

***SENESCENCIA OVÁRICA.
ETAPAS EN LA FISIOPATOLOGÍA DEL ENVEJECIMIENTO
OVÁRICO***

***Prof. Plácido Llaneza
Presidente de la FEEM***

Conflicto de Intereses

No existen conflictos de intereses que declarar en relación con el tema a tratar

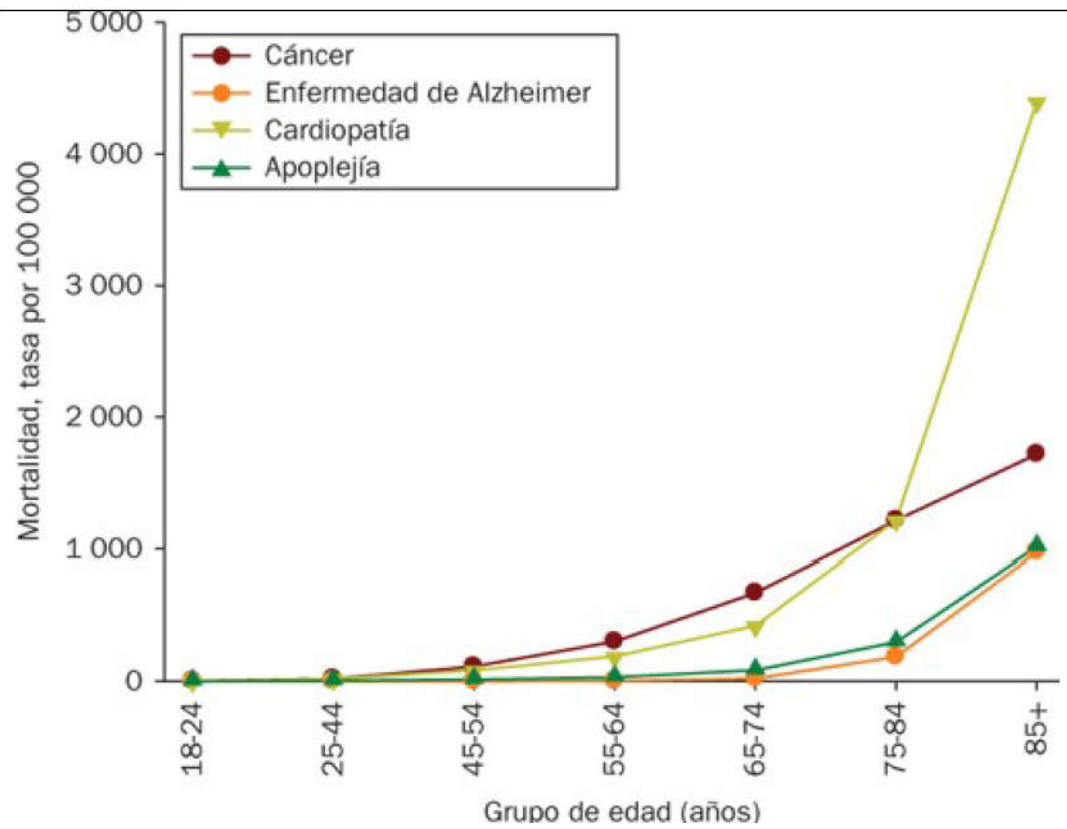
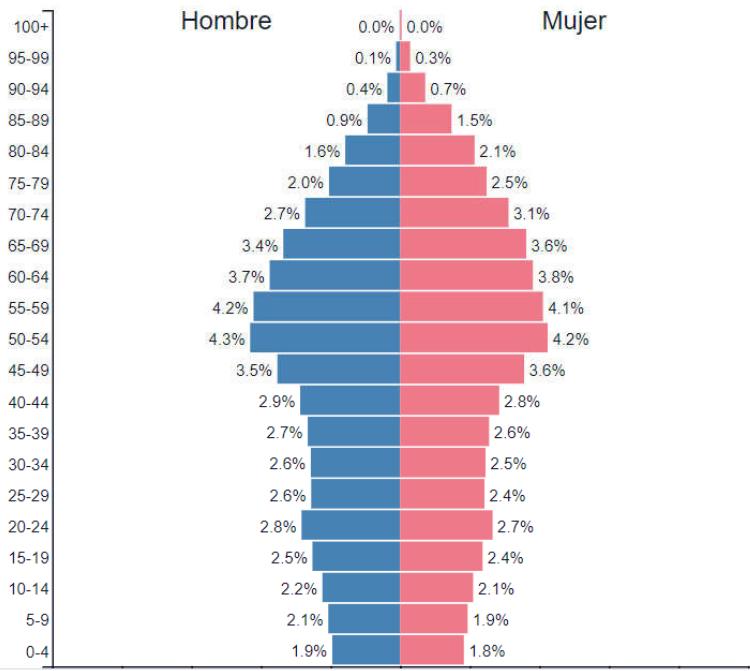
OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

Después de asistir a esta actividad, los participantes deberían poder:

- Conocer los principales mecanismos relacionados con el envejecimiento ovárico***
- Diferenciar la edad cronológica y biológica en el ovario y las etapas del envejecimiento ovárico***
- Entender las diferentes etapas en la biología del ovario***
- Manejar algunos marcadores para predecir el fin del período reproductivo y la aparición de la menopausia***

España ▼
2030

Población: 46,230,146



El envejecimiento y la vejez están entre los desafíos más notables que enfrenta la medicina en este siglo.

NOMENCLATURA

Definiciones de envejecimiento

Éste es fácil de reconocer, pero difícil de definir. La mayor parte de las definiciones indica que es un proceso progresivo que se vincula con deterioro en la estructura y la función; alteración de los sistemas de sostén y reparación; mayor susceptibilidad a la enfermedad y la muerte, así como menor capacidad reproductiva

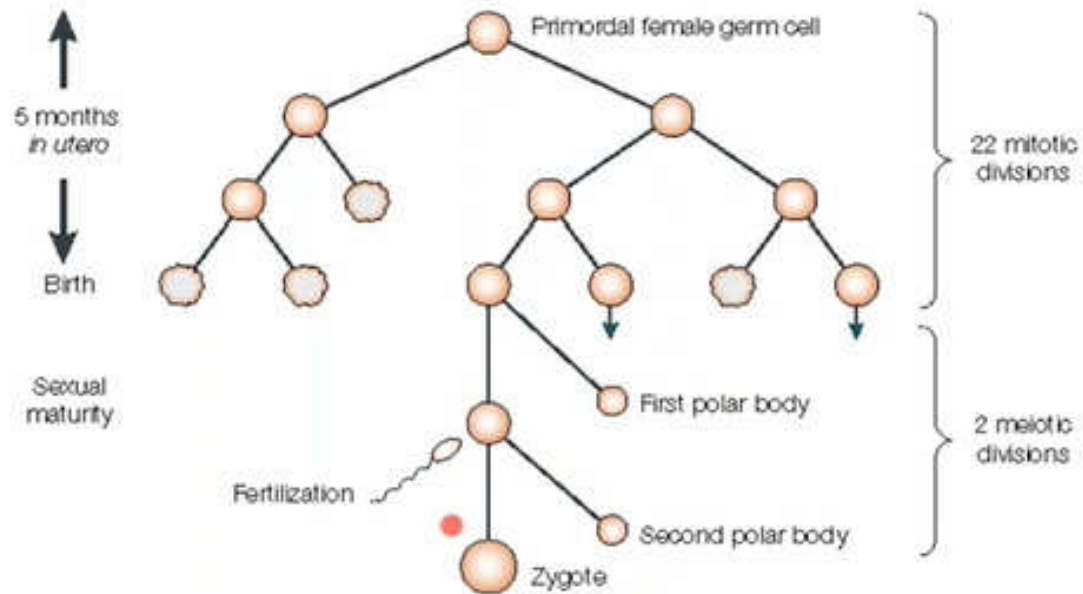
NOMENCLATURA

Senescencia (RAE): Cualidad de senescente, que empieza a envejecer

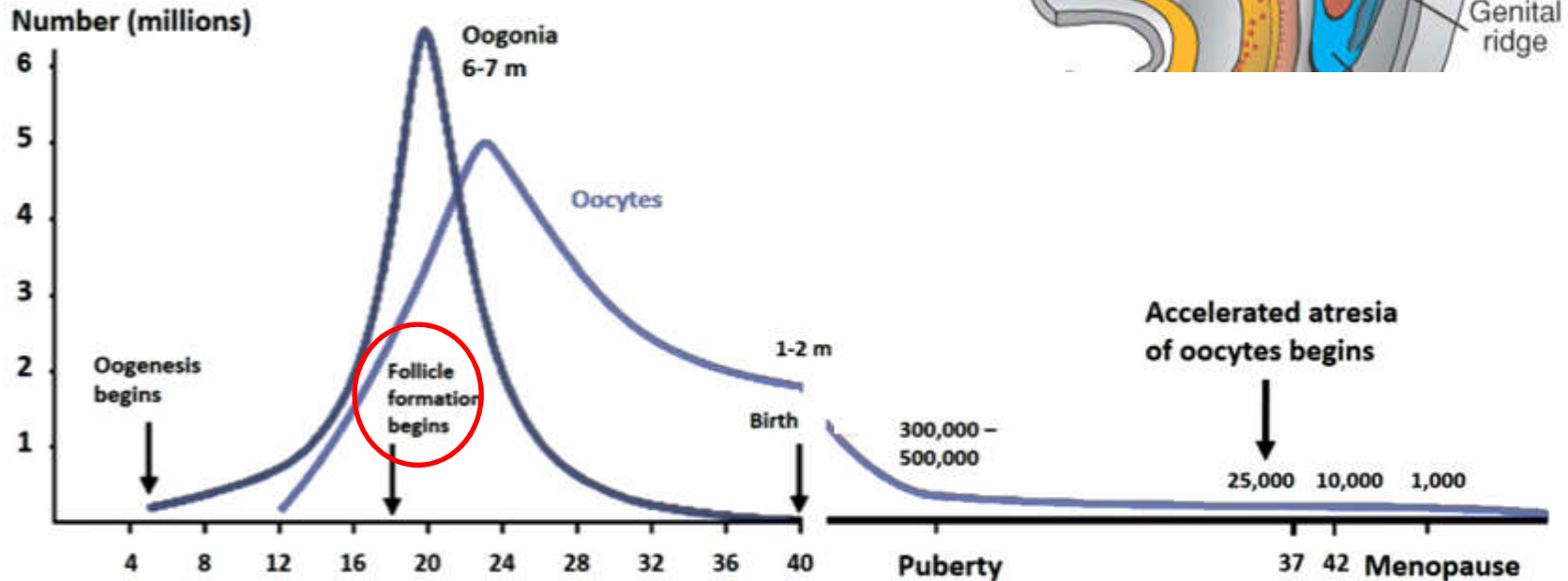
La senescencia celular es un proceso fisiológico que lleva a una serie de cambios como la **detención estable del crecimiento** y otras alteraciones fenotípicas que incluyen un secretoma proinflamatorio.

