

*Béres L. dr., Tóth K. S. dr., Gulyás P. dr., Tűzkő N. dr., Margitai Gy. dr., Lacza T. dr., Lévárdi F. dr.

A menopausea endokrinológiája

A menopausea háttérben zajló endokrin változások értelmezése az elmúlt időszakban jelentősen változott. A legfontosabb változás Henry Burger menopausalis transitióval kapcsolatos megfigyelései jelentették. Közleményünk elméleti vezérfonalának az Ó teóriáját választottuk.

A menopausea endokrinológiájának középpontjában a hypophysis-ovarium tengely változásai állnak. A petefészekhormonok termelésének csökkenésével a hypophysisben szintetizálódó gonadotropinok szérumszintjei megemelkednek. A legfontosabb petefészek-hormonokat két csoportba oszthatjuk: steroidokra, ide tartoznak az oestradiol és a progesteron illetve peptidekre, melyek közül a legfontosabbak az inhibinek és az activinek. Az oestradiol és a peptidek a petefészektüsző fő sejt típusának, a granulosa-sejtnak szekréciós termékei. A progesteront a corpus luteum termeli. A petefészek működését szabályozó hypophysis hormonok a folliculusstimuláló hormon (FSH) és a lutinizáló hormon (LH).

A gonadotropinok és a petefészek-steroidok természete sok éve ismert, ellenben az ovarialis peptidhormonok tulajdonságai csak az utóbbi tíz év során tisztázódtak¹. Dimer szerkezetűek. Az inhibinekben a két β -subunit közül az egyik (β_A vagy β_B) egy közös α -subunithoz kapcsolódik, létrehozva az inhibin-A-t ($\beta_A\alpha$) vagy az inhibin-B-t ($\beta_B\alpha$). Az activineket csak β -alegységek alkotják, melyből háromféle molekula adódik: activin-A ($2\beta_A$), activin-B ($2\beta_B$) és activin-AB (β_A és β_B). Az inhibin fő biológiai tulajdonsága az FSH szintézisének és szekréciójának a szuppressziója. Az activinnek több biológiai funkciója van, ezek közül az egyik az FSH szekréciójának stimulációja. Az LH szekré-

cióját a steroid-hormonok szabályozzák.

Morfológiai változások a petefészekben menopausea előtt és után

Menopausát megelőző időszakban az ovarium funkcionális állapota szorosan kapcsolódik a benne zajló morfológiai változásokhoz, melyre legjellemzőbb a folliculusok illetve a granulosa-sejtek számának jelentős csökkenése. A petefészektüszők száma gyermekkorától átlagosan 40. életévig egyenletesen csökken. Az ezt követő 10 év során a csökkenés nagy mértékben felgyorsul és a folliculus készlet teljes eltűnéséig tart. Richardson és munkatársai² megvizsgálták a petefészektüszők számának és a menstruációs ciklus változásának összefüggését 17 pre- és postmenopausalis asszonnynál. A szabályos ciklusú páciensek petefészekében átlagban 1000 tüszőt, poly- és rariomenorrhoea mellett megközelítően 100 tüszőt, a postmenopausalis asszonyok között legfeljebb 1 primordiális tüszőt találtak.

A menstruációs ciklusok változása a menopausalis transitio során

A menstruációs ciklus átlagos hossza 20. életév körül 28 nap, mely 40 éves korra 26 naposra rövidül, elsősorban a follicularis fázis lerövidülésének köszönhetően. A menopausalis transitio kezdetét a spontán menstruációs vérzés mennyiségének vagy gyakoriságának a megváltozása jelzi. E tünetek megjelenésétől a menopauseig terjedő időszak átlagos hossza 4 év, mely során az anovulációs ciklusok gyakoribbá válnak: 26. és 40. életév között 3-7 százalékban, 41. és 50. életév között 12-15 százalékban fordulnak elő³.

