

# Si può prevedere l'età di insorgenza della menopausa?

Giovanna Sighinolfi  
CLINICA OSTETRICA GINECOLOGICA  
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MODENA E REGGIO EMILIA

---

## ABSTRACT

{ITA} L'età alla menopausa, come tutte le variabili biologiche, è distribuita in modo normale, con una mediana che si stabilisce intorno ai 51 anni. Il fattore che più ne condiziona l'insorgenza è la riserva ovarica, che risulta condizionata da diversi fattori sia di tipo genetico che acquisito. L'utilizzo di markers di riserva ovarica sia di tipo ecografico che ormonale sono in grado di fornirci in modo indiretto una misura molto attendibile della riserva ovarica. I markers di riserva ovarica sono stati utilizzati in modelli matematici per la predizione dell'età alla menopausa che ha conseguenze cliniche molto importanti sia per la salute globale della donna sia per la prognosi riproduttiva.

{ENG} Age at menopause, like all biological variables, has a normal distribution with a median of 51 years. Her main determinant is ovarian reserve, modified by genetic or acquired factors. Ovarian reserve tests, both biochemical and ultrasonographic, are reliable markers of real ovarian reserve. Ovarian reserve markers are been used in statistic models to predict age at menopause, with important implications for women's health and reproductive prognosis.

---

## INTRODUZIONE

L'organizzazione mondiale della sanità definisce la menopausa come la cessazione delle mestruazioni dovuta all'assenza di attività ovarica. L'ultima mestruazione può essere definita solo retrospettivamente dopo 12 mesi di amenorrea e si verifica quando il pool dei follicoli primordiali, che rappresenta la riserva ovarica propriamente detta, è pressoché esaurito. L'età della menopausa ha una mediana intorno ai 51 anni d'età, ma varia dai 40 ai 60 anni e viene influenzata da numerosi fattori ambientali, socio-demografici e legati allo stile di vita, come il body mass index, l'abitudine tabagica e il consumo di alcool. [1].

Dobbiamo ricordare che l'età della menopausa risulta associata anche a condizioni sfavorevoli durante la vita fetale e durante la prima infanzia, tanto che la deprivazione alimentare e il basso livello socio-economico sono associati a una menopausa più precoce. L'età della menopausa ha implicazioni molto importanti per la salute di una donna. Una menopausa tardiva si associa infatti a maggiori aspettative di vita, ma anche a un aumento del rischio di tumore della mammella, mentre la menopausa precoce è associata a un maggior rischio di eventi cardiovascolari, osteoporosi, disturbi cognitivi, tumore dell'ovaio, del colon-retto e respiratorio nonché a problemi urogenitali [2]. Pertanto la possibilità di predire l'età della menopausa rappresenta un vero progresso della medicina. Questo può infatti permettere misure preventive e terapeutiche nei confronti di diverse patologie. Ancora più importante, data la crescente tendenza nel posticipare la ricerca della gravidanza a età sempre più avanzate, la predizione

di una menopausa precoce in una giovane donna assume un significato clinico e sociologico di enorme interesse.

Ne consegue un interesse crescente negli ultimi anni da parte di moltissimi gruppi di ricerca nel cercare di prevedere, attraverso modelli matematici, l'età di insorgenza della menopausa.

## GENETICA DELL'ETÀ DELLA MENOPAUSA

Gli studi di genetica hanno dimostrato una stretta correlazione fra l'età della menopausa della madre e quella della figlia. E questo vale tanto per la menopausa precoce che per quella tardiva [3]. Basti pensare che in donne con storia familiare di menopausa precoce, il rischio di ricorrenza di menopausa precoce è di 6 volte più elevato rispetto alla popolazione generale. Recentemente Steiner e colleghi hanno dimostrato, a supporto di questo noto dato, che i livelli di FSH sierico in donne giovani, indicativi della riserva ovarica, erano correlati inversamente all'età della menopausa nella mamma. Ovvero, le donne che avevano la mamma che era andata in menopausa più precocemente, vedevano una peggiore riserva ovarica rispetto alle coetanee le cui madri erano andate in menopausa più tardivamente. [4]

