

Söomishäiretest põhjustatud amenorröa ja viljatus

Kadri Matt¹, Olesja Vellend² – ¹TÜ naistekliinik, ²TÜ arstiteaduskond

söomishäired, funktsionaalne hüpotalaamiline amenorröa, *anorexia nervosa*, viljatus

Naise normaalne reproduktiivne funktsioon on kompleksne protsess, milles elustiilil ja toitumisel on tähtis osa. Nälgimine või oluline kaalulangus võib põhjustada puberteedias tütarlastel soolise arengu peetust ja primaarset amenorröad, reproduktiivses eas kasvab menstruaatsiooni funktsiooni häirete, sekundaarse amenorröa ja viljatuse sagedus. Raseduse iseeneslikke katkemisi, kaasasündinud arengurikkeid, perinataalse suremuse sagenemist ning madalakaaluliste laste sündi seostatakse viljastumis- ja rasedusaegse nälgimisega. Vaegtoitumise või nälgimise tagajärjel kujunenud reproduktiivse funktsiooni häired ja naiseviljatus on enamasti küll pöörduva iseloomuga, kuid teatud juhtudel on täielik tervenemine ja fertiilsuse taastumine väga pikaajaline protsess.

Kehaehitus ja reproduktsioon

Reproduktiivset funktsiooni reguleerivate hormoonide süntees naisel on seotud toitumisega. Normaalse kehakaalu ja toitumise korral reguleerivad folliikulite kasvu munasarjades ning ovulatsiooni eelkõige hüpofüsaarsed hormoonid – folliikuleid stimuleeriv hormoon (FSH) ja luteiniseeriv hormoon (LH), mille sisaldus on hüpotalaamilise gonadotropiini vabastava hormooni (GnRH) sekretsioonist. FSH ja LH stimuleerivad suguhormoonide (östradiol, testosteroon, progesteron) sekretsiooni munasarjades. Suguhormoonid omakorda mõjutavad tagasiside kaudu emakat, piimanäärmeid ja hüpotalamuse ning hüpofüüsi keskusi, määrates puberteedi ja menarhe aja tütarlastel, ovulatsiooni ja viljakuse reproduktiivses eas.

Normaalse kalorsusega toit on vajalik puberteedi häireteta kuluks, menstruaatsioonide vallandumiseks ja ovulatsiooniks. Tütarlapses tekib keharasva akumulatsioon ja paigutumise muutus. Rasva ladestumine kõhupiirkonda on seotud lihaste ja rasva insuliinresistentsuse tekke ning viimasest põhjustatud insuliini produktsiooni kasvuga. Selline füsioloogiline tsirkuleeriva insuliini hulga suuremine viib seerumi suguhormoonide siduva globuliini (SHBG) taseme alanemiseni ning bioloogiliselt aktiivsete östrogeenide ja androgeenide vabanemise ja soolise küpsemiseni. Insuliin mõjutab peale munasarjade ka aju funktsiooni, reguleeri-

des nii reproduktiivset funktsiooni tervikuna (1). Rasvarakud produtseerivad mitmeid metaboolseid signaalaineid: peamiselt leptiini, mis GnRH vabanemist stimuleerides võib mõjutada gonadotropiini sekretsiooni (2–4).

Kehaehituse potentsiaalseid seoseid fertiilsusega käsitleti ja kirjeldati 1970ndatel, kui püstitati hüpotees seosest keha minimaalse kriitilise massi ja menarhe vahel. Kehakaalu langus 10–15% normist või 1/3 keharasva massi kaotus põhjustab menstruaatsiooni funktsiooni häireid.

Seosed keharasva hulga ja viljakuse vahel on põhjustatud muutustest hüpotalamus-hüpofüüsgonaadid teljel. Suboptimaalne rasvahulk mõjutab ka östrogeenide metabolismi, suurendades bioloogiliselt aktiivse östradioli konversiooni vähem aktiivseteks katehoolöstrogeenideks. Seda mehhanismi peetakse vastutavaks östradioli paikses toimes ja hüpofüüsi-munasarjade vahelistes seostes. Ilma östradioli sisalduse järsu suurenemiseta tsükli keskel puudub ovulatsiooniks ja kollaskeha arenguks vajaliku LH sisalduse kasv (4, 5).

