

HORMONSKESPREMEMBE IN VSTOP V POMENOPAVZO

HORMONAL CHANGES AND ENTERING POSTMENOPAUSE

AVTORICA / AUTHOR:

prof. dr. Ksenija Geršak, dr. med., spec.

Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta,

Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika,

Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: ksenija.gersak@mf.uni-lj.si



1 UVOD

V življenju ženske obstajata enkratna fiziološka mejnika, ki sprožita velike telesne in duševne spremembe – to sta prva (menarha) in zadnja menstruacija (menopavza). V letu 2011 je Svetovna zdravstvena organizacija v treh delovnih skupinah povzela znanje na področju stadijev reproduktivnega staranja žensk (angl. *Stages of Reproductive Aging Workshop*, STRAW) in pripravila revizijo nomenklature (1).

POVZETEK

Menarha in menopavza sta ključna fiziološka mejnika v življenju ženske, ki sprožita številne telesne in duševne spremembe. Leta 2011 je Svetovna zdravstvena organizacija posodobila nomenklature reproduktivnega staranja, ga razdelila na različne stadije in uvedla pojem menopavznega prehoda. Menopavzni prehod običajno nastopi okoli 40. leta starosti in prinaša številne hormonske spremembe in vpliv na menstruacijske cikle. Zmanjša se tvorba anti-Müllerjevega hormona in estradiola, ki jima sledi naraščanje folikle stimulirajočega hormona. Zmanjšanje kakovosti jajčnih foliklov vodi v zmanjšanje plodnosti in odsotnost ovulacije, menstruacije pa postanejo neredne in podaljšane. Prehod v zgodnjo pomenopavzo opredeljuje zadnja menstruacija. Obdobje spremljajo težave s termoregulacijo, urogenitalne spremembe, večje tveganje za srčno-žilne bolezni in spremembe v psihičnem zdravju. V pozni pomenopavzi se hormonski nivoji stabilizirajo, a trajno vplivajo na splošno zdravje ženske.

KLJUČNE BESEDE:

hormonske spremembe, menopavza, menopavzni prehod, pomenopavza

ABSTRACT

Menarche and menopause are key physiological milestones in a woman's life, triggering many physical and mental changes. In 2011, the World Health Organization updated the nomenclature of reproductive aging, dividing it into different stages and introducing the concept of the menopausal transition. Menopausal transition usually occurs around the age of 40 and brings many hormonal changes and an impact on menstrual cycles. The formation of anti-Müllerian hormone and estradiol decreases, followed by an increase in follicle-stimulating hormone. A decrease in the quality of egg follicles leads to reduced fertility and the absence of ovulation, and periods become irregular and prolonged. The progression to early postmenopause is defined by the last menstrual period. The period is accompanied by problems with thermoregulation, urogenital changes, a higher risk of cardiovascular diseases and changes in psychological health. In late post-

menopause, hormone levels stabilize, but they have a lasting impact on a woman's overall health.

KEY WORDS:

hormonal changes, menopause, menopausal transition, perimenopause

Uvedla je novi pojem menopavzni prehod in numerične stadije reproduktivnega staranja od -5 do +2 (slika 1). Reproduktivno obdobje se prične z menarho in je razdeljeno v tri stadije: zgodnje reproduktivno obdobje, vrh in pozno reproduktivno obdobje. Sledi mu menopavzni prehod, ki se prične okoli 40. leta starosti in se v dveh stadijih zaključi z zadnjo menstruacijo. Pomenopavzno obdobje sestavljata zgodnja in pozna pomenopavza, zgodnja pa je še dodatno razdeljena v 3 stadije, ki skupaj obsegajo časovni interval 5 do 8 let. Obdobje pozne pomenopavze se fiziološko prekriva z obdobjem somatskega staranja (1). V strokovnem prispevku so opisane hormonske spremembe in novejši pogledi na perimenopavzo (slika 1) in zgodnji stadij pomenopavze, na obdobji, ko žensko telo preživlja največje telesne in duševne spremembe (1).

2 HORMONSKE SPREMEMBE V POZNEM REPRODUKTIVNEM OBDOBJU

Jajčnik izvaja dve osnovni dejavnosti: sintezo spolnih hormonov in zorenje jajčnih celic.

