

Ανασκόπηση**Μετάβαση στην εμμηνόπαυση**

Π.Α. Καντατζή
Π. Πολυχρόνου
Δ.Γ. Γουλής
Ι. Παπαδήμας
Ι.Ν. Μπόντης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η εμμηνόπαυση αποτελεί τη μόνιμη διακοπή της εμμήνου ρύσης και σηματοδοτεί το τέλος της αναπαραγωγικής δυνατότητας της γυναίκας. Η εμμηνόπαυση βρίσκεται σήμερα στο επίκεντρο του ερευνητικού ενδιαφέροντος, καθώς έχει σημειωθεί μεγάλη αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης, το οποίο στο δυτικό κόσμο προσδιορίζεται στα τριάντα περίπου έτη μετά από την εμμηνόπαυση. Η «μετάβαση στην εμμηνόπαυση» (menopausal transition), που ως όρος έχει αντικαταστήσει την «περιεμμηνόπαυση», ξεκινά με την έναρξη των πρώτων διαταραχών της εμμήνου ρύσης και ολοκληρώνεται με την τελευταία έμμηνο ρύση. Χαρακτηρίζεται από αυξημένο ρυθμό ατρησίας των ωοθυλακίων και σημαντική ελάττωση του αριθμού τους στην ωοθήκη. Καθώς ο αριθμός των ωοθυλακίων ελαττώνεται, τα επίπεδα της ανασταλίνης Β ελαττώνονται κατά ανάλογο τρόπο. Η ελάττωση των επιπέδων της ανασταλίνης Β οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων της θυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH). Τα υψηλά επίπεδα της FSH προκαλούν τη στρατολόγηση πολλών ωοθυλακίων. Η ενδογενής αυτή υπερδιέγερση των ωοθηκών παρομοιάζεται με μια ήπια μορφή συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών από εξωγενώς χορηγούμενες γοναδοτροπίνες. Επιπρόσθετα, παρατηρείται μία σχετική αντίσταση του υποθαλάμου και της υπόφυσης στη δράση των οιστρογόνων. Οι ορμονικές αυτές μεταβολές αντικατοπτρίζονται στη συνήθη συμπτωματολογία των γυναικών κατά τη μετάβαση στην εμμηνόπαυση.

Όροι ευρετηρίου: εμμηνόπαυση, περιεμμηνόπαυση, μετάβαση στην εμμηνόπαυση, θυλακιοτρόπος ορμόνη

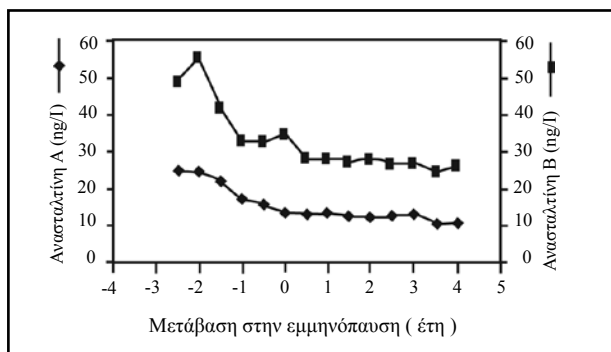
Μονάδα Ενδοκρινολογίας
Αναπαραγωγής, Α΄ Μαιευτική και
Γυναικολογική Κλινική ΑΠΘ

Αλληλογραφία:
Δημήτριος Γ. Γουλής
Α΄ Μαιευτική και Γυναικολογική
Κλινική ΑΠΘ, ΓΝΘ "Παπαγεωργίου"
Περιφερειακή Οδός, Νέα Ευκαρπία
54603 Θεσσαλονίκη
Τηλ.: 2310 693131
E-mail: dimitrios.goulis@otenet.gr
Κατατέθηκε: 3/3/07
Εγκρίθηκε: 28/6/07

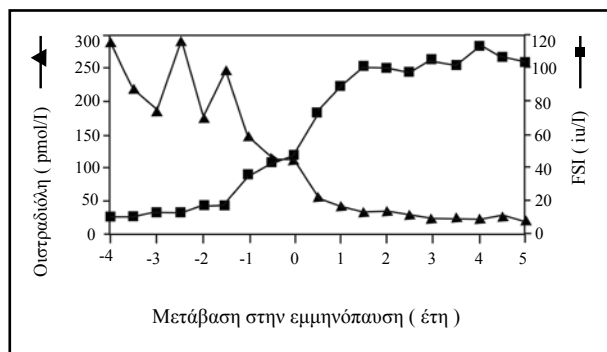
ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΟΡΙΣΜΟΙ

Η εμμηνόπαυση με τις βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της βρίσκεται τα τελευταία έτη στο επίκεντρο τόσο του ερευνητικού όσο και του κλινικού ενδιαφέροντος. Ο κυριότερος λόγος είναι η αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης της γυναίκας, το οποίο στο δυτικό κόσμο προσδιορίζεται στα τριάντα περίπου έτη μετά από την εμμηνόπαυση, χρονικό διάστημα που ήταν μόλις δέκα έτη το 1940 και μηδενικό το 1910¹. Εκτός από την αύξηση αυτή, εξαιρετικό ενδιαφέρον παρουσιάζει η προσπάθεια διατήρησης της καλής ποιότητας της ζωής της γυναίκας, ακόμη και χωρίς τις ευεργετικές δράσεις των οιστρογόνων.

Η εμμηνόπαυση αποτελεί τη μόνιμη διακοπή της εμμήνου ρύσης και σηματοδοτεί το τέλος της αναπαραγωγικής δυνατότητας της γυναίκας. Ο όρος



Σχήμα 1. Μεταβολές των επιπέδων της ανασταλτίνης A και B κατά τη μετάβαση στην εμμηνόπαυση¹¹.



