τον ικανό αριθμό λειτουργικών ωοθυλακίων²⁷.

Η ενδοκρινολογία της ωχρινικής φάσης δε φαίνεται να μεταβάλλεται σημαντικά με την πάροδο της ηλικίας. Εάν η ωορρηξία είναι φυσιολογική, τα επίπεδα οιστραδιόλης, προγεστερόνης και της ανασταλτίνης Α από το ωχρό σωματίο φαίνονται αμετάβλητα σε σχέση με άτομα νεότερης ηλικίας²⁸. Η διαταραγμένη λειτουργία του ωχρού σωματίου μπορεί να παίξει ρόλο στα επίπεδα της FSH κατά τη μετάβαση από την ωχρινική στην παραγωγική φάση του κύκλου ή να επηρεάσει την ποιότητα του ενδομητρίου μέσω ανεπάρκειας της ωχρινικής φάσης. Μελέτες που αφορούν τα επίπεδα της προγεστερόνης κατά την ωχρινική φάση, έχουν δείξει μια μικρή αλλά μετρητή μείωση της αποβολής των παραγώγων αυτής σε φαινομενικά ωορρηκτικούς κύκλους, εύρημα που συνηγορεί στη προδευτική έκπτωση της ωχρινικής λειτουργίας κατά τη μετάβασης στην εμμηνόπαυση^{16,29,30}.

Αντιφατικά αποτελέσματα υπάρχουν επίσης σε σχέση με την έκκριση ανασταλτίνης Α κατά την ωχρινική φάση³¹. Το συμπέρασμα είναι ότι αλλαγές της ανασταλτίνης Α δεν μπορούν να θεωρηθούν υπεύθυνες για την αύξηση της FSH. Επίσης μεταβολές της ωχρινικής φάσης λαμβάνουν χώρα κατά την όψιμη φάση της περιεμμηνόπαυσης όταν οι διαταραχές του κύκλου έχουν είδη εγκατασταθεί.

Διάφορες μελέτες έδειξαν μια σταδιακή μείωση των επιπέδων των ανδρογόνων, μεταξύ της ηλικίας των 20-45 ετών. Κατά τη μετάβαση στην εμμηνόπαυση,

η τεστοστερόνη ελάχιστα επηρεάζεται αλλά η μείωση των επιπέδων της SHBG σε αυτή τη φάση δημιουργεί μια κατάσταση «σχετικής υπερανδρογοναιμίας»^{33,34}. Μέχρι στιγμής, παραμένει ασαφές σε ποιο βαθμό οι ωοθήκες ευθύνονται για αυτές τις αλλαγές. Τέλος, τα επίπεδα της θειικής Δεϋδροεπιανδροστερόνης συνεχίζουν να μειώνονται με την ηλικία και δεν επηρεάζονται από την εμμηνόπαυση³⁵.



Σχήμα 3 Η γήρανση του αναπαραγωγικού συστήματος (Ref)

Νεότεροι δείκτες προσδιορισμού της μετάβασης στην εμμηνόπαυση

1) Μέτρηση ωοθυλάκιων με άντρο

Υπολογίζεται ότι υπάρχουν 20 με 150 ωοθυλάκια (διαμέτρου 0,05-2,00mm) σε οποιαδήποτε φάση του κύκλου στις ωοθήκες γυναικών ηλικίας 25-40 ετών. Αυτά τα ωοθυλάκια είναι πολύ μικρά για να γίνουν διακριτά με τις κλασικές απεικονιστικές μεθόδους³⁷. Ένα μικρό ποσοστό από αυτά τα ωοθυλάκια γίνονται μεγαλύτερα από 2mm σε διάμετρο, είναι ευαίσθητα στη δράση της FSH και καθώς το μέγεθος τους φτάνει τα 2-10mm σε διάμετρο μπορούν να μετρηθούν με ενδοκολπικό υπερηχογράφημα¹⁷. Ο αριθμός των αρχέγονων ωοθυλακίων στις ωοθήκες φαίνεται πως σχετίζεται με τον αριθμό αυτών των ωοθυλακίων (με άντρο) σε όλες τις ηλι-

κίες³⁸. Με την πάροδο λοιπόν της ηλικίας, υπάρχει μια ελάττωση του αριθμού των ωοθυλακίων με άντρο όμως η ποιότητα τους δεν μπορεί να διευκρινιστεί με το υπερηχογράφημα.

