

**Ανασκόπηση****Διάγνωση της εμμηνόπαυσης**

Ε. Τογκαρίδου  
Φ. Τζεβελέκης  
Α. Σόρτσης

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Η μετάβαση από την αναπαραγωγική ηλικία στην εμμηνόπαυση αποτελεί μια εξαιρετικά σύνθετη περίοδο στη ζωή της κάθε γυναίκας. Οι ορμονικές αλλαγές, συνέπεια της ωθηκικής γήρανσης, οδηγούν στην ανάπτυξη συγκεκριμένων συμπτωμάτων και εκδηλώσεων, που συχνά συνυπάρχουν με βιολογικές και κοινωνικές αλλαγές. Ο αριθμός των ωοθυλακίων μειώνεται δραματικά κατά την εμμηνόπαυση, η οποία χαρακτηρίζεται από αύξηση των επιπέδων των γοναδοτροπινών και ιδιαίτερος της FSH και ελάττωση των επιπέδων των οιστρογόνων. Οι κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν ανώμαλες κολπικές αιμορραγίες, αγγειοκινητικά συμπτώματα, σεξουαλική δυσλειτουργία, συμπτώματα από την ψυχική σφαίρα, κολπική ξηρότητα, προεμμηνόρρυσιακή δυσφορία και, μακροπρόθεσμα, οστεοπόρωση. Ορμονική θεραπεία υποκατάστασης, καθώς και αλλαγές στον τρόπο ζωής, όπως διακοπή καπνίσματος, δίαιτα και άσκηση, μπορούν να βοηθήσουν σημαντικά σ' αυτή τη φάση της ζωής της γυναίκας.

*Όροι ευρετηρίου: εμμηνόπαυση, ορμονικές αλλαγές, κλινικές εκδηλώσεις.*

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Ο παγκόσμιος οργανισμός υγείας (WHO) όρισε ως εμμηνόπαυση τη χρονική στιγμή της οριστικής διακοπής της εμμήνου ρύσεως, ως αποτέλεσμα της εξάντλησης της ωθηκικής δεξαμενής των ωοθυλακίων. Ως εκ τούτου, ο ακριβής χρόνος εμμηνόπαυσης καθορίζεται μετά από χρονικό διάστημα 12 μηνών από την τελευταία έμμηνο ρύση<sup>1</sup>.

Η περιεμμηνόπαυση ξεκινά όταν εμφανίζονται τα πρώτα συμπτώματα της επικείμενης εμμηνόπαυσης, έως και 1 έτος μετά από την τελευταία έμμηνο ρύση. Ως μέση ηλικία έναρξης της αναφέρεται η ηλικία μεταξύ 45,5 και 47,5 έτη και η μέση διάρκειά της είναι 4 χρόνια. Ο όρος προεμμηνόπαυση αναφέρεται στο κομμάτι εκείνο της περιεμμηνόπαυσης που λήγει με την τελευταία έμμηνο ρύση<sup>2</sup>. Στην Massachusetts Women's Health Study (MWHS), μία προοπτική μελέτη διάρκειας 5 ετών στην οποία έλαβαν μέρος 2.570 γυναίκες, ηλικίας 45-55 ετών, βρέθηκε ως μέση ηλικία τελευταίας εμμήνου ρύσης (TEP) τα 51,3 χρόνια και μέση ηλικία έναρξης προεμμηνόπαυσης τα 47,5 έτη<sup>3</sup>. Τέλος, τον Ιούλιο του 2001, το The Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW) παρουσίασε ένα σύστημα ταξινόμησης της γυναικείας αναπαραγωγικής γήρανσης<sup>4</sup>, το οποίο παρουσιάζεται τροποποιημένο στην εικόνα 1.

Α' Μαιευτική και Γυναικολογική  
Κλινική ΑΠΘ

Αλληλογραφία:  
Ελεονώρα Τογκαρίδου  
Αγγελάκη 35, TK 54621, Θεσσαλονίκη  
E-mail: ctogaridou@yahoo.gr  
Κατατέθηκε: 30/1/07  
Εγκρίθηκε: 5/5/07

Στάδια	-5	-4	-3	-2	-1	+1	+2
Ορισμοί	αναπαραγωγική ηλικία			Προεμμηνόπαυση		Μετεμμηνόπαυση	
				πρώιμη	όψιμη	πρώιμη	όψιμη
				Περίεμμηνόπαυση			

Εικόνα 1. Σύστημα ταξινόμησης STRAW<sup>4</sup>.