Σχήμα 2. Μεταβολές των επιπέδων της οιστραδιόλης και της FSH κατά τη μετάβαση στην εμμηνόπαυση¹¹.

«εμμηνόπαυση» είναι συνώνυμος με την τελευταία έμμηνο ρύση. Μπορεί να οριστεί μόνο αναδρομικά, μετά από την πάροδο δώδεκα μηνών αμηνόρροιας, απουσία άλλου αιτιολογικού παράγοντα². Ο όρος «περιεμμηνόπαυση» περιλαμβάνει το χρονικό διάστημα αμέσως πριν από την εμμηνόπαυση, κατά το οποίο αρχίζουν οι βιολογικές, ενδοκρινικές και κλινικές μεταβολές, καθώς και το πρώτο έτος μετά από την εμμηνόπαυση. Ο όρος «κλιμακτήριο» ή «κλιμακτήριος περίοδος» αναφέρεται στην περίοδο της ζωής της γυναίκας που βρίσκεται μεταξύ της αναπαραγωγικής περιόδου και του γήρατος και με αυτήν την έννοια αποτελεί ένα χρονικό διάστημα ευρύτερο της περιεμμηνόπαυσης³. Οι περισσότεροι ερευνητές προτείνουν τη μη χρησιμοποίηση των όρων «περιεμμηνόπαυση» και «κλιμακτήριο», τουλάχιστον σε επιστημονικά κείμενα, διότι δημιουργούν σύγχυση. Αντ' αυτών, προτείνεται ο όρος «μετάβαση στην εμμηνόπαυση» (“menopausal transition”). Η «μετάβαση στην εμμηνόπαυση» ξεκινά με την έναρξη των διαταραχών της εμμήνου ρύσης και τερματίζεται με την τελευταία έμμηνο ρύση². Η διάμεση ηλικία εμφάνισης της τελευταίας εμμήνου ρύσης είναι τα 51,3 έτη, ενώ η μετάβαση στην εμμηνόπαυση αρχίζει από την ηλικία των 47 ετών, δηλαδή διαρκεί περίπου τέσσερα έτη⁴.

ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η μετάβαση στην εμμηνόπαυση χαρακτηρίζεται από δύο κύριες παθοφυσιολογικές οντότητες: την προοδευτική εξάντληση των ωοθυλακίων και τις ορμονικές μεταβολές, που οφείλονται κυρίως σε μεταβολές στον άξονα «υποθάλαμος – υπόφυση – ωοθήκες».

Μηχανισμοί εξάντλησης των ωοθυλακίων

Τα ωογόνια αποτελούν τις πλέον άωρες μορφές των γεννητικών κυττάρων της γυναίκας. Τα γεννητικά αυτά κύτταρα πολλαπλασιάζονται με μιτωτική διαίρεση από τον τρίτο μέχρι τον έβδομο μήνα της εμβρυϊκής ζωής. Με την έναρξη της πρώτης μειωτικής διαίρεσης μετασχηματίζονται σε ωοκύτταρα και μπορούν να παραμείνουν

στην πρόφαση της πρώτης μειωτικής διαίρεσης, μέσα στα αρχέγονα ωοθυλάκια, έως και 50 χρόνια. Ο μεγαλύτερος πληθυσμός των ωοκυττάρων στις ωοθήκες, περίπου επτά εκατομμύρια, παρατηρείται κατά τον πέμπτο μήνα της εμβρυϊκής ζωής. Τον ένατο μήνα υπάρχουν μόνον αρχέγονα ωοθυλάκια, τα οποία ενεργοποιούνται για να εισέλθουν στη δεξαμενή των πρωτογενών ωοθυλακίων. Κατά τη γέννηση, στις ωοθήκες έχουν παραμείνει συνολικά 500.000 έως 800.000 ωοθυλάκια, καθώς ήδη έχει υποστεί ατρησία το 80% από αυτά, ενώ κατά την εφηβεία έχουν παραμείνει μόνο 250.000 ωοθυλάκια, καθώς έχει υποστεί ατρησία το 95% του αρχικού αριθμού τους⁵. Περίπου 450 ωοθυλάκια θα υποστούν ωοθυλακιορρηξία κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής ζωής της γυναίκας, ενώ κατά την εμμηνόπαυση έχουν απομείνει στις ωοθήκες λιγότερα από 1.000 ωοθυλάκια⁶. Ο ρυθμός ελάττωσης της ωοθηκικής δεξαμενής των ωοθυλακίων αυξάνεται δραματικά με την πάροδο των ετών. Τα 250.000 περίπου ωοθυλάκια που υπάρχουν κατά την εφηβεία ελαττώνονται στα 25.000 κατά το 35^ο έτος της ηλικίας, με ραγδαία έκτοτε ελάττωση έως την έλευση της εμμηνόπαυσης⁷. Υπολογίστηκε ότι ο ετήσιος ρυθμός ελάττωσης του αριθμού τους ανέρχεται σε 5% μέχρι την ηλικία των 37 ετών, ενώ στη συνέχεια αυξάνεται σε 12%⁸.