Domhnall McHugh and Jesús Gil. Senescence and Aging, consequences and therapeutic avenues. J Cell Biol 2018; 217: 65-77

24 Cell Divisions for Oocytes: $22 + 2$

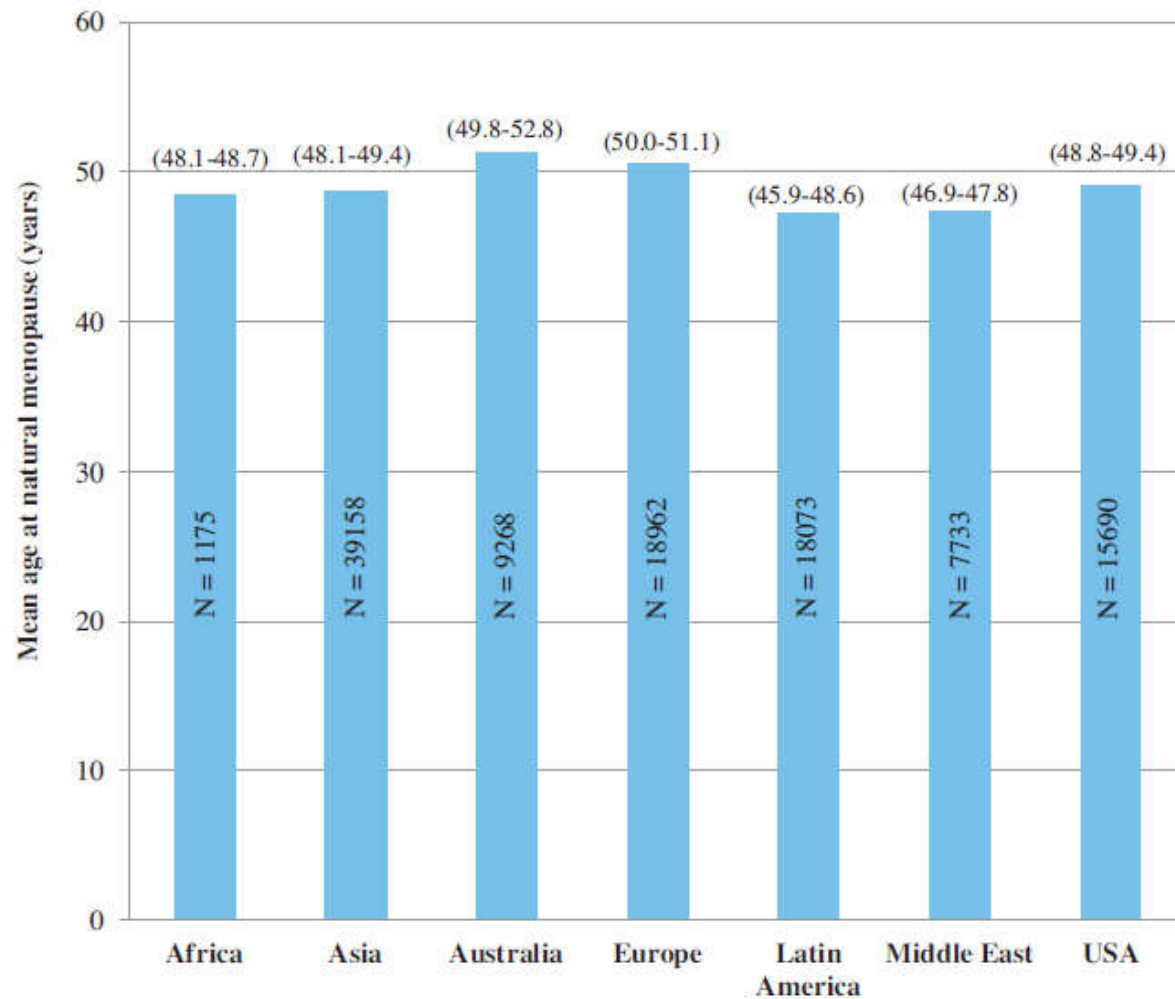


SEXTA SEMANA



La senescencia ovárica resulta del agotamiento de un conjunto finito de folículos ováricos que se produce durante el desarrollo embrionario.

Edad media de la menopausia en diferente áreas geográficas



Schoenaker D
Int. J. Epidemiol. 5 (2014) 1542–1562

Durante las últimas 6 décadas, la edad media de la menopausia natural aumentó en 1,5 años y la esperanza de vida reproductiva media en 2,1 años.

Table 1. Characteristics of US Women Aged 40 to 74 Years Who Reported Having Natural Menopause, 1959-2018^a

Characteristics	1959-1962	1971-1975	1988-1994	1999-2002	2003-2006	2007-2010	2011-2014	2015-2018
Unweighted No.	708	1271	1349	730	717	1065	960	973

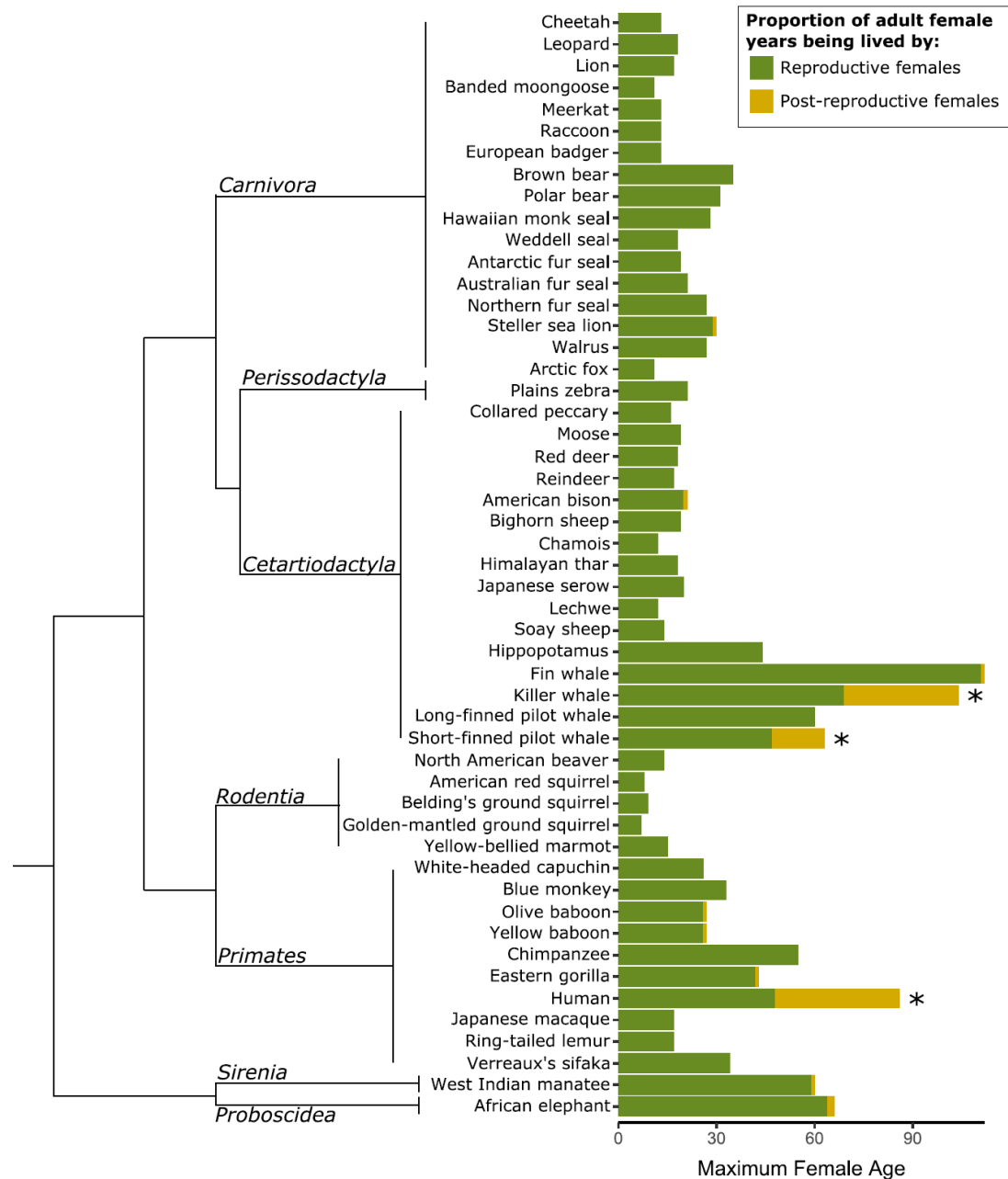
Age at menopause, y

Mean (SD)	48.4 (4.0)	49.1 (4.0)	49.2 (4.4)	49.4 (4.2)	49.9 (4.3)	49.9 (4.4)	49.9 (4.4)	49.9 (4.5)
Median (IQR)	48.5 (44.8-50.8)	49.2 (46.0-51.3)	49.3 (45.5-51.8)	49.2 (46.1-51.4)	49.4 (46.5-52.5)	49.6 (46.6-52.4)	49.6 (46.7-52.5)	49.6 (46.4-52.5)