2) Ανασταλτίνη Β

Οι ανασταλτίνες Α και Β είναι διμερή πολυπεπτίδια τα οποία εκκρίνονται από τα κοκκιώδη κύτταρα των ωοθυλακίων¹⁹. Η ανασταλτίνη Β εκκρίνεται κυρίως στην παραγωγική φάση²¹. Παρόλο που η ανασταλτίνη Α έχει την ικανότητα να καταστέλλει την FSH από την υπόφυση αυτό δεν έχει δείχθει για την ανασταλτίνη Β η οποία ωστόσο συμμετέχει στην ωοθυλακιογένεση με παρακρινική δράση³⁹.

Η ανασταλτίνη Β πιστεύεται ότι αποτελεί άμεσο δείκτη της ωοθηκικής εφεδρείας επειδή παράγεται κυρίως από τα ωοθυλάκια με άντρο που είναι ευαίσθητα στη δράση της FSH. Η ελάττωση της ανασταλτίνης Β με την πάροδο της ηλικίας, συνοδεύεται από αυξημένη FSH και ελάττωση της ποιότητας των ωοκυττάρων, με επακόλουθη υπογονιμότητα. Η ανασταλτίνη Β δεν παρουσιάζει σταδιακή πτώση με την ηλικία, σχετίζεται άμεσα με τα αναπτυσσόμενα ωοθυλάκια και επηρεάζεται από τις διακυμάνσεις της ωοθηκικής λειτουργίας ειδικά στη φάση της γήρανσης γιαυτό αποτελεί καλύτερο δείκτη της λειτουργικότητας των ωοθηκών παρά των εφεδρειών αυτής⁴⁰.

3) Anti Mullerian ορμόνη (AMH)

Είναι μία διμερής γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται αποκλειστικά από τα κοκκιώδη κύτταρα των πρωτογενών, των δευτερογενών και των ωοθυλακίων με μικρό άντρο (2-6mm)³¹. Η παραγωγή της ξεκινά με τη διαφοροποίηση των αρχέγονων ωοθυλακίων σε πρωτογενή. Παρόλο που έχει κυρίως παρακρινική και αυτοκρινική δράση στα ωοθυλάκια, μετρήσιμες ποσότητες AMH μπορούν να εμφανιστούν στον ορό⁴¹. Τα ωοθυλάκια με άντρο είναι πιθανά η κύρια πηγή παραγωγής της AMH επειδή έχουν μεγάλο αριθμό κοκκιωδών κυττάρων. Το ωοθυλάκιο παύει να εκκρίνει AMH τη στιγμή που γίνεται επικρατούν. Ο αριθμός των ωοθυλακίων με μικρό άντρο είναι άμεσα σχετιζόμενος με το συνολικό αριθμό των αρχέγονων ωοθυλακίων (δεξαμενή)³⁵. Η AMH στον ορό είναι μη ανιχνεύσιμη κατά την εμμηνόπαυση³⁶. Με βάση αυτά τα δεδομένα, η AMH μπορεί να είναι ο καλύτερος δείκτης πρώιμης εμμηνόπαυσης⁴² και επιπλέον εμφανίζει το πλεονέκτημα ότι η μέτρηση της μπορεί να γίνει σε οποιαδήποτε φάση του κύκλου⁴³.

Συμπτωματολογία

Στα αρχικά στάδια της περιεμμηνόπαυσης, ο έμμηνος κύκλος γίνεται βραχύτερος λόγω σμίκρυνσης της παραγωγικής φάσης σαν αποτέλεσμα της αυξημένης επιλογής επικρατούντων ωοθυλακίων από τα ήδη αυξημένα επίπεδα της FSH, στο τέ-

λος της ωχρινικής φάσης του προηγούμενου κύκλου³⁴. Στη συνέχεια, εμφανίζεται αραιομηνόρροια με καθυστέρηση στην ανάπτυξη του επικρατούντος ωοθυλακίου, ανωοθυλακιόρρηκτικοί κύκλοι και λειτουργικές αιμορραγίες από τις μεγάλες διακυμάνσεις των επιπέδων των οιστρογόνων και την απουσία λειτουργίας του ωχρού σωματίου²⁷. Έτσι λοιπόν εμφανίζονται περίοδοι αμηνόρροιας 60 ημερών ή και περισσότερο.

Ως τελική απώλεια της κυκλικής λειτουργίας των ωοθηκών ορίζεται η τελευταία έμμηνος ρήση ακολουθούμενη από 12μηνη αμηνόρροια (εμμηνόπαυση). Παρόλο που ο αριθμός των υπολειπόμενων ωοθυλακίων είναι μικρός για να διατηρηθεί έμμηνος ρήση, υπολειπόμενη ωοθηκική δραστηριότητα μπορεί να εμφανισθεί κατά τη διάρκεια του 1ου έτους μετά την εμμηνόπαυση όπως αυτό αποδεικνύεται από τα μετρημένα επίπεδα οιστραδιόλης πριν την εμμηνόπαυση⁴⁰.

