



Czynnościowy brak miesiączki pochodzenia podwzgórzowego

Catherine M. Gordon, M.D.

N Engl J Med 2010; 363: 365-71.

Artykuł rozpoczyna się od krótkiego opisu przypadku przedstawiającego częsty problem kliniczny. Następnie przedstawiono dane przemawiające za różnymi strategiami postępowania oraz przegląd oficjalnych wytycznych, jeśli takie zostały opracowane. Na koniec artykułu autor przedstawia własne zalecenia kliniczne.

Szesnastoletnia dziewczyna zgłasza się z powodu wtórnego braku miesiączki. Pierwsza miesiączka wystąpiła u niej w wieku 12 lat. Odkąd, w wieku 14 lat, zaczęła uprawiać biegi, miesiączki stały się mniej obfite i występowały rzadziej niż dotychczas. Ostatnia miesiączka wystąpiła 6 miesięcy temu. W ciągu trzech ostatnich miesięcy schudła 2,3 kg, a od dwóch tygodni boli ją prawa stopa. Biega co najmniej 5 dni w tygodniu, zazwyczaj na dystansie 10 km dziennie. W badaniu przedmiotowym: wskaźnik masy ciała (body mass index, BMI – iloraz masy ciała w kg przez wzrost w metrach do kwadratu) wynosi 19. Pacjentka odczuwa ból podczas badania palpacyjnego wzdłuż czwartej i piątej kości śródstopia prawej stopy, poza tym w badaniu przedmiotowym nie stwierdza się odchyień od stanu prawidłowego. Jakże należy zlecić badania i postępowanie lecznicze?

Zagadnienie kliniczne

Czynnościowy brak miesiączki pochodzenia podwzgórzowego oznacza brak miesiączek z powodu zahamowania

czynności osi podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikowej bez towarzyszących nieprawidłowości budowy anatomicznej ani stwierdzanej choroby organicznej. U nastolatek i młodych kobiet, zgłaszających się z tego powodu, miesiączki nie występują na ogół od pół roku lub dłużej.¹ U nastolatek to zaburzenie trudno czasami odróżnić od niedojrzałości osi podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikowej w pierwszych latach po pierwszej miesiączce. W wielu pozycjach piśmiennictwa wskazuje się, że długość cyklu miesiączkowego u nastolatek nie przekracza na ogół 45 dni, nawet w ciągu kilku pierwszych lat po menarche.²⁻⁴

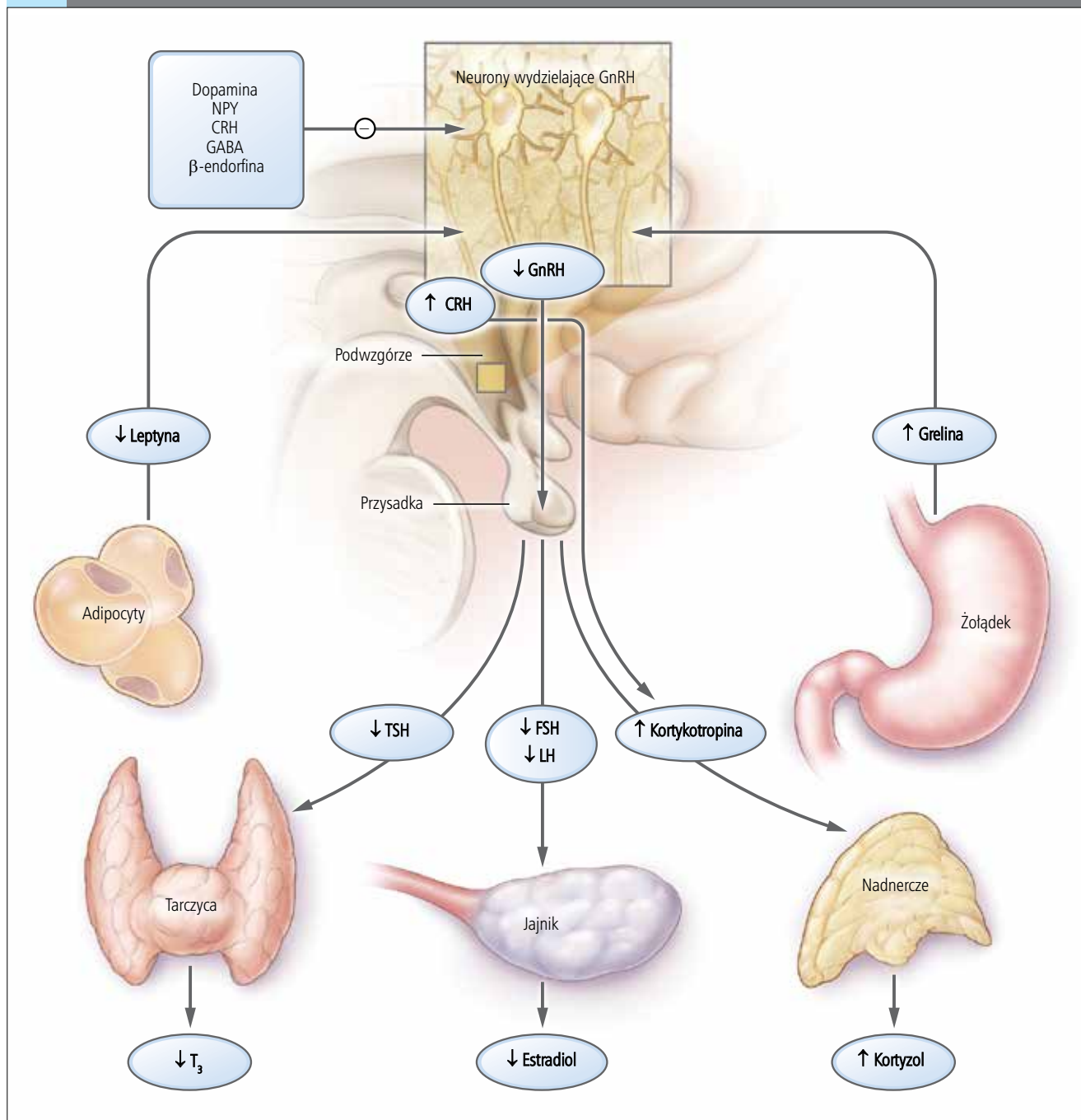
Wyróżnia się trzy główne rodzaje czynnościowego braku miesiączki pochodzenia podwzgórzowego: związany ze stresem, utratą masy ciała oraz uprawianiem sportu.⁵ Te rozróżnienia wskazują, że czynnościowy brak miesiączki może wystąpić zarówno u osób z niedowagą, jak i z prawidłową masą ciała, ale w wielu przypadkach występują wszystkie trzy czynniki. Niezależnie od swoistej sytuacji wywołującej czynnościowy brak miesiączki pochodzenia podwzgórzowego cechuje się zahamowaniem pulsacyjnego wydzielania gonadoliberyny (gonadotropin-releasing hormone, GnRH). Opisano wiele innych zmian fizjologicznych towarzyszących temu zaburzeniu.^{1,6-10} Należą do nich nadmierna aktywność

osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (ze zwiększonym wydzielaniem kortykoliberyny, hormonu kortykotropowego, kortyzolu i endogennych związków opioidowych^{5,11-13} oraz zaburzenia czynności osi podwzgórzowo-przysadkowo-tarczycowej (małe lub prawidłowe stężenie tyreotropiny, zwiększone odwrotnej trijodotyroniny oraz małe – trijodotyroniny),⁶ odpowiadające „zespółowi niskiej trijodotyroniny” spotykane u osób przewlekle chorych oraz podczas głodówki (rycina). Czynnikiem przyczynowym o zasadniczym znaczeniu zarówno dla braku miesiączki pochodzenia podwzgórzowego spowodowanego utratą masy ciała, jak i wywołanego uprawianiem sportu jest deficyt energii (do którego dochodzi niezależnie od wielkości masy ciała). Wydaje się, że najważniejszą rolę w regulacji czynności podwzgórza odgrywa leptyna. Wykazano, że jej zastosowanie przywraca pulsacyjne widzialnie GnRH i występowanie miesiączek.^{9,10,14}

Brak miesiączek pochodzenia podwzgórzowego wynika bezpośrednio z niedoboru estrogenów, który może mieć niekorzystny wpływ na szczytową masę kostną osiąganą przez młode kobiety.¹⁵⁻¹⁷ Korzyści, jakie układ kostny odnosi z ćwiczeń fizycznych, mogą zostać zniwelowane, jeśli dochodzi do braku miesiączek.¹⁸ Określenie

Divisions of Adolescent Medicine and Endocrinology, Children's Hospital Boston.
Adres do korespondencji: Dr Gordon, Children's Hospital, 300 Longwood Ave., Boston, MA 02115
e-mail: gordon@childrens.harvard.edu.

RYCINA. Zmiany hormonalne i niezależne od hormonów u chorych z brakiem miesiączki pochodzenia podwzgórzowego



U chorych z brakiem miesiączki pochodzenia podwzgórzowego występują zaburzenia hormonalne oraz zależne od innych czynników, które wpływają na wydzielanie gonadoliberyny (GnRH), takie jak: zmniejszone stężenie leptyny oraz duże greliny i neuropeptydu Y (NPY). Do czynników o ujemnym wpływie na wydzielanie GnRH należą: β -endorfina, kortykoliberyna (corticotropin-releasing hormone, CRH), dopamina i kwas γ -aminomasłowy (γ -aminobutyric acid, GABA). Niektóre z tych czynników mogą również stanowić sygnały głodu przekazywane z obwodu do ośrodkowego układu nerwowego, jak też ogniwo między odżywianiem się a płodnością. Do wiodących zjawisk stwierdzanych u nastolatków i młodych kobiet z brakiem miesiączki pochodzenia podwzgórzowego należy nadmierna aktywność osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej, zahamowanie osi podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikowej oraz zaburzenia na poziomie regulacji hormonów tarczycy. FSH – hormon folikulotropowy, LH – hormon luteinizujący, TSH – hormon tyreotropowy, T₃ – trijodotyronina.

„triada sportsmenek” odnosi się do wzajemnych zależności między niedoborem energii (niezależnie od występowania zaburzeń odżywiania), brakiem miesiączki i osteoporozą.¹⁹

Strategie rozpoznawania i dowody

Rozpoznanie

Wywiad chorobowy

W Stanach Zjednoczonych American Academy of Pediatrics i American College of Obstetricians and Gynecologists proponują, aby ze względu na istotny wpływ estrogenów na kości i inne tkanki, wywiad dotyczący występowania miesiączek uznać za wyznacznik stanu zdrowia odnotowywany przy okazji rutynowych wizyt u lekarza.^{15,16} U nastolatek, u których przed zatrzymaniem się miesiączki cykl był już regularny, postępowanie diagnostyczne nie różni się istotnie od prowadzonego u dorosłych kobiet.

