

Enneaegne munasarjapuudulikkus: geneetika kasvav roll diagnostikas ja kliinilises käsitluses

Anu Valkna¹, Kristiina Rull^{1,2,3}, Laura Kasak¹, Maris Laan¹

Enneaegne munasarjapuudulikkus on sündroom, mis põhjustab munasarjade funktsiooni häiret enne 40. eluaastat. Haigus mõjutab paljusid naisi (levimus ligikaudu 1%), kahjuks ei leita seitsmel patsiendil kümnest haiguse põhjust.

Teadaolevatest põhjustest moodustavad geneetilised tegurid 20–25%. Nendest levinumad on kromosomaalsed häired ja *FMR1* geeni premutatsioon. Nüüdseks on teada 20 geeni, mille haigusseoselised variandid põhjustavad isoleeritud enneaegset munasarjapuudulikkust ja viljatust. Täiendavaid uuringuid vajavad veel kümned eksoomi sekveneerimise meetodil tuvastatud kandidaatgeenid, mis vastutavad munasarja arengu ja funktsiooni, meioosi ja DNA parandusprotsesside eest.

Kliinilises praktikas on enneaegse munasarjapuudulikkuse geneetiliste põhjuste selgitamine muutumas aina olulisemaks, sest arvestatav hulk naisi soovib tänapäeval sünnitada pigem 30. eluaastates. Konkreetne geneetiline leid on oluline patsiendi käsitluses ja ravis, samuti on see hädavajalik perekondlikus nõustamises. Ka uute ravitaktikate väljatöötamisel on geneetilise etioloogia tundmisel lisandväärtus.

ENNEAEGSE MUNASARJA-PUUDULIKKUSE DEFINITSIOON

Esimest korda on kirjanduses mainitud enneaegset munasarjapuudulikkust kui kliinilist diagnoosi 1942. aastal, kui Fuller Albright nimetas sündroomi *primary ovarian insufficiency* ehk primaarne munasarjapuudulikkus (1). Hiljem on sündroomi kirjanduses mainitud erinevate nimetustega, sagedamini on olnud kasutusel POI või POF (*premature/primary ovarian insufficiency/failure*), sõltuvalt autorite eelistustest.

2015. aastal ESHRE (*The European Society of Human Reproduction and Embryology*) koostatud ravijuhendis on eelistatud termin *premature ovarian insufficiency* ehk enneaegne munasarjapuudulikkus (POI). Sõna „*primary*“ ei soovitata kasutada, sest see mõiste on sageli kasutusel primaarse amenorröa käsitluses. Viimane kirjeldab olukorda, kus tütarlapsel ei ole üldse tekkinud menstruatsioone, ja see ei ole POI sünonüüm. Seetõttu on eelistatud sõna „*enneaegne*“ ehk „*premature*“. Sõnaga „*failure*“ kaasneb negatiivne kõla ning see ei anna edasi haiguse erinevaid külgi, mistõttu eelistatakse sõna „*insufficiency*“ ehk puudulikkust. Käesolevas ülevaateartiklis on

läbivalt kasutatud enneaegse munasarjapuudulikkuse mõiste lühendit POI.

POI-d defineeritakse kui hüpergonadotroopse hüpogonadismi sündroomi, millega kaasnevad normist kõrgem gonadotropiinide ja madalam östradioli tase, menstruaatsiooni tsükli häired ja aktiivse munasarjatalitluse lakkamine enne 40. eluaastat (2).

ENNEAEGSE MUNASARJA-PUUDULIKKUSE LEVIMUS ÜLDRAHVASTIKUS

POI levimus maailmas on umbes 1%. Andmed põhinevad 1986. aastal läbi viidud kliinilistel vaatlustel, kus umbes 1% naistel lõppesid menstruaatsioonid enne 40 eluaastat ja 40–44aastaste vanuses oli menopausi jõudnud juba 10% naisi (2, 3). Hilisemate registripõhiste uuringutega on aga POI levimuses leitud ka suuremaid või väiksemaid tulemusi sõltuvalt piirkonna ja rahvastiku eripärast. Näiteks on naaberriigis Rootsis läbi viidud registripõhise uuringu kohaselt POI levimuseks lausa 1,9% ning vaid 0,2% nendest moodustas iatrogenne ehk ravitekkeline POI (4). Samas on 2022. aastal avaldatud Soome registripõhise uuringu kohaselt POI levimus 0,5% (5). Tartu Ülikooli

Eesti Arst 2022;
101(10):567–577

Saabunud toimetusse:
24.03.2022
Avaldamiseks vastu võetud:
27.04.2022
Avaldatud internetis:
26.11.2022

¹ Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditsiini instituudi inimese geneetika õppetool,
² Tartu Ülikooli kliinilise meditsiini instituudi sünnitusabi ja günekoloogia õppetool,
³ TÜ Kliinikumi naistekliinik

Kirjavahetaja autor:
Maris Laan
maris.laan@ut.ee

Võtmesõnad:
enneaegne munasarjapuudulikkus, geneetiline etioloogia, eksoomi sekveneerimine, molekulaardiagnostika, viljatuse kliiniline käsitlus ja ravi

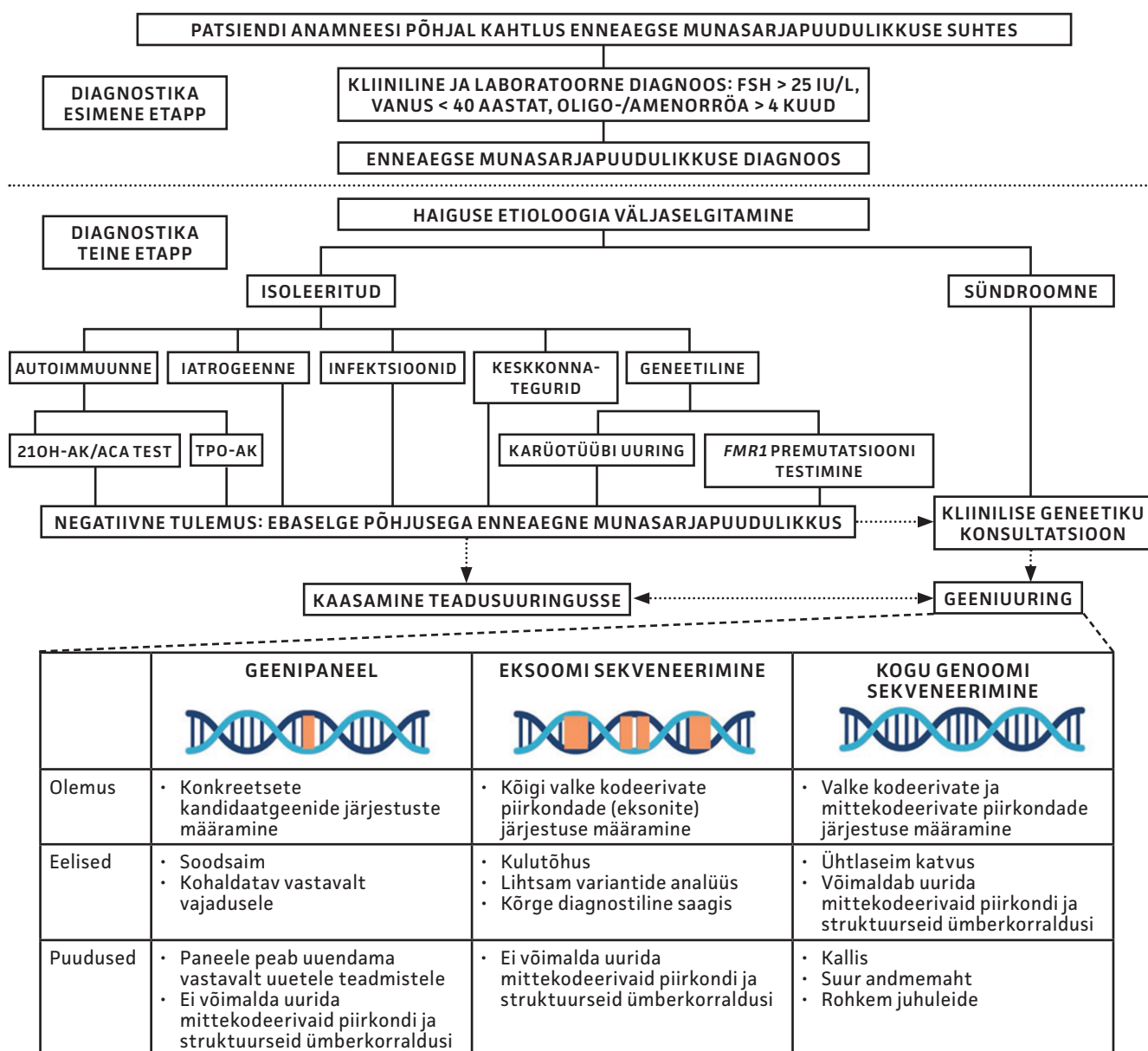
Eesti geenivaramu 34 041 naisel läbi viidud pilootuuringu andmete alusel on Eestis POI levimuseks 0,91% (6).

