

Przewidywanie wieku wystąpienia menopauzy: hormonalne, rodzinne i miesięczkowe czynniki determinujące

ANNE Z. STEINER, MD, MPH

Menopausal Medicine 2011;19:S1-S5

Proces starzenia reprodukcyjnego kobiet naturalnie przebiega w trzech fazach: rozrodzkiej, okresu przejścia do menopauzy i okresu po ostatniej miesiączce (rycina).¹ Większość kobiet przechodzi od jednej fazy do drugiej według tego schematu, chociaż obserwuje się pewne odstępstwa. Okres przechodzenia do menopauzy można podzielić na dwa etapy: 1) wczesny, który rozpoczyna się średnio około 42 roku życia i 2) późny rozpoczynający się około 46 roku życia i kończący wraz z ostatnim cyklem miesięczkowym (final menstrual period, FMP) średnio w wieku 51 lat.^{2,3} W okresie przechodzenia do menopauzy płodność maleje, cykle miesięczkowe stają się nieregularne i pojawiają się objawy naczynioruchowe. Czas obejmujący przejście do menopauzy i pierwsze 12 miesięcy bez miesiączek określa się wspólnym terminem perimenopauza.

Biologia starzenia reprodukcyjnego

Uważa się, że starzenie reprodukcyjne u kobiet wynika z progresywnego pogorszenia jakości i zmniejszenia liczby komórek jajowych w pęcherzykach primordialnych, pośrednich i pierwotnych. Przekrojowe badania histologiczne jajników wykazały, że wraz z chronologicznym starzeniem zasób pęcherzyków jajnikowych (rezerwa jajnikowa) zmniejsza się z wartości szczytowej 500 000-1 000 000 pęcherzyków pierwotnych w chwili urodzenia do ok. 1000 w okresie menopauzy.⁴ Zgodnie z ostatnimi doniesieniami tempo zmniejszania się liczby nierosnących pęcherzyków progresywnie narasta wraz z wiekiem (na przykład utrata pęcherzyków jajnikowych następuje szybciej między 38-39 niż między 30-31 rokiem życia).⁵ W ciągu życia kobiety występuje 84% zmienność liczby nierosnących pęcherzy-

ków, która wskazuje, że zdolność rozrodcza jajnika (wiek reprodukcyjny) jest głównie, chociaż nie jedynie, zdefiniowana przez fazę starzenia.

Wraz ze zmniejszaniem się liczby nierosnących pęcherzyków maleje również całkowita liczba komórek ziarnistych. Ich mniejsza liczba prowadzi do zmniejszenia wytwarzania przez nie hormonu antymüllerowskiego (anti-Müllerian hormone, AMH) i inhibiny. Zmniejszenie stężenia inhibiny w fazie lutealnej i wczesnej folikularnej prowadzi do przedwczesnego wzrostu stężenia folikulotropiny (follicle-stimulating hormone, FSH) i przyspieszonego wzrostu pęcherzyków.⁶ Skraca się zatem faza folikularna (od początku miesiączki do jajeczkowania). U kobiet ze zmniejszoną rezerwą jajnikową można zaobserwować zwiększone stężenie estradiolu, FSH we wczesnej fazie folikularnej i skrócony cykl miesięczkowy.

ZMIANY HORMONALNE

Ponieważ zmniejszenie zasobów pęcherzyków prowadzi do zmian hormonalnych, możliwe jest oznaczanie stężeń hormonów w surowicy lub w moczu oraz zastosowanie tych oznaczeń jako pośrednich wskaźników rezerwy jajnikowej. W wielu badaniach wykazano, że stężenia AMH i inhibiny B w surowicy we wczesnej fazie folikularnej maleją wraz z wiekiem.⁷⁻⁹ Stężenia FSH we wczesnej fazie folikularnej zdają się wzrastać wraz z wiekiem. Ferrell i wsp. w wieloletniej obserwacji wykazali, że między 26 a 58 rokiem życia stężenia FSH u poszczególnych kobiet rosną od wartości bazowych w 5-letnich przedziałach.¹⁰ W swoim badaniu de Vet i wsp. wykazali zmniejszanie się stężenia AMH w 2-letnim przedziale u kobiet w wieku 20-35 lat. U tych młodych kobiet nie stwierdzono jeszcze zmian stężeń FSH w tym okresie.¹¹