Εκτός όμως από τον αριθμό, αλλαγές παρατηρούνται και στην ποιότητα των ωαρίων που έχουν απομείνει στην ωοθήκη. Έτσι, ενώ το ποσοστό επιτυχίας σε κύκλους εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF) ανέρχεται στο 30%, όταν γυναίκες μεγαλύτερες των 40 ετών χρησιμοποιούν ωάρια νεαρών δοτριών, το ποσοστό αυτό ελαττώνεται στο 5,6% όταν χρησιμοποιούν δικά τους ωάρια⁹. Ανατομικό υπόβαθρο αυτής της κλινικής παρατήρησης αποτελεί η ελάττωση του μεγέθους των ωοθυλακίων και η λέπτυνση της κοκκιώδους στιβάδας τους, σε σχέση με γυναίκες νεαρότερης ηλικίας¹⁰.

Ορμονικές μεταβολές

Η πρωιμότερη ορμονική μεταβολή που παρατηρείται κατά τη μετάβαση στην εμμηνόπαυση είναι η ελάττωση

των επιπέδων της ανασταλίνης Β στην ωοθυλακική φάση του κύκλου¹¹ (σχήμα 1). Η ανασταλίνη Β παράγεται από τα κύτταρα της κοκκιώδους στιβάδας των πρωτογενών ωοθυλακίων καθώς και των ωοθυλακίων που μόλις έχουν σχηματίσει άντρο. Καθώς ο αριθμός των πρωτογενών ωοθυλακίων ελαττώνεται, τα επίπεδα της ανασταλίνης Β ελαττώνονται κατά ανάλογο τρόπο¹². Η ελάττωση των επιπέδων της ανασταλίνης Β οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων της θυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH). Τα υψηλά επίπεδα της FSH προκαλούν τη στρατολόγηση πολλών ωοθυλακίων και αυξημένη παραγωγή οιστρογόνων, τα οποία παράγονται από τα κυρίαρχα ωοθυλάκια. Η ενδογενής αυτή υπερδιέγερση των ωοθηκών παρομοιάζεται με μια ήπια μορφή συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών, σε αντιστοιχία με αυτό που προκαλείται από εξωγενώς χορηγούμενες γοναδοτροπίνες και εξηγεί την υπεροιστρογοναιμία που παρατηρείται αρκετές φορές κατά την πρόωμη φάση της μετάβασης στην εμμηνόπαυση¹³. Η ανασταλίνη Α, η οποία παράγεται από το κυρίαρχο ωοθυλάκιο και το ωχρό σωματίο, αρχικά δεν επηρεάζεται σημαντικά, στη συνέχεια όμως παρουσιάζει ελάττωση των επιπέδων της¹⁴ (σχήμα 1). Επίσης, έχει καταγραφεί αύξηση των επιπέδων της ακτιβίνης Α, χωρίς ωστόσο να έχει διευκρινιστεί αν η αύξηση αυτή παίζει σημαντικό ρόλο στη διέγερση της έκκρισης της FSH¹⁵.

Η ελάττωση των επιπέδων της ανασταλίνης Β και η επακόλουθη αύξηση των επιπέδων της FSH είναι δύο φαινόμενα που πιθανό να συμβαίνουν καθ' όλη τη διάρκεια της αναπαραγωγικής ζωής της γυναίκας, φθάνουν όμως σε κριτικό επίπεδο κατά τη μετάβαση στην εμμηνόπαυση. Έχει παρατηρηθεί ότι ακόμη και σε πρώιμα στάδια της αναπαραγωγικής ζωής, που χαρακτηρίζονται από φυσιολογικούς ωορρηκτικούς κύκλους, τα επίπεδα της FSH και της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) παρουσιάζουν αύξηση με την πάροδο του χρόνου. Έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα FSH ήδη από την ηλικία των 29–30 ετών, η αύξηση όμως είναι περισσότερο εκσεσημασμένη μετά τα 40 έτη¹⁶.

Πρέπει να τονισθεί ότι η ικανότητα ωορρηξίας διατηρείται σε κάποιο βαθμό κατά τη μετάβαση στην εμμηνόπαυση. Έχει βρεθεί ωστόσο ότι η αναλογία των ωορρηκτικών κύκλων μειώνεται από περίπου 60%, που είναι έξι έτη πριν από την τελευταία έμμηνο ρύση, σε 10% κατά τους τελευταίους μήνες¹⁷. Η ελάττωση της αναλογίας των ωορρηκτικών κύκλων δεν οφείλεται μόνο στην εξάντληση της δεξαμενής των ωοθυλακίων, αλλά και σε μεταβολές του κεντρικού νευρικού συστήματος. Έχει παρατηρηθεί μία σχετική έλλειψη ευαισθησίας του υποθαλάμου και της υπόφυσης στα οιστρογόνα κατά τη μετάβαση στην εμμηνόπαυση. Αυτό έχει ως συνέπεια την απουσία της θετικής παλίνδρομης δράσης (positive feedback) της οιστραδιόλης και επομένως της εκκριτικής αιχμής της LH, που είναι απαραίτητη για την ωορρηξία¹⁸.

Στην πρόωμη φάση της μετάβασης στην εμμηνόπαυ-

ση, οι τιμές της οιστραδιόλης, αν και παρουσιάζουν διακυμάνσεις, διατηρούνται σε αρκετά υψηλά επίπεδα. Ωστόσο, τους μήνες πριν από την τελευταία έμμηνο ρύση παρατηρείται σημαντική μείωσή τους (σχήμα 2). Στη συνέχεια αρχίζει να εγκαθίσταται η εικόνα του υπεργοναδοτροπικού υπογοναδισμού, με σποραδικά επεισόδια αύξησης της οιστραδιόλης και σπάνια επεισόδια παραγωγής προγεστερόνης, απότοκου ωοθυλακιορρηξίας. Μετά από την τελευταία έμμηνο ρύση η προγεστερόνη απουσιάζει σταθερά¹⁹.