ENNEAEGSE MUNASARJA-PUUDULIKKUSE SÜMPTOMAATIKA JA DIAGNOOSIMINE

Enneaegne munasarjapuudulikkus võib esineda alates murdeeast kuni 40. eluaastani nii mittesündroomse kui ka sündroomse vormina, s.t isoleeritult muidu tervel naisel või ühe komponendina mingist sündroomist (2).

Sümptomaatika on heterogeenne, meenu-tades menopausi, ning võib varieeruda nii tugevuse kui ka kestuse poolest (2, 7). POI-le viitavad sümptomid on

- menstruaaltsükli häired (primaarne või sekundaarne amenorröa);
- menopausaalne urogenitaalne sündroom (nt düspareunia ehk valulik suguuhe, vaginaalne kuivus, urineerimishäired);
- vasomotoorsed sümptomid (kuumahood, higisööstud, öine higistamine);
- seksuaaliha vähenemine;



FSH – follikuleid stimuleeriv hormoon; 21-OH-AK – 21-hüdroksülaasivastased antikehad; ACA – adrenokortikaalsed antikehad; TPO-AK – türeoidperoksüdaasivastased antikehad

Joonis 1. Enneaegse munasarjapuudulikkuse praegune diagnostika ja ggeneetiliste testide alternatiivsete meetodite valikud, nende eelised/puudused.

- psühholoogilised sümptomid (unehäired, energia vähenemine, keskendumishäired, meeleoluhäired, ärrituvus).

POI diagnoositakse, kui esinevad nii kliinilised kui ka laboratoorsed kriteeriumid. POI diagnoosikriteeriumid on

- vanus alla 40 aasta;
- oligo-/amenorröa vähemalt 4 kuud;
- hüpergonadotropne hüpogonadism:
 - folliikuleid stimuleeriva hormooni (FSH) sisaldus > 25 IU/l kahel korral > 4nädalase vahega,
 - (madal östradioli tase, E2).

Lisaks aitab diagnoosi kinnitada vähenenud ovariaalreserv. Selleks tehakse ultraheliuuring, mille käigus hinnatakse antraalsete folliikulite hulka ja määratakse vereseerumist anti-Mülleri hormooni sisaldus (2, 8).

Teiseks diagnostikaetapiks on haiguse etioloogia selgitamine (vt joonis 1).

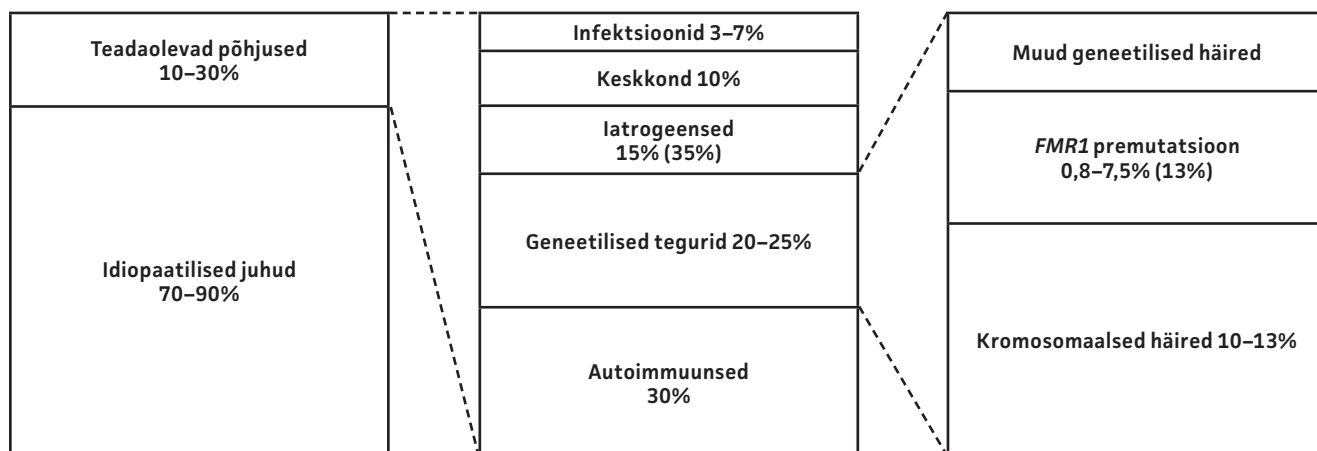
ENNEAEGSE MUNASARJAPUUDULIKKUSE ETIOLOOGIA

Enneaegne munasarjapuudulikkus on väga heterogeense etioloogiaga haigus. Olenevatest tekkepõhjusest peetakse haiguse peamiseks mehhanismideks vähest primor-

diaalfolliikulite reservi varases arengustadiumis, nende küpsemise ja/või värbamise häiret või folliikulite enneaegset ammendumist suurenenud atreesia tõttu (9).

POI teadaolevate põhjuste hulka kuuluvad geneetilised häired, autoimmuunsed protsessid, iatogeensed sekkumised (keemia- ja kiiritusravi, kirurgilised protseduurid) ning erinevad infektsioonid (vt joonis 2). POI tekkevõimalust suurendavateks peetakse ka eri keskkonnategureid, näiteks plastiktoodetes kasutatavaid keemilisi ühendeid (bisfenool A jt) ja pestitsiide. Ka suitsetamine mõjutab munasarja pikaegset toimimist, soodustades antraalsete folliikulite arvu vähenemist ja varasemat menopausi (10).

Geneetilised põhjused moodustavad umbes 20–25% kõigist teadaolevatest põhjustest. Neist poole (10–13%) moodustavad kromosomaalsed häired (2, 9, 11), enamik (94%) on X-kromosoomi arvulised ning struktuursed häired (2). Numbrilistest kõrvalekalletest on kirjeldatud X-kromosoomi monosoomiat ehk Turneri sündroomi (45,X0), trisoomiat (47,XXX) ja nende mosaiikseid vorme (45,X0/46,XX ja 45,X0/47,XXX). Struktuursetest muutustest on kirjeldatud eri deletsioone ehk geneetilise materjali kadu



Joonis 2. Enneaegse munasarjapuudulikkuse etioloogia. Enneaegse munasarjapuudulikkuse teadaolevad tegurid moodustavad 10–30%, kuni 90%-l juhtudest jääb põhjus aga idiopaatiliseks ehk konkreetset haigust põhjustavat tegurit ei leita. Teadaolevate põhjuste hulka kuuluvad autoimmuunsed haigused (hüpotüroidism, Addisoni tõbi), erinevad keskkonnategurid (suitsetamine, erinevad kemikaalid) ja infektsioonid (mumpsi põhjustatud ooforiit). Iatogeense POI levimust on alternatiivsetes allikates raporteeritud erinevalt, esinemissagedus sõltub lisaks vanusele ka teistest teguritest (nt ravivõtted). Teadaolevatest POI põhjustest moodustavad geneetilised tegurid 20–25%, kusjuures pooled neist on põhjustatud erinevatest kromosomaalsetest kõrvalekalletest. Teiseks kõige sagedasemaks geneetiliseks häireks on *FMR1* geeni premutatsioon ehk selle geeni reguleeriva osa (CGG) trinukleotiidsete korduste arvu suurenemine. *FMR1* premutatsiooni levimus isoleeritult (ilma perekondliku anamneesita) on kuni 7,5%, kuid perekondlikult on raporteeritud isegi levimust 13%. Ülejäänud teadaoleva geneetilise etioloogia moodustavad erinevate kandidaatgeenide mutatsioonid.

ning translokatsioone ehk erinevate kromosoomide lõikude vahetumist (11).