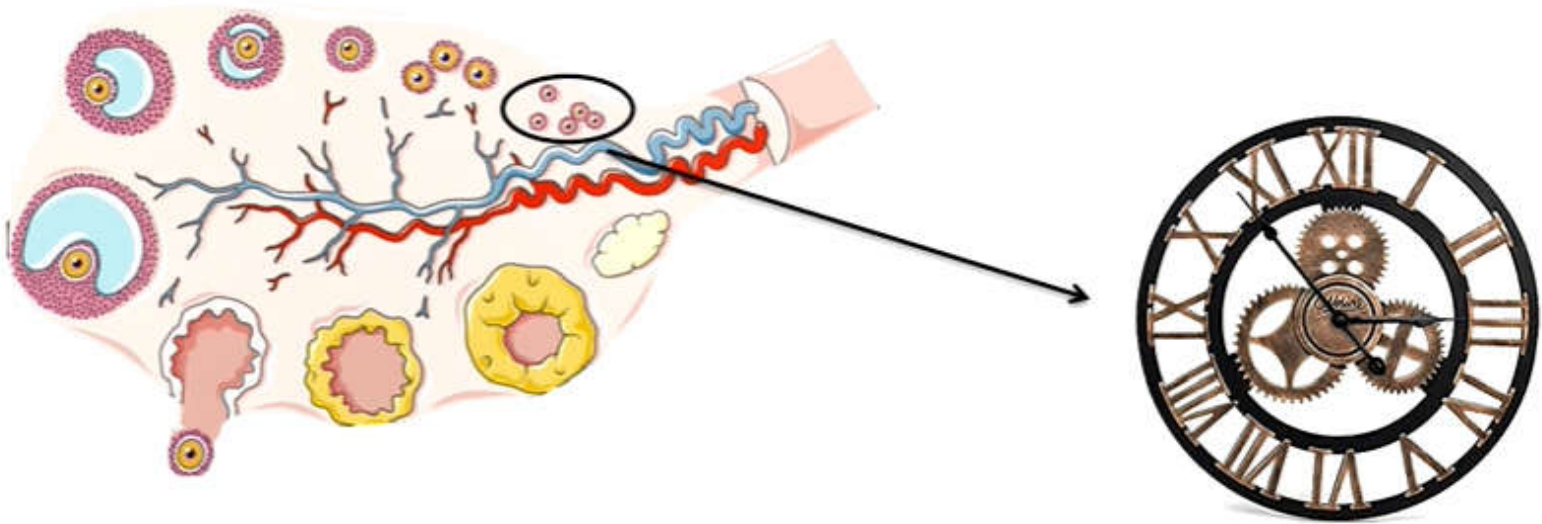
Reproductive life span, y

Mean (SD)	35.0 (4.2)	35.7 (4.2)	36.3 (4.8)	36.6 (4.5)	37.2 (4.5)	37.1 (4.5)	37.2 (4.8)	37.1 (4.7)
Median (IQR)	34.7 (31.6-37.5)	35.8 (32.5-38.1)	36.2 (32.6-39.3)	36.6 (33.1-38.8)	36.7 (33.9-39.8)	36.9 (33.5-39.6)	37.1 (33.8-39.9)	37.0 (33.5-39.8)

Factores sociodemográficos, de estilo de vida y de comportamiento estaban asociados con la edad de la menopausia

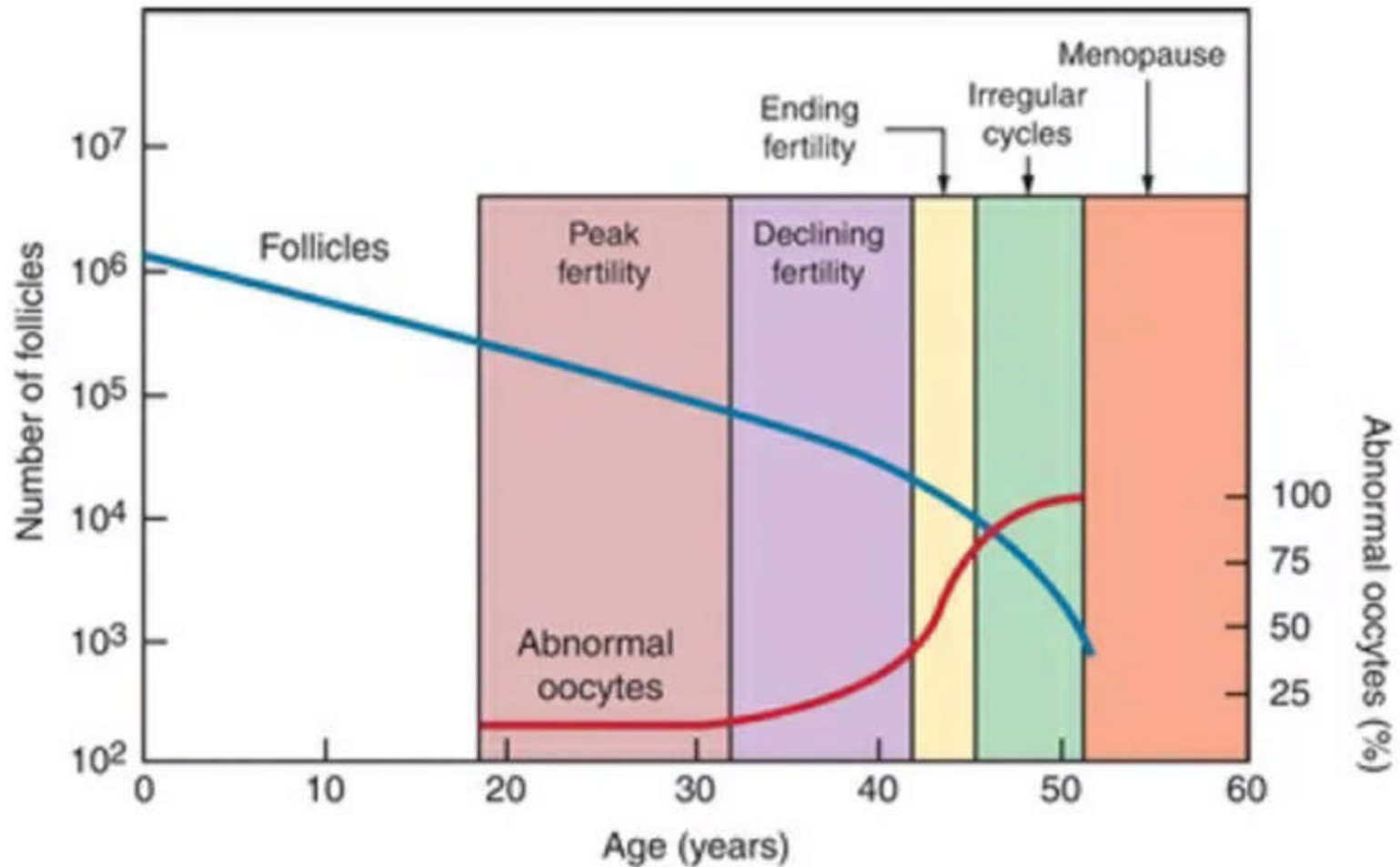


Ellis S et al. Postreproductive lifespans are rare in mammals. *Ecol Evol* . 2018 Jan 31;8(5):2482-2494



*La senescencia ovarica puede considerarse como **el marcapasos** o el reloj que indica el inicio del envejecimiento del resto del organismo y **sigue unas etapas determinadas**.*

Cantidad de folículos y **calidad** de los ovocitos según la edad



Cambios endocrinos y síntomas clínicos

Menarche					FMP (0)					
Stage	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1 a	+1b	+1c	+2
Terminology	REPRODUCTIVE				MENOPAUSAL TRANSITION		POSTMENOPAUSE			
	Early	Peak	Late		Early	Late	Early		Late	
					Perimenopause					
Duration	variable				variable	1-3 years	2 years (1+1)		3-6 years	Remaining lifespan
PRINCIPAL CRITERIA										
Menstrual Cycle	Variable to regular	Regular	Regular	Subtle changes in Flow/ Length	Variable Length Persistent ≥7- day difference in length of consecutive cycles	Interval of amenorrhea of >=60 days				
SUPPORTIVE CRITERIA										
Endocrine FSH AMH Inhibin B			Low Low	Variable* Low Low	↑ Variable* Low Low	↑ >25 IU/L** Low Low	↑ Variable Low Low	Stabilizes Very Low Very Low		
Antral Follicle Count			Low	Low	Low	Low	Very Low	Very Low		
DESCRIPTIVE CHARACTERISTICS										
Symptoms						Vasomotor symptoms Likely	Vasomotor symptoms Most Likely		Increasing symptoms of urogenital atrophy	

* Blood draw on cycle days 2-5 ↑ = elevated

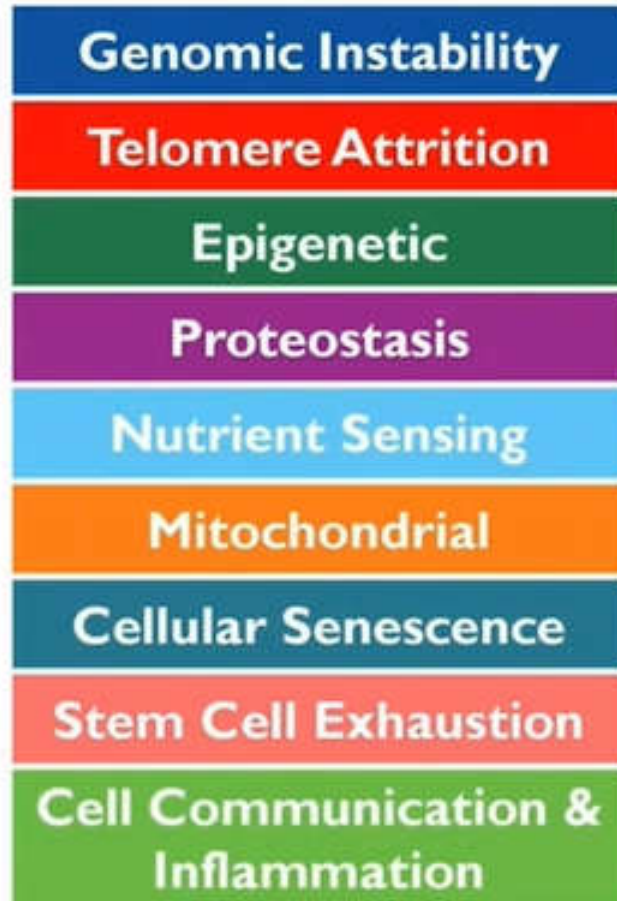
**Approximate expected level based on assays using current international pituitary standard⁶⁷⁻⁶⁹

Stages of Reproductive Aging Workshop + 10 (STRAW 10)