V poznem reproduktivnem obdobju se pokažejo prve spremembe v menstruacijskem ciklusu. Ker so blaga odstopanja v endokrinih kazalnikih merljiva že pred očitnimi spremembami v ciklusu, je STRAW razdelil pozno reproduktivno obdobje v dva stadija, -3b in -3a.

2.1 STADIJ -3B REPRODUKTIVNEGA STARANJA

V stadiju -3b je menstruacijski cikel še reden, brez sprememb v štirih osnovnih značilnostih: frekvenci, rednosti, trajanju krvavitve in količini krvi. Prav tako so serumske koncentracije folikle stimulirajočega hormona (FSH) v zgodnji folikularni fazi (2. do 5. dan ciklusa) v normalnem referenčnem območju. Zato se kot dodatni kriterij za opredelitev stadija -3b uporablja serumska koncentracija anti-Müllerjevega hormona (AMH) (slika 2). Ta nastaja v granuloznih celicah preantralnih in majhnih antralnih foliklih in zato bolj kot serumska koncentracija FSH izraža jajčnikovo rezervo (2, 5). V STRAW je koncentracija AMH opredeljena samo kvalitativno, kot »nizka«, predvsem zaradi pomanjkanja standardiziranih testov, različnih metodologij in proizvajalcev. Najpogosteje se za mejo nizke koncentracije uporablja vrednost <5,4 pmol/l oz. <0,9 ng/ml, ki jo določajo smernice angleškega Nacionalnega inštituta za zdravje (angl. The National Institute for Health and Care Excellence, NICE) (3).

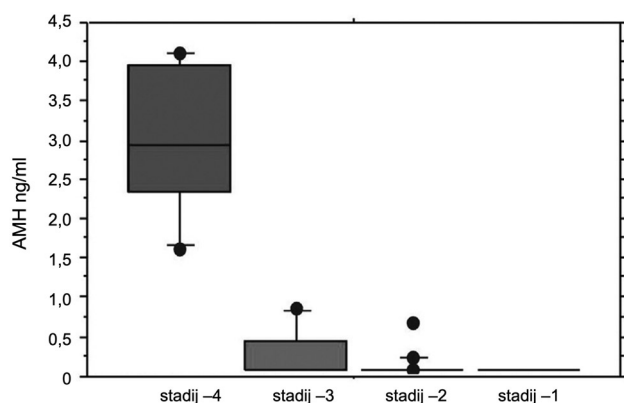
2.2 STADIJ -3A REPRODUKTIVNEGA STARANJA

V stadiju -3a se manjšemu nastajanju AMH pridruži povečano sproščanje FSH. V zgodnji folikularni fazi se povprečne serumske koncentracije FSH počasi dvigujejo, lahko

	Menarha				Menopavza(0)									
Stadij	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1 a	+1b	+1c	+2				
Terminologija	REPRODUKTIVNO OBDOBJE				MENOPAVZNI PREHOD		POMENOPAVZA							
	zgodnje		vrh		pozno		zgodnji		pozni					
					Perimenopavza									
Trajanje	spremenljivo				spremenljivo		1-3 leta		2 leti (1+1)		3-6 let		do konca življenja	
Menstruacijski cikel	nereden/reden	reden	reden	spremembe frekvence	spremembe regularnosti/variabilnost ciklusa ≥ 7 dni		obdobja amenoreje ≥ 60 dni							

Slika 1: Stadiji reproduktivnega staranja pri ženskah (povzeto po Harlow) (1).
Figure 1: Staging system for reproductive aging in women (adapted from Harlow) (1).

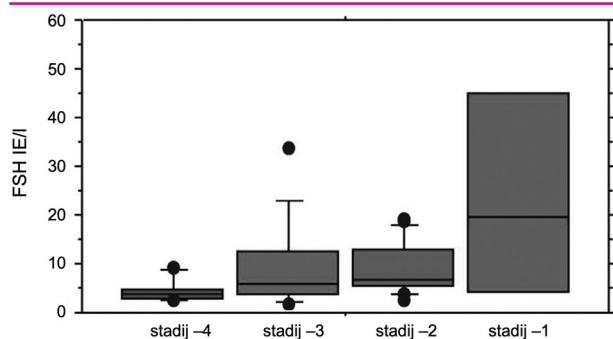
mesečno nihajo, dokler v poznem menopavznem prehodu (stadij -1) ne presežejo 25 IE/l (slika 3) (1, 2).