Nonostante la forte associazione familiare, sono pochissimi i singoli geni che si è dimostrato essere specificatamente correlati all'età della menopausa. In una recente metanalisi su 38968 donne sono stati identificati 17 geni che sono coinvolti in processi di riparazione de DNA e che paiono associati all'età della menopausa. Questi loci risultano però responsabili solo per un 2,5-4,1% dell'età della menopausa. [5]

## BIOLOGIA DELL'ETÀ DELLA MENOPAUSA

**I**l fattore che indubbiamente determina maggiormente l'età della menopausa è la riserva ovarica, intesa come pool di follicoli primordiali presenti nell'ovaio di una donna in un determinato momento.

Molti modelli che hanno descritto la riduzione della riserva ovarica, inclusi il modello di Faddy Gosden [6] e Wallace [7], hanno dimostrato che il numero di follicoli primordiali diminuisce all'aumentare dell'età e quando questo numero si riduce al di sotto di un determinato valore soglia si verifica l'evento menopausa. E questo accade quando mediamente all'interno dell'ovaio di una donna è presente circa un migliaio di follicoli primordiali e da zero a un follicolo antrale. Il processo di invecchiamento ovarico è caratterizzato da una graduale riduzione sia del numero che della qualità di ovociti contenuti nei follicoli primordiali della corteccia ovarica. Il massimo numero di follicoli primordiali è presente durante la vita fetale, a 18-22 settimane di gestazione, dopo di che comincia a diminuire per un fenomeno di arresto meiotico e conseguente apoptosi dei follicoli. Questa diminuzione costante e progressiva del numero di follicoli giustifica il catastrofico dato che a 30 anni nell'ovaio di una ragazza è presente solo il 12% del pool di follicoli primordiali presenti alla nascita e a 40 anni solo il 3%.

La grande variabilità nell'età della menopausa può essere spiegata logicamente con la grande variabilità nel pool di follicoli primordiali esistente fra soggetto e soggetto. Un più ampio numero di follicoli primordiali è associato a un'età alla menopausa più avanzata; al contrario, un pool più ridotto è predittivo di una menopausa più anticipata (Fig. 1)

Solo dopo la perdita della fertilità spontanea, con l'ulteriore avanzare dell'età, il basso numero di follicoli porta ad irregolarità della ciclicità mestruale. Questo stadio di invecchiamento riproduttivo è chiamato transizione menopausale e dura fino all'ultima mestruazione. L'inizio della transizione menopausale si verifica all'incirca a 46 anni, con un range che va dai 34 ai 54 anni.

Identificare le donne a rischio di menopausa precoce e di conseguenza di "infertilità precoce" può essere utilizzato per la prevenzione primaria dell'infertilità, attraverso il counsel-

ling a queste pazienti, invitandole a iniziare la ricerca di una gravidanza il prima possibile o congelare i propri ovociti quando sono ancora molto giovani.

La riserva ovarica determina la lunghezza della vita riproduttiva. Depmann ha dimostrato recentemente che esiste un'alta correlazione fra la distribuzione dell'età della menopausa calcolata in base al numero di follicoli primordiali e l'età alla menopausa realmente osservata nella popolazione generale. [9] Questo studio ha aperto interessanti spunti per l'utilizzo dei markers di riserva ovarica all'interno di modelli matematici per la predizione dell'età della menopausa.