Harlow S. et al
Menopause, Vol. 19, No. 4, 2012

El envejecimiento ovárico no ocurre igual en todas las mujeres

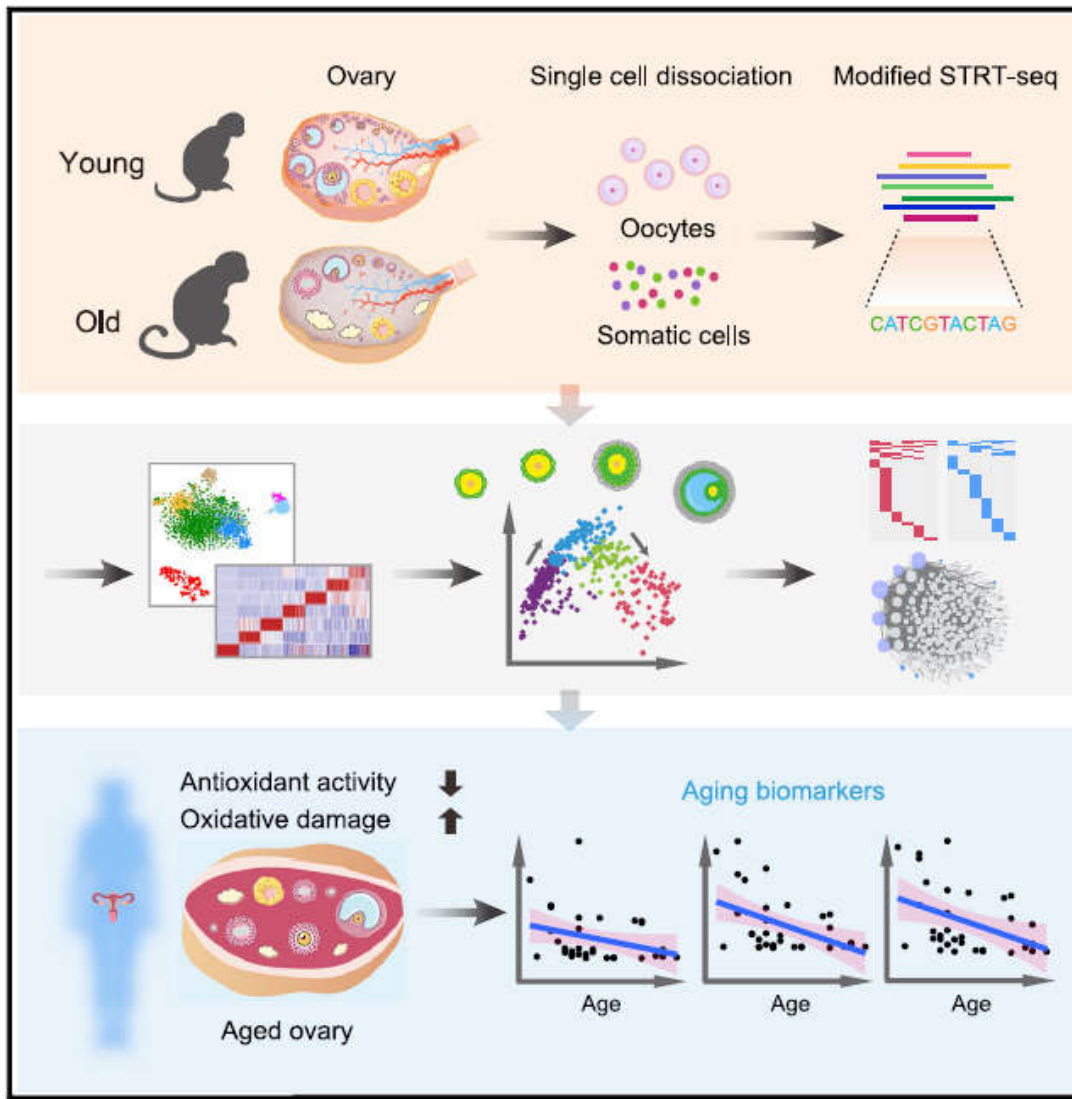
FACTORES RELACIONADOS CON EL ENVEJECIMIENTO



Lopez-Otin et al. Cell, 2013.

Edad cronológica y edad biológica del ovario

DAÑO OXIDATIVO



Estudios de biología molecular realizados en monos han señalado al daño oxidativo como un factor crucial en el deterioro funcional ovárico con la edad, afectando principalmente a los ovocitos en estadios tempranos y a las células de la granulosa

Edad cronológica del ovario

Edad biológica del ovario

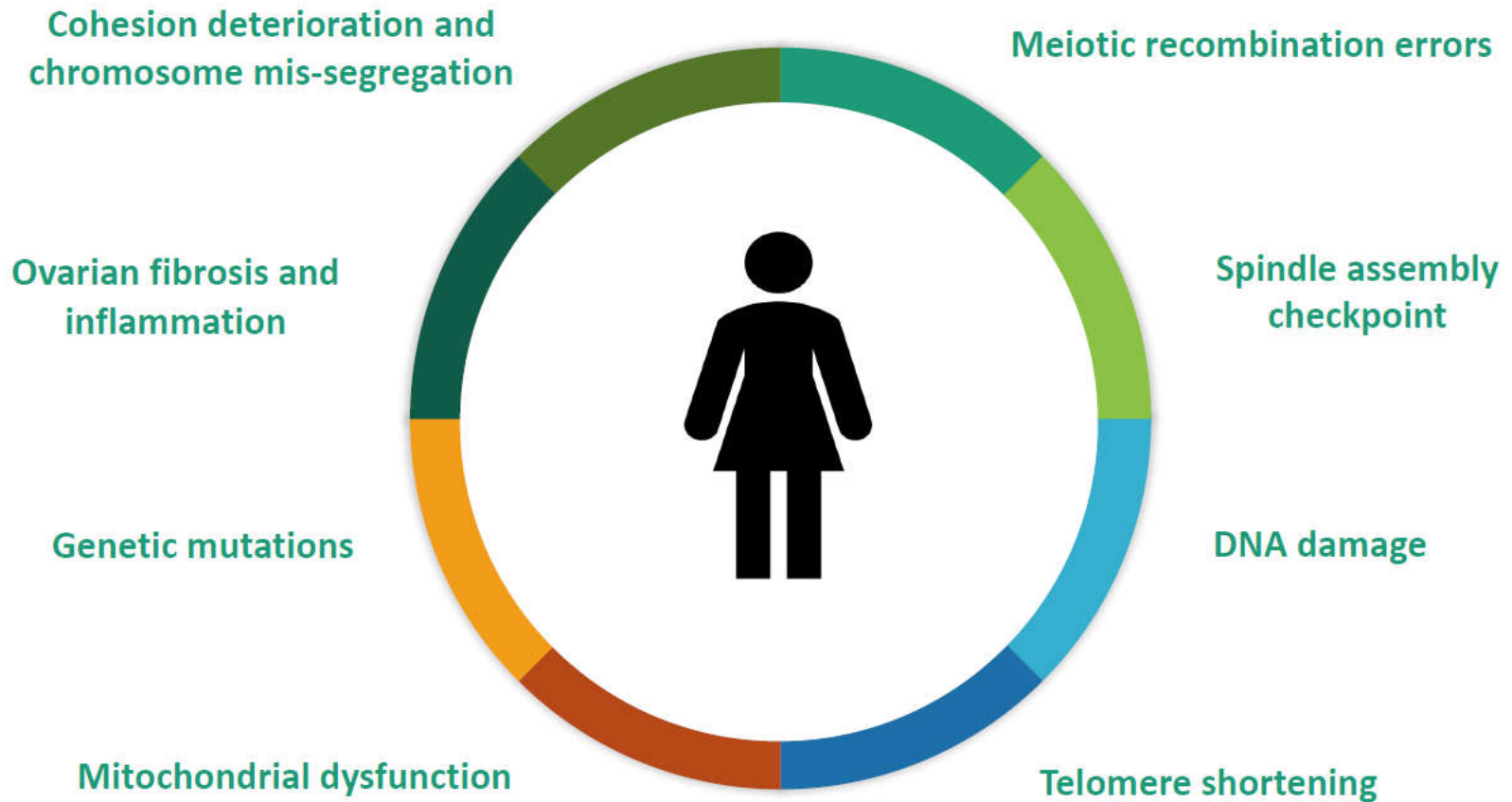
Estudios poblacionales sugieren que el tabaquismo y el nivel socio-económico bajo se asocia con adelanto de la menopausia¹

Otros factores que se han asociado a la edad de la menopausia serían: edad de la menarquia, paridad, uso de ACOS, IMC, origen étnico e **historia familiar**²

¹Brown WJ, Mishra GD, Dobson A. Changes in physical symptoms during the menopause transition. *Int J Behav Med* 2002; **9**: 53–67.

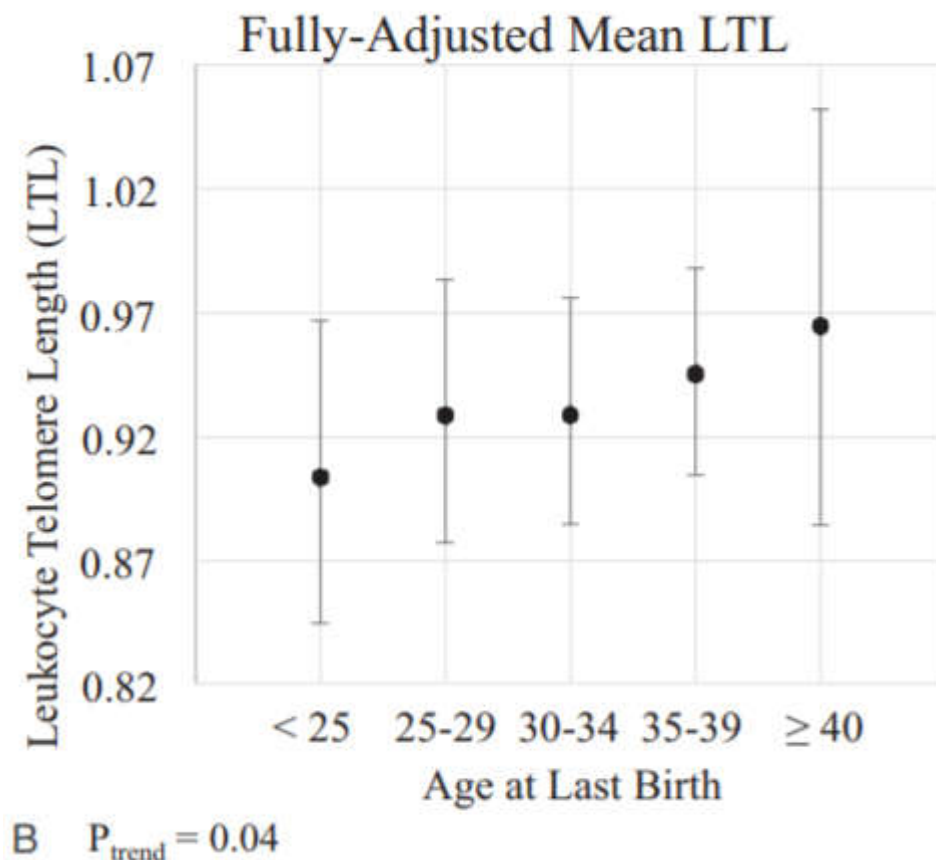
²Nelson et al. Menopause. *Lancet* 2008; **371**: 760–70

Factores que afectan a la cantidad y calidad e los ovocitos



Park S. et al. Mechanisms of Ovarian Aging. 2019 Society of Reproduction and Fertility.