Ο όρος κλιμακτήριος, χρησιμοποιούμενος συχνότερα στο παρελθόν, αντανακλά τη χρονική εκείνη περίοδο που τοποθετείται ανάμεσα στην αναπαραγωγική ηλικία της γυναίκας και το γήρας.

**ΟΡΜΟΝΙΚΕΣ ΑΛΛΑΓΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ**

Η μείωση του αριθμού των ωοθυλακίων βαίνει προοδευτικά καθ’ όλη τη διάρκεια της ζωής της γυναίκας, καταλήγοντας στην εξάντληση αυτών κατά την τελευταία έμμηνο ρύση (TEP). Αναφέρεται ότι η μείωση αυτή επιταχύνεται μετά τα 38 έτη<sup>5</sup>. Η περιεμμηνόπαυση σηματοδοτείται από διαταραχές του εμμηνορρυσιακού κύκλου που αντανακλούν αλλαγές στον άξονα «υποθάλαμος – υπόφυση – ωοθήκες». Τονίζεται ότι η διάγνωση της εμμηνόπαυσης δεν στηρίζεται σε ορμονικές μετρήσεις, διότι οι τιμές τους μπορεί να ποικίλλουν σημαντικά.

Κατά την περιεμμηνόπαυση οι κύκλοι καθίστανται ανοωοθυλακιορρηκτικοί. Το κύριο χαρακτηριστικό αυτής της περιόδου είναι η αύξηση των γοναδοτροπινών, FSH και LH -και κυρίως της FSH. Η αύξηση αυτή ανιχνεύεται από την ηλικία των 30 ετών και γίνεται πιο έντονη στην ηλικία των 40 ετών<sup>6</sup>. Η ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη (FSH) αποτελεί δείκτη ωοθυλακικής δραστηριότητας. Η αύξησή της οφείλεται στη μείωση των επιπέδων της ινχιμπίνης Β (INH-B), μιας διμερούς πρωτεΐνης που παράγεται από τα κύτταρα της κοκκιώδους στιβάδας των πρωτογενών ωοθυλακίων και των ωοθυλακίων με άντρο, και αντανακλά τη μείωση του αριθμού αυτών. Σε ότι αφορά τα οιστρογόνα, στην πρώιμη περιεμμηνόπαυση φαίνεται ότι τα επίπεδα της οιστραδιόλης (E<sub>2</sub>) παραμένουν σταθερά ή τείνουν να αυξηθούν, ως αποτέλεσμα της ‘υπερδιέγερσης’ που δέχονται οι ωοθήκες από την αύξηση των ενδογενών γοναδοτροπινών. Πλησιάζοντας στην εμμηνόπαυση, τα επίπεδα της E<sub>2</sub> μειώνονται σταδιακά, προκαλώντας μεγαλύτερη αύξηση της FSH<sup>7</sup>.

Η πρώτη ορμονική μεταβολή που παρατηρείται κατά την εμμηνόπαυση είναι η ελάττωση της ινχιμπίνης Β. Τα επίπεδα της FSH αρχίζουν να αυξάνονται 2 έτη πριν την TEP, με σημαντική αύξηση 10 μήνες πριν την TEP, και σταθεροποιούνται 2 έτη μετά από την TEP. Τα επίπεδα της E<sub>2</sub> αρχίζουν να μειώνονται 2 χρόνια πριν την TEP

και σταθεροποιούνται 2 χρόνια αργότερα. Τα επίπεδα της ινχιμπίνης Α και Β μειώνονται χρόνια πριν την TEP και δεν ανιχνεύονται στην πλειοψηφία των γυναικών κατά την TEP και αργότερα<sup>8</sup>.