A hypophysis-ovarium tengely életkori jellemzői szabályos menstruációs ciklus mellett

A hypophysis-ovarium tengely

működését vizsgáló első jelentősebb tanulmányban Sherman és Korenman⁴ szabályos ciklusú 18-30 éves és 46-51 éves asszonyok hormonszintjeit hasonlította össze. Az LH és a progesteron koncentrációk nem különböztek a két csoportban. Meglepő volt az FSH szelektív emelkedése az idősebb korcsoportban. Ezeknél a pácienseknél az oestradiol szintek alacsonyabbak voltak és a ciklusok hossza is jelentősen rövidebb volt. Két másik tanulmány^{5,6} megerősítette az FSH koncentráció szelektív, életkorral összefüggő emelkedését, bár egyik szerző sem talált jelentős változást az oestradiol szintekben. Lenton és munkatársai⁷ kimutatták, hogy az FSH szintek 40. életév körül kezdenek emelkedni, szemben az LH szintekkel, melyek csak az 50. életév közelében emelkednek jelentősebben. Szabályos menstruációs ciklusok mellett tapasztalt szérumszintekre vonatkozólag MacNughton⁸ közölt adatokat. A 45-49 éves asszonyokban az átlagos FSH szintet kétszer olyan magasnak találták, az átlagos inhibin koncentráció pedig lényegesen alacsonyabb (108 U/l) volt, mint a fiatalabb korosztályokban (20-29 éveseknél: 239 U/l, 30-39 éveseknél: 235 U/l, és 40-44 éveseknél: 207 U/l). A szérumszint oestradiol szintek a 45-49 évesek korcsoportjában jelentősen alacsonyabbak voltak, mint a 30-39 évesek korcsoportjában, de nem különbözött jelentősen a 20-29 és 40-44 évesek korcsoportjában mért oestradiol szintektől.

A hypophysis-ovarium tengely és a menopausalis transitio

A menopausalis transitio endokrinológiájával foglalkozó tanulmányok egyöntetű megállapítása, hogy ebben az életszakaszban jelentős variabilitás jellemzi a hormon koncentrációkat.

Sherman és munkatársai⁴ az FSH és LH szintek jelentős fluktuációját észlelték a praemenopausalis

* Szent Margit Kórház,
Szülészeti és Nőgyógyászati Osztály
Menopauza-Oszteoporózis Szakambulancia
1032 Budapest, Bécsi út 132.

asszonyok meghosszabbodott ciklusai során. Kimutatták, hogy az FSH postmenopausara jellemző, emelkedett szérumszintjei már praemenopausában is előfordulhatnak. Tapasztalatuk szerint ilyen hormonális háttér mellett sem kizárt, hogy ovuláció és normál lutealis funkció jöjjön létre. *Metcalf és munkatársai*^{9,10} leírták, hogy a fluktuáló hormonszintek a menopausalis transitio jellegzetessége és a petefészektüszők szabálytalan érési folyamatával állnak összefüggésben. Azt találták, hogy az FSH és az LH postmenopausara jellemző magas szintjeit hóhullámok kísérték, melyek spontán megszűntek, amikor a gonadotropin szintek visszatértek a fiatal, szabályos ciklusú asszonyok hormonszintjeire. Egyes esetekben ovulációt is igazoltak a vizelet pregnandiol kiválasztása alapján. Más esetekben magas vizelet oestrogen szintek jelenlétében, emelkedett FSH és LH koncentrációkat észleltek. Ebből arra következtettek, hogy nincs mód elkülöníteni a csak átmenetileg jelentkező amenorrhoeát a postmenopausa korai időszakától. Megállapították továbbá, hogy a menopausalis átmenet során, amikor az ovariumban lévő primordialis tüszők száma zuhanásszerűen csökken, a hypophysis-ovarium tengely hormonszintjei széles tartományban, kifejezett variabilitást mutatnak, így az ovariumfunkcióra illetve a fertilitásra vonatkozó prediktív értékük csekély.

A hypophysis-ovarium tengely és egyéb endokrin változások a menopausa után

A reproduktív életszakasz végén jelentkező utolsó menstruációs vérzést meghatározni csak retrospektív módon lehetséges. A menopausa valószínűsége függ az életkortól és az amenorrhoea időtartamától, pl.: 6 hónapon át fennálló amenorrhoea 45-49 éves asszonyokban 46 százalékban, 50-52 éves asszonyokban 65 százalékban, 52 éves koron túl pedig 72 százalékban jelezte a menstruációs vérzések végső elmaradását¹¹.