## MARKERS DI RISERVA OVARICA

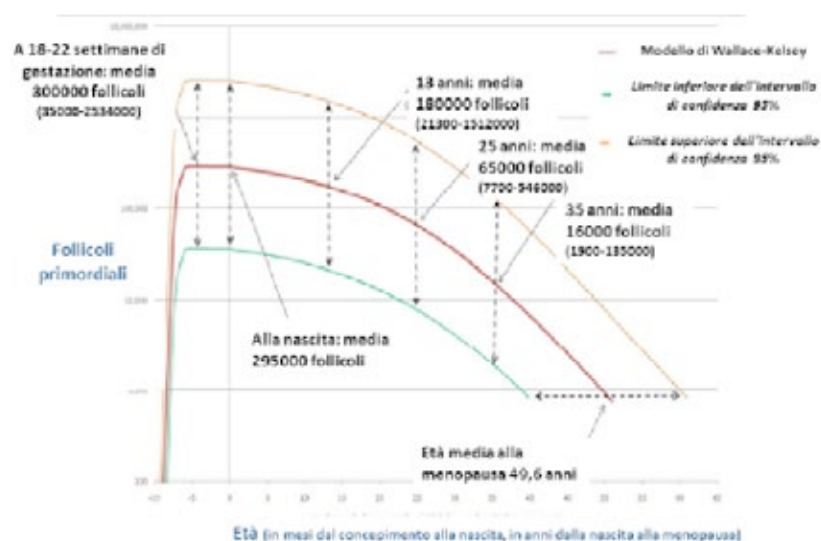
**L**a continua perdita di follicoli può essere riconosciuta sul piano clinico solo ad uno stadio molto tardivo quando compaiono le irregolarità mestruali. Esistono, tuttavia, markers ormonali ed ecografici che permettono di monitorare in modo più accurato nel tempo il declino del numero di follicoli.

Già diversi anni fa è stato dimostrato che le diverse classi follicolari sono fra loro in un rapporto costante. [10]

Per questo motivo è possibile valutare la riserva ovarica misurando il numero e l'attività endocrina dei follicoli antrali, attraverso markers di tipo ecografico (conta dei follicoli antrali, AFC) o ormonale (ormone antimulleriano, AMH, FSH o inibina B) che riflettono il pool dei follicoli antrali, ovvero la cosiddetta riserva ovarica funzionale. L'ormone antimulleriano (AMH) misurato nel siero e la conta dei follicoli antrali (AFC), ovvero il conteggio dei follicoli di diametro compreso fra 2 e 9 mm presenti in entrambe le ovaie, mostrano un'alta correlazione con la reale riserva ovarica di una donna e ne hanno decretato negli ultimi anni il successo.

L'AMH è prodotto dalle cellule della granulosa dei follicoli preantrali e piccoli follicoli antrali. I livelli di AMH risultano rilevabili nel siero a partire dalla pubertà e con la diminuzione del numero dei follicoli antrali che si verifica con l'invecchiamento i livelli sierici di AMH diminuiscono e diventano pressoché indosabili circa 5 anni prima dell'insorgenza della menopausa. [11]. L'AMH sembra essere l'indicatore che me-

Figura 1. Modello che dimostra la riduzione del numero di follicoli primordiali fino alla menopausa con la media del numero di follicoli a 20 settimane di gestazione, alla nascita, a 13, 25 e 35 anni con i rispettivi intervalli di confidenza al 95%. Modificata dall'originale, vedi referenza [7]



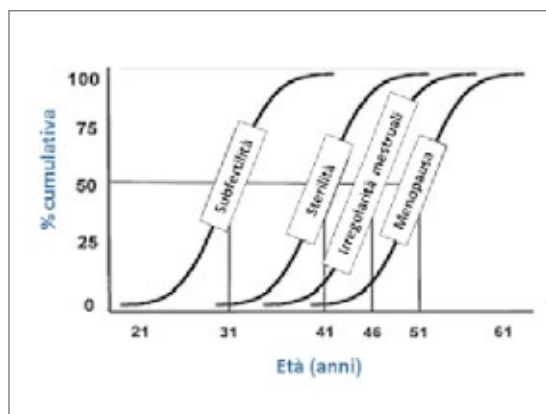


Figura 2. Rappresentazione schematica della variabilità nei vari step nella vita riproduttiva di una donna, espressa in maniera cumulativa. (Modificata da referenza 8)