Καθώς πλησιάζει η εμμηνόπαυση η αιχμή της προγεστερόνης (P) στην ωχρινική φάση του κύκλου δεν ανιχνεύεται, ενώ μετεμμηνοπαυσιακά η συγκέντρωση της P είναι κάτω από 2 nmol/L<sup>9</sup>.

Σε ότι αφορά τα ανδρογόνα (τεστοστερόνη, ανδροστενδιόνη) και την SHBG κατά την περιεμμηνόπαυση, πολλές μελέτες έδειξαν μικρή πτώση ή και καμία μεταβολή<sup>10,11</sup>. Τέλος, ένας νέος δείκτης που ανιχνεύει πρώιμα την ωοθηκική γήρανση φαίνεται να είναι η αντιμυλλέριος ορμόνη (AMH), που εκφράζεται στην κοκκιώδη στιβάδα των πρωτογενών ωοθυλακίων<sup>12</sup>. Οποσδήποτε η μέτρηση των παραπάνω ορμονών δεν συνεισφέρει στη διάγνωση της εμμηνόπαυσης.

**ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ**

Το πέρασμα από την αναπαραγωγική ηλικία στην εμμηνόπαυση χαρακτηρίζεται από ένα σύνολο συμπτωμάτων και σημείων και είναι αποτέλεσμα των ορμονικών μεταβολών. Τα κυριότερα συμπτώματα της περιεμμηνόπαυσης είναι αγγειοκινητικές διαταραχές, ατροφία ουρογεννητικού τριγώνου, αίσθημα τάσης στους μαστούς, κακός ύπνος και προεμμηνορρυσιακή δυσφορία. Χαρακτηριστικά σημεία αντίστοιχα είναι η ανώμαλη κολπική αιμορραγία, η μείωση της οστικής πυκνότητας (BMD), η αύξηση του βάρους και η δυσμενής επίπτωση στο λιπιδαιμικό προφίλ, στο καρδιαγγειακό και στο κεντρικό νευρικό σύστημα της γυναίκας<sup>13</sup>. Ακολουθεί ανάλυση όλων των παραμέτρων που αναφέρθηκαν.

Το συχνότερο σύμπτωμα κατά την περιεμμηνόπαυση είναι οι εξάψεις, που είναι πιο συχνές κατά τη διάρκεια της νύχτας, συνοδεύονται από ιδρώτα, αίσθημα παλμών, ευερεθιστότητα, άγχος και αίσθημα ψύχους, διαρκούν από 30 sec ως μερικά λεπτά και οφείλονται σε απότομες διακυμάνσεις των επιπέδων των οιστρογόνων που προκαλούν μεταβολές στο θερμορρυθμιστικό κέντρο του εγκεφάλου<sup>14</sup>. Στην έλλειψη των οιστρογόνων αποδίδονται και η κολπική ξηρότητα, η δυσουρία, η έπειξη προς σύρση και η ατονία της ουροδόχου κύστης. Η εμφάνιση αϋπνίας φαίνεται να επηρεάζεται από τις

εξάψεις, αλλά και από ψυχολογικούς και διαιτητικούς παράγοντες, όπως χαμηλή αυτοεκτίμηση, άγχος, κατάθλιψη και αυξημένη κατανάλωση καφεΐνης<sup>15</sup>.

Συναισθηματικές διαταραχές και σεξουαλική δυσλειτουργία επίσης χαρακτηρίζουν την περιεμμηνόπαυση. Περιλαμβάνουν ευερεθιστότητα, δυσκολία συγκέντρωσης, πονοκεφάλους, ημικρανίες, θλίψη, άγχος, κατάθλιψη καθώς και μειωμένη libido και σεξουαλική δραστηριότητα. Η πτώση των επιπέδων των οιστρογόνων ευθύνεται για τις σεξουαλικές διαταραχές αυτής της περιόδου<sup>16</sup> (αν και η σεξουαλική διάθεση μειώνεται με την πάροδο της ηλικίας), ενώ κάτι τέτοιο δεν φαίνεται να ισχύει για τις συναισθηματικές διαταραχές<sup>17</sup>. Φαίνεται πως η περιεμμηνόπαυση επιδρά έμμεσα, καθιστώντας τη γυναίκα πιο ευάλωτη σε στρεσογόνους παράγοντες.