Poza ciążą najpowszechniej spotykanymi przyczynami wtórnego braku miesiączki są: brak miesiączki pochodzenia podwzgórzowego i zespół policystycznych jajników.²⁰ Wywiad powinien obejmować redukcję masy ciała, zaburzenia odżywiania, nadmiernie intensywne ćwiczenia fizyczne oraz stres psychospołeczny. Pacjentki należy zapytać o uprawianie sportu oraz zwyczajne żywieniowe, w tym również napadowe objadanie się, a następnie opróżnianie przewodu pokarmowego, oraz o występujące ostatnio czynniki stresogenne. Wśród uczennic szkół średnich, które zgłosiły, że prowokują wymioty, aby kontrolować masę ciała nawet 1-3 razy w miesiącu, ryzyko nieregularnych miesiączek (po uwzględnieniu BMI, wieku i rasy lub grupy etnicznej) było o 60% większe niż u ich koleżanek, które tego nie robią. Uznany narzędnikiem, które można wykorzystać w celu identyfikacji zaburzeń postrzegania własnego ciała oraz masy ciała, jest złożony z 26 pytań Eating Attitudes Test.²² Zaburzenia odżywiania, którym towarzyszy brak miesiączki pochodzenia podwzgórzowego, wymagają specjalistycznego leczenia, którego omówienie wykracza poza zakres tego artykułu.

Należy również zwrócić uwagę na takie dolegliwości, jak: mlekotok, bóle głowy lub zaburzenia widzenia, które mogą wskazywać na inne rozpoznanie (np. prolaktynoma lub guz przysadki o innym charakterze) oraz na objawy zaburzeń czynności tarczycy lub inne choroby przewlekłe. Brak miesiączki może towarzyszyć również zaburzeniom nastroju oraz innym przewlekłym problemom psychiatrycznym. Pacjentkom należy zadać również pytanie o stosowanie leków, które mogą wpływać na występowanie miesiączek, zwłaszcza psychotropowych oraz środków antykoncepcyjnych.^{23,24} Zaburzenia miesiączkowania występują u około 50% kobiet stosujących leki przeciwpsychotyczne, a u około 12% dochodzi do braku miesiączki.²⁵ Leki przeciwpsychotyczne działają antagonistycznie na receptory dopaminowe przysadki, znosząc w ten sposób hamujący wpływ dopaminy na wydzielanie prolaktyny, co prowadzi do hiperprolaktynemii. Towarzyszy jej zahamowanie pulsacyjnego wydzielania GnRH. Brak miesiączki jest również powszechny wśród kobiet stosujących w sposób ciągły złożone tabletki antykoncepcyjne lub octan medroksyprogesteronu w postaci wstrzyknięć depot.

Badanie przedmiotowe i badania laboratoryjne

Brak miesiączki pochodzenia podwzgórzowego zostaje ustalony przez wykluczenie. W badaniu przedmiotowym należy wykluczyć objawy hiperandrogenizmu (takie jak hirsutyzm i trądzik), które najczęściej wskazują na zespół policystycznych jajników, ale mogą również zapowiadać późno ujawniający się przerost nadnerczy lub guz wydzielający androgeny, zwłaszcza jeśli występują cechy wirylizacji (łysienie typu męskiego, powiększenie łechtaczki i zmiana brzmienia głosu). Należy również zwrócić uwagę na objawy wynikające z częstego wymiotowania, takie jak ubytki dziąseł, zniszczenie szkliwa zębów i obrzęk ślinianek przyusznych. W badaniu zewnętrznym narządów płciowych u młodych kobiet z niedoborem estrogenów można stwierdzić zaczerwienie-

nioną, cienką błonę śluzową pochwy. W badaniu dwuręcznym należy wykluczyć obecność ciała obcego oraz guza przydatków. W przypadkach pierwotnego braku miesiączki szczególnie istotne jest zwrócenie uwagi, czy w błonie dziewiczej jest otwór umożliwiający odpływ krwi, oraz na ewentualne zaburzenia rozwojowe przewodów Müllera (ze skróceniem pochwy i brakiem macicy) lub cechy zespołu niewrażliwości na androgeny (ślepy ząbły pochwy). Badania laboratoryjne powinny obejmować ocenę: stężenia podjednostki β ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej, tyreotropiny i wolnej tyroksyny (w celu wykluczenia pierwotnej i wtórnej niedoczynności tarczycy), prolaktyny, hormonu folikulotropowego (w celu wykluczenia niewydolności jajników), wolnego testosteronu i siarczanu dehydroepiandrosteronu (aby wykluczyć hiperandrogenizm). Należy pamiętać, że wyniki badań czynności tarczycy u osób z zaburzeniami odżywiania mogą przypominać wzorzec wyników osób z wtórną niedoczynnością tarczycy. Morfologia krwi i badania biochemiczne krwi obwodowej pomagają wykluczyć występowanie chorób przewlekłych, których objawem jest brak miesiączki. Brakuje jednak danych na potwierdzenie efektywności testów prowadzenia badań przesiewowych skierowanych na rozpoznanie poszczególnych jednostek chorobowych.