Sageduselt teiseks teadaolevaks POI geneetiliseks põhjuseks on *FMR1* (*Fragile X Mental Retardation*) geeni premutatsioon. *FMR1* on geen, mis asetseb X-kromosoomil. Geeni reguleerivas alas on osa DNAd trinukleotiidi (CGG)_n kordustena, mida on tavapäraselt kuni 55. Normist suuremat korduste arvu defineeritakse kas premutatsiooni või täismutatsioonina (vt joonis 3) (2, 12).

FMR1 kodeerib valku FMRP, mis on lapseas vajalik kognitiivseks arenguks, täiskasvanueas munasarja funktsiooni tagamiseks. Mida suurem on (CGG)_n korduste arv, seda väiksem on geeni avaldumise aktiivsus ja seda vähem sünteesitakse FMRP valku (12, 13). *FMR1* geeni täismutatsioon põhjustab vaimse arengu mahajäämust ehk fragiilse X-i sündroomi (FXS) (11, 12). Premutatsiooni kandvatel naistel FXS ei avaldu, aga 15–25%-l juhtudest diagnoositakse POI (13, 14). Suuremate korduste arvuga premutatsioon võib oogeneesi käigus suurenedä täismutatsiooniks, mistõttu suureneb ka risk sünnitada FXSiga laps (12, 15).

ENNEAEGSE MUNASARJA-PUUDULIKKUSEGA PATSIENTIDELE NÄIDUSTATUD GENEETILISED UURINGUD KLIINILISES PRAKTIKAS

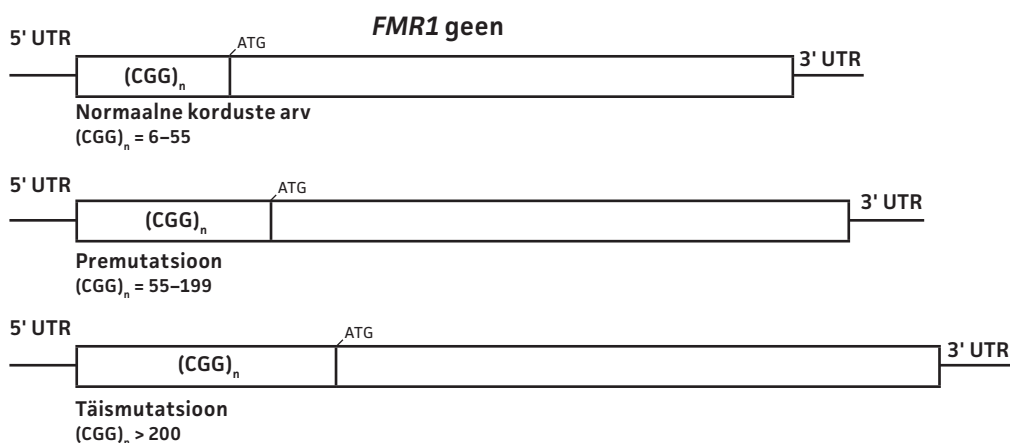
Kuigi on teada mitmeid etioloogilisi tegureid, jääb 70–90% POI-patsientidest ilma

põhjusliku diagnoosita (2, 14, 16). Kuni 30%-l juhtudest esineb POI perekondlikult (13, 14, 17, 18), mistõttu on tõenäoline, et üks osa idiopaatilisest POI-st on põhjustatud seni teadmata geneetilistest teguritest. 2015. aastal loodud ravijuhendi kohaselt kuulub POI geneetilise etioloogia uurimisse rutiinselt vaid karüotüübi ja *FMR1* premutatsiooni määramine (2). Üksikute kandidaatgeenide määramine rutiinsesse praktikasse ei kuulu, v.a kui patsiendi fenotüüp viitab väga konkreetse geeni defektile.

Kuigi 2015. aasta ravijuhendis on soovitatud geneetilist testimist, ei tehta seda kliinilises praktikas rutiinselt, mistõttu jäävad patsiendid tihti ilma geneetilise diagnoosita (2, 17, 18). Peamiselt on põhjuseks uuringute vähene diagnostiline saagis ning kõrge hind (17). Eestis puudub praegu süstemaatiline strateegia POI patsientide geneetilisteks uuringuteks.

ENNEAEGSE MUNASARJA-PUUDULIKKUSE MONOGEENSED PÕHJUSED EHK ÜHE GEENI ÜHEST HAIGUSSEOSELISEST VARIANDIST PÕHJUSTATUD ENNEAEGNE MENOPAUS

Monogeenseteks haigusteks nimetatakse neid terviseprobleeme, mis on põhjustatud ühe konkreetse haigusseoselise ehk patogeense geenivariandi poolt ainult ühes geenis. POI monogeensete põhjuste selgitamine algas juba 1990ndatel. Siis



5'UTR ja 3'UTR – geeni 5' ja 3' mittekodeeriv reguleeriv ala, mida küll transkribeeritakse RNaks, aga mis ei kodeeri aminohappeid; ATG – translatsiooni initsiatsiooni koodon ehk kodeeritava FMRP-i valgusünteesi alguse koodon

Joonis 3. *FMR1* geeni struktuur. *FMR1* geeni 5' UTR reguleerivas alas paiknevate (CGG)_n korduste arvu järgi jaotub mutatsioon fragiilse X-i sündroomiga (FXS) seotud premutatsiooniks (risk järgmises põlvkonnas saada FXSiga lapse vanemaks) ja täismutatsiooniks (FXSi diagnostiline geenivariant).

põhines uurimine paljude POI-juhtumitega perekondade aheldusanalüüsidel – analüüsi haiguse pärandumist koos geneetiliste markeritega ja otsiti haigusgeneeni haigussega aheldunud markerite lookustest. Teine klassikaline meetod on olnud üksikute funktsionaalselt sobivate kandidaatgeenide uurimine haigusseoseliste variantide suhtes.

Tänapäeval on diagnostikas tagaplaanile jäänud ühte geeni hõlmav uuring ning kuldstandardiks on nn järgmise põlvkonna sekveneerimise meetodid, peamiselt eksoomide analüüsid (vt joonis 1) (2, 19). Senised uuringud on näidanud, et POI puhul mängivad vähem rolli hüpotalamuses ja hüpofüüsis avalduvad geenid ning olulisemad on reproduktiivorganite funktsiooni ja genoomi terviklikkust tagavad geenid (20).

Meditsiinigeneetika leiud on läbi aastakümnete kajastunud rahvusvahelistes andmebaasides. Nendest vanim on 1960. aastal meditsiinigeneetika isaks peetava Victor A. McKusicki (1921–2008) alustatud *Mendelian Inheritance in Man* (MIM), hiljem on sellest saanud veebiversioon OMIM (*Online MIM*; <https://www.omim.org/>). OMIMi andmebaasis on teavet rohkem kui 16 000 geeni kohta ning seda täiendatakse uutest teadmistest lähtudes. 2022. aasta veebruari seisuga on andmebaasis isoleeritud POI fenotüübile vastavaid genee raporteeritud vaid 20, kuid lisaks on veel mitmeid genee, kus POI on osa sündroomist (21) või kandidaatgeenide seos haigussega on veel selgitamisel (11, 21, 22) (vt joonis 4).