Funktsionaalne hüpotalaamiline amenorröa

Funktsionaalne hüpotalaamiline amenorröa (FHA) on mitteorgaaniline tagasipöörduv häire. Tegemist on tsentraalse genesiga amenorröaga, mille

patogeneesimehhanismid pole lõplikult selged. Protsessi vallandajaks peetakse häireid aju opioid- ja neurotransmitterite süsteemis (6–8). FHA kujuneb CRH sekretsiooni tõusust põhjustatud GnRH pulsatsiooni sageduse ja amplituudi pärssumisest tuleneva gonadotropiinide (eeskätt LH) sekretsiooni olulise alanemise tõttu (9–11). Tekib kogu neuroendokriinse süsteemi düsregulatsioon, millega kaasneb hüperkortisolism ja hüpotalaamiline hüpötüreoidism (12, 13).

Kliinilises praktikas diagnoositakse FHA-d sagedamini tütarlastel ja noortel naistel stressi (metaboolne, psüühiline, psühholoogiline), olulise/kiire kaalulanguse, *anorexia nervosa* ja/või raske kestva füüsilise koormuse korral (14, 15). FHA on düsfunktsionaalne, progestiin-negatiivse amenorröa raske vorm, kus emaka limaskest on östrogeenivaegusest õhuke ning morfoloogiliselt ja funktsionaalselt puudulik. Võib kaasneda osteporoos (12–15). Funktsionaalse hüpotalaamilise amenorröa ja selle tagajärjel kujunenud infertiilsuse ravi on sageli keeruline ning pikaajaline protsess, nõudes kompleksset käsitlust (15–18).

Söömishäired, *anorexia nervosa* ja reproduktioon

Söömishäireid esineb sagedamini 15 kuni 24-aastastel tütarlastel ja noortel naistel. Vanust 14 ja 18 aastat peetakse biomodaalseteks riskiaastateks. Kuigi AN diagnoositakse 0,5–1% patsientidest, peetakse just subkliiniliste vormide esinemissagedust suhteliselt suureks (5–10%) (19). P. J. Beumonti järgi on AN sageduselt kolmas krooniline haigus puberteedieas tütarlastel ning enamasti on tegemist dieedi- (*dieting disorder*), mitte söömishäirega (19). Oluline on märkida, et AN ja söömishäirete riskiaastad langevad kokku reproduktiivse funktsiooni väljakujunemise ja reguleerumise eaga. Puberteediga peetakse esimeseks "kriitiliseks perioodiks" naise elus, kui tolerantsus erinevate stressolukordade suhtes on alanenud. Ebaadekvaatne suhtumine nii enesesse kui ümbritsevasse väljendub ülimalt kriitilises enesehinnangus, kus näiline lahendus leitakse enesekontrolli tugevdamises, mille väljundiks on

range dieet, kehakaalu langetamine, suur füüsiline koormus jms.

Viimane söömishäirete, sh AN esinemissageduse kasv algas läänemaailmas 1970. aastate alguses ja püsib siiani. Usaldusväärsed andmed Eesti kohta puuduvad, kuid arvestades haiguste sotsiaalseid riskitegureid ja naistearstide praktilisi kogemusi, esineb praegusel ajal toitumis- ja söömishäirete, sh AN sagenemise tendents. Sellised patsiendid pöörduvad naistearsti poole menstruatsioonide esmase puudumise, sekundaarse amenorröa või isegi aastaid hiljem viljatuse tõttu.

Anorexia nervosa't ja teisi söömishäireid käsitletakse tänapäeval mitmeteguriliste haigustena. Oluline on individuaalne eelsoodumus, ohuteguriteks peetakse pärilikku eelsoodumust ning ühiskonna survet saleduse eelistatusele, praegu valitsevat *barbie*'likku iluideaali ning naise seksuaalsuse rõhutamist. Sagedamini esineb *anorexia nervosa*'t ülilõpulistel, baleriinidel ja tippportlastel. Naisatleetide triaadina on tuntud söömishäired, amenorröa ja osteporoos (12). Alakaalulistel naistel, eriti AN korral, tekivad menstruatsioonitsükli häired, krooniline anovulatsioon ja amenorröa. Tsirkuleeriva leptiini kontsentratsioon on väike, põhjustades GnRH sekretsiooni pärssumise. Muna-sarjade funktsioon "lülitatakse välja" hüpotalamo-hüpofüsaarsest düsfunktsioonist põhjustatud FSH ja LH ning suguhormoonide sekretsiooni olulise alanemise tõttu. Seda mehhanismi võib käsitleda kui kaitsemehhanismi mõlema, ema ja potentsiaalse loote suhtes (loode on energeetiliselt kallis) vaegtoitmise korral. Reproduktiivses eas naistel nimetatakse sellist perioodilist vaegtoitumisega seotud viljatust ka endogeenseks hüpotalaamiliseks kontratseptsiooniks (4, 5).