LICZBA PĘCHERZYKÓW ANTRALNYCH

Stężenia AMH w surowicy bezpośrednio korelują z liczbą pęcherzyków antralnych widocznych w przezpochwowym badaniu ultrasonograficznym.¹² Liczba pęcherzyków an-

Dr Steiner, assistant professor, Division of Reproductive Endocrinology and Infertility, Department of Obstetrics and Gynecology, University of North Carolina, Chapel Hill School of Medicine, Chapel Hill, Karolina Północna.

Autorka nie zgłasza konfliktu interesów związanego z niniejszym artykułem.

Ostatnia miesiączka (FMP)								
Faza	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2
Terminologia	Reprodukcyjna			Przejście do menopauzy		Po menopauzie		
	Wczesna	Szczytowa	Późna	Wczesna	Późna		Wczesna	Późna
				Okoloimenopauzalna				
Długość trwania	Zmienna			Zmienna		a 1 rok	b 4 lata	Do końca życia
Cykle miesięczkowe	Zmienne lub regularne		Regularne	Zmienna długość cykli (różnica wobec typowej długości >7 dni)	Pominięte ≥2 cykle i brak miesiączki (≥60 dni)	Brak miesiączki przez 12 mies.	Ustanie miesiączkowania	
Endokrynologia	Prawidłowe FSH		↑FSH	↑FSH			↑FSH	

RYCINA Fazy typowego starzenia reprodukcyjnego

FSH – hormon folikulotropowy

Przedrukowano za Soules MR, et al. Fertil Steril. 2001;76(5):874-878,¹ (za zgodą Elsevier).

tralnych (antral follicle count, AFC) w jajniku wydaje się proporcjonalna do liczby pęcherzyków jeszcze nierosnących. Hansen i wsp. jako kolejni wykazali, że AFC i stężenia AMH, inhibiny B i FSH w surowicy we wczesnej fazie korelują z liczbą pęcherzyków primordialnych (określona w badaniu histologicznym usuniętego jajnika).⁵ AFC i stężenie AMH korelują z liczbą pęcherzyków primordialnych niezależnie od wieku.

REZERWA JAJNIKOWA I PŁODNOŚĆ

Skoro rezerwa jajnikowa wydaje się determinować okres rozrodczy, to zaproponowano, aby jej markery stały się potencjalnymi wskaźnikami etapu rozrodczego kobiety. Żadne z badań nie określiło przydatności markerów starzenia się jajnika do przewidywania niepłodności związanej z wiekiem w ogólnej populacji, jednak markery te są wykorzystywane w praktyce klinicznej u niepłodnych kobiet w celu przewidywania odpowiedzi i spodziewanego sukcesu leczenia niepłodności takimi metodami, jak np. zapłodnienie *in vitro*. W tym celu zwyczajowo oznacza się stężenie FSH w surowicy we wczesnej fazie folikularnej (2, 3 lub 4 dzień cyklu miesięczkowego). Coraz większa liczba dowodów z prac badawczych sugeruje również wykonanie w tym celu oceny stężenia AMH. Podczas gdy cykl miesięczkowy wyznacza termin oceny stężenia FSH, to pomiaru AMH można dokonać w jego dowolnej fazie.¹³

Zmienne warunkujące wiek wystąpienia menopauzy

Markery przepowiadające wiek wystąpienia menopauzy lub czas pozostający do ostatniego cyklu miesięczkowego byłyby bardzo przydatne zarówno dla pacjentek, jak i klinicystów. Czas pozostający do menopauzy mógłby decydować o wyborze sposobu leczenia (farmakologicznego lub chirurgicznego) kobiet z zaburzeniami miesiączkowania. Ponieważ żaden pojedynczy test nie jest w stanie określić wieku wystąpienia menopauzy, za czynniki związane z wiekiem jej wystąpienia uważa się: etap procesu starzenia reprodukcyjnego, wiek wystąpienia menopauzy u matki, charakterystykę cykli miesięczkowych i markery rezerwy jajnikowej.