Munasarja arenguga seotud geenid

Esimest monogeenset POI-d põhjustavat geenivarianti kirjeldas 1995. aastal Soome arstiteadlaste prof Kristiina Aittomäki ja prof Albert de la Chapelle meeskond. Selleks oli folliikuleid stimuleeriva hormooni retseptori geeni patogeenne variant *FSHR* p.Ala189Val (23). Selle tulemusena häirub FSH retseptori funktsioon, põhjustades munasarjade arengus olulise hüpofüüsi-munasarjade telje väärtalitluse. Kui eestlaste hulgas on alleelisagedus 0,04%, siis soomlaste seas on see 0,74% ehk ligi 20 korda suurem. Tegemist on seeläbi ka ainsa teadaoleva POI-ga seotud variandiga, mis esineb nii sagedasti ühes populatsioonis. Selle põhjuseks peetakse variandi teket ja rikastumist algses väikeses Soomet asustanud rahvastikus, milles paratamatult tuli esile ka omavahel suguluses olevate paaride abielusid. Rahvastiku kiire

kasv tõi kaasa alguses üliharva geenivariandi sageduse tõusu järgmistes põlvkondades.

Naistel on munarakkude reserv määratud juba sünni hetkel, sest oogeneesi meioosi I faas algab juba üsasisesel perioodil (vt joonis 5). Seega on naise võime emaks saada mõjutatud geenivigadest, mis osalevad suguorganite varases arengus ja funktsioonis. Nende hulka kuuluvad (2, 11)

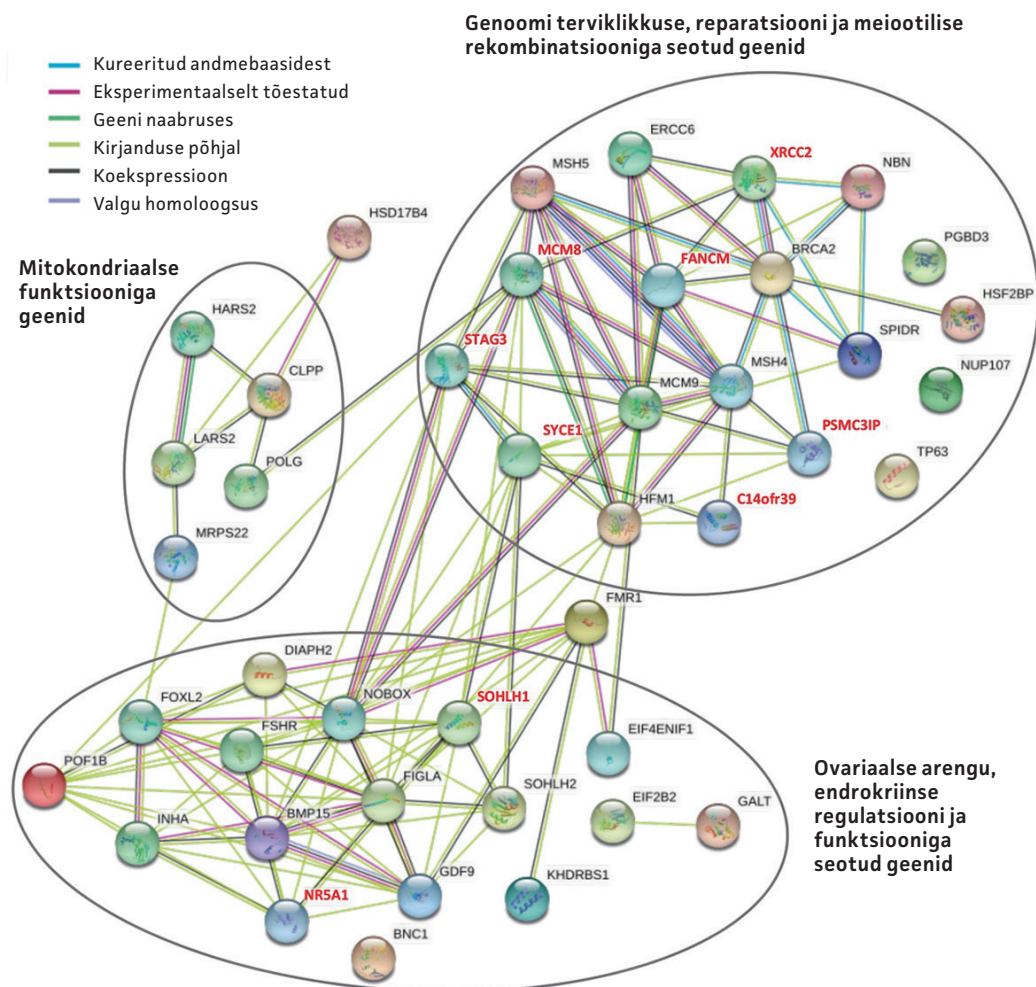
- munasarja arengut stimuleerivate kasvu-faktorite geenid (nt *BMP15*, *GDF9*);
- oogeneesi ja follikulogeneesi reguleerivate transkriptsioonifaktorite geenid (nt *NR5A1*, *NOBOX*, *FIGLA*, *FOXL2*);
- steroidogeneesi ja endokriinsignaale vahendavate retseptorite geenid (nt *FSHR*, *LHR*).

Munasarja arengus mängivad olulist rolli ka autofaagia ja apoptoos ehk programmeeritud rakusurm. Tüdrukloote munasarjades on 20. rasedusnädalal 7 miljonit sugurakkude eellasrakku, sündides 1–2 miljonit ootsüüti, puberteedieaks on alles vaid 300 000 kuni 400 000. Menopaus saabub, kui alles on umbes 1000 primordiaalset folliikulit (22). Autofaagia on oluline ootsüütide atresia protsessis, et tagada allesjäänud munarakkude parim kvaliteet. Apoptoosi ja autofaagia geenide (nt *NANOS3* ja *EIF4ENIF1*) patogeensed variandid põhjustavad häireid ka ootsüüdi arengus (11).

DNA terviklikkuse tagamise ja meioosiprotsessi eest vastutavad geenid

POI etioloogia on tugevalt seotud vigadega geenides, mis hoiavad genoomi stabiilsust ja tagavad meioosis kõikide etappide läbiviimise (22, 24). Tüdrukloote oogenees peatub enne sündi meioosi I profaasis hetkel, kui homoloogilised kromosoomid on omavahel paardunud. Meioos jätkub puberteedi alguses homoloogiliste kromosoomilõikude ristsiirde ehk rekombinatsiooniga, mille käigus toimub geneetilise materjali vahetamine. Edukas rekombinatsioon on meioosi jätkumiseks absoluutselt vajalik ja iga kromosoomipaari vahel peab toimuma vähemalt üks ristsiirde sündmus (24).

Selles protsessis osaleb palju genee, mille ülesandeks on munarakkude genoomi stabiilsuse, jagunemise ja funktsioneerimise tagamine sünnist menopausini. Näiteks võib nimetada genee, mis kodeerivad kromosoomipaare kooshoidva kompleksi valke (*STAG3*, *SYCE1*), stimuleerivad DNA kaksikahelate katkeid, ristsiiret ning



Joonis 4. Enneaegse munasarjapuudulikkuse kandidaatgeenid, nende funktsioon ning ühisosa spermatogeneesihäiretega meestel. OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*) andmebaasi (<https://www.omim.org/>) ning teaduskirjanduse põhjal moodustatud STRING (*Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins*) (<https://string-db.org/>) võrgustik 43 enneaegse munasarjapuudulikkuse kandidaatgeeniga. Kandidaatgeenid on vastavalt funktsioonile jaotatud kolme gruppi. Kandidaatgeenide omavaheliste seoste kirjeldamiseks on kasutatud erinevaid värvikoode, mis vastavad joonisel välja toodud legendile. Punasega on välja toodud kandidaatgeenid, mis mängivad rolli nii enneaegse munasarjapuudulikkuse kui ka spermatogeneesihäirete etioloogias.

seejärel vahetunud DNA lõikude integreerimist kromosoomi (*FANCM*, *XRCC2*). Oogeneesis on oluline ka DNA replikatsioon (*MCM8*, *MCM9*) ja selle käigus tekkivate vigade korrektne parandamine (*ERCC6*, *MSH4*, *MSH5*) (11, 13, 18, 24). Kui mõni kriitiline geen kannab patogeenset varianti, siis on meiosisiprotsess häiritud ning munarakude areng võib enneaegselt peatuda.