Nem tisztázott, hogy milyen endokrin változások történnek az

utolsó menstruációs ciklus során. *Metcalf és munkatársai*¹⁰ megvizsgálták 8 asszony, hetenként leadott vizeletmintájának gonadotropin, oestrogen és pregnandiol tartalmát, az utolsó menses előtt 1 és 15 hét között kezdődően és azt követően 22-30 héten keresztül. Ovulációt, melyre a vizelet pregnandiol emelkedéséből következettek, még az utolsó menstruációs ciklusokban is észleltek, de nem találtak ovulációra utaló endokrin változást a menstruációs ciklusok végleges megszűnése után. Öt postmenopausalis asszonynál tüszőérésre utaló, emelkedett vizelet oestrogen szinteket észleltek. A postmenopausalis asszonyok oestrogen szérumszintjeinek alakulását vizsgáló tanulmányok szerint az utolsó menstruációs vérzést követő 6-12 hónapban az oestrogenek szintjei, 20-40 százalékban utaltak funkcionáló petefészek folliculusokra. Ovulációt nem észleltek a megfigyelési időszakban. A postmenopausa 24. hónapjában mért 80 pmol/l (21 pg/ml) alatti 17 β -oestradiol szintek lényegesen alacsonyabbak voltak a premenopausában általában tapasztalt 550 pmol/l (150pg/ml) szérumszintekhez képest¹²⁻¹⁴.

Longcope és munkatársai a postmenopausalis petefészek steroid-szekrécióját vizsgálták. Megmérték az ovariális vénás vér, illetve a perifériás vér oestradiol koncentrációját 42 postmenopausalis asszonynál és 65 százalékban találtak jelentős koncentrációgradienst a mérési pontok között. A szérumban keringő 17 β -oestradiol döntő hányada, a páciensek 20 százalékában származott a petefészekből¹⁵.

Inkster kimutatta, hogy postmenopausában, a petefészek eredetű oestradiol, az emelkedett LH által stimulált thecasejtekből származik¹⁶. Postmenopausában, a granulósasejtek hiánya miatt az inhibinek szérumszintjei a kimutatható alsó határa alatt vannak¹⁷. Ennek hatására a szérumszintek az utolsó menstruációt követő 1. év végén 10-15-szeresére emelkednek. Ehhez képest az LH szintek csak megháromszorozódnak^{18,19}.

Az LH részleges szuppresszióját a perifériás vérben keringő oestrogenek okozzák. A gonadotropsejtek hormonszintézisének ugrásszerű megemelkedésével, a gonadotropinok molekulaszervezete is változhat, mely jelentősen befolyásolhatja egyrészt a keringésben eltöltött féleletidejüket, másrészt biológiai hatásosságukat²⁰.

A szérumszintek gonadotropinok koncentrációja a késői postmenopausában lassan csökken, tükrözve az FSH-pulzus amplitúdójának és az LH-pulzus amplitúdójának illetve frekvenciájának csökkenését²¹. Gonadotropinok válaszképpen is csökken exogen GnRH adását követően²¹.

Postmenopausában a legnagyobb változás a keringő oestrogenek származási helyét és összetételét illetően megy végbe. Ezen időszak legfontosabb keringő oestrogenje az oestron, melynek átlagos szintje 100 pmol/l (27 pg/ml), szemben az oestradiol 40 pmol/l (11 pg/ml) körüli értékre csökkent koncentrációjával. Az oestron túlnyomó többsége az adrenalis praecursorok, főleg androstendion extraglanduláris konverziójából származik²². Nagyobb mértékű a perifériás konverzió, a több zsírszövettel bíró, túlsúlyos asszonyokban, melynek következtében magasabb oestron (illetve oestradiol) és alacsonyabb gonadotropin szintek alakulnak ki.