WIEK: PODOBNIEM U MATKI I CÓRKI

Mediana wystąpienia menopauzy to 51 rok życia.^{14,15} U około 1% kobiet menopauza wystąpi w wieku 40 lat, u 10% kobiet do 46 roku życia, a u 90% do 55 roku życia.¹⁵ Poza szacunkami populacyjnymi wiek menopauzy u matki może dostarczyć pewnych wskazówek dotyczących tego, kiedy u danej kobiety wystąpi ostatni cykl miesięczkowy. Wiele badań wykazało związek między wiekiem menopauzy u kobiet i ich matek.^{16,17} Im wcześniej menopauza wystąpiła u matki, tym mniejsza jest rezerwa jajnikowa u jej córki w wieku 35-49 lat.¹⁸

Ta prawidłowość może wynikać z uwarunkowań genetycznych lub podobnego stylu życia, np. palenia tyto-

niu, sposobu odżywiania i aktywności fizycznej. Hipotezę o uwarunkowaniach genetycznych potwierdzają badania bliźniąt, w których przypisano 63% zgodność zależności z identycznym materiałem genetycznym.¹⁹ Analiza genologiczna krewnych matki lub ojca wykazała potencjalnie dominujący model dziedziczenia wczesnej menopauzy (zdefiniowanej jako menopauza między 40-45 rokiem życia) i przedwczesnego wygasania czynności jajników (menopauza przed 40 rokiem życia).^{20,21} Potencjalną przyczyną rodzinnego występowania wczesnej menopauzy i przedwczesnego wygasania czynności jajników są zmiany w genie *FMR1*. Długość powtórzeń trinukleotydów CGG w genie *FMR1* została skorelowana z wiekiem menopauzy.²² U kobiet z dłuższymi powtórzeniami sekwencji menopauza występowała wcześniej, a u kobiet z krótszymi – później.

CHARAKTERYSTYKA CYKLU MIESIĄCZKOWEGO

Pewne cechy cyklu miesięczkowego są również związane z czasem pozostającym do FMP. Wczesny okres przejściowy definiowany jest przez zmianę długości cyklu o 7 lub więcej dni. Późne przejście do menopauzy definiuje się jako 2 lub więcej pominięć cyklu lub zatrzymanie miesiączki trwające 60 lub więcej dni.¹ Średni czas od pojawienia się różnie wydłużonych cykli do ostatniej miesiączki wynosi około 7 lat,²³ a średni czas od późnego przejścia menopauzalnego (pominięcia cyklu) do ostatniej miesiączki około 4 lat.¹⁵ Blisko 10% kobiet wejdzie jednak w okres menopauzy bez wcześniejszego wydłużania się cykli.^{15,23}

MARKERY REZERWY JAJNIKOWEJ

Wiek w chwili wystąpienia menopauzy można dokładniej określić, wykorzystując oznaczenie markerów rezerwy jajnikowej. Badania stężeń hormonów w fazie folikularnej wykazały związek z etapem zdolności rozrodczych (rozrodczy, wczesne przejście do menopauzy, późne przejście do menopauzy i po menopauzie) zdefiniowanym przez charakterystykę cykli miesięczkowych. Z etapem zdolności rozrodczych wiążą się estradiol, FSH, inhibina B, AMH oceniane we wczesnej fazie folikularnej, jednak oznaczenie pojedynczego hormonu nie wydaje się różnicować poszczególnych faz. AMH wydaje się różnicować wczesne etapy: przedmenopauzalny do późnego przejścia. Stężenia AMH mogą być mniej przydatne w różnicowaniu późnego przejścia od początku menopauzy, ponieważ w fazie późnego przejścia jego stężenia znajdują się poniżej granicy wykrywalności.^{24,25} Natomiast stężenia estradiolu oznaczanego we wczesnej fazie folikularnej różnią się na każdym etapie. Tylko w momencie wystąpienia menopauzy stężenia estradiolu znacząco maleją. Duże stężenie estradiolu we wczesnej fazie folikularnej może być zaobserwowane podczas późnego przejścia do menopauzy.^{26,27}