Εκτός από τα οιστρογόνα, μετά από την εμμηνόπαυση μειώνεται η παραγωγή και των ανδρογόνων. Ωστόσο, ενώ η παραγωγή των οιστρογόνων ανέρχεται περίπου στο 20% της αντίστοιχης προεμμηνόπαυσιακής, η παραγωγή των ανδρογόνων ανέρχεται στο 70% της αντίστοιχης προεμμηνόπαυσιακής, με αποτέλεσμα σχετική υπερανδρογοναιμία. Η παραγωγή ανδρογόνων από τις ωοθήκες μετεμμηνόπαυσιακών γυναικών εξακολουθεί να εξαρτάται από τις γοναδοτροπίνες, σε μικρότερο όμως βαθμό από ό,τι στην προεμμηνόπαυση. Τα δύο κύρια ανδρογόνα είναι η τεστοστερόνη και η Δ-ανδροστενεδιόνη. Η τεστοστερόνη παράγεται πριν την εμμηνόπαυση με ρυθμό 250μg ανά ημέρα. Το 25% αυτής της ποσότητας είναι η ωοθηκική συνεισφορά, ενώ το υπόλοιπο η επινεφριδική. Μετά από την εμμηνόπαυση, ο ρυθμός παραγωγής ελαττώνεται σε 180μg ανά ημέρα, από τα οποία το 40% παράγεται από τις ωοθήκες και το υπόλοιπο 60% από τα επινεφρίδια²⁰. Η τεστοστερόνη αρωματοποιείται στην περιφέρεια σε οιστραδιόλη. Η Δ-ανδροστενεδιόνη παράγεται πριν την εμμηνόπαυση με ρυθμό 3mg ανά ημέρα. Το 50% αυτής της ποσότητας είναι η ωοθηκική συνεισφορά, ενώ το υπόλοιπο η επινεφριδική. Μετά από την εμμηνόπαυση, ο ρυθμός παραγωγής ελαττώνεται σε 1,5mg ανά ημέρα, από τα οποία μόνο το 20% παράγεται από τις ωοθήκες, ενώ το υπόλοιπο 60% από τα επινεφρίδια. Η Δ-ανδροστενεδιόνη αρωματοποιείται σε οιστρόνη, αποτέλεμα της κύριας πηγής παραγωγής του πλέον σημαντικού μετεμμηνόπαυσιακού οιστρογόνου.

Εκτός από τις μεταβολές του άξονα «υποθάλαμος – υπόφυση – ωοθήκες» κατά τη μετάβαση στην εμμηνόπαυση λαμβάνουν χώρα μια σειρά από ενδοκρινικές μεταβολές, καθώς και γενικότερες μεταβολές του μεταβολισμού²¹. Μεταξύ αυτών ιδιαίτερη θέση κατέχουν η ελάττωση των επιπέδων της αυξητικής ορμόνης (GH) και του IGF-I²², η ελάττωση των στεροειδών του φλοιού των επινεφριδίων (DHEA, DHEA-S και Δ-ανδροστενεδιόνης), η αύξηση της αντίστασης στην ινσουλίνη²³ με την αντιρροπιστική υπερινσοβλαστασία²⁴ και η ελάττωση της μελατονίνης από την επίφυση^{25,26}. Έχει βρεθεί ότι ο IGF-I ασκεί άμεση δράση στους οστεοβλάστες και έχει σχετισθεί θετικά με την οστική πυκνότητα. Επίσης, τόσο η ινσουλίνη, όσο και η GH ασκούν δράση στα λιποκύτταρα και έχουν συσχετισθεί με την αύξηση του βάρους²⁷. Η κλινική σημασία αυτών των μεταβολών στις επιπτώσεις

Τελευταία έμμηνος ρύση TEP 0								
Στάδια	-5	-4	-3	-2	-1	+1	+2	
Ορολογία	Αναπαραγωγική			Μετάβαση στην εμμηνόπαυση		Μετεμμηνόπαυση		
	Πρώιμη	Peak	Όψιμη	Πρώιμη	Όψιμη	Πρώιμη	Όψιμη	
				Περιεμμηνόπαυση				
Διάρκεια	Ποικίλη			Ποικίλη		α 1 ετ	β 4 ετη	Μέχρι το θάνατο
Εμμην. κύκλος	Ποικίλης διάρκειας έως κ.φ	Φυσιολογικός		Ποικίλη διάρκεια κύκλου (> 7 ημ. διαφορά από κ.φ.)	>2 χαμένοι κύκλοι και διάστημα αμηνόρροιας (>60 ημ)	12 μήνες αμηνόρροια	Κανένας κύκλος	
Ορμόνες	FSH κ.φ.		↑ FSH	↑ FSH		↑ FSH		

Σχήμα 3. Το σύστημα STRAW για τη σταδιοποίηση της μετάβασης στην εμμηνόπαυση¹¹.

της εμμηνόπαυσης μένει να αποδειχθεί.