Kliiniline pilt ja menstruatsioonitsükli häirete iseloom ning fertiilsuse prognoos olenevad vanusest, kui söömishäired tekkisid või alustati "kaalu korrigeerimist", "ranget dieeti" (madala kalorsusega, taimetoit) või nälgimist. Tervene-mise ja reproduktiivse funktsiooni ning viljakuse taastamise prognoos oleneb metaboolsete häirete sügavusest. Oluline on, kas AN korral kaasneb ka

toidu kiire väljutamine oksendamise või lahtistite kasutamise abil, sest sellisel korral on ainevahetushäired enam väljendunud. Oluline on ka kaasnev vedeliku, mineraalide, elektrolüütide, vitamiinide ja mikroelementide kaotus. Perimenarhe eas viib oluline või kiire kaalulangus soolise arengu peetuse (*pubertas tarda*) ja primaarse amenorröani. Normaalne menstruatsioonitsükkel ei taastu spontaanselt isegi aastaid pärast optimaalse kehakaalu saavutamist (6, 7, 12). Ovulatsiooni tekke ja raseduse tõenäosus võivad olla minimaalsed vaatamata maksimaalsele ravile. Raseduse korral on suur oht selle katkemiseks, enneaegseks sünnituseks, preeklampsiaks, loote kasvupeetuseks, vääranditeks või isegi hilisemaks psühhiaatriks haigestumiseks (20).

Prognoos

FHA korral täheldatav amenorröa on hüpogonadotropne ja vähese östradiolisalduse tõttu jääb progestiinest negatiivseks. Ka östrogeen-progestiinest on raskematel juhtudel kaua negatiivne.

Y. Kondoch kaasautoritega täheldas, et basaalne gonadotropiinisisaldus jääb jälgimisperioodil kestvalt väikseks, kuid östradiolisaldus hakkas suurenema 6 kuu jooksul enne tervenemist ja spontaanse menstruatsiooni vallandumist. Plasma kortisooli tase ja KMI muutusid 6–12 kuud enne tervenemist, eelnedes östradiooli sisalduse suurenemisele (7). L. Falsetti koos kaasautoritega on esitanud andmed 93 noore naise kohta, kellel diagnoositi FHA ja keda jälgiti pika aja vältel (7–9 a) pärast predikteevivate tegurite möödumist. Statistiline analüüs näitas, et seos FHA anamnestiliste põhjuste või munasarjade sonograafilise morfoloogia ja tervenemise vahel puudus. Esines aga seos tervenemise, KMI, seerumi kortisooli ja androstendiooni taseme vahel – tervenemise korral naistel KMI tõusis või jäi stabiilseks. Kortisooli alanemine ja GnRH taseme tõus seerumis on samuti hea prognostilise väärtusega spontaansete menstruatsioonide ja/või ovulatsiooni vallandumiseks (6, 7).

Ravitaktika

Ravi on komplitseeritud ja enamasti on vajalik mitme erialaspetsialisti koostöö. Patsiendi seisukohast on oluline mõistev suhtumine tema probleemidesse. Tõsiste söömishäirete, sh AN korral patsient varjab olemasolevat äärmiselt tõsist probleemi, tütarlapse-eas aga ei tähtsusta menstruatsioonifunktsiooni häirete ning täisväärtusliku emaduse prognoosi.

Oluline on söömishäirete ja AN riskirühma tütarlaste ning noorte naiste väljaselgitamine. Õige lähenemine peaks algama küll kodust, kuid ei tohi alahinnata kooli ja kooliarstide/õdede osa. Õige suhtumise kujundamist oma tervisesse, sh reproduktiivtervisesse, ning ka õige, ratsionaalse toitumise aluseid peab enam selgitatama tervisekasvatuse ja inimeseõpetuse tundides.