Maternal age at last birth and leukocyte telomere length in a nationally representative population of perimenopausal and postmenopausal women



Women that deliver at older ages live longer

Influence of late-age births on maternal longevity

Dena Jaffe PhD^{a,*,1}, Liron Kogan MD^{b,1}, Orly Manor PhD^a, Yuval Gielchinsky MD, PhD^b, Uri Dior MD, MPH^{a,b}, Neri Laufer MD^b

^aBraun School of Public Health and Community Medicine, Hebrew University–Hadassah Medical Center, Jerusalem, Israel

^bDepartment of Obstetrics and Gynecology, Hadassah Medical Center, Hebrew University, Jerusalem, Israel

2015

Does Having Children Extend Life Span? A Genealogical Study of Parity and Longevity in the Amish

Patrick F. McArdle,¹ Toni I. Pollin,² Jeffrey R. O'Connell,² John D. Sorkin,²
Richa Agarwala,³ Alejandro A. Schäffer,⁴ Elizabeth A. Streeten,² Terri M. King,⁵
Alan R. Shuklinter,^{2,6} and Braxton D. Mitchell²

2006

Heritability Analysis of Life Span in a Semi-isolated Population Followed Across Four Centuries Reveals the Presence of Pleiotropy Between Life Span and Reproduction

Martin Gögele,¹ Cristian Pattaro,¹ Christian Fuchsberger,^{1,2} Cosetta Minelli,¹ Peter P. Pramstaller,^{1,3,4}
and Matthias Wjst⁵

2010

Is There a Trade-Off Between Fertility and Longevity? A Comparative Study of Women from Three Large Historical Databases Accounting for Mortality Selection

ALAIN GAGNON^{1,2,*}, KEN R. SMITH³, MARC TREMBLAY⁴, HÉLÈNE VÉZINA⁴, PAUL-
PHILIPPE PARÉ¹, and BERTRAND DESJARDINS⁵

2009

Familial Aggregation of Survival and Late Female Reproduction

Ken R. Smith,^{1,2} Alain Gagnon,^{3,4} Richard M. Cawthon,⁵ Geraldine P. Mineau,^{2,6} Ryan Mazan,³ and
Bertrand Desjardins⁷

2009

Fertility and Life Span: Late Children Enhance Female Longevity

Hans-Georg Müller,¹ Jeng-Min Chion,² James R. Carey,³

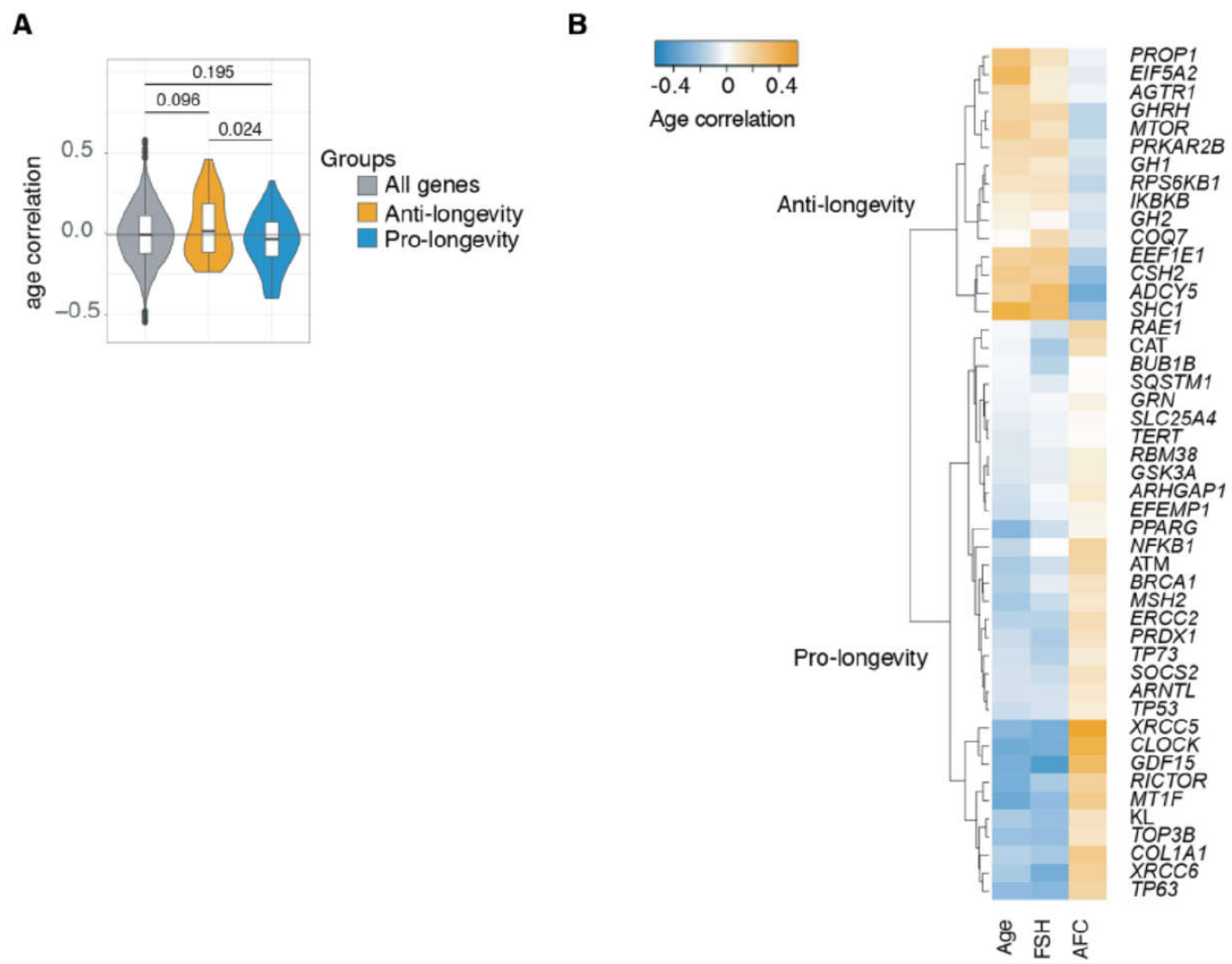
2002

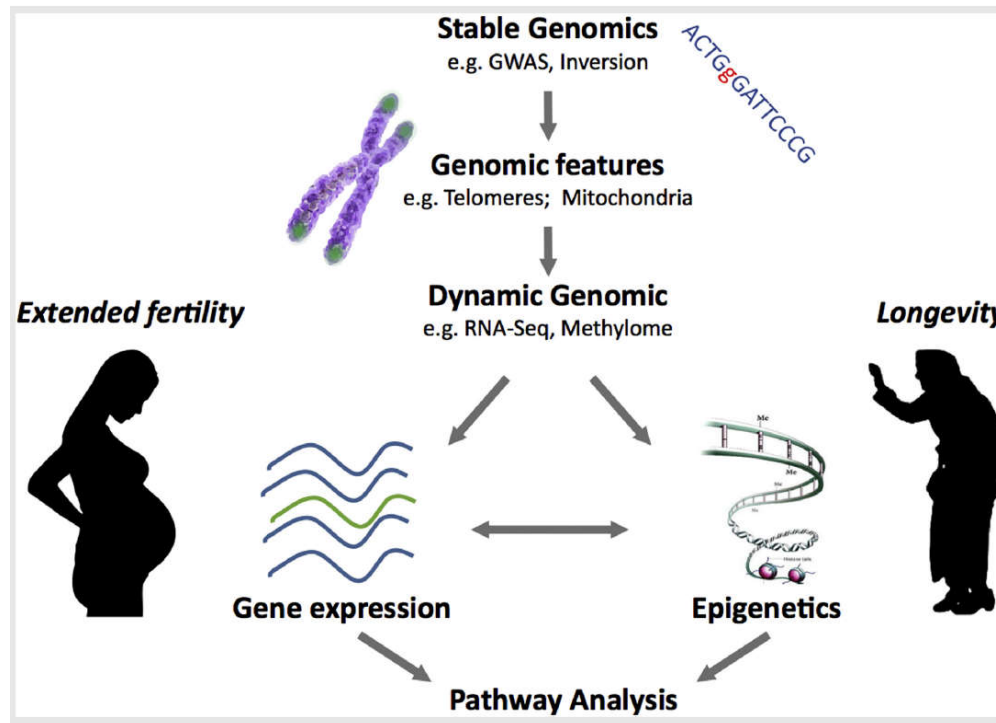
Association of late childbearing with healthy longevity among the oldest-old in China

Zeng Yi^{1,2,3} and James W. Vaupel^{1,3}

2004

Genes que afectan al envejecimiento de las células somáticas están también implicados en la senescencia del ovario





La edad de la menopausia: Un rasgo heredable

La “heredabilidad” de la edad de la menopausia entre madres e hijas es aproximadamente del 50%

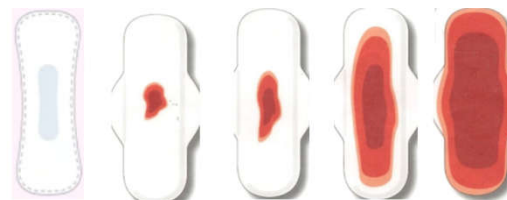
van Asselt K et al.
Fertil Steril 2004; 82:1348–51

Wainer-Katsir K et al.
Fertil Steril 2015;103:1117–24.



¿PODEMOS DIAGNOSTICAR LA EDAD BIOLÓGICA DEL
OVARIO Y PREDECIR LA MENOPAUSIA?