Plasma testosteronek szintek csak kismértékben csökkennek a postmenopausa első pár évében, hozzávetőlegesen 1 nmol/l-ról 0,6 nmol/l-re. Kétoldali ovariectomia viszont további, összességében már jelentős androgen-koncentráció csökkenést okoz (0,3 nmol/l)^{23,24}. Postmenopausában az ovarialis androstendion termelés kb. 40 százalékkal csökken. Az adrenalis androstendion produkcióra ennél lassabb, de folyamatos csökkenés jellemző²⁵. A mellékvese dehydroepiandrosteron-sulfat szekréciója az életkor előrehaladásával szintén lineáris csökkenést mutat, mely a menopausa időpontjától függetlenül megy végbe²⁶.

A testosteronek a vérben nagyrészt a sex hormone binding glo-

bulinhoz (SHBG) kötődik és csak 1-3 százaléka képez szabad frakciót^{27,28}. Az SHBG egy máj protein, szintjét az oestrogenek és a pajzsmirigyhormonok emelik, az androgenek és az obesitas csökkentik, utóbbi valószínűleg az insulin hatása révén. SHBG szintje mérsékelten csökken postmenopausában^{28,29}. A testosteron koncentráció biológiai hatásának meghatározásához a szabad testosteron szintek direkt mérésére vagy az összesztesztosteron és az SHBG koncentrációjából kiszámítható szabad androgen index ismeretére van szükség.

Összefoglalás

Menopausa közelében lévő, de még szabályos menstruációs ciklusú asszonyban a szérumszintek szelektíven emelkednek. Néhány tanulmány említést tesz a szérumszintek oestradiol és inhibin szintek csökkenéséről, ez a megfigyelés azonban ma még vitatott. Mivel a granulosa-sejt oestradiol és inhibin-produkciója különbözőképpen reagál az életkorral fokozódó gonadotropin hyperstimulációra, lehetséges, hogy a két hormon a granulosa-sejt különböző funkcióit tükrözi³⁰. További vizsgálatok szükségesek az egyes inhibin és activin molekulák hypophysis-ovarium tengely szabályozásában betöltött szerepének tisztázásához.

A menopausát követő 1-2 éven belül a szérumszintek jelentősen, az LH szintek mérsékelten emelkednek. A szérumszint emelkedése a follicularis pool csökkenését tükrözi. Mikor a tüszőkészlet fogyása elér egy bizonyos mértéket, szabálytalan menstruációs ciklusok jelentkeznek, hírdülve a menopausa közeledtét.

A menopausalis transitio során gyakran tapasztalt alacsony oestrogen szintek azt sugallják, hogy oestrogen-hiányos állapot már a menopausa előtt is létrejöhet. A szérumszint androgenek szerepe a prae- illetve postmenopausában egyelőre nem tisztázott és további kutatást igényel.

Irodalomjegyzék:

1. Burger HG. *Inhibin*. *Reprod Med Rev* 1992; 1: 1-20

2. Richardson SJ, Senikas V, Nelson JF. *Follicular depletion during the menopausal transition: evidence for accelerated loss and ultimate exhaustion*. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65:1231-1237.
3. Doring GK. *The incidence of anovular cycles in women*. *J Reprod Fertil* 1969; 6: 77-81.
4. Sherman BM, Korenman SG. *Hormonal characteristics of the human menstrual cycle throughout reproductive life*. *J Clin Invest* 1975; 55:699-706.
5. Reyes FI, Winter JSD, Faiman C. *Pituitary-ovarian relationships preceding the menopause*. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 129: 557-564.
6. Lee SJ, Lenton EA, Sexton L, Cooke ID. *The effect of age on the cyclical patterns of plasma LH, FSH, oestradiol and progesterone in women with regular menstrual cycles*. *Hum Reprod* 1988; 3: 851-855.
7. Lenton EA, Sexton L, Lee S, Cooke ID. *Progressive changes in LH and FSH and LH:FSH ratio in women throughout reproductive life*. *Maturitas* 1988; 10: 35-43.
8. MacNaughton J, Bangah M, McCloud P, Hee J, Burger H. *Age related changes in follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, oestradiol and immunoreactive inhibin in women of reproductive age*. *Clin Endocrinol* 1992; 36: 339-345.
9. Metcalf MG, Donald RA. *Fluctuating ovarian function in a perimenopausal woman*. *NJ Med J* 1979; 89: 45-47.
10. Metcalf MG, Donald RA, Livesey JH. *Pituitary-ovarian function in normal women during the menopausal transition*. *Clin Endocrinol* 1981; 14: 245-255.
11. Wallace RB, Sherman BM, Bean JA, Treloar AE, Schlabaugh L. *Probability of menopause with increasing duration of amenorrhoea in middle-aged women*. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135: 1021-1024.
12. Longcope C, Franz C, Morello C, Baker R, Johnston CC Jr. *Steroid and gonadotropin levels in women during the perimenopausal years*. *Maturitas* 1986; 8: 189-196.
13. Rannevik G, Carlstrom K, Jeppsson S, Bjerre B, Svanberg L. *A prospective long-term study in women from premenopause to postmenopause: changing profiles of gonadotrophins, oestrogens and androgens*. *Maturitas* 1986; 8: 297-307.
14. Trevoux R, De Brux J, Castanier M, Nahoul K, Soule JP, Scholler R. *Endometrium and plasma hormone profile in the perimenopause and the postmenopause*. *Maturitas* 1986; 8: 309-326.
15. Longcope C, Hunter R, Franz C. *Steroid secretion by the postmenopausal ovary*. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138: 564-568.
16. Inkster SE, Brodie AMH. *Expression of aromatase cytochrome P-450 in premenopausal and postmenopausal human ovaries: an immunocytochemical study*. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 717-726.
17. Healy DL, Burger HG, Mamers P, Jobling T, Bangah M, Quinn M, Grant P, Day AJ, Rome R, Campbell JJ. *Elevated serum inhibin concentrations in postmenopausal women with ovarian tumors*. *N Engl J Med* 1993; 329: 1539-1542.
18. Wide L, Nilius SJ, Gemzell C, Roos P. *Radioimmunosorbent assay of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in serum and urine from men and women*. *Acta Endocrinol* 1973; 174: 3-58.
19. Chakravarti S, Collins WP, Forecast JD, Newton JR, Oram DH, Studd JW. *Hormonal profiles after the menopause*. *Br Med J* 1976; 2: 784-786.
20. Wide L, Wide M. *Higher plasma disappearance rate in the mouse for pituitary follicle-stimulating hormone of young women compared to that of men and elderly women*. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 426-429.
21. Rossmanith WG, Scherbaum WA, Lauritzen C. *Gonadotrophin secretion during aging in postmenopausal women*. *Neuroendocrinology* 1991; 54: 211-218.
22. Sitteri PK, MacDonald PC. *Role of extraglandular estrogen in human endocrinology*. In: Greep RO, Astwood EB, eds. *Handbook of Physiology*, vol. 2, Part 1. Baltimore: Williams and Wilkins, 1973; 615-629.
23. Judd HL, Lucas WE, Yen SS. *Effect of oophorectomy on circulating testosterone and androstenedione levels in patients with endometrial cancer*. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 118: 793-798.
24. Hughes CL Jr, Wall LL, Creasman WT. *Reproductive hormone levels in gynaecologic oncology patients undergoing surgical castration after spontaneous menopause*. *Gynecol Oncol* 1991; 40: 42-45.
25. Judd HL. *Hormonal dynamics associated with the menopause*. *Clin Obstet Gynecol* 1976; 19: 775-788.
26. Meldrum DR, Davidson BJ, Tataron IV, Judd HL. *Changes in circulating steroids with aging in postmenopausal women*. *Obstet Gynecol* 1981; 57: 624-628.
27. Anderson DC. *Sex-hormone binding globulin*. *Clin Endocrinol* 1974; 3: 69-96.
28. Rosner W. *The Functions of corticosteroid-binding globulin and sex hormone-binding globulin: recent advances*. *Endocrine Rev* 1990; 80-91.
29. Gershagen S, Doeberl A, Jeppsson S, Rannevik G. *Decreasing serum levels of sex hormone binding globulin around the menopause and temporary relation to changing levels of ovarian steroids, as demonstrated in a longitudinal study*. *Fertil Steril* 1989; 51: 616-621.
30. Hughes EG, Robertson DM, Handelsman DJ, Hayward S, Healy DL, de Kretser DM. *Inhibin and estradiol responses to ovarian hyperstimulation: effects of age and predictive value for in vitro fertilization outcome*. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 358-364.