Mitokondri funktsiooni tagavad geenid

Mitokondrid on kahemembraanilised organelid, mille ülesandeks on toota energiat

(ATP, adenosinotriifosfaat). Oogeneesi käigus kasvab mitokondrite arv kuni 100 000-ni ning küpse munaraku mitokondrite arv on keha suurim. Mitokondrid osalevad ka östradioli ja progesterooni tootmises (13, 25). POI-patsientidel on leitud madalamal tasemel mitokondriaalset DNAd (mtDNA) nii ootsüütides kui ka perifeerses veres, viidates mitokondrite olulisusele munaraku normaalses arengus (26). Kuna mitokondrid mängivad olulist rolli ka mitmetes teistes kudedes (nt lihastes, südames, närvisüsteemis), põhjustavad funktsionaalselt oluliste geenide vead tihti just sündroomseid

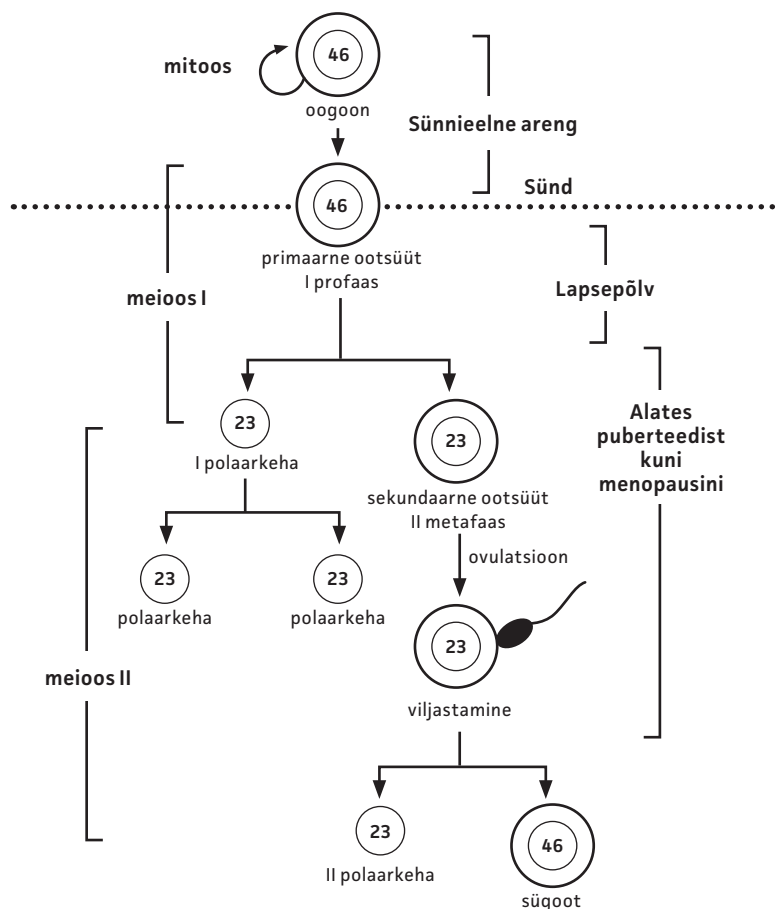
POI vorme. Näiteks geenide *LARS2*, *HARS2*, *CLPP* ja *C10orf2* mutatsioonide korral avaldub haigus Perrault' sündroomina, mille korral lisaks POI-le võib patsiendil esineda ka vaimne alaareng, tasakaaluhäired, ataksia ja kurtus (13, 18, 22, 25).

POLÜGEENSED ENNEAEGSE MUNASARJAPUUDULIKKUSE PÕHJUSED

Üks osa idiopaatilistest POI-juhtudest võib olla tingitud erinevate haigusseoseliste geenivigade omavahelisest koostoimest ehk polügeensetest teguritest (9). Erinevalt monogeensetest põhjustest on need geenivead iseseisvalt pigem tagasihoidliku mõjuga. Välja on pakutud hüpotees, et menopausivanusega seotud geneetiline etioloogia kattub POI polügeense riski teguritega (17, 20, 27). Enneaegne menopaus võib avalduda siis, kui naine kannab kõige ebasoodsamate geenivariantide kombinatsiooni, kuigi iga variant eraldi võetuna on väikese efektiga. Mitme patogeense variandi koosinemine võib mõjutada menopausi iga ja avaldumise vormi (16, 28, 29). Näiteks leidsid Bouilly jt, et enamik primaarse amenorröa patsientidest kandsid kaht haigusseoselist geenivarianti, mida ei täheldatud sekundaarse amenorröaga patsientide hulgas. Kahe geeniveaga patsientide keskmine vanus POI diagnoosimisel oli 17 aastat, kuid ühe patogeense variandiga patsientide hulgas 27 aastat (27).

Polügeensust saab uurida ülegenoomse assotsiatsiooniuringuga (GWAS, *genome-wide association study*), millega on võimalik sedastada konkreetsete geenivariantide seoseid tunnuse või haigusega. POI puhul on assotsiatsiooniuringute läbiviimine keeruline, sest korrektse analüüsi tegemine nõuab suuri valimeid. Praeguse ni ei ole selge, kui paljud POI-juhud on põhjustatud monogeensetest ning kui suur osa polügeensetest teguritest (20). Küll aga on leitud, et POI riskivariandid on tihti tuvastatud just nendes geenides, mille haigusseoselised variandid põhjustavad ka monogeenseid POI vorme, nt *MCM8*, *FANCM* ja *STAG3* (20, 28).

Populaarsust on kogumas ka assotsiatsiooniuringutes raporteeritud riskivariantidel põhinevate polügeense riski skooride (PRS) arendus eesmärgiga ennustada nn geneetilist menopausivanust. Praeguste teadmistega ei ole siiski PRS üksinda optimaalne meetod menopausivanuse ennustamisel (20).



Joonis 5. Oogenees. Munaraku areng algab varases looteas, mil mitoosi käigus „paljundatakse“ diploidseid oogooone (46,XX). Sünnimomendiks on välja kujunenud primaarsete ootsüütide reserv, rakud püsivad lapseas mitteaktiivses vormis meioosi I profaasis. Puberteedi algusega lõppeb meioosi I etapp ning kord kuus areneb välja sekundaarne haploidne ootsüüt (23,X), mis püsib viljastumiseni II metafaasis. Viljastumisel spermiga käivitatakse meioosi II etapi lõpetamine. Viljastumise tulemusena kujuneb välja diploidne sügoot (46,XX). Kui viljastumist ei toimu, siis käivitub menstruatsioon, mille käigus ebaküps munarakk irdub koos emaka limaskestaga.

ENNEAEGNE MUNASARJAPUUDULIKKUS JA MEESTE SPERMATOGENEESIHÄIRETE VÕIMALIK ÜHINE GENEETILINE ETIOLOOGIA

On teada rohkem kui 100 reproduktiivfunktsioonis osalevat geeni, mis ei ole soospetsiifilised (30). Seetõttu on liikunud tähelepanu meeste ja naiste viljatuse ühistele geneetilistele põhjustele. POI-ga „sarnanevaks“ fenotüübiks meestel on mitteobstruktiivne azoospermia (NOA, *non-obstructive azoospermia*). NOA puhul puuduvad mehe ejakulaadis spermatoosidid,

kuid probleem ei tulene seemnejuhade toimimisest. Ka NOA levimus populatsioonis on umbes 1% (31).

Nii oogeneesi kui ka spermatogeneesi üheks võtmeetaipiks on I meiotoiline jagunemine ning seda reguleerivad geenid ja molekulaarsed mehhanismid. Umbes pooled teadaolevatest POI monogeensetest põhjustest kattuvad NOAga seostatud geenidega ning suure hulga ühisosast moodustavad meioosi ja DNA parandusgeenid (vt joonis 4) (31, 32).