	Menarche				FMP (0)					
Stage	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1 a	+1b	+1c	+2
Terminology	REPRODUCTIVE				MENOPAUSAL TRANSITION		POSTMENOPAUSE			
	Early	Peak	Late		Early	Late	Early			Late
					Perimenopause					
Duration	variable				variable	1-3 years	2 years (1+1)	3-6 years	Remaining lifespan	
PRINCIPAL CRITERIA										
Menstrual Cycle	Variable to regular	Regular	Regular	Subtle changes in Flow/ Length	Variable Length Persistent ≥7- day difference in length of consecutive cycles	Interval of amenorrhea of >=60 days				



Meta-Analysis > Hum Reprod Update. 2020 Nov 1;26(6):904-928.

doi: 10.1093/humupd/dmaa013.

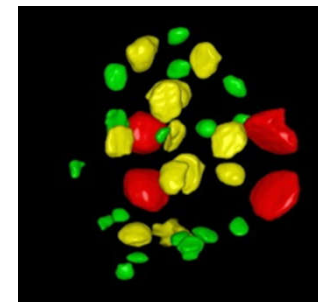
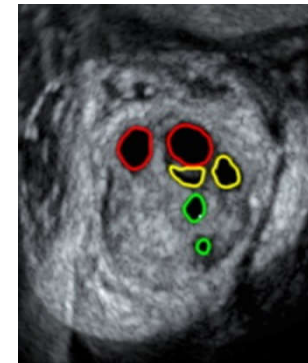
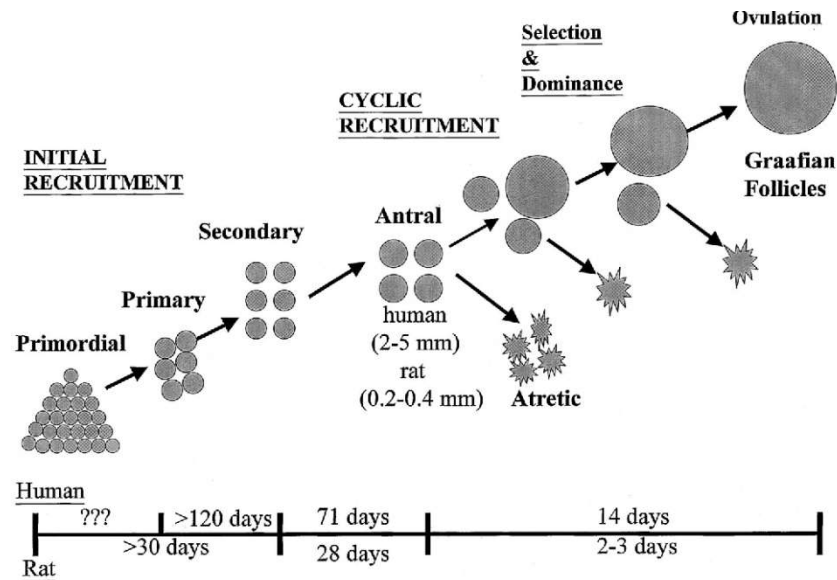
Does an association exist between menstrual cycle length within the normal range and ovarian reserve biomarkers during the reproductive years? A systematic review and meta-analysis

Los resultados implican que un acortamiento del ciclo puede ser un signo de envejecimiento ovárico, combinando las facetas cuantitativa y cualitativa de la reserva ovárica.

Menarche					FMP (0)					
Stage	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1 a	+1b	+1c	+2
Terminology	REPRODUCTIVE				MENOPAUSAL TRANSITION		POSTMENOPAUSE			
	Early	Peak	Late		Early	Late	Early		Late	
					Perimenopause					
Duration	variable				variable	1-3 years	2 years (1+1)	3-6 years	Remaining lifespan	
Symptoms						Vasomotor symptoms <i>Likely</i>	Vasomotor symptoms <i>Most Likely</i>		Increasing symptoms of urogenital atrophy	

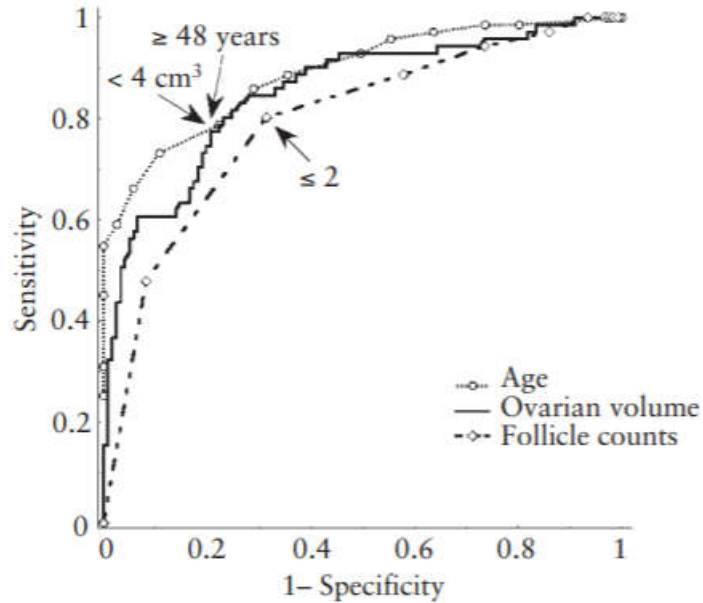


	Menarche					FMP (0)				
Stage	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1 a	+1b	+1c	+2
Terminology	REPRODUCTIVE				MENOPAUSAL TRANSITION		POSTMENOPAUSE			
	Early	Peak	Late		Early	Late	Early			Late
					Perimenopause					
Duration	variable				variable	1-3 years	2 years (1+1)	3-6 years	Remaining lifespan	
Antral Follicle Count			Low	Low	Low	Low	Very Low	Very Low		



RFA para predicción menopausia

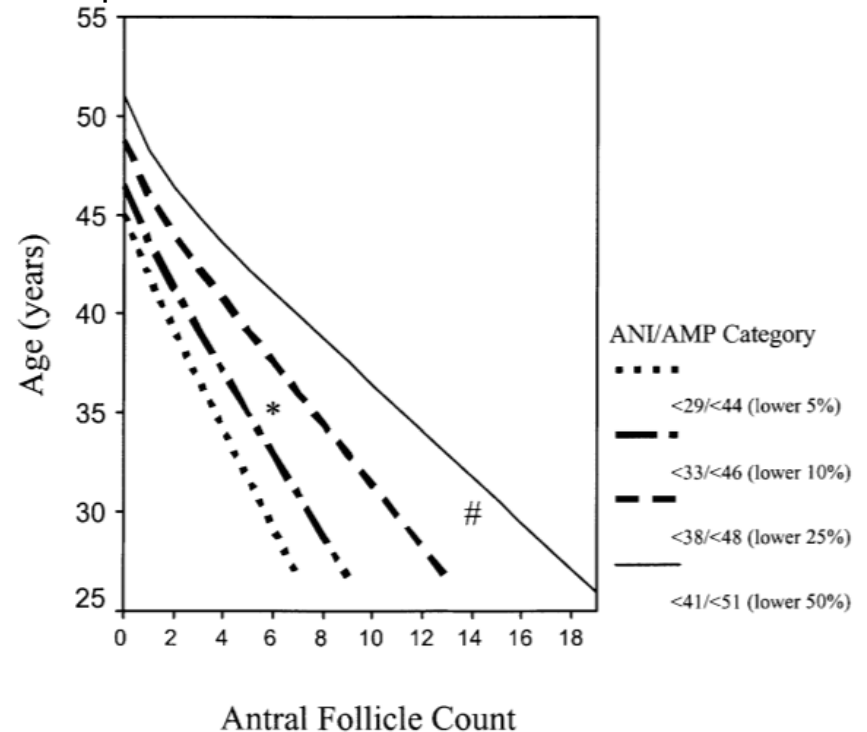
Estudio transversal, unicéntrico n= 192



[Giacobbe M et al](#)

[Climacteric](#). 2004 Sep;7(3):255-60.

Modelo matemático incluyendo
pacientes de 3 ECA



Broekmans F et al.

Menopause 2004;11:607-14

**Debido a la gran cantidad de variaciones individuales, solo RFA
consistentemente bajos predicen un inicio de menopausia temprana**

Menarche

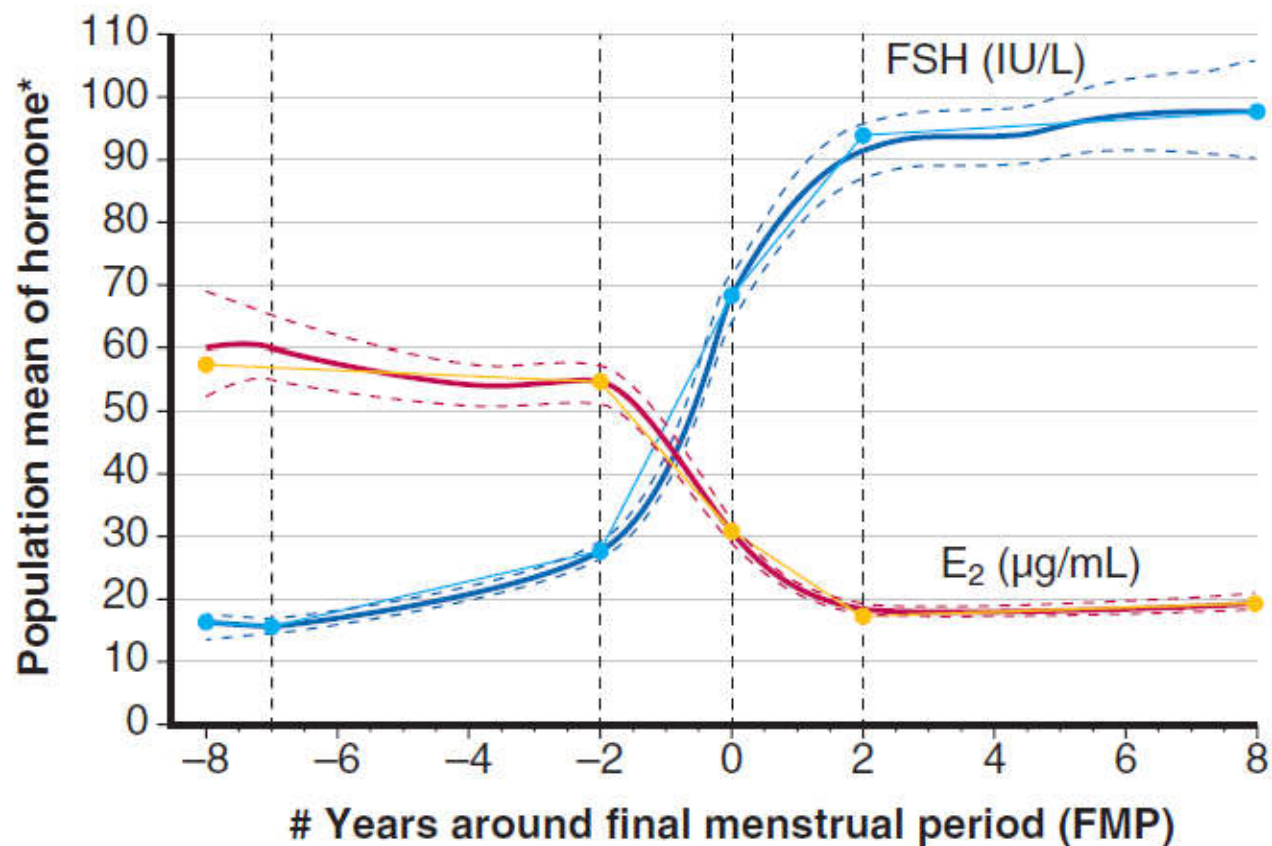
FMP (0)