Nie stwierdzono spójności między stężeniami FSH i inhibiny B w żadnej z faz starzenia się reprodukcyjnego. Większość badań wskazuje, że stężenie FSH zwiększa się od

wczesnego przejścia od menopauzy do okresu po niej,^{26,28,29} ale subtelne zmiany stężenia mogą być widoczne wcześniej (między późną fazą rozrodczą, a wczesnym przejściem menopauzalnym).^{26,29} Tempo zmian w stężeniu FSH może również wskazać czas pozostały do ostatniej miesiączki. Sowers i wsp. wykazali, że stężenie FSH nieznacznie zwiększa się na 7 lat przed FMP, jest największe między 7 a 2 rokiem i gwałtownie narasta na 2 lata przed i 1 rok po ostatniej miesiączce.³⁰ W niektórych badaniach udokumentowano, że stężenie inhibiny B w okresie przejścia menopauzalnego zaczyna się zmniejszać wcześniej,^{25,28,31} ale inni badacze wykazali, że dopiero w późnej fazie przejściowej.^{24,32}

Określanie fazy rozrodczej kobiety

W poradnictwie dla kobiet nie można posługiwać się po jedynym testem w celu określenia czasu pozostałego do ostatniej miesiączki, jednak można dokonać ogólnego oszacowania tej kwestii, posługując się charakterystyką cyklu miesięczkowego i profilem hormonalnym.

Faza rozrodcza, przedmenopauzalna ogólnie charakteryzuje się regularnymi cyklami miesięczkowymi, stężeniami FSH <10 mIU/ml we wczesnej fazie folikularnej i stężeniem AMH >0,3 ng/ml.

Wczesna faza przejścia menopauzalnego rozpoczyna się na około 7-8 lat przed ostatnią miesiączką. Charakteryzuje się znaczną zmiennością długości cyklu miesięczkowego. Typowe jest skrócenie cykli. W tej grupie kobiet wartości stężeń FSH są na ogół wyższe niż 10 mIU/ml, a AMH poniżej 0,4 ng/ml.^{26,29}

Późna faza przejścia menopauzalnego rozpoczyna się na około 3-4 lata przed ostatnią miesiączką. Następuje wtedy, gdy pominiętych będzie 2 lub więcej cykli miesięczkowych lub gdy nastąpi 60-dniowa lub dłuższa przerwa w miesiączkowaniu. Późna faza przejściowa dodatkowo zostaje potwierdzona przez stężenia estradiolu we wczesnej fazie folikularnej powyżej 100 pg/ml, ale wartości stężeń FSH przekraczają już 30-40 mIU/ml.^{26,33} W innych badaniach dla potwierdzenia późnego przejścia przyjęto niższe wartości odcinające FSH (15 mIU/ml).²⁹ Za różnice w wartościach odcinających może odpowiadać różna charakterystyka testów laboratoryjnych. Stężenia AMH są na ogół mniejsze niż 0,1 ng/ml (lub poniżej czułości testu).²⁵

Menopauza. Mimo że definicja menopauzy jako 12 miesięcy bez miesiączkowania wydaje się prosta, odróżnienie kobiet w późnej fazie przejściowej od kobiet we wczesnej menopauzie może być trudne w pierwszych 12 miesiącach po FMP. Pomoc może charakterystyka cykli miesięczkowych. Około 91% niemiesiączkujących przez 6 miesięcy zostanie uznanych za kobiety po menopauzie.³⁴ Dodatkowo badania hormonalne dają ograniczone korzyści. Stężenia FSH nie wzrastają znacząco po FMP. Chociaż zwiększenie stężenia hormonu luteinizującego (LH) wydaje się podążać za wartością FSH, to w niektórych doniesieniach nie wykazano istotnej różnicy w stężeniu LH między