Perearstil lasub oluline osa soolise arengu peetuse ja menstruatsioonifunktsiooni häirete varasel avastamisel ning kohustus kahtluse korral patsient kiiresti suunata naistearsti või endokrinoloogi vastuvõtule. Vajadusel tuleb kindlasti konsulteerida psühhiaatriga nii diferentsiaaldiagnostilises plaanis kui ka adekvaatse ravi määramiseks. Nii kirjanduse andmeil kui ka praktilise kogemuse tulemusel võib väita, et antidepressantide määramine esmase ravina naistearsti/perearsti poolt ei ole sageli õigustatud. Lisaks tuleb arvestada nende preparaatide võimalikku ebaefektiivsust söömishäirete, eriti AN ravis ning preparaatide kõrvaltoimetest tulenevat menstruatsioonifunktsiooni häirete võimalikku süvenemist (hüperprolaktineemia lisandumine jt).

Ravi algabki patsiendi nõustamisest, mis on kõige olulisem, raskem ja aeganõudvam etapp. Tuleb rakendada kogu arstikunsti oskust, et patsient ise leiaks õige ja ratsionaalse toitumise vajaduse. Kaalukaotuse/-defitsiidi korral on esmane optimaalse kehakaalu saavutamise. Menstruatsioonitsükli häirete hormonaalset korrigeerimist ei tohi alustada enne kaalu taastumist/tõusu. Sageli reguleerub menstruatsioonitsükkel spontaanselt teatud aja möödudes pärast kehakaalu normaliseerumist. Kindlasti ei tohi patsiendile esmase ravimina määrata "tsükli reguleerimise eesmärgil" või kontratseptiivse meetodina hormonaalseid

rasestumisvastaseid tablette, sest need preparaadid vaid süvendaksid häireid.

Pikaajaline FHA püsima jäämine isegi pärast kaalu taastumist võib olla suhteliselt halva prognoosiga. Sellisel juhul vastab sekundaarsete sootunnuste areng puberteedialise tütarlapse omale (nn igavene puberteet). Gestageentest ja östrogeen-gestageentest jäävad negatiivseks. Tegemist on väljendunud hüpogonadotroopse hüpogonadismiga, emaka limaskest on puudulik (*out of phase*) ja allub halvasti ka eksogeensele hormonaalsele stimulatsioonile. Menstruatsiooni-funktsiooni taastamiseks on vajalik kuid või isegi aastaid kestev hormoonasendusravi östrogeenide ja progesterooniga. Sobivaimateks preparaati-

deks on naturaalsed östrogeenid ja progesteroon (eelistatult düdrogesteroon). Lubamatu on ordineerida antiandrogeense toimega progestiine nende tugeva tsentraalse ja lokaalse, emaka limaskesta pärssiva toime tõttu. Ka ovulatsioonide vallandumise ja rasestumise aspektist on kestev FHA tõsise prognoosiga. Ovulatsiooni vallandumiseks on vaja rakendada kompleksset hormoonasendusravi nii gonadotropiine vabastavate hormoonidega (GnRH analoogid, TRH) kui steroidhormoonidega. Osal juhtudel õnnestub rasestuda vaid ekstrakorporaalse viljastamise teel, kasutades eelnevalt ovulatsiooni stimulatsiooni "pikka protokollit" või isegi munaraku doonorlust (6, 7, 12, 22).