ΣΤΑΔΙΑ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ

Η δημιουργία ενός συστήματος σταδιοποίησης για τη μετάβαση στην εμμηνόπαυση θεωρείται απαραίτητη, τόσο για ερευνητικούς σκοπούς όσο και για την κλινική πράξη. Από το 2001 έχει επικρατήσει η χρησιμοποίηση του συστήματος STRAW (Stages of Reproductive Aging Workshop)². Το σύστημα αυτό αποτελείται από επτά στάδια με την εμμηναρχή και την τελευταία έμμηνο ρύση να αποτελούν τα δύο σταθερά σημεία (σχήμα 3). Τα στάδια έχουν ποικίλη διάρκεια, είναι ανεξάρτητα από την ηλικία και ορίζονται κυρίως από την κανονικότητα και τη διάρκεια του κύκλου και δευτερευόντως από τα επίπεδα της FSH. Πέντε στάδια προηγούνται και δύο έπονται της τελευταίας εμμήνου ρύσης. Το στάδιο -5 αναφέρεται στην πρώιμη φάση, το -4 στην αιχμή και το -3 στην όψιμη φάση της αναπαραγωγικής περιόδου. Το στάδιο -2 αναφέρεται στην πρώιμη φάση και το -1 στην όψιμη φάση της μετάβασης στην εμμηνόπαυση. Η περίοδος μετά από την εμμηνόπαυση διαιρείται στο στάδιο +1a, που αποτελεί το πρώτο έτος μετά από την τελευταία έμμηνο ρύση, το +1b, που αναφέρεται στα 2-5 έτη μετά από την εμμηνόπαυση, και το στάδιο +2, που αναφέρεται στα υπόλοιπα έτη, μετά από το πέμπτο.

Η εμμηναρχή σηματοδοτεί την έναρξη της αναπαραγωγικής περιόδου και την είσοδο στο στάδιο -5, κατά το οποίο οι κύκλοι από ακανόνιστοι που είναι στην αρχή ομαλοποιούνται. Στο στάδιο -4 οι κύκλοι είναι φυσιολογικοί και η ικανότητα γονιμοποίησης άριστη. Ήδη από το επόμενο στάδιο -3 παρατηρείται ήπια αύξηση της FSH, οι κύκλοι αν και παραμένουν κανονικοί

μικραίνουν σε διάρκεια (περίπου κατά δύο ημέρες, ενώ κλινικά η γυναίκα μπορεί να εμφανίζει συμπτώματα προεμμηνόρροιακού συνδρόμου συνοδευόμενα από τάση των μαστών, μεταβολές του θυμικού, ημικρανίες ή ακόμη και ήπια αγγειοκινητικά συμπτώματα. Το στάδιο -2 χαρακτηρίζεται από μεταβολές της διάρκειας του κύκλου, η οποία μπορεί να διαφέρει κατά επτά ή περισσότερες ημέρες από τη φυσιολογική ή τη διάρκεια του προηγούμενου σταδίου (-3). Τα επίπεδα της FSH είναι αυξημένα και συνεχίζουν να αυξάνονται καθ' όλη τη διάρκεια της μετάβασης στην εμμηνόπαυση, αλλά και στην πρώιμη φάση της μετεμμηνόπαυσης. Στο στάδιο -1 παρατηρείται απώλεια τουλάχιστον δύο κύκλων και χρονικό διάστημα τουλάχιστον 60 ημερών χωρίς έμμηνο ρύση. Η διαίρεση της μετεμμηνόπαυσιακής περιόδου σε πρώιμη και όψιμη φάση στηρίζεται στην παρουσία έντονων αγγειοκινητικών συμπτωμάτων και υψηλού ρυθμού απώλειας οστίτη ιστού κατά την πρώιμη φάση, που ομαλοποιούνται κατά την όψιμη φάση.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Οι κλινικές εκδηλώσεις της μετάβασης στην εμμηνόπαυση αρχίζουν αρκετούς μήνες ή και έτη μετά από την έναρξη των ορμονικών μεταβολών. Η περίοδος αυτή χαρακτηρίζεται από μεγάλη διακύμανση στην παραγωγή των οιστρογόνων, ωστόσο τα επίπεδά τους είναι κατά μέσο όρο αυξημένα²⁸. Τα χαρακτηριστικά αγγειοκινητικά συμπτώματα της μετάβασης στην εμμηνόπαυση φαίνεται να εμφανίζονται περισσότερο σε διαστήματα απότομης πτώσης των οιστρογόνων, παρά σε περιόδους όπου τα επίπεδα των οιστρογόνων είναι σταθερά χαμηλά.

Τα υψηλά επίπεδα των οιστρογόνων οδηγούν σε πάχυνση του ενδομητρίου και μνηρορραγίες, οι οποίες αυ-

ξάνονται σε ποσοστό μεγαλύτερο του 20% σε σχέση με τις προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες²⁹. Υπάρχει επίσης τάση για αύξηση του μεγέθους πολυπόδων και ινομυμάτων, τα οποία προκαλούν μητρορραγίες. Σταγονοειδής αιμόρροια μπορεί να εμφανισθεί στη μέση του κύκλου. Η γονιμότητα είναι ελαττωμένη, αλλά σε περίπτωση που επιτευχθεί σύλληψη οι αυτόματες αποβολές συμβαίνουν σε ποσοστό μεγαλύτερο του 50%, ποσοστό τουλάχιστον διπλάσιο από αυτό που έχει παρατηρηθεί σε προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες³⁰.

Ποικιλία μη ειδικών συμπτωμάτων έχει παρατηρηθεί κατά τη μετάβαση στην εμμηνόπαυση, όπως διαταραχές του ύπνου, διαταραχές της μνήμης, κόπωση και ευερεθιστότητα³¹. Οι απότομες αλλαγές στην ψυχική σφαίρα της γυναίκας που παρατηρούνται έχουν αποδοθεί, εκτός από τις μεταβολές των οιστρογόνων, στην αύξηση της δραστηριότητας του άξονα «υποθάλαμος – υπόφυση – επινεφρίδια» και στην αύξηση της παραγωγής νορεπινεφρίνης, οι οποίες επίσης φαίνεται να σχετίζονται με τα οιστρογόνα. Αρκετά παράδοξο είναι το γεγονός ότι, παρ' όλη την κυμαινόμενη, αλλά κατά μέσο όρο αυξημένη, παραγωγή οιστρογόνων, η οστική πυκνότητα, κυρίως αυτή του σπογγώδους οστού, μειώνεται κατά 2% ανά έτος, δηλαδή με ρυθμό μεγαλύτερο από τον αντίστοιχο ρυθμό που παρατηρείται κατά τα πρώτα χρόνια της εγκατεστημένης εμμηνόπαυσης.