Slika 2: Serumske koncentracije anti-Müllerjevega hormona (AMH) v stadijih reproduktivnega staranja žensk od -4 do -1 (povzeto po Hale) (2).

Figure 2: Serum concentrations of anti-Müller hormone (AMH) in stages of reproductive aging -4 to -1 (adapted from Hale) (2).

Vzporedno se kaže tudi prve spremembe v lastnostih menstruacijskega ciklusa, frekvenca se večja oz. ciklusi se krajšajo. Vzrok je lahko v zmanjšanem nastajanju AMH, ki vpliva na občutljivost majhnih antralnih foliklov za FSH. Čeprav ni znano, kako nihajoči FSH v pozni folikularni fazi spremeni čas ali interval med rekrutacijskimi valovi folikularnih kohort, dokazano lahko vpliva na zgodnejši izbor dominantnega folikla in tako krajša folikularno fazo menstruacijskega ciklusa (4).

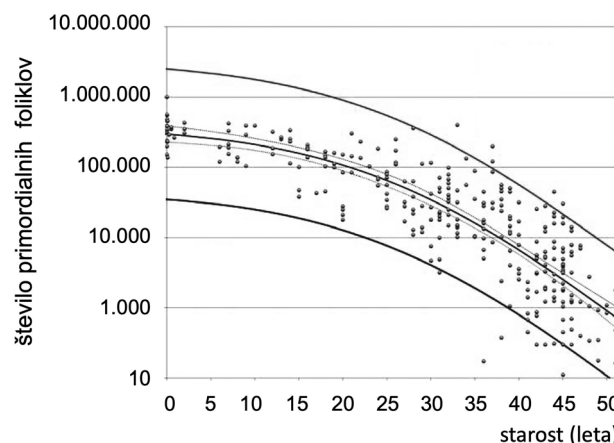


Slika 3: Serumske koncentracije folikle stimulirajočega hormona (FSH) v stadijih reproduktivnega staranja žensk od -4 do -1 (povzeto po Hale) (2).

Figure 3: Serum concentrations of follicle-stimulating hormone (FSH) in stages of reproductive aging from -4 to -1 (adapted from Hale) (2).

2.3 DOZORENJE JAJČNIH CELIC IN PLODNOST V STADIJU -3

Dozorevanje jajčnih celic in plodnost je v poznem reprodukcijskem obdobju povezana predvsem z ovarijsko rezervo, ki jo oblikuje populacija primordialnih foliklov. Iz rezultatov histoloških analiz vemo, da jajčniki novorojenke vsebujejo povprečno milijon primordialnih foliklov in ob menarhi 300.000–400.000 (5). Njihovo število stalno upada in pri 30 letih ima 95 % žensk v skorji samo še 12 % začetnega števila foliklov (slika 4) (6). Različne raziskave so pokazale, da nastopi postopno izčrpavanje in upad plodnosti vsaj 10 let pred menopavzo, v starosti okrog 37 let. Takrat število primordialnih foliklov pade pod 25.000.



Slika 4: S starostjo povezano upadanje števila primordialnih foliklov. Krivulje prikazujejo povprečno število foliklov in 95 % interval zaupanja (povzeto po Wallace) (6).

Figure 4: Age-related decline in the number of primordial follicles. Curves represent the mean number of follicles and 95 % confidence interval (adapted from Wallace) (6).

3 HORMONSKE SPREMEMBE V PERIMENOPAVZI

Perimenopavzno obdobje obsega menopavzni prehod z dvema stadijema -2 in -1 ter prvi del zgodnje pomenopavze, stadij +1a. Skupaj trajajo povprečno 5 let.