Κατά την περιεμμηνόπαυση, οι ορμονικές μεταβολές προηγούνται των κλινικών εκδηλώσεων αρκετούς μήνες ή και χρόνια. Παρά τις όποιες διακυμάνσεις των οιστρογόνων κατά την περίοδο αυτή, τα επίπεδα τους είναι κατά κανόνα είναι αυξημένα. Εξαιτίας αυτών των διακυμάνσεων εμφανίζονται τα αγγειοκινητικά συμπτώματα⁴⁴, εξάψεις και εφιδρώσεις όταν τα επίπεδα των οιστρογόνων είναι χαμηλά, καθώς επίσης πάχυνση του ενδομητρίου και μηννορραγίες επί αυξημένων επιπέδων των οιστρογόνων. Υπάρχει επίσης τάση αύξησης του μεγέθους πολυπόδων και ινομυμάτων που προκαλούν μητρορραγίες. Οι απότομες αλλαγές στην ψυχική σφαίρα των γυναικών-κατάθλιψη, αϋπνία και ευερεθιστότητα- που εμφανίζονται κατά την μετάβαση στην εμμηνόπαυση οφείλονται στις μεταβολές των οιστρογόνων, στην αυξημένη δραστηριότητα του άξονα υποθάλαμος- υπόφυση- επινεφρίδια καθώς επίσης στην αυξημένη παραγωγή της νοραδρεναλίνης. Όσον αφορά τον μεταβολισμό των οστών παρατηρούνται αυξημένοι δείκτες οστικής απορρόφησης χωρίς παράλληλη αύξηση των δεικτών σχηματισμού. Αυτό έχει σαν συνέπεια η οστική πυκνότητα (κυρίως το σπογγώδες οστό) να ελαττώνεται κατά 2% ανά έτος παρά την αυξημένη ποσότητα των οιστρογόνων.

Κατά τις πρώτες φάσεις της περιεμμηνόπαυσης η διάρκεια του κύκλου ελαττώνεται εξαιτίας της ελάττωσης της παραγωγικής φάσης. Η παραγωγική φάση διαρκεί κατά μέσο όρο 8 ημέρες και οφείλεται στην υπερδιέγερση των ωοθηκών από τις αυξημένες γοναδοτροφίνες. Οι περισσότεροι κύκλοι είναι ανωορρηκτικοί, η γονιμότητα είναι ελαττωμένη και αποβολές συμβαίνουν στις περισσότερες περιπτώσεις όταν επιτευχθεί σύλληψη. Στη συνέχεια η διάρκεια του κύκλου αυξάνει λόγω των ελαττωμένων ωοθηκικών εφεδρειών και εμφανίζεται κάθε 2 έως 3 μήνες μέχρι την οριστική παύση.

Συμπεράσματα

Η μετάβαση στην εμμηνόπαυση είναι μια περίοδος της ζωής της γυναίκας κατά την οποία λαμβάνει χώρα μια αλληλουχία σημαντικών μεταβολών στη φυσιολογία

του αναπαραγωγικού συστήματος. Η εκσεσημασμένη μείωση της ποσότητας και της ποιότητας των ωοθυλακίων αποτελεί το κεντρικό φαινόμενο που ακολουθείται από ποικίλες ορμονικές μεταβολές, την εμφάνιση ακανόνιστων κύκλων, ψυχολογικών και αγγειοκινητικών συμπτωμάτων και με κατάληξη την οριστική παύση της εμμήνου ρύσεως.

Η αντιμετώπιση των κλινικών συνεπειών της γήρανσης του αναπαραγωγικού συστήματος και κυρίως της σχετιζόμενης με την ηλικία υπογονιμότητας, παρεμποδίζεται από την δυσκολία αναγνώρισης των γυναικών με χαμηλό προσδόκιμο αναπαραγωγής. Η διεξαγωγή και άλλων προοπτικών μελετών γύρω από τη μετάβαση στη εμμηνόπαυση, σε συνδυασμό με δυναμικές δοκιμασίες και γονιδιακές αναλύσεις θα βοηθήσουν στο μέλλον στην πρόωμη αναγνώριση και αντιμετώπιση της ωοθηκικής γήρανσης.