Stage	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1 a	+1b	+1c	+2
Terminology	REPRODUCTIVE				MENOPAUSAL TRANSITION		POSTMENOPAUSE			
	Early	Peak	Late		Early	Late	Early		Late	
					Perimenopause					
Duration	variable				variable	1-3 years	2 years (1+1)		3-6 years	Remaining lifespan

SUPPORTIVE CRITERIA

<i>Endocrine</i>									
FSH			Low	Variable*	↑ Variable*	↑ >25 IU/L**	↑ Variable	Stabilizes	
AMH			Low	Low	Low	Low	Low	Very Low	
Inhibin B			Low	Low	Low	Low	Low	Very Low	

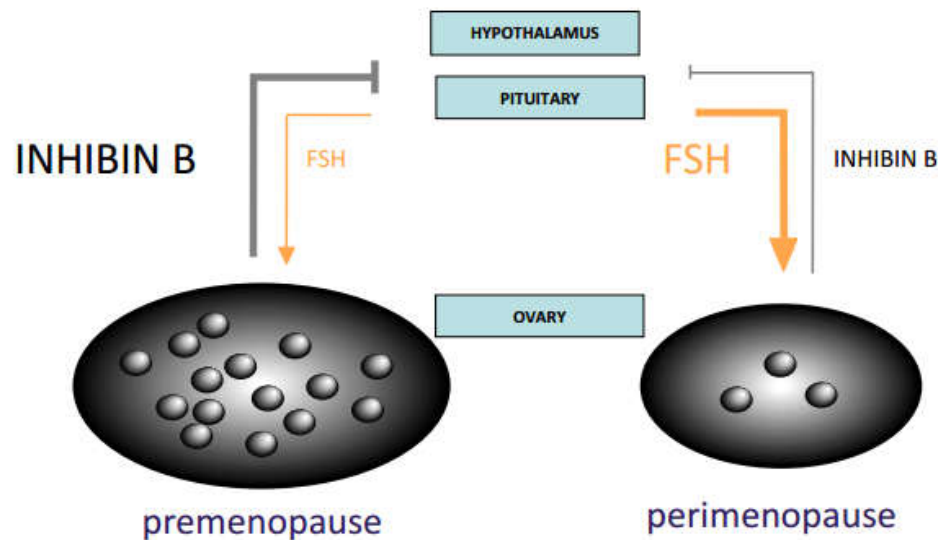
FSH se eleva varios años antes de la menopausia, aumenta sustancialmente en los 2 años antes de la UR y se estabiliza 2 años después menopausia



Modified from Randolph J: Change in follicle-stimulating hormone and estradiol across the menopausal transition: effect of age at the final menstrual period. J Clin Endocrinol Metab 96:746–754, 2011

El descenso de estrógenos no es siempre el primer cambio hormonal

Perimenopausal changes in inhibin-B and FSH secretion



*Inhibina B es producida principalmente por los pequeños folículos en desarrollo
Segregadas por las células de la granulosa*

HORMONA ANTIMULLERIANA

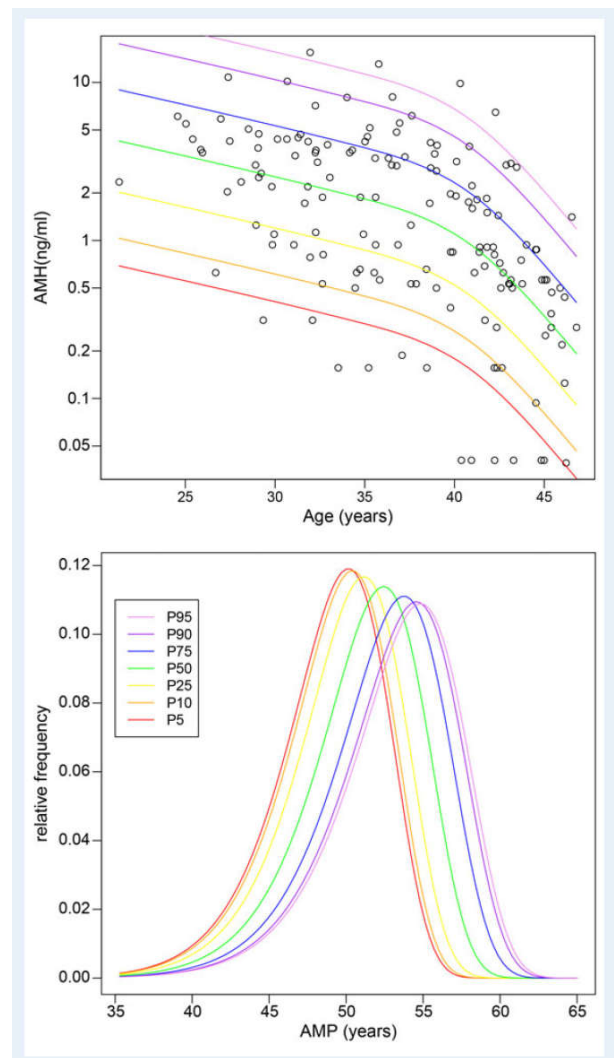


Se expresa en los folículos preantrales y en los folículos antrales pequeños.

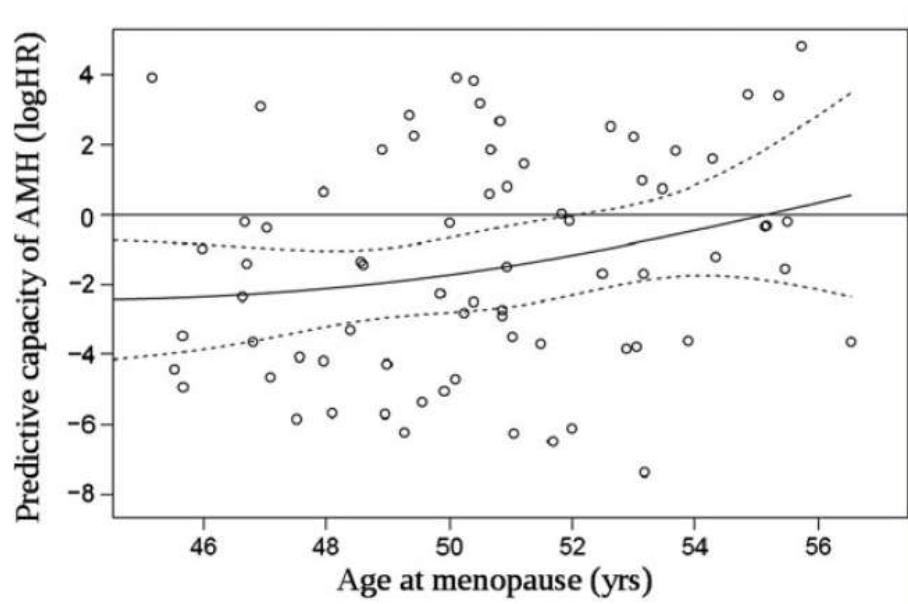
Es un buen indicador del tamaño del pool de folículos antrales

Menor variación entre ciclos en comparación con FSH o inhibina B, y puede medirse durante cualquier fase del ciclo.

Líneas de color para percentiles de AMH según la edad (n=265)



Valor predictivo de AMH según la edad (n= 265)

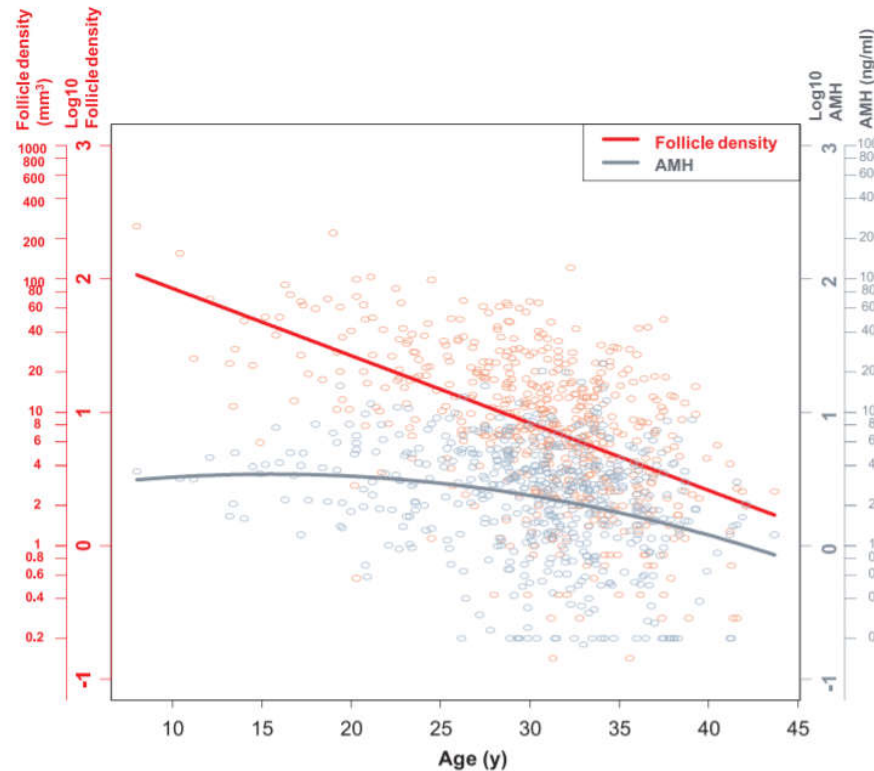


La hormona anti-Mülleriana (AMH) podría predecir la edad de la menopausia.