3.1 STADIJ -2 REPRODUKTIVNEGA STARANJA

V zgodnji fazi menopavznega prehoda, stadij -2, se spremeni regularnost menstruacijskega ciklusa, variacije znotraj

10 zaporednih ciklusov so večje kot 7 dni (1, 7). Postopno se zmanjšujeta tako število in kot tudi kakovost jajčnih foliklov. Progresivno se zmanjšuje serumska koncentracija AMH (slika 2). Upad AMH sprosti inhibicijo za vstop zgodnjih antralnih foliklov v kohorto posameznega ciklusa, zato se aktivacija in rast foliklov vzdržujeta kljub upadanju skupnega števila foliklov (8).

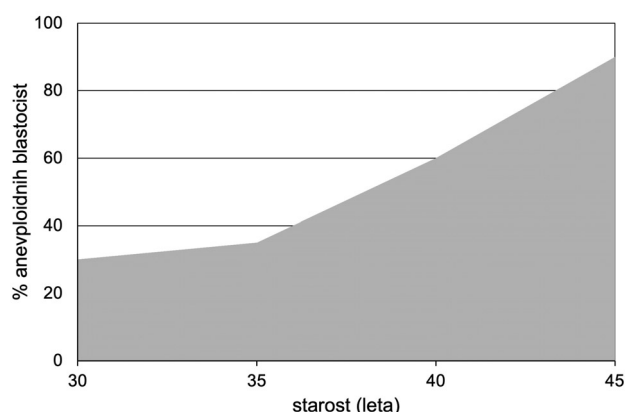
Dodatno se zmanjšuje tvorba inhibina B, zato se zmanjša tudi učinek negativne povratne zanke s FSH. V folikularni fazi se koncentracija FSH poveča prej in sproščene vrednosti so bistveno večje. Folikli se pospešeno razvijajo predvsem v zgodnji folikularni fazi menstruacijskega ciklusa in imajo počasnejšo rast v kasnejšem delu antralnega razvoja. Tako serumske vrednosti estradiola zelo nihajo glede na število in kvaliteto vključenih foliklov, v posameznih ciklih lahko celo presežejo povprečne vrednosti iz reproduktivnega obdobja. Spremenjeni razvoj vodi v krajšo folikularno fazo in zgodnejšo ovulacijo jajčne celice.

3.2 DOZORENJE JAJČNIH CELIC IN PLODNOST V STADIJU -2

Po 40. letu starosti vodi spremenjeni razvoj antralnih foliklov v krajšo folikularno fazo in zgodnejšo ovulacijo jajčne celice. Vse več dominantnih foliklov ne doseže ovulacijske zrelosti. Pojavijo se ciklusi brez ovulacije, ki se podaljšujejo, menstruacije pa so manj pogoste in neredne (variacija >20 dni) (8, 9).

Zmanjšana kakovost dominantnih foliklov se odraža tudi v spremenljivem delovanju rumenega telesa. Zaradi nezadostnega delovanja se dolžina lutealne faze skrajša in serumske koncentracije progesterona se zmanjšajo. Poruši se razmerje med estradiolom in progesteronom v korist estradiola, presežki se klinično izražajo predvsem med anovulatornimi cikli z daljšanjem in zvečano količino krvavitve iz maternice. Po 40. letu starosti je delež dominantnih foliklov, ki ne dosežejo ovulacijske zrelosti, 20 %. Delež anovulatornih ciklusov pa naraste na 80 %, če je frekvenca menstrualne krvavitve daljša od 40 dni.

Jajčne celice mirujejo v diplotenskem stadiju večino svojega življenjskega časa. Ker se redukcijaska delitev nadaljuje šele v dominantnem foliklu, tudi oogeneza stoji 40 in več let. Kromosomi se končno razporedijo v drugo delitveno vreteno in jajčna celica vstopi v metafazo II. Med mejozo so napake pri ločevanju kromosomov pogostejše kot pri mitozii in delež jajčnih celic z aneuploidijami zelo narašča (slika 5) (9, 10).



Slika 5: Naraščanje deleža aneuploidnih blastocistov s starostjo ženske (povzeto po Cimadomo) (10).

Figure 5: Increase of blastocyst aneuploidy rate with women age (adapted from Cimadomo) (10).