Kirjandus

1. Holly JMP, Smith CP, Dunger DB. Relationship between the fall in sex hormone-binding globulin and insulin-like growth factor binding globulin and insulin like growth factor-binding protein-I. A synchronized approach to pubertal development? *Clin Endocrinol* 1989;31:277-84.
2. Cunnungham MJ, Clifton DK, Steiner RA. Leptin's actions on the reproductive axis: perspectives and mechanisms. *Biol Reprod* 1999;60:216-22.
3. Brunning JC, Gautman D, Burks DJ. Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science* 2000;2089:2122-5.
4. Harris RBS. Leptin - much more than satiety signal. *Annu Rev Nutr* 2000;20:45-75.
5. Grinspoon S, GulickT, Askari H. Serum leptin levels in women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3861-3.
6. Falsetti L, Gambera A, Barbetti L, Specchia C. Long-term follow-up of functional hypothalamic amenorrhea and prognostic factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(2):500-5.
7. Kondoch Y, Uemura T, Murase M, Yokoi N, Ishikawa M, Hirahara F. A longitudinal study of disturbances of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in women with progestin-negative functional hypothalamic amenorrhea. *Fertil Steril* 2001;76:748-52.
8. Quigley ME, Sheean KL, Casper RF, Yen SSC. Evidence for increased dopaminergic and opioid activity in patients with hypothalamic hypogonadotropic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50:949-54.
9. Gambacciani M, Yen SSC, Rasmussen DD. GnRH release from the mediobasal hypothalamus: in vitro inhibition by corticotropin releasing factor. *Neuroendocrinology* 1986;43:533-6.
10. Petraglia F, Sutton S, Vale W, Plotsky P. Corticotropin-releasing factor decreases plasma luteinizing hormone levels in female rats by inhibiting gonadotropin-releasing hormone release intohypophysal portal circulation. *Endocrinology* 1987;120:1083-8.
11. Xiao E, Luckhaus J, Niemann W, Ferin M. Acute inhibition of gonadotropin secretion by corticotropin-releasing hormone in the primate: are the adrenal glands involved? *Endocrinology* 1989;124:11632-7.
12. Berga SL, Marcus MD, Louks TL, Hlatala S, Ringham R, Krohn MA. Recovery of ovarian activity in woman with functional hypothalamic amenorrhoea who were treated with cognitive behavior therapy. *Fertil Steril* 2003;80:976-81.
13. Rivier C, Vale W. Involvement of gonadotropin-releasing factor and somatostatin in stress-induced inhibition of growth hormone secretion in the rat. *Endocrinology* 1985;117:2478-82.
14. Speroff L, Glass R, Kase N, eds. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 6th ed. Baltimore: Lippincott Williams &Wilkins; 1999.
15. Tschugguel W, Berga SL. Treatment of functional hypothalamic amenorrhea with hypnotherapy. *Fertil Steril* 2003;80:982-5.
16. Berga SL, Daniels TL, Giles DE. Women with functional hypothalamic amenorrhea but not other forms of anovulation display amplified cortisol concentrations. *Fertil Steril* 1997;67:1024-30.
17. Nappi RE, Petraglia F, Genazzani AD, D' Ambrogio G, Zara C, Genazzani AR. Hypothalamic amenorrhea: evidence for a central dearrangement of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. *Fertil Steril* 1993;59:571-6.

18. Hohtari H, Salminen LK, Laatikainen T. Response of plasma endorphins, corticotropin, cortisol, and luteinizing hormone in the corticotropin-releasing hormone stimulation test in eumenorrhoeic athletes. *Fertil Steril* 1991;55:276-80.
19. Kondoch Y, Uemura T, Minaguchi H. Classification of hypothalamic progestin-nonresponsive amenorrhoea by pattern of serum LH. *Endocrine J* 1997;44:501-8.
20. Vincenzo L, Marca A, Lanzwitta D, Morgante G. Administration of l-thyroxine does not improve the response of the hypothalamo-pituitary-ovarian axis to clomiphene citrate in functional hypothalamic amenorrhoea. *Eur J Obstet Gynec Reprod Biol* 2000;90:103-8.
21. Mulder EJM, Robles de Medina PG, Huizink AC, Van den Berg BRH, Buitelaar JK, Visser GHA. Prenatal maternal stress: effects on pregnancy and the (unborn) child. *Early Hum Dev* 2002;70:3-14.
22. Zhu AJ, Timothy Walsh BSB. Pharmacologic treatment of eating disorders. *Can J Psychiatry* 2002;47:227-34.

Summary

Eating disorders, functional hypothalamic amenorrhoea, *anorexia nervosa* and infertility

The effects of adult lifestyle – primarily smoking and diet in women, and sedentary habits generally – are the important factors affecting male and female fertility, and possibly also the fertility of their children. Over the last 20 years there has occurred a steady increase in the prevalence of eating disorders. Eating disorders affect woman at their peak age of reproductive function. It is not surprising that eating disorders influence significantly the entire reproductive process. A woman with *anorexia* or *bulimia nervosa* will have problems with conception

and gestation, and higher risk for either miscarriage or birth defects of the neonate.

Pregnant women with active eating disorders appear to be at greater risk for delivery by caesarean section and for postpartum depression. Pregnant women with past or current eating disorders should be viewed as being at high risk and monitored closely during pregnancy to optimize maternal and fetal outcomes.

kadri.matt@klinikum.ee