U chorych z brakiem miesiączki pochodzenia podwzgórzowego charakterystyczne jest małe stężenie estradiolu w surowicy oraz małe lub prawidłowe hormonów luteinizującego i folikulotropowego, przy zachowanej odpowiedzi na pobudzenie przez GnRH. Jeśli u pacjentki podejrzewa się, że brak miesiączki wynika z zahamowania pulsacyjnego wydzielania gonadoliberyny, pomiar stężenia samego tylko hormonu folikulotropowego dostarcza na ogół informacji pozwalających wykluczyć niewydolność jajników. Chociaż zestawy do pomiaru stężenia estradiolu są coraz lepsze, ograniczeniem pozostaje niedostateczna czułość badania, zmienność wyników między poszczególnymi

metodami pomiarów oraz fakt, że stężenie odzwierciedla sytuację w pojedynczym punkcie czasowym. Dla oceny sytuacji pomocne bywa krótkotrwałe stosowanie octanu medroksyprogesteronu (10 mg/24 h przez 10 dni). Wystąpienie prawidłowego krwawienia po odstawieniu tego leku (zwykle w ciągu 1-3 dni) wskazuje na wystarczające stężenie estradiolu. W rzadko spotykanych przypadkach krwawienie z odstawienia występuje, mimo że brak miesiączki ma podłoże chorobowe, np. we wczesnym okresie niewydolności jajników.²⁶

Obrazowanie mózgu za pomocą rezonansu magnetycznego (MR) nie należy do badań wykonywanych rutynowo w przypadkach podejrzenia braku miesiączki pochodzenia podwzgórzowego. Jest jednak wskazane u chorych, u których w wywiadzie występują ciężkie lub uporczywe bóle głowy, uporczywe wymioty nieprovokowane przez samą chorobę, wtórna niedoczynność tarczycy, hiperprolaktynemia lub mlekotok, albo zmiana dotycząca pragnienia, ilości oddawanego moczu lub pola widzenia.

Strategie lecznicze

Przyrost masy ciała i ograniczenie ćwiczeń fizycznych

Zmniejszenie ograniczeń dietetycznych i przyrost masy ciała lub zmniejszenie intensywności ćwiczeń fizycznych prowadzą na ogół do ponownego wystąpienia miesiączek. Przekonanie pacjentek z brakiem miesiączki pochodzenia podwzgórzowego do zmiany utrwalonych zachowań może jednak stanowić prawdziwe wyzwanie. Wiele z nich jest znanymi sportsmenkami, a niektóre uprawiają dziedzinę sportu, w której sukcesy zależą od smukłej sylwetki.¹⁹ Specjaliści z American College of Sports Medicine zalecają zawieranie między taką pacjentką a lekarzem pisemnych umów, w których znajdują się kryteria akceptowanej masy ciała i dopuszczalnych parametrów hemodynamicznych (tj. czynności serca i ciśnienia tętniczego) w trakcie treningu i współżycia.¹⁹ Doświadczenie kliniczne uczy, że pomocne może okazać się podejście wielodyscyplinarne – w tym

również włączenie lekarza podstawowej opieki zdrowotnej (internisty, pediatry lub specjalisty w zakresie problemów zdrowotnych u nastolatków i młodych dorosłych), specjalistów żywienia i psychoterapeuty – chociaż brakuje danych na temat długotrwałej skuteczności takiego postępowania.

Wśród badaczy tego zagadnienia toczy się debata, czy warunkiem powrotu owulacji i regularnych miesiączek jest osiągnięcie przez pacjentki krytycznej masy ciała lub określonej zawartości procentowej tkanki tłuszczowej w ustroju.²⁷ Na istnienie progowego poziomu zawartości tłuszczu w ustroju, przy którym powraca cykl miesięczkowy, może wskazywać fakt, że androgeny pochodzenia nadnerczowego i jajnikowego ulegają konwersji do estradiolu pod wpływem działania aromatazy w obrębie tkanki tłuszczowej.²⁸ Słuszność tej hipotezy podważyły wyniki prowadzonego przez 2 lata badania obserwacyjnego, w którym wzięło udział 100 dziewcząt chorych na jadłowstręt psychiczny.²⁹ Powrót miesiączek u tych dziewcząt następował przy średniej standardowej masie ciała, odpowiadającej $91,6 \pm 9,1\%$ masy należnej; w ciągu 6 miesięcy po osiągnięciu takiej masy ciała miesiączki powróciły u 86% z nich. Nie stwierdzono jednak istotnych różnic w zakresie masy ciała, BMI lub procentowej zawartości tkanki tłuszczowej między dziewczętami, u których miesiączki powróciły w ciągu roku a tymi, u których menstruacja nie wystąpiła. Warto zauważyć, że masa ciała niezbędna dla powrotu miesiączek okazała się o 2,0 kg większa od tej, przy której miesiączki zaniakły. W rocznej obserwacji 56 nastolatek z brakiem miesiączki średni BMI w chwili powrotu miesiączki (do którego doszło u 64% dziewcząt) odpowiadał 27 centylovi, a u połowy BMI mieścił się w zakresie 14-39 centyla.³⁰ U dziewcząt, u których miesiączka nie powróciła, przyrost masy ciała i BMI nie różniły się istotnie od stwierdzanych u pacjentek, u których obserwowano powrót miesiączek. U większości pacjentek, u których stwierdza się przy-

rost masy ciała, dochodzi z czasem do powrotu miesiączek. Cechy kliniczne, które odróżniałyby osoby, u których miesiączka powróci od tych, u których to nie nastąpi, pozostają jednak niejasne.