3.3 STADIJ -1 REPRODUKTIVNEGA STARANJA

Pozna faza menopavznega prehoda, stadij -1, traja od ena do treh let. Za stadij so značilna obdobja amenoreje, ki trajajo 60 dni ali več, regularnost ciklusa se poruši, postane zelo nereden, z variacijami med zaporednimi cikli več kot 20 dni (1, 7). Progresivno se manjša skupno število antralnih foliklov s premerom od 2 do 10 mm. Ko se zaloge primordialnih foliklov zmanjšajo pod 1000–1500, nastopi menopavza (slika 4). Starost ob menopavzi določajo začetno število primordialnih foliklov, stopnja njihove rekrutacije do zorenja (vključevanje skupine foliklov v tekoči menstruacijski cikel) oz. hitrost atrezije (fiziološka involucija prebitka jajčnikovih foliklov, ki niso dozoreli do ovulacije). Pri ženskah mlajših od 40 let je pojavnost menopavze 1:100, pri mlajših od 30 let 1:1000, izjemoma pa lahko nastopi tudi pred menarho (11). Po zadnjih podatkih iz leta 2003 je bila v Sloveniji povprečna starost žensk ob menopavzi 49,6 let (12).

3.4 STADIJ +1A REPRODUKTIVNEGA STARANJA

V zadnjem delu perimenopavze, ki se prekriva s prvim delom zgodnje pomenopavze, stadij +1a, prevladujejo fiziološki procesi prilagajanja na spremenjeno hormonsko ravnotežje v telesu. Serumska koncentracija estradiola postopno pada prvi dve leti po menopavzi do vrednosti, ki je 10-krat manjša kot med ovulacijo v reproduktivnem ob-

dobju. Zmanjša se tudi serumska koncentracija estrona, vendar je njegov relativni padec manjši kot pri estradiolu, samo 50 %. Obratno kot velja za estradiol, pa serumska koncentracija FSH prvi dve leti po menopavzi še vedno niha (13).

4 HORMONSKE SPREMEMBE V POMENOPAVZI

Pomenopavza je hormonsko opredeljena kot stanje hipergonadotropnega hipogonadizma, ki vodi v fiziološke spremembe termoregulacije, srčno žilnega sistema, urogenitalno atrofijo, zmanjševanje kostne in mišične mase ter psihične spremembe (13).

V zgodnji pomenopavzi, stadij +1, postane jajčnik neodziven na delovanje FSH. Serumska koncentracija FSH prvi dve leti po menopavzi še vedno niha. Največje vrednosti pa doseže v tretji fazi zgodnje pomenopavze (stadij +1c) oz. 5 do 8 let po menopavzi. Namesto estradiola postane primarni sistemski estrogen estron, ki večinoma nastaja z aromatizacijo androgenov. Serumske koncentracije testosterona se zmanjšujejo počasneje in bolj enakomerno kot estradiol. Del tega upadanja je tudi posledica zmanjševanja koncentracije globulina, ki veže spolne hormone in je v korelaciji s hipoestrogenizmom. Tvorba estradiola ni več zadostna, da bi prišlo do proliferacije endometrija, zaradi pomanjkanja progesterona pa izostane njegova sekretorna transformacija in posledica je amenoreja.

Postopno zniževanje serumske koncentracije estradiola spremeni termoregulacijski nadzor in poruši se razmerje z nevrokinini (14). Pokaže se vpliv na sluznico urogenitalnega trakta, zmanjša se elastičnost vezivnih tkiv in pretok krvi v submukozni plasti. Pomanjkanje estrogenov vodi v dispareunijo (boleči spolni odnosi), skupaj s pomanjkanjem testosterona se pokaže tudi vpliv na libido.

V pozni pomenopavzi, stadij +2, estrogeni ne varujejo več žilnih sten pred aterosklerotičnimi procesi. Zmanjšan je vpliv na delovanje jeter, ki ima pomembne presnovne učinke na lipoproteine in lipide. Poveča se koncentracija celokupnega holesterola, holesterola LDL in trigliceridov, zmanjša pa se koncentracija holesterola HDL.