Ένα αρχικό σημείο της περιεμμηνόπαυσης είναι η ανώμαλη κολπική αιμορραγία, που οφείλεται στα αυξημένα επίπεδα των οιστρογόνων και την ελάττωση της προγεστερόνης. Χρειάζεται προσεκτική αξιολόγηση, καθώς μπορεί να υποκρύπτεται κακοήθεια<sup>18</sup>.

Η εμφάνιση οστεοπόρωσης αποτελεί μακροπρόθεσμη εκδήλωση της εμμηνόπαυσης. Η έλλειψη της οιστραδιόλης επιδρά στις οστεοκλάστες και στους οστεοβλάστες με αποτέλεσμα σημαντική αύξηση της οστικής αποδόμησης και μειωμένη οστική σύνθεση, λέπτυνση των οστικών δοκίδων και αραίωση του οστού (μείωση της οστικής πυκνότητας, BMD)<sup>19</sup>. Το βάρος και ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) αυξάνουν σταθερά με την ηλικία κατά την περιεμμηνόπαυση. Αυτό δεν φαίνεται να συνδέεται με τις ορμονικές αλλαγές της περιόδου αυτής<sup>20</sup>.

Αρκετή κουβέντα γίνεται για την επίδραση της εμμηνόπαυσης στο καρδιαγγειακό σύστημα και στα λιπίδια του αίματος. Λίγες μελέτες έχουν γίνει σχετικά με το θέμα αυτό. Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, δεν φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση των οιστρογόνων με την ισχαιμική νόσο του μυοκαρδίου και με την αρτηριακή υπέρταση<sup>21,22</sup>. Το ίδιο συμβαίνει και με το λιπιδαιμικό προφίλ, η επιδείνωση του οποίου μάλλον οφείλεται στην ηλικία και στην αύξηση βάρους, παρά στη φυσική εμμηνόπαυση<sup>23</sup>.

Τέλος, τα χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων σχετίζονται με αύξηση της επίπτωσης της νόσου Alzheimer, μέσω οξειδωσης, φλεγμονής και καταστροφής των εγκεφαλικών νευρώνων<sup>24</sup>.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η εμμηνόπαυση αποτελεί μια σημαντική περίοδο στη ζωή της σύγχρονης γυναίκας. Αντανακλά την ωθητική γήρανση που πυροδοτεί ορμονικές

αλλαγές σε συνδυασμό με βιολογικές και κοινωνικές αλλαγές. Όλα αυτά προκαλούν την εμφάνιση συμπτωμάτων και σημείων κοινών για αυτή την περίοδο. Η διάγνωση της εμμηνόπαυσης στηρίζεται στις κλινικές εκδηλώσεις αυτής. Δεδομένου ότι το προσδόκιμο επιβίωσης έχει αυξηθεί πολύ στην εποχή μας και ότι η γυναίκα περνάει περισσότερο από το 1/3 περίπου της ζωής της στην εμμηνόπαυση, ο κλινικός ιατρός οφείλει να αξιολογεί εξατομικευμένα και να προτείνει τις κατάλληλες λύσεις.

## Summary

*Togaridou E, Tzeveleki F, Sortsis A*

*Diagnosis of the menopausal transition*

*Helen Obstet Gynecol 19(2):123-126, 2007*

Menopause transition is a complex period in a woman's life. Hormonal changes, due to ovarian ageing, in addition to biological and social changes, influence the signs and symptoms common to this period. The number of oocytes declines critically by the time of the menopause, which is characterized by rising gonadotrophin levels, particularly of FSH, and declining estrogen levels. Clinical symptoms and signs include abnormal uterine bleeding, vasomotor symptoms, sexual dysfunction, psychological symptoms, vaginal dryness, pre-menstrual dysphoria and osteoporosis, later in life. Hormonal therapy and lifestyle modifications as ceasing smoking, low-fat diet and physical activity may be effective.