kobietami w okresie późnego przejścia i tymi we wczesnej menopauzie.²⁹

Ograniczenia oraz zastosowanie czynników prognozujących

Czynniki prognozujące mają swoje ograniczenia. Około 10% kobiet będzie regularnie miesiączkować do terminu ostatniej miesiączki.¹⁵ Większości czynników predykcyjnych nie badano u kobiet poniżej 30 roku życia, zatem nie powinno się z nich korzystać, diagnozując tę grupę wiekową. Podczas gdy u kobiet 40-letnich mogą występować między cyklami istotne zmiany, to powtarzanie testów laboratoryjnych ma na ogół małą wartość. W tej grupie prawidłowa wartość FSH powinna być interpretowana ostrożnie i weryfikowana w kolejnych oznaczeniach. Aktualną rezerwę jajnikową u kobiety odzwierciedla najwyższa oznaczona wartość FSH, nawet jeśli w kolejnych badaniach jest niższa.

Podsumowując, nie ma jednego testu czy formuły, dzięki której można przewidywać termin ostatniej miesiączki, choć istnieje kilka wskaźników wieku wystąpienia menopauzy. Nie należy definiować tego wieku na podstawie oznaczania jednego parametru. Dla celów poradnictwa powinno się korzystać z kombinacji testów. Kosztowne badania laboratoryjne nie są konieczne, chyba że ich wyniki będą miały wpływ na stan zdrowia pacjentki lub wybór metody leczenia.

Ostatecznie podczas wczesnej fazy przejścia menopauzalnego ciąży nie jest często spotykana, ale do zapłodnienia może dojść. W tym czasie należy zalecać antykoncepcję, jeśli kobieta pragnie uniknąć zajścia w ciążę. Z drugiej strony wynik pojedynczego testu ogólnie nie powinien służyć jako metoda definiująca leczenie lub odstępianie od niego, np. w przypadku niepłodności.

Menopausal Medicine, Vol. 19, No. 2, May 2011, p. S1. Predicting age at menopause: Hormonal, familial, and menstrual cycle factors to consider. Reprinted with permission.