Kostna gostota se začne spreminjati že ob koncu zgodnje pomenopavze, prevladuje pa v celotnem obdobju pozne menopavze. Poveča se izločanje liganda za receptor-aktivator jedrnega faktorja κ B (RANKL) iz osteoblastov, ki aktivira svoj receptor na osteoklastih. Spodbujanje razvoja,

aktivnosti in življenjske dobe osteoklastov vodi v razgradnjo kosti, ki jo dodatno povečuje tudi direktni učinek FSH na RANKL (15).

5 SKLEP

Vstop v pomenopavzo je za mnoge ženske zelo pomembno življenjsko obdobje. Hormonske spremembe, predvsem pomanjkanje estrogena, vodijo do različnih simptomov in znakov, ki vključujejo številne telesne spremembe, spremembe v spolnem življenju in pomembno vplivajo tudi na splošno kakovost življenja. Spremembe se pojavijo v različnih stopnjah in z različno intenzivnostjo. Nekatere med njimi lahko rešujemo s spremembami življenjskega sloga, izrazite težave pa poslabšajo kakovost življenja in zdravje. Zato je pomembno, da vsaka ženska ve, kdaj naj poišče strokovno pomoč, ki jo izvajamo zdravniki, farmacevti in drugi zdravstveni strokovnjaki z ustreznim svetovanjem in zdravljenjem.

6 LITERATURA

1. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause*. 2012 Apr;19(4):387-95.
2. Hale GE, Robertson DM, Burger HG. The perimenopausal woman: endocrinology and management. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;142:121-31.
3. NICE Clinical guideline [CG156]. Fertility problems: assessment and treatment. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2017. 53 p.
4. Allshouse A, Pavlovic J, Santoro N. Menstrual Cycle Hormone Changes Associated with Reproductive Aging and How They May Relate to Symptoms. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018 Dec;45(4):613-28.
5. Kelsey TW, Anderson RA, Wright P, Nelson SM, Wallace WH. Data-driven assessment of the human ovarian reserve. *Mol Hum Reprod*. 2012 Feb;18(2):79-87.
6. Wallace WH, Kelsey TW. Human ovarian reserve from conception to the menopause. *PLoS One*. 2010 Jan;5(1):e8772.
7. Santoro N, Roeca C, Peters BA, Neal-Perry G. The Menopause Transition: Signs, Symptoms, and Management Options. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Jan;106(1):1-15.
8. Geršak K. Definicija in značilnosti poznega reproduktivnega obdobja – plodnost v poznem reproduktivnem obdobju ženske. V: Kozar N, urednik. XV. spominski sestanek akad. prof. dr. Lidije

Andolšek-Jeras: Pozno reprodukativno obdobje. Ljubljana: Slovensko združenje za reproduktivno medicine SZD, 2023. p. 23-9.

9. Ferreira AF, Soares M, Almeida-Santos T, Ramalho-Santos J, Sousa AP. Aging and oocyte competence: A molecular cell perspective. *WIREs Mech Dis.* 2023 Sep-Oct;15(5):e1613.
10. Cimadomo D, Fabozzi G, Vaiarelli A, Ubaldi N, Ubaldi FM, Rienzi L. Impact of Maternal Age on Oocyte and Embryo Competence. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018 Jun 29;9:327.
11. Mishra GD, Chung HF, Cano A, Chedraui P, Goulis DG, Lopes P, et al. EMAS position statement: Predictors of premature and early natural menopause. *Maturitas.* 2019 May;123:82-8.
12. Pinter B, Meden-Vrtovec H, Maček M, Verdenik I, Pretnar-Darovec A, et al. Menopavza v Sloveniji. *Zdrav Vestn.* 2003;72, supl. 2:II-9-II12.
13. Motlani V, Motlani G, Pamnani S, Sahu A, Acharya N. Endocrine Changes in Postmenopausal Women: A Comprehensive View. *Cureus.* 2023 Dec 29;15(12):e51287.
14. Charkoudian N, Hart ECJ, Barnes JN, Joyner MJ. Autonomic control of body temperature and blood pressure: influences of female sex hormones. *Clin Auton Res.* 2017 Jun;27(3):149-55.
15. Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. *Lancet* 2011; 377: 1276-87.