Οι ωοθηκικές και ορμονικές μεταβολές που παρατηρούνται αντικατοπτρίζονται στη διάρκεια του εμμηνόρροιακού κύκλου. Έτσι, κατά τα πρώτα στάδια της μετάβασης στην εμμηνόπαυση, η διάρκεια του κύκλου ελαττώνεται εξαιτίας της ελάττωσης της παραγωγικής φάσης, ενώ η διάρκεια της εκκριτικής φάσης παραμένει σταθερή³². Η ελάττωση της παραγωγικής φάσης από 14 σε 8, κατά μέσο όρο, ημέρες οφείλεται στην υπερδιέγερση που δέχονται οι ωοθήκες από την αύξηση των ενδογενών γοναδοτροπινών, με αποτέλεσμα την ταχύτερη αύξηση του επικρατούντος ωοθυλακίου³³. Βαθμιαία, καθώς ο αριθμός των ωοθυλακίων μειώνεται συνεχώς, η διάρκεια του κύκλου αυξάνει, με αποτέλεσμα την παρουσία εμμήνου ρύσης κάθε δύο έως τρεις μήνες μέχρι την εγκατάσταση της εμμηνόπαυσης³⁴.

Για την αντιμετώπιση των διαταραχών της εμμήνου ρύσης, μετά από τον αποκλεισμό άλλων αιτιολογικών παραγόντων, συστήνεται η χρησιμοποίηση συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών δισκίων, εφόσον βέβαια δεν υπάρχουν αντενδείξεις. Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ορμονική θεραπεία υποκατάστασης για μικρό χρονικό διάστημα, ειδικά αν έχει προηγηθεί αιμνόρροια διάρκειας τουλάχιστον έξι μηνών³¹. Η χρησιμοποίηση προγεσταγόνων δεν αποκλείεται, αν και συστηματική ανασκόπηση έδειξε ότι η κυκλική χορήγηση οξικής μεδροξυπρογεστερόνης δεν είναι αποτελεσματική για την αντιμετώπιση των μητρορραγιών κατά

τη μετάβαση στην εμμηνόπαυση³⁵, ενώ υπάρχουν επιφυλάξεις και για τη δυσμενή επίπτωσή της στην οστική πυκνότητα³⁶. Για την αντιμετώπιση των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων προτείνεται η χορήγηση ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης για μικρό χρονικό διάστημα³¹. Σε γυναίκες που δεν επιθυμούν να λάβουν ορμονική θεραπεία μπορούν να χορηγηθούν κλονιδίνη, προγεσταγόνα και αναστολείς της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης σε μικρές δόσεις³¹.

ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΗΣ ΩΟΘΗΚΙΚΗΣ ΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

Ο προσδιορισμός της δεξαμενής των ωοθυλακίων σε δεδομένη χρονική στιγμή αποτελεί σημαντική κλινική ανάγκη που γίνεται ακόμη μεγαλύτερη, καθώς όλο και περισσότερες γυναίκες επιθυμούν να τεκνοποιήσουν σε προχωρημένη ηλικία. Ωστόσο, παρά τις κλινικές και ενδοκρινολογικές μεταβολές που παρατηρούνται κατά τη μετάβαση στην εμμηνόπαυση, δεν φαίνεται να υπάρχει κάποιος παράγοντας που να μπορεί να προβλέψει με ακρίβεια την επέλευση της εμμηνόπαυσης σε μία γυναίκα.

Έχει υπολογισθεί ότι, αν μία γυναίκα έχει αιμνόρροια διάρκειας 3–11 μηνών, τότε κατά πολύ μεγάλη πιθανότητα (περίπου 95%) θα επέλθει η εμμηνόπαυση εντός των επόμενων τεσσάρων ετών³⁷. Από την άλλη πλευρά, γυναίκες οι οποίες έχουν αιμνόρροια διάρκειας ενός έτους, έχουν 10,5% πιθανότητα να εμφανίσουν αυτόματη έμμηνο ρύση στο μέλλον, αν η ηλικία τους είναι μεταξύ 45–49 ετών και 4,5%, αν είναι άνω των 53 ετών³⁸.

Η αύξηση των επιπέδων της FSH στην πρώιμη ωοθυλακική φάση του κύκλου σε γυναίκες άνω των 35 ετών έχει συσχετισθεί με πτωχή πρόγνωση, σε σχέση με τη μελλοντική γονιμότητα³⁹. Ωστόσο τα επίπεδα της FSH μεταβάλλονται από κύκλο σε κύκλο και δεν μπορούν να αποτελούν ασφαλή δείκτη της μετάβασης στην εμμηνόπαυση. Έχει βρεθεί ότι γυναίκες στο μέσο της δεκαετίας των 40 ετών με φυσιολογικά επίπεδα FSH σε ένα κύκλο έχουν 30% πιθανότητα να έχουν αυξημένα επίπεδα σε έναν επόμενο κύκλο⁴⁰. Τα επίπεδα άλλων ορμονών, όπως της οιστραδιόλης, της προγεστερόνης, της LH, της ανασταλτίνης A και της ανασταλτίνης B, επίσης δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως δείκτες, είτε γιατί οι τιμές τους παρουσιάζουν σημαντική φυσιολογική μεταβλητότητα είτε γιατί δεν μπορούν να προβλέψουν με ακρίβεια την εμμηνόπαυση⁴¹.