Brakuje danych dotyczących korzyści ze stosowania różnych rodzajów diety i modyfikacji programu ćwiczeń fizycznych u nastolatek i młodych kobiet z brakiem miesiączki pochodzenia podwzgórzowego. W badaniu bez grupy kontrolnej, w którym grupę badaną stanowiły cztery niemiesiączkujące kobiety uprawiające sport, uczestniczące w 20-tygodniowym programie polegającym na stosowaniu odpowiedniej diety i wyważonym treningu fizycznym, wykazano, że powrót miesiączek można uzyskać po zwiększeniu dostępności energii ponad 30 kcal/kg beztłuszczowej masy ciała na dobę.³¹ Projekt badania uniemożliwił jednak określenie, czy za powrót miesiączek odpowiadały zmiany w odżywianiu (vs modyfikacje programu ćwiczeń fizycznych lub inne czynniki). Zapotrzebowanie na spożycie białka przez osoby intensywnie trenujące przekracza potrzeby osób w podobnym wieku, stanowiących grupę kontrolną ($1,2-1,6$ vs $0,8$ g/kg/24 h).¹⁹ Czynnikiem o zasadniczym znaczeniu okazuje się spożycie wystarczającej ilości tłuszczów. W badaniu, w którym porównywano osiem kobiet, rowerzystek, z brakiem miesiączki pochodzenia podwzgórzowego z ośmioosobową grupą kontrolną dobraną pod względem wieku i BMI, stwierdzono, że w przypadku rowerzystek spożycie tłuszczów odpowiadało 16,3% całkowitej wartości energetycznej pożywienia, natomiast u osób z grupy kontrolnej 31,6%.³² Nie ma jednak danych na temat wpływu zwiększonego spożycia tłuszczów na powrót miesiączek u kobiet z brakiem miesiączki pochodzenia podwzgórzowego.

Podejście psychospołeczne

Obserwacje młodych kobiet z brakiem miesiączki pochodzenia podwzgórzowego (bez uwzględnienia grupy kontrolnej) pozwoliły wyróżnić u nich kilka wspólnych cech: perfekcjonizm, w wywiadzie niekorzystne wydarzenia

w dzieciństwie, stresujące przeżycia, potrzebę akceptacji społecznej i zaburzone nawyki odżywiania.⁷ Postępowanie łagodzące stres może zawocować powrotem miesiączek. W prowadzonym przez 20 tygodni badaniu randomizowanym porównywano wpływ behawioralnej terapii poznawczej i samej tylko obserwacji u 16 kobiet z prawidłową masą ciała i brakiem miesiączki pochodzenia podwzgórzowego (bez zaburzeń psychicznych ani nadmiernego treningu fizycznego w wywiadzie),³³ owulacja powróciła u 6, u których stosowano terapię poznawczą, i tylko u 1, wobec której stosowano obserwację. W badaniu prowadzonym bez grupy kontrolnej stwierdzono, że hipnoterapia wiązała się z powrotem miesiączek u 9 z 12 kobiet z brakiem miesiączki pochodzenia podwzgórzowego.³⁴ Te obserwacje wymagają potwierdzenia w dużych badaniach randomizowanych.

Postępowanie mające na celu zmniejszenie utraty masy kostnej

Większość danych dotyczących leczenia młodych kobiet z brakiem miesiączki i niedoborem estrogenów pochodzi z badań nad chorymi na jądłowstręt psychiczny. Choć w praktyce w celu poprawy stanu układu kostnego powszechnie zaleca się stosowanie tabletek antykoncepcyjnych, w kilku badaniach (w tym w trzech randomizowanych i kontrolowanych³⁵⁻³⁷) wykazano, że preparaty złożone z estrogenów i progestagenów nie prowadzą do istotnego zwiększenia gęstości mineralnej kości.³⁵⁻³⁸ W jednym z randomizowanych badań kontrolowanych łączne stosowanie przez 9 miesięcy doustnego środka antykoncepcyjnego i insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 we wstrzyknięciach podskórnych u kobiet chorych na jądłowstręt psychiczny prowadziło do umiarkowanego zwiększenia gęstości mineralnej kości (1,8% wzrost gęstości mineralnej kości w obrębie kręgosłupa).³⁹ Ograniczona liczba danych wskazuje, że stosowanie bisfosfonianów u nastolatek i dorosłych chorych na jądłowstręt psychiczny prowadzi do zmniejszenia obrotu kost-

nego i powoduje wzrost gęstości mineralnej kości.^{40,41} Mając jednak na uwadze potencjalne ryzyko (tj. długotrwałą retencję leku w tkance kostnej i możliwość jego działań teratogennych), potrzeba więcej danych, aby opowiedzieć się za stosowaniem tych leków u tej właśnie grupy chorych. W celu uzyskania trwałych rezultatów w rozumieniu zdrowia układu kostnego zaleca się rehabilitację żywieniową oraz zmniejszenie nasilenia aktywności fizycznej. Zaleca się przyjmowanie dostatecznej ilości wapnia (1300 mg wapnia elementarnego/24 h) i witaminy D (400-1000 IU/24 h),¹⁹ choć nadal trwa dyskusja nad właściwymi dawkami uzupełniającymi.