Βιβλιογραφία

- 1 Jerilynn C. Prior 1998 Perimenopause: The Complex Endocrinology of the menopausal transition. *Endocrine Review* 19(4):397-428
- 2 Broekmans FJ, Faddy MJ, Scheffer G, te Velde ER 2004 Antral follicle counts are related to age at natural fertility loss and age at menopause. *Menopause* 11:607-614
- 3 Treloar AE, Boynton RE, Behn BG, Brown BW 1967 Variation of the human menstrual cycle through reproductive life. *Int J Fertil* 12:77-126
- 4 Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W, Woods N 2001 Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Fertil Steril* 76:874-878
- 5 Treloar AE 1981 Menstrual cyclicity and the pre-menopause. *Maturitas* 3:249-264
- 6 Vollman RF 1977 The menstrual cycle. *Major Probl Obstet Gynecol* 7:1-193
- 7 Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, Nelson JF 1992 Accelerated disappearance of ovarian follicles in midlife: implications for forecasting menopause. *Hum Reprod* 7:1342-1346
- 8 Adamopoulos DA, Karamertzanis M, Thomopoulos A, Pappa A, Koukkou E, Nicopoulou SC 2002 Age at menopause and prevalence of its different types in contemporary Greek women. *Menopause* 9:443-448
- 9 te Velde ER, Pearson PL 2002 The variability of female reproductive ageing. *Hum Reprod Update* 8:141-154
- 10 Nikolaou D, Lavery S, Turner C, Margara R, Trew G 2002 Is there a link between an extremely poor response to ovarian hyperstimulation and early ovarian failure? *Hum Reprod* 17:1106-1111
- 11 Broekmans F, Soules M, Fauser B 2009 Ovarian aging: Mechanisms and clinical consequences. *Endocr Rev* 30:465-493
- 12 Faddy MJ 2000 Follicle dynamics during ovarian ageing. *Mol Cell Endocrinol* 163:43-48
- 13 Pellestor F, Anahory T, Hamamah S 2005 Effect of maternal age on the frequency of cytogenetic abnormalities in human oocytes. *Cytogenet Genome Res* 111:206-212
- 14 Hansen KR, Knowlton NS, Thyer AC, Charleston JS, Soules MR, Klein NA 2008 A new model of reproductive aging: the decline in ovarian non-growing follicle number from birth to menopause. *Hum Reprod* 23:699-708
- 15 de Bruin JP, Bovenhuis H, van Noord PA, Pearson PL, van Arendonk JA, te Velde ER, Kuurman

- WW, Dorland M 2001 The role of genetic factors in age at natural menopause. *Hum Reprod* 16:2014–2018
- 16 Fauser BC, Van Heusden AM 1997 Manipulation of human ovarian function: physiological concepts and clinical consequences. *Endocr Rev* 18:71–106
- 17 de Koning CH, McDonnell J, Themmen AP, de Jong FH, Homburg R, Lambalk CB 2008 The endocrine and follicular growth dynamics throughout the menstrual cycle in women with consistently or variably elevated early follicular phase FSH compared with controls. *Hum Reprod* 23: 1416–1423
- 18 Gougeon A 1996 Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses. *Endocr Rev* 17: 121–155
- 19 Welt CK, Smith ZA, Pauler DK, Hall JE 2001 Differential regulation of inhibin A and inhibin B by luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and stage of follicle development. *J Clin Endocrinol Metab* 86:2531–2537
- 20 Groome NP, Illingworth PJ, O'Brien M, Pai R, Rodger FE, Mather JP, McNeilly AS 1996 Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 81:1401–1405
- 21 La Marca A, Broekmans F, Volpe A, Fauser B, Macklon N 2009 Anti-Müllerian hormone (AMH): what do we still need to know? *Hum Reprod* 24:2264–2275
- 22 Klein NA, Harper AJ, Houmard BS, Sluss PM, Soules MR 2002 Is the short follicular phase in older women secondary to advanced or accelerated dominant follicle development? *J Clin Endocrinol Metab* 87:5746–5750
- 23 Hoekstra C, Zhao ZZ, Lambalk CB, Willemsen G, Martin NG, Boomsma DI, Montgomery GW 2008 Dizygotic twinning. *Hum Reprod Update* 14:37–47
- 24 Beemsterboer SN, Homburg R, Gorter NA, Schats R, Hompes PG, Lambalk CB 2006 The paradox of declining fertility but increasing twinning rates with advancing maternal age. *Hum Reprod* 21:1531–1532
- 25 McTavish KJ, Jimenez M, Walters KA, Spaliviero J, Groome NP, Themmen AP, Visser JA, Handelsman DJ, Allan CM 2007 Rising follicle-stimulating hormone levels with age accelerate female reproductive failure. *Endocrinology* 148:4432–4439
- 26 Klein NA, Houmard BS, Hansen KR, Woodruff TK, Sluss PM, Bremner WJ, Soules MR 2004 Age-related analysis of inhibin A, inhibin B, and activin a relative to the intercycle monotropic follicle stimulating hormone rise in normal ovulatory women. *J Clin Endocrinol Metab* 89:2977–2981
- 27 Yin W, Gore AC 2006 Neuroendocrine control of reproductive aging: roles of GnRH neurons. *Reproduction* 131: 403–414
- 28 Burger H 2008 The menopausal transition endocrinology. *J Sex Med* 5:2266–2273
- 29 Reyes FI, Winter JS, Faiman C 1977 Pituitary-ovarian relationships preceding the menopause. I. A cross-sectional study of serum follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, prolactin, estradiol, and progesterone levels. *Am J Obstet Gynecol* 129:557–564
- 30 N. Santoro, S. L. Crawford, W. L. Lasley, J. L. Luborsky, K. A. Matthews, D. McConnell, J. F. Randolph, Jr., E. B. Gold, G. A. Greendale, S. G. Korenman, L. Powell, M. F. Sowers and G. Weiss 2008 Factors related to declining luteal function in women during the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab* 93:1711–1721
- 31 Muttukrishna S, Child T, Lockwood GM, Groome NP, Barlow DH, Ledger WL 2000 Serum concentrations of dimeric inhibins, activin A, gonadotrophins and ovarian steroids during the menstrual cycle in older women. *Hum Reprod* 15:549–556
- 32 Vigier B, Tran D, Legeai L, Bezdard J, Josso N 1984 Origin of anti-Müllerian hormone in bovine