VARAJANE MOLEKULAARNE DIAGNOOS VÕIMALDAB OPTIMAALSEID ENNETUS- JA RAVIMEETMEID

Teadaolevad POI geneetilised tegurid on seotud meioosi ja DNA reparatsiooniprotsessidega, mis mängivad olulist rolli ka vähkkasvajate tekkes. Seega võib nende geenide rike suurendada ka patsientide vähkkasvajate tekkeriski (22). Üheks tuntumaks POI ja vähi ühiseks geeniks on munaraku arengus olulist rolli mängiv *BRCA2*, mille patogeensed variandid on seotud rinna- ja munasarjavähiga (11, 33). Suurenenud vähiriskiga on seotud ka patogeensed variandid *STAG3* ja *FANCM* geenides. Viimast seostatakse lisaks rinna- ja munasarjavähile ka eesnäärmevähi suurenenud riskiga, mistõttu on oluline terviklik perekondlik nõustamine (32, 34, 35).

Autosoom-retsessiivne monogeenne haigus galaktoseemia on põhjustatud bialleelsetest vigadest *GALT* geenis. Galaktoseemia on süsivesikute metabolismi häire, mis põhjustab lastel puudulikku kaaluivet, hepatomegaaliat, katarakti ja hiljem ka vaimse arengu mahajäämust. Varane diagnoos on oluline, sest laktoosi- ja galaktoosivaba dieediga saab ennetada või vähendada haiguse tüsistusi. Seetõttu kuulub haigus mitmetes riikides vastsündinu sõeluuringute hulka (36). Naispatsientide käsitluses on oluline silmas pidada, et 80–90% juhtudel tekib ka POI, mille avaldumise vorm on varieeruv (primaarne/sekundaarne amenorröa/oligomenorröa) (37). *GALT* geeni patogeenne variant POI-patsiendil võib viidata lapseas diagnoosimata jäänud galaktoseemiale (14).

Teades POI geneetilisi ja molekulaarseid tagamaid, saab hinnata, milline on viljakuse säilimise ajaline prognoos ja kuidas muutused mõjutavad naise üldist

tervist. Lisaks patsiendi vahetule kasule on geneetiline diagnoos oluline perekondlikul nõustamisel. Geneetiline tegur võib ühest küljest olla seotud suurenenud haigusrisikidega, teisest küljest mõjutada ka pere meesliikmete viljakust ja pereplaneerimist.

RAVI

Viljakusega seotud ravivõtted

Praegu ei ole ühtegi tunnustatud ravivõtet, mis säilitaks munasarja funktsiooni ja viljastumisvõime. POI diagnoosi puhul on follikulaarne reserv vähenenud või puudub täiesti, mistõttu munarakkude või munasarja külmutamine ei ole tavaliselt otstarbekas. Patsientidele, kes soovivad rasestuda, on eelistatud ravivõtteks munarakudoonorlus. Kui doonoriks on patsiendi sugulane (näiteks õde), peab arvestama geneetilise sarnasusega ja võimaliku POI-seoselise variandi kandlusega (2).

Olulisemad POI-ga seotud tähelepanekud ja ravivõtted

Kui loomulikku menopausi läbivate viiekümnendates aastates naiste sagedasimaks ravi näidustuseks on menopausi sümptomite leevendamine, siis POI-patsientidel ulatub ravivajadus noorema vanuse tõttu sümptomaatikast kaugemale. Haiguse diagnoosimisel on olulisel kohal patsiendi igakülgne nõustamine ja toetus. Samuti on oluline jälgida patsiendi emotsionaalset seisundit, sest haigetel võib esineda sageli depressiooni ja ärevushäiret. Konkreetse geenimutatsiooni leidmine aitab patsientidel leppida diagnoosiga ja parandada ravisoostumist (38, 39).

POI-patsientidele on näidustatud pikaajaline hormoonasendusravi (HAR), mis aitab nii sümptomaatika ja meeleoluhäirete leevendamisel kui ka tervisliku seksuaalelu säilitamisel. HARi kestus on individuaalne ja sellele ei seata ajalisi ega vanuselisi piiranguid. Üldiselt on POI-ga patsientidele HAR soovitatav vähemalt keskmise menopausivanuseni (50–51 a) (40).

Raviks kasutatakse östrogeneeni või östrogeneeni ja progesterooni kombinatsioonravi. Üksikravi östradiooliga on näidustatud naistele, kellel puudub emakas. Emaka olemasolul on näidustatud kombinatsioonravi, et ennetada östrogeneeni indutseeritud võimalikku endomeetriumi hüperplaasiat ja vähendamaks vähiriski (40)

Nooremas vanuses, perimenopausis eelistatakse tsüklist kombinatsioonravi, kus östrogeenile lisatakse igakuiselt 12–14 päeva jooksul progestageeni. See tagab regulaarsed menstruatsioonitaolised vereeritused, mis on olulised endomeetriumi normaalseks arenguks. Eriti oluline on see naistele, kes on saanud diagnoosi noores eas, kuid soovivad rasestuda. Samuti võib noorematel naistel pideva ravi korral esineda sagedamini läbimurdeveritsusi. Vanemas eas tasuks kaaluda pidevat ravi, et vältida ebavajalikke veritsusi (2, 40).

HAR on oluline ka mitmete krooniliste haiguste ennetamiseks. Madala östrogeenitaseme tõttu on POI-patsiendid juba noores eas osteoporoosi ja kardiovaskulaarsete haiguste suurenenud riskiga grupis. HAR aitab ennetada osteoporoosi, vähendab üldist suremust, sh suremust kardiovaskulaarsetesse haigustesse. Samuti vähendab HAR II tüüpi diabeedi riski. Ka kasvajaliste haiguste riski vähendamisel on HARil hea toime: väheneb kolorektaalvähi risk, pideval kasutamisel endomeetriumi vähi risk (2, 40–43).

Turneri sündroomi (45,X0) korral tuleb lisaks HARile tähelepanu pöörata ka teistele terviseprobleemidele. Tütarlastel võib haiguse esmaseks ilminguks olla lühike kasv ja puberteedi hilinemine, mistõttu võib olla vaja puberteeti esile kutsuda. Kuni pooltel haigetel esineb südamerikkeid (nt aordi koarktatsioon, aordiklapi rikked), mille varane avastamine ja ravi on hädavajalikud. Suurenenud on neeruhaiguse, diabeedi, hüpertensiooni, hüperlipideemia risk. Haigete seas esineb sagedasti kuulmise ja nägemise häireid, intelligentsus ja õpivõime varieeruvad (2, 44).

Umbes 5% naistest on võimelised POI varases faasis rasestuma (2, 8). Kui esinevad tsüklihäired, võib rasestumine toimuda ettearvamatul ajal. Seega peab patsiente nõustama ka rasedusest hoidumise meetodite suhtes (2).

Uued potentsiaalsed ravivõtted

Huvi viljakust suurendavate ravivõtete ja ravimite järele on suur. Ühelt poolt on huvigrupiks POI-patsiendid, teisalt aga naised, kes planeerivad lapse sündi hilisemas eaperioodi, mil loomulik viljakus hakkab juba vähenema. Viljakuse säilitamiseks ja taastamiseks on vaja teada mehhanisme, mis kontrollivad ovariaalse reservi arengut,

säilitamist ning primordiaalfolliikulite värbamise kiirust ja olemust. Teades molekulaarseid mehhanisme, on võimalik uute tehnoloogiatega arendada välja sihtmärkravi konkreetsete signaalradade, transkriptsiooni- ja kasvufaktorite mõjutamiseks.

Potentsiaaliks ravimeetodiks on peetud tüvirakuteraapiaid. Tüvirakud on erilised oma võime poolest areneda erinevateks kudedeks vastavalt ümbritsevale keskkonnale ja toimivatele signaalidele. Erinevate loomudelitel ja kliinilistel uurin-gute tulemusena on leitud, et tüvirakud suudavad parandada ja isegi taastada munaraku funktsiooni, parandades follikulogeneesi, ennetades apoptoosi ja reguleerides viljakusega seotud hormoone (45).