Leczenie niepłodności

U kobiet z brakiem miesiączki pochodzenia podwzgórzowego, które pragną zająć w ciążę, leczeniem z wyboru jest wywołanie owulacji metodą pulsacyjnego stosowania GnRH lub gonadotropin we wstrzyknięciach. Retrospektywna analiza wyników leczenia 30 kobiet, u których stosowano gonadotropiny, oraz 41 otrzymujących pulsacyjną terapię GnRH, pozwoliła uzyskać 93-97% wskaźnik owulacji. Stosowaniu GnRH towarzyszył niższy wskaźnik ciąży wielopłodowych od stwierdzanego u kobiet leczonych gonadotropinami.⁴² U kobiet z niedoborem estrogenów i brakiem miesiączki pochodzenia podwzgórzowego często odpowiedź na próby wywołania owulacji cytrynianem klomifenu jest słaba. W badaniu prowadzonym z udziałem ośmiu kobiet leczenie wstępne preparatem estrogenowym i progestagenem zwiększało wskaźnik owulacji po zastosowaniu klomifenu,⁴³ chociaż to postępowanie wymaga dalszych badań. U tych pacjentek nie dochodzi do utrwalenia wzorca hipogonadyzmu hipogonadotropowego i reakcja na leczenie może się różnić w zależności od masy ciała i stopnia niedoboru estrogenów. Potrzeba więcej danych na temat zależności między przyrostem masy ciała lub zmniejszeniem intensywności treningu sportowego a powrotem owulacji i płodności.

Kwestie nierozstrzygnięte

Zjawiska patofizjologiczne będące przyczyną braku miesiączki pochodzenia podwzgórzowego nadal nie są w pełni zrozumiałe. W celu przywrócenia miesiączek i poprawienia stanu zdrowia układu kostnego zaleca się zmniejszenie intensywności ćwiczeń fizycznych i leczenie żywieniowe, potrzebne są jednak dalsze badania nad strategiami, które u pacjentek z brakiem miesiączki pochodzenia podwzgórzowego ułatwią wprowadzenie zmian stylu życia, oraz badania nad długotrwałą skutecznością tych metod postępowania.

W kilku pozycjach piśmiennictwa opisano powrót owulacji u kobiet z brakiem miesiączki pochodzenia podwzgórzowego pod wpływem stosowania leptyny i antagonistów receptorów opioidowych.^{14,44,45} Nie badano skutków stosowania tych substancji u nastolatek. W badaniu pilotowym nad leczniczym stosowaniem leptyny u kobiet z brakiem miesiączki pochodzenia podwzgórzowego¹⁴ owulację stwierdzono u trzech z ośmiu badanych. W dwóch badaniach, w których u kobiet z brakiem miesiączki pochodzenia podwzgórzowego stosowano naltrekson, owulacja wystąpiła u wszystkich 3 kobiet, które wzięły udział w pierwszym badaniu⁴⁴ oraz u 12 z 24 biorących udział w drugim.⁴⁵ Dane na temat korelacji wyników pomiarów gęstości mineralnej kości metodą dwuenergetycznej absorpcjometrii rentgenowskiej (DXA) z ryzykiem złamań kości u nastolatek i młodych dorosłych są nieliczne. Niezbędne jest przeprowadzenie większej liczby badań, które pozwolą zrozumieć korzyści i ryzyko terapii estrogenowej i innych metod leczenia (np. dehydroepiandrosteronem, insulinopodobnym czynnikiem wzrostu 1 i bisfosfonianami) na gęstość mineralną kości, zwłaszcza u młodych osób, które budują szczytową masę kostną.

Wytyczne

Grupy robocze zorganizowane przez International Society for Clinical Densitometry opublikowały wytyczne do-

tyczące przesiewowych badań metodą DXA u nastolatek i młodych kobiet,^{46,47} w tym również wskazanie, aby u niemiesiączkujących nastolatek chorych na jadłowstręt psychiczny na początku leczenia lekarze zalecali wykonanie badania DXA. Z kolei American College of Sports Medicine zaleca, aby u uprawiających sport kobiet z brakiem miesiączki pochodzenia podwzgórzowego rozważyć prowadzenie przesiewowych badań gęstości mineralnej kości, udzielanie wsparcia w zakresie odżywiania się i wprowadzenie strategii zmniejszania stresu u tych kobiet.¹⁹

Wnioski i zalecenia

U pacjentki przedstawionej na wstępie artykułu stwierdza się wtórny brak miesiączki związany z intensywnym treningiem fizycznym i redukcją masy ciała. Ważne jest zebranie szczegółowego wywiadu dotyczącego odżywiania się i uprawiania sportu, ze zwróceniem uwagi na zachowania związane z jedzeniem i postrzeganiem obrazu własnego ciała. Należy również zapytać pacjentkę o psychospołeczne czynniki stresogenne. W ramach badań podstawowych należy ocenić czynność tarczycy, stężenie prolaktyny i hormonu folikulotropowego we krwi. Niezbędne jest wnikliwe badanie przedmiotowe, które pozwoli wykluczyć objawy przewlekłej choroby lub prowokowanych wymiotów, natomiast badanie ginekologiczne pozwoli ocenić dostępność estrogenów oraz wykluczyć nieprawidłowości budowy anatomicznej. Ze względu na odczuwany od niedawna ból stopy wskazane jest wykonanie zdjęcia RTG, na którym może się uwidocznic złamanie z przecięcia. Długotrwały brak miesiączki stanowi wskazanie do badania gęstości mineralnej kości. Można rozważyć diagnostyczne zastosowanie progestagenu, które pozwoli ocenić stopień estrogenizacji błony śluzowej macicy. Ponieważ nie występują zaburzenia neurologiczne i inne cechy wskazujące na dysfunkcję podwzgórza lub przysadki, nie ma wskazań do badania MR mózgu.