Sin embargo, su valor predictivo es menor en las mujeres de más edad.

Depmann M et al **Does anti-Müllerian hormone predict menopause in the general population? Results of a prospective ongoing cohort study**
Human Reproduction, Vol.31, No.7 pp. 1579–1587, 2016

Serum anti-Mullerian hormone (AMH) concentration has limited prognostic value for density of primordial and primary follicles, questioning it as an accurate parameter for the ovarian reserve



n= 537 mujeres sometidas a criopreservación de tejido ovárico por precisar terapia gonadotóxica

Los niveles séricos de AMH tiene un valor pronóstico limitado para valorar la densidad folicular y por consiguiente la reserva ovárica real

¿SIRVE LA AMH PARA PREDECIR LA MENOPAUSIA?

Revisión sistemática

TABLE 1. *Studies of AMH and menopause*

Authors	Study type	Participants (N)	Reached menopause during follow-up (n)	Outcome variable	Analytical method	Results			
						Hazard ratio (95% CI) ^a	P	C-statistic (%) ^b	Other
Sowers et al (2010)	Prospective follow-up	50	50	TTM	Generalized estimating equations and mixed-model analysis				logAMH was one unit lower; mean (SD) age at menopause was 1.75 (0.14) y earlier
Tehrani et al (2011)	Prospective follow-up	266	63	ANM	Accelerated failure time modeling and AUC				Acceptable agreement between observed and predicted ANM (bias, -0.3; 95% CI, -4 to 3 y); individual ANM predictions
Broer et al (2011)	Prospective follow-up	281	48	TTM and ANM	Cox regression analysis plus C-statistic	9.2 (2.5-34) ^c	<0.001	90	
Freeman et al (2012)	Prospective follow-up	401	198	TTM	Cox regression analysis	5.6 (4.7-6.7) ^d	<0.0001		
Tehrani et al (2013)	Prospective follow-up	1,015	277	ANM	Accelerated failure time modeling and AUC plus C-statistic			92	Good agreement between observed and predicted ANM; individual ANM predictions
Dölleman et al (2014)	Cross-sectional and prospective follow-up	150	46	TTM	Cox regression analysis plus C-statistic	5 (1-22)	<0.0001	91	

AMH, antimüllerian hormone; TTM, time to menopause; ANM, age at natural menopause; AUC, area under the curve.

^aHazard ratio is the percent increase in the chance of reaching menopause during follow-up per unit decrease in AMH.

^bC-statistic is the percentage of women correctly predicted to reach menopause during follow-up (in an ANM analysis); or the capacity of the model to discriminate women with a short TTM from women with a long TTM (in a TTM analysis).

^cOne unit of AMH equals 0.89 ng/mL.

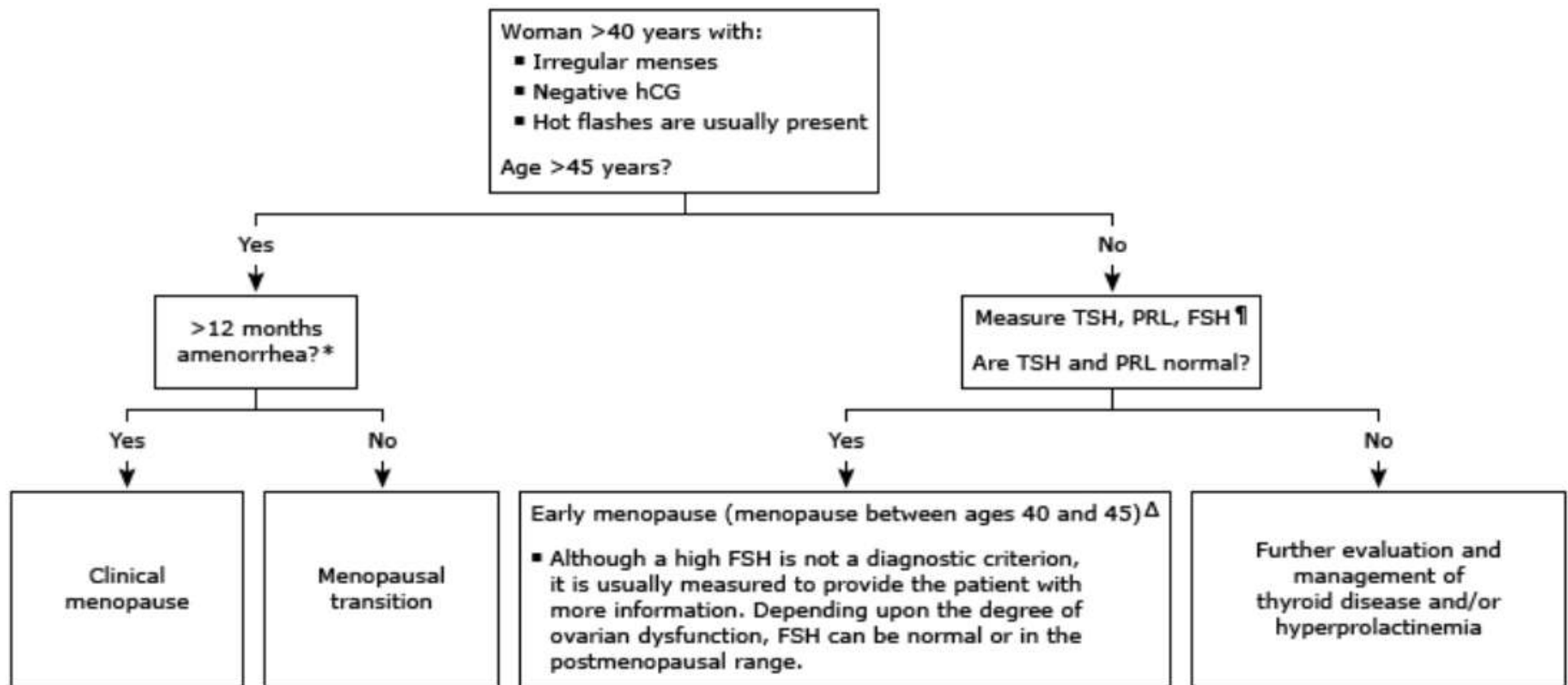
^dOne unit equals 1 SD logAMH.

Los modelos carecen de la capacidad para predecir la menopausia en edades extremas y proporcionan amplios intervalos de predicción; por lo tanto, la AMH actualmente no es aplicable para predecir la menopausia o el final de la fertilidad natural en la práctica clínica diaria.

Depmann M, Broer SL, van der Schouw YT, et al: Can we predict age of at natural menopause: a systematic literature review.

Menopause 3(2):224–232, 2016

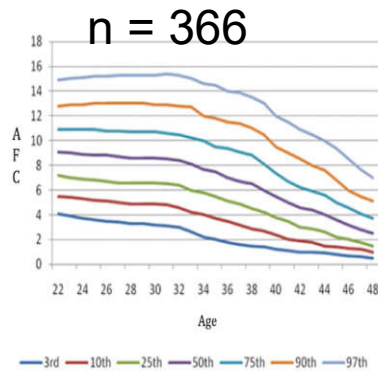
Evaluation of suspected menopause in women >40 years



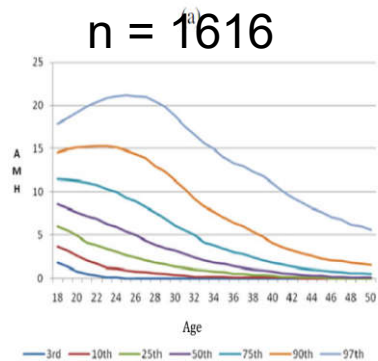
hCG: human chorionic gonadotropin; TSH: thyroid-stimulating hormone; PRL: prolactin; FSH: follicle-stimulating hormone.

* The diagnosis of perimenopause/menopause in women over age 45 years is clinical and based upon the presence of irregular menses

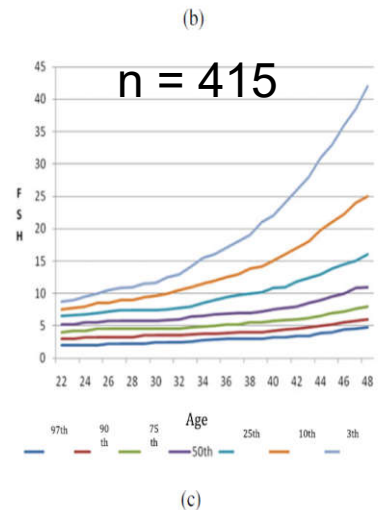
Casper R et al. Up to Date Literature review current through: **Aug 2021**.



Chronological age vs biological age: an age-related normogram for antral follicle count, FSH and anti-Müllerian hormone



La AMH predijo la edad biológica antes de FSH o AFC



¿EDAD BIOLÓGICA DEL OVARIO?

ESTADIO	REPRODUCTIVO (-5 A -3)	TRANSICIÓN MENOPÁUSICA (-2 A -1)		POSMENOPAUSIA (+1 A +2)
Subdivisiones	Inicial, máximo, tardío	Inicial (-2)	Tardía (-1)	Inicial, tardía
Intervalo de edad (aproximado)	13-47	47-49	49-52	50+
Menstruaciones	Mayoritariamente regulares	Irregularidades ligeras	≥ 60-364 días de amenorrea	Amenorrea
Características distintivas hormonales	FSH: alta (se eleva esporádicamente en el estadio -3) AMH: alta	FSH: elevada esporádicamente AMH: normal-baja	FSH: elevada más constantemente AMH: baja	FSH: constantemente elevada (> 25 UI/l) AMH: indetectable

RFA

Normal

Bajo

Muy bajo

CONCLUSIONES

- ✓ El ovario difiere de otros órganos en su adaptación al paso del tiempo.***
- ✓ Diversos mecanismos genéticos y ambientales influyen en la senescencia ovárica***
- ✓ Actualmente hay herramientas para estimar la “edad biológica” del ovario en relación con la respuesta ovárica (reserva ovárica “funcional”), pero no se dispone de un test con una buena sensibilidad y especificidad para predecir el fin de la vida fértil y el momento de la menopausia***

Muchas gracias por la atención