Τα ωοθυλάκια αποτελούν το μεγαλύτερο μέρος του όγκου της ωοθήκης. Καθώς ο αριθμός τους μειώνεται, κατά τη μετάβαση στην εμμηνόπαυση, παρατηρείται σημαντική ελάττωση του όγκου των ωοθηκών. Ο αριθμός των ωοθυλακίων με άντρο, που μπορεί να μετρηθεί με διακολπικό υπερηχογράφημα, έχει βρεθεί ότι ελαττώνεται προοδευτικά με την πάροδο της ηλικίας⁴² και θα μπορούσε να αποτελέσει, σε συνδυασμό με τις

ορμονικές μεταβολές, δείκτη της ωθηκικής επάρκειας. Ωστόσο, η παρουσία αγγειοκινητικών συμπτωμάτων και διαταραχών της εμμήνου ρύσης είναι αρκετή για να διαγνωσθεί ότι μία γυναίκα εισέρχεται στη μετάβαση στην εμμηνόπαυση, ακόμη και χωρίς ενδεδειγμένη εργαστηριακή έλεγχο³¹.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η μετάβαση στην εμμηνόπαυση είναι μία περίοδος σημαντικών μεταβολών τόσο στο επίπεδο των ωθηκικών, όσο και στον άξονα «υποθάλαμος – υπόφυση – ωθήκες». Τα τελευταία έτη γίνονται σημαντικές προόδους στην εξακρίβωση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που υπεισέρχονται σε αυτή τη διαδικασία, ώστε να καταστεί δυνατή η παρέμβαση για την αντιμετώπιση των δυσάρεστων επιπτώσεων της στην ποιότητα της ζωής της γυναίκας. Μέχρι στιγμής δεν υπάρχει κάποιος μεμονωμένος ορμονικός παράγοντας που να μπορεί να προβλέψει με ακρίβεια τη χρονική στιγμή εγκατάστασης της εμμηνόπαυσης. Μελλοντικά κάτι τέτοιο θα ήταν εξαιρετικά χρήσιμο, καθώς αυξάνεται όλο και περισσότερο το ποσοστό των γυναικών που επιθυμούν να τεκνοποιήσουν σε προχωρημένη ηλικία.

Summary

Kantartzi PD, Polychronou P, Goulis DG, Papadimas J, Bontis JN

Menopausal transition

Helen Obstet Gynecol 19(2):110-116, 2007

Menopause is the permanent cessation of menstruation and signifies the end of reproductive age. Menopause has attracted great scientific interest as life expectancy has increased significantly. The modern term “menopausal transition” has replaced the term “perimenopause”. Menopausal transition starts with the onset of the first menstrual irregularity and ends with the final menstrual period. It is characterized by an increased rate of attrition of the ovarian follicles that results in their depletion within the ovary. As a consequence, the production of inhibin B is reduced and the physiologic restraint of Follicle-Stimulating Hormone (FSH) is removed. The increase in circulating FSH causes an exacerbation of follicular response that resembles a mild ovarian hyperstimulation syndrome, like the one caused by exogenous administration of gonadotrophins. There is also evidence that hypothalamus and pituitary do not respond normally to estrogen. These changes are the background for the clinical picture of menopausal transition.

Keywords: *menopause, perimenopause, menopausal transition, follicle-stimulating hormone*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wise P, Smith M, Dubal D, Wilson M, Krajinak K, Rosewell K. Neuroendocrine influences and repercussions of the menopause. *Endocr Rev* 1999; 20:243–248.
2. Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W, et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Fertil Steril* 2001; 76:874–878.
3. Utian WH. The International Menopause Society menopause-related terminology definitions. *Climacteric* 1999; 2:284–286.
4. McKinlay SM. The normal menopause transition: an overview. *Maturitas* 1996; 23:137–145.
5. Zepant G, Santoro N. The menopausal transition: characteristics and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003; 17:33–52.
6. Lamberts SW. The endocrinology of gonadal involution: menopause and andropause. *Ann Endocrinol (Paris)* 2003; 64:77–81.
7. Faddy M, Gosden R, Gougeon A, Richardson S, Nelson J. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum Reprod* 1992; 7:1342–1346.
8. Scheffer GJ, Broekmans FJ, Dorland M, Habbeema JD, Looman CW, Te Velde ER. Antral follicle counts by transvaginal ultrasonography are related to age in women with proven natural fertility. *Fertil Steril* 1999; 72:845–851.
9. Schmidt-Saros C. Infertility in the older woman. *Clin Obstet Gynecol* 1998; 41:940–950.
10. Seifer D, Gardiner D, Ferreira K, Peluso J. Apoptosis as a function of ovarian reserve in women undergoing in vitro fertilisation. *Fertil Steril* 1996; 66:593–598.
11. Burger HG, Dudley EC, Robertson DM, Dennerstein L. Hormonal changes in the menopause transition. *Recent Prog Horm Res* 2002; 57:257–275.
12. Klein N, Illingworth P, Groome N, McNeilly A, Battaglia D, Soules M. Decreased inhibin B secretion is associated with the FSH rise in older, ovulatory women: A study of serum and follicular fluid levels of dimeric inhibin A and B in spontaneous menstrual cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:2742–2745.
13. Santoro N, Brown JR, Adel T, Skurnick JH. Characterization of reproductive hormonal dynamics in the perimenopause. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1495–1501.
14. Burger HG, Dudley EC, Hopper JL, Groome N, Guthrie JR, Green A, et al. Prospectively measured levels of serum follicle-stimulating hormone, estradiol, and the dimeric inhibins during the menopausal transition in a population-based cohort of women. *J*