Teiseks viljakuse säilitamise võimalikuks sihtmärgiks on erinevate signaalradade mõjutamine. Näiteks on üheks oluliseks faktoriks PI3K/AKT/mTOR signaalrada, kus osalevad erinevad aktiveerivad (nt AKT) ja inhibeerivad (nt PTEN) tegurid, millega on võimalik reguleerida primordiaalfolliikuli aktivatsiooni (46). PI3K/AKT signaalrada töötab sünergiliselt Hippo signaalrajaga, mis reguleerib folliikulite kasvu ning sugurakkude suurust (47). Munasarja kahjustuse tagajärjel signaalrada aktiveerub, et folliikulite kasvu soodustada (48). Hippo signaalraja elemente mõjutades on võimalik aktiveerida nn uinunud folliikulid. Meetod on aga küllaltki invasiivne, sisaldades munasarja eemaldamist, koe fragmenteerimist ning tagasi siirdamist. Seejärel jälgitakse naist folliikulite kasvu suhtes, küpsete munarakkude arengu korral rakud eemaldatakse ning viiakse läbi kunstlik viljastamine ja embrüo siirdamine emakasse. Kuigi meetodiga on saavutatud vähemalt üks elussünd, on tegemist eksperimentaalse raviga, mis nõuab veel põhjalikke uuringuid (49).

KOKKUVÕTE

Enneaegne munasarjapuudulikkus on äärmiselt keerukas haigus, mis nõuab erinevate valdkondade teadmisi ja koostööd. Vaid umbes 30% patsientidest saavad teada haiguse põhjuse, suuremal osal jääb aga põhjus ebaselgeks. Uued uurimismeetodid on toonud valdkonda uusi teadmisi, seda ka geneetikas.

Nüüdseks on OMIM-andmebaasis teadaolevaid POI geene vaid 20, kuid mitmed välja pakutud kandidaatgeenid vajavad veel täiendavaid uuringuid. POI geneetilises

etioloogias mängivad suurt rolli munasarja arengu ja funktsiooni ning meioosi ja DNA paranduse geenid.

Kliinilises praktikas on geneetiliste põhjuste selgitamine POI-patsientide käsitluses muutumas aina olulisemaks, sest naiste vanus sünnitusel on viimaste aastakümnetega suurenenud. Konkreetne geneetiline leid võib parandada patsiendi ravisoostumust, võimaldada varast teadlikku pereplaneerimist ja ennetada ka teisi kaasuvaid terviseprobleeme. Samuti on geneetiline leid oluline, et perekonnas leida võimalikke patogeense geenivariandi kandjaid nende nõustamiseks, jälgimiseks ja ravitaktika planeerimiseks.

Uued teadmised haiguse geneetilisest etioloogiast võivad kaasa aidata innovaatiliste ravitaktikate väljatöötamisele. Praegu on ainsaks tunnustatud ravivõtteks munarakudoonorlus, tulevikus võivad aga erinevaid molekulaarseid mehhanisme rakendavad teraapiad pakkuda uusi võimalusi haiguse ravimiseks ja pere loomiseks.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autorid kinnitavad, et neil puudub artikliga seoses huvikonflikt.

SUMMARY

Premature ovarian insufficiency: the growing role of genetics in diagnostics and clinical practice

Anu Valkna¹, Kristiina Rull^{1, 2, 3}, Laura Kasak¹, Maris Laan¹

Premature ovarian insufficiency (POI) refers to menopause before the age of 40. Although a rather common condition (~1% of women), up to 70% of cases remain unexplained.

Various genetic factors account for 20-25% of the known causes, the most prevalent being chromosomal abnormalities and *FMR1* gene premutation. To date, 20 genes have been reliably linked to the isolated condition of the diminished ovarian reserve. Currently, research is focused on numerous candidate genes uncovered by exome sequencing and implicated in ovarian development and function, meiosis, DNA repair.

In the clinical setting, molecular diagnostics of POI is becoming increasingly important because of the increasing number of women who postpone motherhood. Identifying a specific genetic factor is necessary for infertility management and plays a crucial role in family counselling. In addition to the immediate benefit to patients, uncovering the genetic etiologies of POI will contribute to the development of new treatment methods.

Identifying a specific genetic factor is necessary for infertility management and plays a crucial role in family counselling. In addition to the immediate benefit to patients, uncovering the genetic etiologies of POI will contribute to the development of new treatment methods.

KASUTATUD KIRJANDUS

- Albright F, Smith P, Fraser R. A syndrome characterized by primary ovarian insufficiency and decreased stature: report of 11 cases with a digression on hormonal control of axillary and pubic hair. *Am J Med Sci* 1942;204:625-48.
- ESHRE. Guideline on the management of premature ovarian insufficiency [Internet]. 2015 [tsiteeritud 29. november 2021]. Available at: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Management-of-premature-ovarian-insufficiency.aspx>.
- Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986;67:604-6.
- Lagergren K, Hammar M, Nedstrand E, Bladh M, Sydsjö G. The prevalence of primary ovarian insufficiency in Sweden; a national register study. *BMC Women's Health* 2018;18:175.
- Silvén H, Savukoski SM, Pesonen P, et al. Incidence and familial risk of premature ovarian insufficiency in the Finnish female population. *Hum Reprod* 2022;37:1030-6.
- Haller-Kikkatalo K, Uibo R, Kurg A, Salumets A. The prevalence and phenotypic characteristics of spontaneous premature ovarian failure: a general population registry-based study. *Hum Reprod* 2015;30:1229-38.
- Wesevich V, Kellen AN, Pal L. Recent advances in understanding primary ovarian insufficiency. *F1000Res*. 7. september 2020;9:1101.
- Chon SJ, Umair Z, Yoon M-S. Premature Ovarian Insufficiency: Past, Present, and Future. *Front Cell Dev Biol*. 10. mai 2021;9:672890.
- Jiao X, Ke H, Qin Y, Chen Z-J. Molecular genetics of premature ovarian insufficiency. *Trends Endocrinol Metab* 2018;29:795-807.
- Vabre P, Gatimel N, Moreau J, et al. Environmental pollutants, a possible etiology for premature ovarian insufficiency: a narrative review of animal and human data. *Environmental Health* 2017;16:37.
- França MM, Mendonça BB. Genetics of primary ovarian insufficiency in the next-generation sequencing era. *J Endocr Soc* 2019;4:bvz037.
- Puusepp H, Rein R, Kurvinen E, Öunap K. Fragiilse X-i-sündroom Eestis: patsientide ja premutatsioonide kandjate kliinilised ja sotsiaalsed probleemid. *Eesti Arst* 2008;87:10.
- Qin Y, Jiao X, Simpson JL, Chen Z-J. Genetics of primary ovarian insufficiency: new developments and opportunities. *Hum Reprod Update* 2015;21:787-808.
- Jolly A, Bayram Y, Turan S, et al. Exome sequencing of a primary ovarian insufficiency cohort reveals common molecular etiologies for a spectrum of disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:3049-67.
- Fu Y-H, Kuhl DPA, Pizzuti A, et al. Variation of the CGG repeat at the fragile X site results in genetic instability: Resolution of the Sherman paradox. *Cell* 1991;67:1047-58.
- Eskenazi S, Bachelot A, Hugon-Rodin J, et al. Next generation sequencing should be proposed to every woman with "idiopathic" primary ovarian insufficiency. *J Endocr Soc* 2021;5:bvab032.
- Qin Y, Sun M, You L, et al. ESR1, HK3 and BRK1 gene variants are associated with both age at natural menopause and premature ovarian failure. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:5.
- Ishizuka B. Current understanding of the etiology, symptomatology, and treatment options in premature ovarian insufficiency (POI). *Front Endocrinol* 2021;12:626924.
- Mardis ER. Next-generation sequencing platforms. *Ann Rev An Chem* 2013;6:287-303.
- Ruth KS, Day FR, Hussain J, et al. Genetic insights into biological mechanisms governing human ovarian ageing. *Nature* 2021;596:393-7.
- OMIM - Online Mendelian Inheritance in Man [Internet]. [tsiteeritud 29. november 2021]. Available at: <https://www.omim.org/>.
- Huhtaniemi I, Hovatta O, La Marca A, et al. Advances in the molecular pathophysiology, genetics, and treatment of primary ovarian insufficiency. *Trends Endocrinol Metab* 2018;29:400-19.
- Aittomäki K, Dieguez Lucena J, Pakarinen P, et al. Mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene causes hereditary hypergonadotropic ovarian failure. *Cell* 1995;82:959-68.
- Veitia RA. Primary ovarian insufficiency, meiosis and DNA repair. *Biomed J* 2020;43:115-23.