PIŚMIENICTWO

- Soules MR, Sherman S, Parrott E, et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Fertil Steril*. 2001;76(5):874-878.
- Treloar AE, Boynton RE, Behn BG, Brown BW. Variation of the human menstrual cycle through reproductive life. *Int J Fertil*. 1967;12(1 pt 2):77-126.
- Treloar AE. Menstrual cyclicity and the pre-menopause. *Maturitas*. 1981; 3(3-4):249-264.
- Gougeon A, Ecochard R, Thalabard JC. Age-related changes of the population of human ovarian follicles: increase in the disappearance rate of non-growing and early-growing follicles in aging women. *Biol Reprod*. 1994; 50(3):653-663.
- Hansen KR, Knowlton NS, Thyer AC, et al. A new model of reproductive aging: the decline in ovarian non-growing follicle number from birth to menopause. *Hum Reprod*. 2008;23(3):699-708.
- Santoro N, Isaac B, Neal-Perry G, et al. Impaired folliculogenesis and ovulation in older reproductive aged women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(11):5502-5509.
- van Rooij IA, Broekmans FJ, Scheffer GJ, et al. Serum antimüllerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: a longitudinal study. *Fertil Steril*. 2005;83(4):979-987.
- Danforth DR, Arbogast LK, Mroueh J, et al. Dimeric inhibin: a direct marker of ovarian aging. *Fertil Steril*. 1998;70(1):119-123.
- Welt CK, McNicholl DJ, Taylor AE, Hall JE. Female reproductive aging is marked by decreased secretion of dimeric inhibin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(1):105-111.
- Ferrell RJ, O'Connor KA, Holman DJ, et al. Monitoring reproductive aging in a 5-year prospective study: aggregate and individual changes in luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone with age. *Menopause*. 2007;14(1):29-37.
- de Vet A, Laven JS, de Jong FH, et al. Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril*. 2002;77(2):357-362.
- van Rooij IA, Broekmans FJ, te Velde ER, et al. Serum anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod*. 2002;17(12): 3065-3071.
- van Disseldorp J, Lambalk CB, Kwee J, et al. Comparison of inter- and intra-cycle variability of anti-Müllerian hormone and antral follicle counts. *Hum Reprod*. 2010;25(1):221-227.
- Gold EB, Bromberger J, Crawford S, et al. Factors associated with age at natural menopause in a multiethnic sample of midlife women. *Am J Epidemiol*. 2001;153(9):865-874.
- McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. The normal menopause transition. *Maturitas*. 1992;14(2):103-115.
- Cramer DW, Xu H, Harlow BL. Family history as a predictor of early menopause. *Fertil Steril*. 1995;64(4):740-745.
- Torgerson DJ, Thomas RE, Campbell MK, Reid DM. Alcohol consumption and age of maternal menopause are associated with menopause onset. *Maturitas*. 1997;26(1):21-25.
- Steiner AZ, Baird DD, Kesner JS. Mother's menopausal age is associated with her daughter's early follicular phase urinary follicle-stimulating hormone level. *Menopause*. 2008;15(5):940-944.
- Snieder H, MacGregor AJ, Spector TD. Genes control the cessation of a woman's reproductive life: a twin study of hysterectomy and age at menopause. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(6):1875-1880.
- Tibiletti MG, Testa G, Vegetti W, et al. The idiopathic forms of premature menopause and early menopause show the same genetic pattern. *Hum Reprod*. 1999;14(11):2731-2734.
- Vegetti W, Marozzi A, Manfredini E, et al. Premature ovarian failure. *Mol Cell Endocrinol*. 2000;161(1-2):53-57.
- Ennis S, Ward D, Murray A. Nonlinear association between CGG repeat number and age of menopause in FMR1 premutation carriers. *Eur J Hum Genet*. 2006;14(2):253-255.
- Lisabeth LD, Harlow SD, Gillespie B, et al. Staging reproductive aging: a comparison of proposed bleeding criteria for the menopausal transition. *Menopause*. 2004;11(2):186-197.
- Knauff EA, Eijkemans MJ, Lambalk CB, et al. Anti-Müllerian hormone, inhibin B, and antral follicle count in young women with ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(3):786-792.
- Sowers MR, Eyvazzadeh AD, McConnell D, et al. Anti-müllerian hormone and inhibin B in the definition of ovarian aging and the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(9):3478-3483.
- Burger HG, Dudley EC, Hopper JL, et al. The endocrinology of the menopausal transition: a cross-sectional study of a population-based sample. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(12):3537-3545.
- Sowers MR, Zheng H, McConnell D, et al. Estradiol rates of change in relation to the final menstrual period in a population-based cohort of women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(10):3847-3852.
- Freeman EW, Sammel MD, Gracia CR, et al. Follicular phase hormone levels and menstrual bleeding status in the approach to menopause. *Fertil Steril*. 2005;83(2):383-392.
- Gracia CR, Sammel MD, Freeman EW, et al. Defining menopause status: creation of a new definition to identify the early changes of the menopausal transition. *Menopause*. 2005;12(2):128-135.
- Sowers MR, Zheng H, McConnell D, et al. Follicle stimulating hormone and its rate of change in defining menopause transition stages. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(10):3958-3964.
- Gracia CR, Freeman EW, Sammel MD, et al. The relationship between obesity and race on inhibin B during the menopause transition. *Menopause*. 2005;12(5):559-566.
- Burger HG, Cahir N, Robertson DM, et al. Serum inhibins A and B fall differentially as FSH rises in perimenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;48(6):809-813.
- Santoro N, Brockwell S, Johnston J, et al. Helping midlife women predict the onset of the final menses: SWAN, the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause*. 2007;14(3 pt 1):415-424.
- Kaufert PA, Gilbert P, Tate R. Defining menopausal status: the impact of longitudinal data. *Maturitas*. 1987;9(3):217-226.