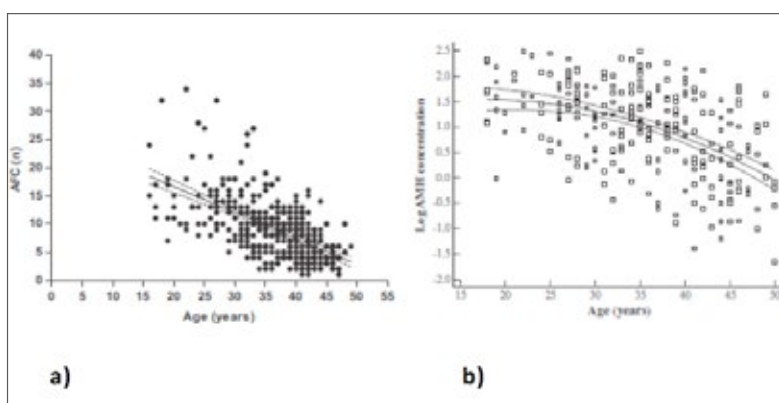


Figura 3 Correlazione fra età e AFC (fig. 3a) e fra età e AMH (fig. 3b). a) La linea solida indica la stima dei valori medi di AFC in funzione dell'età. Le linee tratteggiate rappresentano gli intervalli di confidenza al 5% e 95%. b) Correlazione fra il logaritmo dell'AMH e l'età. Sono rappresentati la mediana e l'intervallo di confidenza al 95%. Modificate da ref 12 e 13)

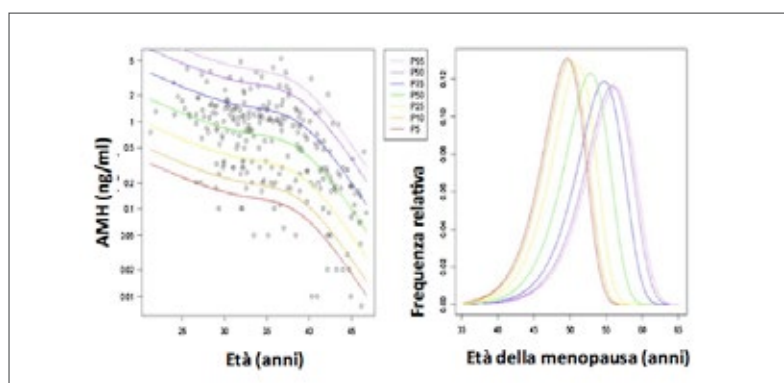


Figura 4. Normogrammi per la relazione fra i livelli di AMH età-specifici e la distribuzione dell'età della menopausa. Il grafico sulla sinistra mostra i percentili dei livelli basali di AMH di giovani donne con mestruazioni regolari. Il grafico sulla destra rappresenta invece la variazione dell'età della menopausa per i diversi centili di AMH. (Modificata da ref 15)

glio riflette la perdita di follicoli e probabilmente il miglior marker di fallimento ovarico precoce. E' inoltre ormai noto che l'AMH, diversamente dagli altri indicatori di riserva ovarica, può essere usato indipendentemente dalla fase del ciclo mestruale.

Similmente, all'aumentare dell'età, la diminuzione del numero di follicoli primordiali comporta una contemporanea riduzione della coorte di follicoli antrali sensibili all'FSH (Fig. 3) Da un punto di vista scientifico è difficile stabilire la precisa performance dell'AFC a causa di alcuni irrisolti problemi. Non vi sono ad oggi delle precise indicazioni su quali follicoli esattamente misurare (2-5 mm, 2-10 mm, 5-10 mm), né su quali siano i valori di normalità nella popolazione generale ed in quella infertile. Non per ultimo l'AFC presenta un'ampia variabilità intra- ed inter-osservatore, che almeno in parte può però essere ridotta con l'impiego delle recenti tecniche ecografiche di conta automatica in 3D. L'esperienza personale suggerisce che ciascun centro debba calcolare sulla propria casistica, i valori di normalità, identificando poi il valore di cut-off adeguato all'outcome che si desidera predire.