**Key words:** *menopause transition, hormonal changes, clinical symptoms.*

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. World Health Organization. Research on the Menopause in the 1990s. Technical report Scr 866, 1996, Geneva, Switzerland.
2. Treloar AE. Menstrual cyclicity and the pre-menopause. *Maturitas* 1981; 3:249-264.
3. McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. The normal menopausal transition. *Maturitas* 1992; 14:103-115.
4. Soules MR, Sherman S, Parrott E et al. Executive summary: stages reproductive aging workshop (STRAW). *Fertility and Sterility* 2001; 76:874-878.
5. Richardson SJ, Senikas V, Nelson JF. Follicular depletion during the menopausal transition: evidence for accelerated loss and ultimate exhaustion. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*

- 1987; 65:1231-1236.
6. 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. *Clinical Endocrinology* 1994; 41:199-206.
  7. Burger HG, Dudley EC, Robertson DM, Dennerstein L. Hormonal changes in the Menopause Transition 2002; 57:257-275.
  8. Burger HG, Dudley EC, Hopper JL, Groome N, Guthrie JR, Green A, Dennerstein L. Prospectively measured levels of serum FSH, estradiol and the dimeric inhibins during the menopausal transition in a population-based cohort of women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:4025-4030.
  9. Rannevik G, Jeppsson S, Johnell O, Bjerre B, Laurell-Boruli Y, Svanberg L. A longitudinal study of the perimenopausal transition: altered profiles of steroid and pituitary hormones, SHBG and bone mineral density. *Maturitas* 1995; 21:103-113.
  10. Zumoff B, Strain GW, Miller LK, Rosner W. Twenty-four hour mean plasma testosterone concentration declines with age in normal premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:1429-1430.
  11. Burger HG, Dudley EC, Cui J, Dennerstein L, Hopper JL. A prospective longitudinal study of serum testosterone dehydroepiandrosterone sulphate and sex hormone binding globulin levels through the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2832-2938.
  12. Visser JA, De Jong FH, Laven SE, Themmen PN. Anti-Mullerian hormone: a new marker for ovarian function. *Reproduction* 2006; 131:1-9.
  13. Zapantis G, Santoro N. The menopausal transition: characteristics and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003; 17(1):33-52.
  14. Overlie I, Moen MH, Holte A, Finset A. Androgens and estrogens in relation to hot flushes during the menopausal transition. *Maturitas* 2002; 41:69-77.
  15. Dennerstein L, Dudley E, Hopper JL et al. A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstetrics and Gynecology* 2000; 96:351-358.
  16. Dennerstein L, Randolph J, Taffe J et al. Hormones, mood, sexuality, and the menopausal transition. *Fertility and Sterility* 2002; 76:456-460.
  17. Dennerstein L, Leher P, Burger H, Dudley E. Mood and the menopausal transition. *Journal of Nervous and Mental Disease* 1999; 187:685-691.
  18. Seltzer VL, Benjamin F, Deutsch S. Perimenopausal bleeding patterns and pathologic findings. *Journal of the American Medical Womens Association* 1990; 45:132-134.
  19. Seifer-Klauss V, Mueller JE, Luppia P et al. Bone metabolism during the perimenopausal transition: a prospective study. *Maturitas* 2002; 41:23-33.
  20. Crawford SL, Casey VA, Avis NE, McKinlay SM. A longitudinal study of weight and the menopause transition: results from the Massachusetts Women's Health Study. *Menopause* 2000; 7:96-104.
  21. Luoto R, Sharrett Ar, Schreiner P et al. Blood pressure and menopausal transition: the Atherosclerosis Risk in Communities study (1987-95). *Journal of Hypertension* 2000; 18:27-33.
  22. Do KA, Green A, Guthrie JR et al. Longitudinal study of risk factors for coronary heart disease across the menopausal transition. *American Journal of Epidemiology* 2000; 151:584-593.
  23. Hall G, Collins A, Csemiczky G, Landgren BM. Lipoproteins and BMI: a comparison between women during transition to menopause and regularly menstruating healthy women. *Maturitas* 2002; 41:177-185.
  24. Rehman HU, Masson EA. Neuroendocrinology of female aging. *Gend Med* 2005; 2(1): 41-56.