¹ Institute of Biomedicine and Translational Medicine, Chair of Human Genetics, University of Tartu, Estonia, ² Institute of Clinical Medicine, Department of Obstetrics, Gynecology, University of Tartu, Estonia, ³ Women's Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondence to: Maris Laan maris.laan@ut.ee

Keywords: premature ovarian insufficiency, genetic etiology, exome sequencing, molecular diagnostics, clinical management and treatment of infertility

25. Tiosano D, Mears JA, Buchner DA. Mitochondrial dysfunction in primary ovarian insufficiency. *Endocrinology* 2019;160:2353–66.
26. Bonomi M, Somigliana E, Cacciatori C, et al. Blood cell mitochondrial DNA content and premature ovarian aging. *PLoS One* 2012;7:e42423.
27. Bouilly J, Beau I, Barraud S, et al. Identification of multiple gene mutations accounts for a new genetic architecture of primary ovarian insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:4541–50.
28. Patiño LC, Beau I, Carlosama C, et al. New mutations in non-syndromic primary ovarian insufficiency patients identified via whole-exome sequencing. *Hum Reprod* 2017;32:1512–20.
29. He C, Kraft P, Chasman DI, et al. A large-scale candidate-gene association study of age at menarche and age at natural menopause. *Hum Genet* 2010;128:515–27.
30. Schimenti JC, Handel MA. Unpackaging the genetics of mammalian fertility: strategies to identify the “reproductive genome”. *Biol Reprod* 2018;99:1119–28.
31. Verrilli L, Johnstone E, Allen-Brady K, Welt C. Shared genetics between nonobstructive azoospermia and primary ovarian insufficiency. *F&S Reviews* 2021;2:204–13.
32. Kasak L, Laan M. Monogenic causes of non-obstructive azoospermia: challenges, established knowledge, limitations and perspectives. *Hum Genet* 2021;140:135–54.
33. Caburet S, Heddar A, Dardillac E, et al. Homozygous hypomorphic BRCA2 variant in primary ovarian insufficiency without cancer or Fanconi anaemia trait. *Med Genetics* 2021;58:125–34.
34. Caburet S, Arboleda VA, Llano E, et al. Mutant cohesin in premature ovarian failure. *New Engl J Med* 2014;370:943–9.
35. Fouquet B, Pawlikowska P, Caburet S, et al. A homozygous FANCM mutation underlies a familial case of non-syndromic primary ovarian insufficiency. *Deans A, ed. eLife* 2017;6:e30490.
36. Galaktoseemia [Internet]. [tsiteeritud 29. november 2021]. Kättesaadav: <https://www.kliinikum.ee/geneetikakeskus/molekulaardiagnostika/26-galaktoseemia>.
37. Fridovich-Keil JL, Gubbels CS, Spencer JB, Sanders RD, Land JA, Rubio-Gozalbo E. Ovarian function in girls and women with GALT-deficiency galactosemia. *J Inherit Metab Dis* 2011;34:357–66.
38. Sullivan SD, Sarrel PM, Nelson LM. Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause. *Fertil Steril* 2016;106:1588–99.
39. Bachelot A, Nicolas C, Gricourt S, et al. Poor compliance to hormone therapy and decreased bone mineral density in women with premature ovarian insufficiency. *PLoS One* 2016;11:e0164638.
40. Laanpere M, Karro H, Veerus P. Hormoonravi peri- ja postmenopausis. *Eesti Naistearstide Selts*; 2021.
41. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice | *European Heart Journal* | Oxford Academic [Internet]. [tsiteeritud 29. november 2021]. Available at: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/34/3227/6358713>
42. Maasalu K, Märtson A, Kull I jt. Osteoporoosi ravijuhend. *Eesti Arst* 2007;86:68–75.
43. Rennert G, Rennert HS, Pinchev M, Lavie O, Gruber SB. Use of hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:4542–7.
44. Lin AE, Prakash SK, Andersen NH, et al. Recognition and management of adults with Turner syndrome: From the transition of adolescence through the senior years. *Am J Med Gen Part A*. 2019;179:1987–2033.
45. Na J, Kim GJ. Recent trends in stem cell therapy for premature ovarian insufficiency and its therapeutic potential: a review. *J Ovarian Res* 2020;13:74.
46. Ford EA, Beckett EL, Roman SD, McLaughlin EA, Sutherland JM. Advances in human primordial follicle activation and premature ovarian insufficiency. *Reproduction* 2020;159:R15–29.
47. Grosbois J, Demeestere I. Dynamics of PI3K and Hippo signaling pathways during in vitro human follicle activation. *Hum Reprod* 2018;33:1705–14.
48. Hsueh AJW, Kawamura K. Hippo signaling disruption and ovarian follicle activation in infertile patients. *Fertility Sterility* 2020;114:458–64.
49. Kawamura K, Cheng Y, Suzuki N, et al. Hippo signaling disruption and Akt stimulation of ovarian follicles for infertility treatment. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110:17474–9.

Enteroviirusinfektsioon seostub esimest tüüpi diabeedi kujunemisega

Esimest tüüpi diabeet (T1D) kujuneb pankrease Langerhansi saarte insuliini produtseerivate beetarakkude hävinemise tagajärjel, mille põhjuseks on autoimmuunne reaktsioon. Kujunenud beetarakkudevastaste antikehad teket seostatakse erinevate keskkonnategurite ja geneetilise eelsoodumusega. On kindlaid andmeid, et autoimmuunse reaktsiooni vallandajaks võivad olla ka viirusinfektsioonid.

Austraalia teadlaste korraldatud PubMedi ja Embase'i andmebaasides refereeritud kontrollitud vaatlusuuringute metaanalüüsil selgus tugev seos enteroviirusinfektsiooni ja T1D ning seda vallandavate beetarakkudevastaste anti-

kehade esinemise vahel. Analüüsiti 60 uuringu andmeid, mis hõlmasid kokku 12 077 vaatlusalust. Neist 5981 vaatlusalusel oli välja kujunenud T1D või esinesid beetarakkudevastased antikehad, 9096 vaatlusalusel diabeedile viitavaid tunnuseid polnud. Enteroviirusinfektsiooni hinnati enteroviiruse RNA olemasolu alusel veres või väljaheites.

Vaatlusalustel, kel esinesid beetarakkudevastased antikehad, leiti enteroviiruse RNAd kaks korda sagedamini kui neil, kel vastavaid antikehi polnud. T1D diagnoosiga vaatlusalustel leiti enteroviiruse RNAd 8 korda sagedamini kui neil, kes ei põdenud T1Dd, sealjuures 16 korda sagedamini esimesel kuul pärast T1D diagnoosimist. Uuringus selgus, et T1D diagnoosiga vaatlusalustel, kel T1D esines ka esimese astme

sugulastel, leiti enteroviiruse RNA-d 29 korda sagedamini.

„Lekkiva soole“ hüpoteesi kohaselt võivad seedetraktis persisteruvad enteroviirused aktiveerunud immuunrakkude abil liikuda kõhunäärmesse ja põhjustada seal väheaktiivse püsiva põletikureaktsiooni, mis kahjustab beetarakke. Väljatöötamisel on enteroviirusevastane vaktsiin, mis võiks tulevikus pidurdada T1D levikut.

Kirjeldatud uuringu tulemused esitati Euroopa diabeediassotsiatsiooni kongressil Stockholmis 22. septembril 2022 ja neid refereeris ajakirja *Diabetologia* toimetuse veebiajakirjas *medicalxpress*.

ALLIKAS:

A common group of viruses is strongly linked to type 1 diabetes. <https://medicalxpress.com/news/2022-09-common-group-viruses-strongly-linked.html>.