Volendo confrontare i vari markers dal punto di vista clinico, è possibile dire che con molta certezza l'AMH e l'AFC sono quelli che più si avvicinano alle caratteristiche del marker ideale. L'AMH presenta, a nostro avviso, alcuni vantaggi rispetto alla conta follicolare ecografica, quali: 1) possibilità di essere misurato in qualsiasi fase del ciclo e anche durante

assunzione di contraccettivi, 2) possibilità di essere misurato in tutte le pazienti, anche in presenza di cisti ovariche o pregressa chirurgia pelvica che invece possono ridurre la capacità dell'operatore di acquisire l'AFC.

#### UTILIZZO DEI MARKERS DI RISERVA OVARICA NELLA PREDIZIONE DELL'ETÀ DELLA MENOPAUSA

L'elevata correlazione fra la riserva ovarica reale e i markers di riserva ovarica ha portato numerosi autori ad inserirli in modelli matematici per la predizione dell'età della menopausa.

Sono stati pubblicati studi molto importanti anche prospettici sulla correlazione fra l'AFC e la predizione dell'età della menopausa ed è stato brillantemente dimostrato che in donne in età premenopausale l'aver un numero di follicoli antrali uguale o inferiore a 4 conferisce un rischio di menopausa nei successivi 7 anni che è il doppio rispetto a quello di una donna con la riserva ovarica più alta. [14]

Ad ogni modo, il numero maggiore di studi sulla predizione dell'età della menopausa è stato condotto misurando l'AMH. Studi prospettici con un lungo follow up hanno dimostrato risultati strabilianti circa la capacità dell'AMH di predire l'età della menopausa di un singolo soggetto. In un recente studio su 257 donne giovani e con mestruazioni regolari è stato dosato l'AMH a tempo zero e dopo un follow up medio di

11 anni. Il modello matematico basato su età e AMH ha mostrato un'ottima calibrazione, ovvero un'eccellente corrispondenza fra il numero di donne che il modello prevedeva sarebbero entrate in menopausa durante il periodo d osservazione e il numero realmente osservato nel campione. [15] Fig. 4 Modelli multivariati che prevedono, oltre all'AMH, l'inserimento di altri fattori legati allo stile di vita, quali il body mass index e l'abitudine tabagica sono poi in grado di aumentare ancor più l'accuratezza del modello stesso nel predire l'età della menopausa. [16]

Altri ancora hanno studiato la correlazione fra la risposta alla stimolazione ovarica con gonadotropine in cicli di fecondazione in vitro e l'età della menopausa, dimostrando che una scarsa risposta è un fattore di rischio per la menopausa precoce. [17, 18] Il numero di ovociti ottenuti dopo stimolazione riflette infatti la riserva ovarica, con un'alta prevalenza di pazienti poor responder fra quelle di età più avanzata. [19] Pertanto la risposta alla stimolazione ovarica correla con l'età della menopausa e il numero di ovociti recuperati è predittivo dell'età della stessa.

#### CONCLUSIONI E SPUNTI PER IL FUTURO

La menopausa rappresenta il segno indelebile della fine della vita riproduttiva di una donna. La possibilità di prevederne l'età di insorgenza offre in primis una grande opportunità per la prevenzione della futura salute di una donna. Tutti i professionisti dovrebbero stressare le proprie pazienti affinché queste arrivino al traguardo-menopausa nelle migliori condizioni di salute possibili, identificando e trattando i fattori di rischio per diverse patologie attraverso un counseling personalizzato e consigli sullo stile di vita. Secondariamente, la predizione dell'età della menopausa riveste un ruolo fondamentale nel counselling preconcezionale a giovani donne con riserva ovarica ridotta e pertanto ad alto rischio di infertilità negli anni successivi, potendone, a mio avviso, cambiare la prognosi riproduttiva in un'epoca in cui siamo in grado di "congelare" la fertilità di una donna con i programmi di social freezing di cui tanto si parla nei tabloid soprattutto esteri. Sono necessari ulteriori studi per affinare sempre più la capacità discriminativa di questi modelli di predizione al fine di migliorare la salute fisica e riproduttiva della donna e preservarne a lungo la qualità di vita.