- freemartin fetuses. *J Reprod Fertil* 70:473–479
- 33 Burger H, Dudley E, Robertson D, Dennerstein L 2002 Hormonal Changes in the Menopause Transition Recent Prog Horm Res 57:257-275
- 34 Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR 2005 Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 3847–3853
- 35 Randolph JF, Sowers MF, Gold E, Mohr B, Luborsky J, Santoro N, McConnell D, Finkelstein J, Korenman S, Matthews K, Sternfeld B, Lasley B 2003 Reproductive Hormones in the Early Menopausal Transition: Relationship to Ethnicity, Body Size, and Menopausal Status. *J Clin Endocrinol Metab* 88:1516-1522
- 36 Wu J, Zelinski M, Ingram D, Ottinger MA 2005 Ovarian Aging and Menopause: Current Theories, Hypotheses, and Research Models. *Exp Biol Med*, 230:818-828
- 37 Gougeon A 1984 Caracteres qualitatifs et quantitatifs de la population folliculaire dans l'ovaire humaine adulte. *Contracept Fertil Sex* 12:527–535
- 38 van Rooij IA, Tonkelaar I, Broekmans FJ, Looman CW, Scheffer GJ, de Jong FH, Themmen AP, te Velde ER 2004 Anti-mullerian hormone is a promising predictor for the occurrence of the menopausal transition. *Menopause* 11: 601–606
- 39 Fraser HM, Tsonis CG 1994 Manipulation of inhibin during the luteal-follicular phase transition of the primate menstrual cycle fails to affect FSH secretion. *J Endocrinol* 142:181–186
- 40 Hall JE, Welt CK, Cramer DW 1999 Inhibin A and inhibin B reflect ovarian function in assisted reproduction but are less useful at predicting outcome. *Hum Reprod* 14:409– 415
- 41 Kevenaar ME, Meerasahib MF, Kramer P, van de Lang- Born BM, de Jong FH, Groome NP, Themmen AP, Visser JA 2006 Serum anti-mullerian hormone levels reflect the size of the primordial follicle pool in mice. *Endocrinology* 147:3228–3234
- 42 Knauff EA, Eijkemans MJ, Lambalk CB, ten Kate-Booij MJ, Hoek A, Beerendonk CC, Laven JS, Goverde AJ, Broekmans FJ, Themmen AP, de Jong FH, Fauser BC 2009 Anti Mullerian hormone, inhibin B, and antral follicle count in young women with ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 94:786–792
- 43 Tsepelidis S, Devreker F, Demeestere I, Flahaut A, Gervy Ch, Englert Y 2007 Stable serum levels of anti-Mullerian hormone during the menstrual cycle: a prospective study in normo-ovulatory women. *Hum Reprod* 22:1837–1840
- 44 Randolph JF Jr, Sowers M, Bondarenko I, Gold EB, Greendale GA, Bromberger JT, Brockwell SE, Matthews KA 2005 The relationship of longitudinal change in reproductive hormones and vasomotor symptoms during the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 6106–6112