- Clin Endocrinol Metab 1999; 84:4025–4030.
15. Santoro N, Adel T, Skurnick JH. Decreased inhibin tone and increased activin A secretion characterize reproductive aging in women. *Fertil Steril* 1999; 71:658–662.
 16. Ahmed-Ebbiary NA, Lenton EA, Cooke ID. Hypothalamic-pituitary ageing: progressive increase in FSH and LH concentrations throughout the reproductive life in regularly menstruating women. *Clin Endocrinol* 1994; 41:199–206.
 17. Rannevik G, Jeppsson S, Johnell O, Bjerre B, Laurell-Borulf Y, Svanberg L, et al. A longitudinal study of the perimenopausal transition: altered profiles of steroid and pituitary hormones, SHBG and bone mineral density. *Maturitas* 1995; 21:103–113.
 18. Weiss G, Skurnick JH, Goldsmith LT, Santoro NF, Park SJ. Menopause and hypothalamic-pituitary sensitivity to estrogen. *JAMA* 2004; 292:2991–2996.
 19. Santoro N. The menopausal transition. *Am J Med* 2005; 118(12B):8S-13S.
 20. Labrie F. Extragonadal synthesis of sex steroids: intracrinology. *Ann Endocrinol (Paris)* 2003; 64:95–107.
 21. Klein N, Soules M. Endocrine changes of the perimenopause. *Clinic Obstet Gynecol* 1998; 41:912–923.
 22. Giustina A, Veldhuis J. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. *Endocr Rev* 1998; 19:717–797.
 23. Sowers M, Derby C, Jannausch ML, Torrens JI, Pasternak R. Insulin resistance, hemostatic factors, and hormone interactions in pre- and perimenopausal women: SWAN. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:4904–4910.
 24. Wing R, Mathews K, Kuller L, Smith D, Becker D, Plantinga PL, et al. Environmental and familial contributions to insulin levels and change in insulin levels in middle aged women. *JAMA* 1992; 268:1890–1895.
 25. Guthrie J, Dennerstein L, Hopper J, Burger H. Hot flushes, menstrual status and hormone levels in a population-based sample of midlife women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 88:437–442.
 26. Okatani Y, Morioka N, Vakatsuki A. Changes in nocturnal melatonin secretion in perimenopausal women. Correlation with endogenous estrogen concentrations. *J Pineal Res* 2000; 28:111–118.
 27. Panotopoulos G, Ruiz J, Raison J, Guy-Grand B, Basdevant A. Menopause, fat and lean distribution in obese women. *Maturitas* 1996; 25:11–19.
 28. Ballinger C, Browning M, Smith A. Hormone profiles and psychological symptoms in perimenopausal women. *Maturitas* 1987; 9:235–251.
 29. Shiedler S, DeVane G, Kalra P, Benirschke K, Lasley B. Ovarian-pituitary hormone interactions during the perimenopause. *Maturitas* 1989; 11:331–339.
 30. Tarlatzis BC, Zepiridis L. Perimenopausal conception. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 997:93–104.
 31. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. The menopausal transition. *Fertil Steril* 2006; 86(4 suppl):S253–S256.
 32. Hardy R, Kuh D. Reproductive characteristics and the age at inception of the perimenopause in a British National Cohort. *Am J Epidemiol* 1999; 149:612–620.
 33. Weinstein M, Gorrindo T, Riley A, Mormino J, Niedfeldt J, Singer B, et al. Timing of menopause and patterns of menstrual bleeding. *Am J Epidemiol* 2003; 158:782–791.
 34. Den Tonkelaar I, Te Velde E, Looman C. Menstrual cycle length preceding menopause in relation to age at menopause. *Maturitas* 1998; 29:115–123.
 35. Lethaby A, Irvine G, Cameron I. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD00106.
 36. Cundy T, Cornish J, Roberts H, Elder H, Reid IR. Spinal bone density in women using depot medroxyprogesterone acetate. *Obstet Gynecol* 1998; 92:569–573.
 37. Dudley EC, Hopper JL, Taffe J, Guthrie JR, Burger HG, Dennerstein L. Using longitudinal data to define the perimenopause by menstrual cycle characteristics. *Climacteric* 1998; 1:18–25.
 38. Wallace RB, Sherman BM, Bean JA, Treloar AE, Schlabaugh L. Probability of menopause with increasing duration of amenorrhea in middle-aged women. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135:1021–1024.
 39. Pearlstone AC, Fournet N, Gambone JC, Pang SC, Buyalos RP. Ovulation induction in women age 40 and older: the importance of basal follicle-stimulating hormone level and chronological age. *Fertil Steril* 1992; 58:674–679.
 40. Belisle S, Blake J, Basson R, Desindes S, Graves G, Grigoriadis S, et al. Canadian consensus conference on menopause, 2006 update. *J Obstet Gynaecol Can* 2006; 28(2 Suppl.1):S7-S94.
 41. Sherman S. Defining the menopausal transition. *Am J Med* 2005; 118(12B):3S–7S.
 42. Renaud RL, Macler J, Dervain I, Ehret MC, Aron C, Plas-Roser S, et al. Echographic study of follicular maturation and ovulation during the normal menstrual cycle. *Fertil Steril* 1980; 33:272–276.