#### {BIBLIOGRAFIA}

1. Gold EB, Crawford SL, Avis NE, Crandall CJ, Matthews KA, Waetjen LE, Lee JS, Thurston R, Vuga M, Harlow SD. Factors related to age at natural menopause: longitudinal analyses from SWAN. *Am J Epidemiol.* 2013 Jul 1;178(1):70-83.
2. Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocr. Rev.* 5. 2009 465-493.
3. Morris DH, Jones ME, Schoemaker MJ, Ashworth A, Swerdlow AJ, Familial concordance for age at natural menopause: results from the Breakthrough Generations Study, *Menopause* 9. 2011 956-961.
4. 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 Sep Oct;15(5):940-4.
5. Stolk L, Perry JR, Chasman DI, et al. Meta-analyses identify 13 loci associated with age at menopause and highlight DNA repair and immune pathways, *Nat. Genet.* 3. 2012 260-268.
6. Faddy MJ, Gosden RG. A model conforming the decline in follicle numbers to the age of menopause in women. *Hum Reprod.* 1996;11:1484-1486.
7. Wallace WH, Kelsey TW. Human ovarian reserve from conception to the menopause. *PLoS One.* 2010 Jan 27;5(1).
8. Eijkemans MJ, van Poppel F, Habbema DF, Smith KR, Leridon H, te Velde ER. Too old to have children? Lessons from natural fertility populations. *Hum. Reprod.* 6. 2014 1304-1312.
9. Depmann M, Faddy MJ, van der Schouw YT, Peeters PH, Broer SL, Kelsey TW, Nelson SM, Broekmans FJ. The Relationship between variation in size of the primordial follicle pool and age at natural menopause. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Jun;100(6):E845-51.
10. Gougeon A. Ovarian follicular growth in humans: ovarian ageing and population of growing follicles. *Maturitas.* 1998 Oct 12;30(2):137-42.
11. La Marca A, Volpe A. Anti-Müllerian hormone (AMH) in female reproduction: is measurement of circulating AMH a useful tool? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006 ;64:603-10.
12. La Marca A, Spada E, Sighinolfi G, Argento C, Tirelli A, Giulini S, Milani S, Volpe A. Age-specific nomogram for the decline in antral follicle count throughout the reproductive period. *Fertil Steril.* 2011 Feb;95(2):684-8.
13. La Marca A, Sighinolfi G, Giulini S, Traglia M, Argento C, Sala C, Masciullo C, Volpe A, Toniolo D. Normal serum concentrations of anti Müllerian hormone in women with regular menstrual cycles. *Reprod Biomed Online.* 2010 Oct;21(4):463-9.
14. Wellons MF, Bates GW, Schreiner PJ, Siscovick DS, Sternfeld B, Lewis CE. Antral follicle count predicts natural menopause in a population-based sample: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Women's Study. *Menopause.* 2013 Aug;20(8):825-30.
15. Broer SL, Eijkemans MJ, Scheffer GJ, et al. Anti-Mullerian hormone predicts menopause: a long-term follow-up study in normo ovulatory women, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 8. 2011 2532-2539.

16. La Marca A, Sighinolfi G, Papaleo E, Cagnacci A, Volpe A, Faddy MJ. Prediction of age at menopause from assessment of ovarian reserve may be improved by using body mass index and smoking status. *PLoS One*. 2013;8(3).
17. De Boer EJ, den Tonkelaar I, te Velde ER, Burger CW, van Leeuwen FE; OMEGA-project group. Increased risk of early menopausal transition and natural menopause after poor response at first IVF treatment. *Hum Reprod* 2003;18:1544–1552.
18. La Marca A, Dondi G, Sighinolfi G, Giulini S, Papaleo E, Cagnacci A, Faddy MJ. The ovarian response to controlled stimulation in IVF cycles may be predictive of the age at menopause. *Hum Reprod*. 2014 Nov; 29(11):2530-5.
19. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L; ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod* 2011; 26:1616–1624.