Jeśli nie wykaże się innej przyczyny braku miesiączki, pacjentkę należy po-

wiadomić o następstwach nadmiernie intensywnego treningu fizycznego i redukcji masy ciała oraz o ryzyku związanym z towarzyszącą utratą masy kostnej. Udokumentowanie złamania przecięciowego stanowi wskazanie do czasowego zaprzestania lub przynajmniej do znacznego ograniczenia treningu, ale ograniczenie go w pewnym stopniu wskazane jest niezależnie od tego, ponieważ zmniejszenie intensywności ćwiczeń oraz dostateczna podaż kalorii z pożywieniem zaowocują prawdopodobnie powrotem miesiączek. Należy zachęcić pacjentkę, aby zgłosiła się na konsultację do dietetyka oraz psychologa, a następnie ściśle monitorować jej odżywianie się, poziom aktywności fizycznej oraz występowanie miesiączek. Mając na celu zwiększenie gęstości mineralnej kości, stosowanie doustnych tabletek antykoncepcyjnych nie ma uzasadnienia, ponieważ w kilku badaniach wykazano, że takie postępowanie nie zatrzymuje u tych pacjentek utraty masy kostnej.

Dr Gordon pracuje jako konsultantka dla Gilead Sciences oraz kierownik (z częściowym wynagrodzeniem) Clinical Investigator Training Program sponsorowanego przez firmę: Harvard-MIT Division of Health Sciences and Technology, Pfizer i Merck. Nie zgłoszono innych potencjalnych konfliktów interesów, które mogłyby wpłynąć na treść niniejszego artykułu. Oświadczenie autorki wraz z pełnym tekstem artykułu jest dostępne na stronie NEJM.org.

Podziękowania dla dr S. Jean Emans za owocną dyskusję na temat poruszanego w artykule zagadnienia oraz pomoc przy wcześniejszej wersji rękopisu.

From the New England Journal of Medicine 2010;363:365-71. Translated and reprinted in its entirety with permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright © 2010 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

PIŚMIENICTWO

- Liu JH, Bill AH. Stress-associated or functional hypothalamic amenorrhea in the adolescent. *Ann NY Acad Sci* 2008; 1135:179-84.
- Flug D, Largo RH, Prader A. Menstrual patterns in adolescent Swiss girls: a longitudinal study. *Ann Hum Biol* 1984; 11:495-508.
- Legro RS, Lin HM, Demers LM, Lloyd T. Rapid maturation of the reproductive axis during perimenarche independent of body composition. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1021-5.

- World Health Organization multicenter study on menstrual and ovulatory patterns in adolescent girls. II. Longitudinal study of menstrual patterns in the early postmenarcheal period, duration of bleeding episodes and menstrual cycles. *J Adolesc Health Care* 1986;7:236-44.
- Meczekalski B, Podfigurna-Stopa A, Warenik-Szymankiewicz A, Genazzani AR. Functional hypothalamic amenorrhea: current view on neuroendocrine aberrations. *Gynecol Endocrinol* 2008;24:4-11.
- Berga SL, Mortola JF, Girton L, et al. Neuroendocrine aberrations in women with functional hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:301-8.
- Liu JH. Hypothalamic amenorrhea: clinical perspectives, pathophysiology, and management. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:1732-6.
- Wójcik-Gładysz A, Polkowska J. Neuropeptide Y – a neuro-modulatory link between nutrition and reproduction at the central nervous system level. *Reprod Biol* 2006; 6:Suppl 2:21-8.
- Tolle V, Kadem M, Bluet-Pajot MT, et al. Balance in ghrelin and leptin plasma levels in anorexia nervosa patients and constitutionally thin women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:109-16.
- Chan JL, Heist K, DePaoli AM, Veldhuis JD, Mantzoros CS. The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men. *J Clin Invest* 2003;111:1409-21.
- Gambacciani M, Yen SS, Rasmussen DD. GnRH release from the mediobasal hypothalamus: *in vitro* inhibition by corticotropin-releasing factor. *Neuroendocrinology* 1986; 43:533-6.
- 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 into hypophysial-portal circulation. *Endocrinology* 1987; 120:1083-8.
- Rasmussen DD. New concepts in the regulation of hypothalamic gonadotropin releasing hormone (GnRH) secretion. *J Endocrinol Invest* 1986;9:427-37.
- Welt CK, Chan JL, Bullen J, et al. Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med* 2004; 351: 987-97.
- Adams Hillard PJ. Menstruation in adolescents: what's normal, what's not. *Ann NY Acad Sci* 2008;1135:29-35.
- Diaz A, Lauffer MR, Breech LL. Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. *Pediatrics* 2006;118:2245-50.
- Bachrach LK, Katzman DK, Litt IF, Guido D, Marcus R. Recovery from osteopenia in adolescent girls with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:602-6.
- Ducher G, Eser P, Hill B, Bass S. History of amenorrhea compromises some of the exercise-induced benefits in cortical and trabecular bone in the peripheral and axial skeleton: a study in retired elite gymnasts. *Bone* 2009;45:760-7.
- Nattiv A, Loucks AB, Manore MM, Sanborn CF, Sundgot-Borgen J, Warren MP. American College of Sports Medicine position stand: the female athlete triad. *Med Sci Sports Exerc* 2007;39:1867-82.
- Golden NH, Carlson JL. The pathophysiology of amenorrhea in the adolescent. *Ann NY Acad Sci* 2008;1135:163-78.
- Austin SB, Ziyadeh NJ, Vohra S, et al. Irregular menses linked to vomiting in a nonclinical sample: findings from the National Eating Disorders Screening Program in high schools. *J Adolesc Health* 2008;42:450-7.
- Koslowsky M, Scheinberg Z, Bleich A, et al. The factor structure and criterion validity of the short form of the Eating Attitudes Test. *J Pers Assess* 1992;58:27-35.
- Wiksten-Almströmer M, Hirschberg AL, Hagenfeldt K. Menstrual disorders and associated factors among adolescent girls visiting a youth clinic. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 86:65-72.
- Perkins RB, Hall JE, Martin KA. Neuroendocrine abnormalities in hypothalamic amenorrhea: spectrum, stability, and response to neurotransmitter modulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1905-11.
- Thangavelu K, Geetanjali S. Menstrual disturbance and galactorrhea in people taking antipsychotic medications. *Exp Clin Psychopharmacol* 2006;14:459-60.
- Emans SJ, Lauffer MR, Goldstein DP, eds. *Pediatric and adolescent gynecology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

27. Frisch RE. Body weight, body fat, and ovulation. *Trends Endocrinol Metab* 1991;2:191-7.
28. Frisch RE, Canick JA, Tulchinsky D. Human fatty marrow aromatizes androgen to estrogen. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51:394-6.
29. Golden NH, Jacobson MS, Schebendach J, Solanto MV, Hertz SM, Shenker IR. Resumption of menses in anorexia nervosa. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:16-21.
30. Golden NH, Jacobson MS, Sterling WM, Hertz S. Treatment goal weight in adolescents with anorexia nervosa: use of BMI percentiles. *Int J Eat Disord* 2008;41:301-6.
31. Kopp-Woodroffe SA, Manore MM, Dueck CA, Skinner JS, Matt KS. Energy and nutrient status of amenorrheic athletes participating in a diet and exercise training intervention program. *Int J Sport Nutr* 1999;9:70-88.
32. Laughlin GA, Dominguez CE, Yen SS. Nutritional and endocrine-metabolic aberrations in women with functional hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:25-32.
33. Berga SL, Marcus MD, Loucks TL, Hlastala S, Ringham R, Krohn MA. Recovery of ovarian activity in women with functional hypothalamic amenorrhea who were treated with cognitive behavior therapy. *Fertil Steril* 2003;80:976-81.
34. Tschugguel W, Berga SL. Treatment of functional hypothalamic amenorrhea with hypnotherapy. *Fertil Steril* 2003;80:982-5.
35. Klibanski A, Biller BM, Schoenfeld DA, Herzog DB, Saxe VC. The effects of estrogen administration on trabecular bone loss in young women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:898-904.
36. Gordon CM, Grace E, Emans SJ, et al. Effects of oral dehydroepiandrosterone on bone density in young women with anorexia nervosa: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4935-41.
37. Strokosch GR, Friedman AJ, Wu SC, Kamin M. Effects of an oral contraceptive (norgestimate/ethinyl estradiol) on bone mineral density in adolescent females with anorexia nervosa: a double-blind placebo-controlled trial. *J Adolesc Health* 2006;39:819-27.
38. Golden NH, Lanzkowsky L, Schebendach J, Palestro CJ, Jacobson MS, Shenker IR. The effect of estrogen-progestin treatment on bone mineral density in anorexia nervosa. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2002;15:135-43.
39. Grinspoon S, Thomas L, Miller K, Herzog D, Klibanski A. Effects of recombinant human IGF-I and oral contraceptive administration on bone density in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2883-91.
40. Miller KK, Grieco KA, Mulder J, et al. Effects of risedronate on bone density in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3903-6.
41. Golden NH, Iglesias EA, Jacobson MS, et al. Alendronate for the treatment of osteopenia in anorexia nervosa: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3179-85.
42. Martin KA, Hall JE, Adams JM, Crowley WF Jr. Comparison of exogenous gonadotropins and pulsatile gonadotropin-releasing hormone for induction of ovulation in hypogonadotropic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:125-9.
43. Borges LE, Morgante G, Musacchio MC, Petraglia F, De Leo V. New protocol of clomiphene citrate treatment in women with hypothalamic amenorrhea. *Gynecol Endocrinol* 2007;23:343-6.
44. Wildt L, Leyendecker G. Induction of ovulation by the chronic administration of naltrexone in hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:1334-5.
45. Leyendecker G, Waibel-Treiber S, Wildt L. Pulsatile administration of gonadotrophin releasing hormone and oral administration of naltrexone in hypothalamic amenorrhoea. *Hum Reprod* 1993;8:Suppl 2:184-8.
46. Gordon CM, Bachrach LK, Carpenter TO, et al. Dual energy x-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: the 2007 Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom* 2008;11:43-58.
47. Bishop N, Brailon P, Burnham J, et al. Dual-energy x-ray absorptiometry assessment in children and adolescents with diseases that affect the skeleton: the 2007 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom* 2008;11:29-42.