

Zaburzenia miesiączkowania w schorzeniach ogólnych

Jana Skrzypczak, Magdalena Wróbel

OTYŁOŚĆ

Otyłość jest chorobą przewlekłą charakteryzującą się nadmiernym nagromadzeniem tkanki tłuszczowej ($>25\%$ masy ciała dorosłej kobiety) i wskaźnikiem masy ciała ≥ 30 kg/m². Jest uważana za pandemię XXI wieku. Otyłość prosta (samoistna, pokarmowa) jest spowodowana nadmierną podażą pokarmów w stosunku do wydatku energetycznego. Leczenie otyłości i jej powikłań pochłania w Polsce 21% budżetu przeznaczanego na ochronę zdrowia.

U otyłych dziewcząt pierwsza miesiączka pojawia się we wcześniejszym wieku niż u dziewcząt z prawidłową masą ciała. Otyłe kobiety częściej mają zaburzenia miesiączkowania w postaci braku miesiączki czy nieprawidłowych krwawień z macicy oraz przedwczesnej menopauzy. Jest to wynikiem przewlekłego braku owulacji uwarunkowanego zmianami hormonalnymi – zwiększonym stężeniem androgenów, insuliny, hormonu luteinizującego oraz obniżonym stężeniem globulin wiążących hormony płciowe. Najważniejszą zmianą endokrynną w otyłości jest zwiększenie podstawowego stężenia insuliny we krwi. Zwiększenie ilości tłuszczu zmienia zarówno wydzielanie insuliny, jak i wrażliwość na ten hormon. Z tego względu otyłe kobiety z PCOS częściej mają zaburzenia miesiączkowania niż szczupłe kobiety z PCOS.

Udowodniono, że trwałe zmniejszenie masy ciała prowadzi do unormowania krwawień miesiączkowych. Ćwiczenia fizyczne i spadek masy ciała obniżają poziom androgenów i przywracają prawidłowy rytm krwawień. Wyraźną poprawę kliniczną widać już po niewielkim, 5–10% zmniejszeniu masy ciała.

Otyłe kobiety wskutek przewlekłego braku owulacji i nie zrównoważonego przez progesteron działania estrogenów są bardziej narażone na choroby rozrostowe i raka endometrium.

O ile nie ma przeciwwskazań, w celu uregulowania krwawienia i zmniejszenia ryzyka raka endometrium można zastosować hormonalną antykoncepcję.

Należy jednak pamiętać, że otyłość może utrudniać zajście w ciążę oraz zwiększać ryzyko poronień. Ponadto ciąża w przypadku otyłych kobiet często jest powikłana nadciśnieniem, cukrzycą i stanem przedzrutowym. W związku z dużą masą dziecka i brakiem postępu porodu zazwyczaj konieczne jest cięcie cesarskie. W okresie poporodowym częściej dochodzi do krwawień, zapalenia błony śluzowej macicy, zakrzepicy żylnych naczyń głębokich i gorszego gojenia się ran. Dzieci otyłych matek dwukrotnie częściej zapadają na choroby układu nerwowego, również na autyzm. Dlatego tak ważne jest zmniejszenie masy ciała jeszcze przed koncepcją.

CUKRZYCA

Cukrzyca to grupa chorób metabolicznych charakteryzujących się hiperglikemią będącą następstwem defektu wydzielania lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów.

Cukrzyca typu 1 rozwija się wskutek zniszczenia komórek β trzustki przez proces immunologiczny lub inny nieznaną powodujący zwykle bezwzględny niedobór insuliny. Ujawnia się u dzieci i młodzieży oraz osób <30 r.ż. Obserwuje się 2 szczyty zapadalności, większy w 10–12 r.ż. (rok wcześniej u dziewcząt niż u chłopców) i mniejszy w 16–19 r.ż. Chorobowość w Polsce szacuje się na 0,3%, a zapadalność na >9%.

Typ 2 stanowi najczęstszą postać cukrzycy (80%) i jest spowodowany postępującym upośledzeniem wydzielania insuliny wskutek insulinooporności. Może być uwarunkowana genetycznie, ale decydującą rolę odgrywają czynniki środowiskowe (np. otyłość). Ujawnia się zwykle po 30 r.ż. Chorobowość w Polsce ocenia się na 1,6–3,7%, zapadalność zwiększa się z wiekiem do 70 r.ż, później się zmniejsza.

Wiele badań potwierdza zwiększenie częstości występowania zaburzeń miesiączkowania u kobiet z cukrzycą typu 1.

U dziewcząt, u których cukrzyca pojawiła się przed 10 r.ż., menarche jest opóźnione średnio o rok. Od 19 do 32% młodych kobiet chorujących na cukrzycę ma nieregularne krwawienia miesiączkowe, włącznie z brakiem miesiączki, rzadkimi miesiączkami i częstymi miesiączkami, pojawiającymi się co 21 dni lub częściej. Przyczyny tych nieprawidłowości upatruje się w zaburzeniu osi podwzgórze-przysadka-jajnik, chociaż jego mechanizm nie został dokładnie poznany. U kobiet chorujących na cukrzycę typu 2 zaburzenia miesiączkowania są zwykle uwarunkowane hiperinsulinemią, otyłością i centralną dystrybucją tkanki tłuszczowej. Przewlekły brak owulacji skutkuje zwykle rzadkimi miesiączkami lub ich brakiem.

Menopauza u kobiet z cukrzycą pojawia się wcześniej niż u kobiet zdrowych. Kiedy porównano kobiety z cukrzycą z ich zdrowymi siostrami, zaobserwowano, że okres rozrodczy u zdrowych kobiet trwał aż o 6 lat dłużej. Wcześniejsza menopauza jest konsekwencją długotrwałej hiperglikemii lub zaburzeń autoimmunologicznych i genetycznych.

Podstawą terapii zaburzeń miesiączkowania kobiet z cukrzycą jest leczenie choroby podstawowej. W przypadku kobiet z przewlekłym brakiem owulacji należy rozważyć podawanie progestagenów lub złożoną hormonalną antykoncepcję w celu prewencji odległych następstw, w tym hiperplazji i raka endometrium.

OSTRE I PRZEWLEKŁE CHOROBY WĄTROBY

Zarówno ostre, jak i przewlekłe choroby wątroby mogą mieć wpływ na układ rozrodczy i metabolizm leków. Zaburzenia miesiączkowania zwykle wyprzedzają objawy kliniczne schorzeń wątroby. U kobiet z ostrymi i przewlekłymi chorobami wątroby obserwuje się brak miesiączek albo rzadkie miesiączki, a czasami niecykliczne krwawienia.

Pacjentki z zaburzonym rytmem krwawień miesiączkowych uwarunkowanym schorzeniami wątroby można podzielić na dwie grupy:

- kobiety, które mają prawidłowe stężenie gonadotropin i zwiększone stężenie estrogenów oraz testosteronu w wyniku zmniejszonej produkcji globulin wiążących hormony płciowe

- pacjentki z hipogonadyzmem, zwykle szczupłe lub z niedowagą, u których zaburzenia miesiączkowania są wynikiem niedożywienia.

Kobiety z pierwotną marskością wątroby mogą mieć niecykliczne krwawienia z macicy, a u pacjentek z chorobą Wilsona odkładanie się miedzi w przysadce i podwzgórzcu może doprowadzić do wtórnego hipogonadyzmu.

CHOROBY NEREK

Zaburzenie funkcji nerek może wpływać na czas wystąpienia menarche i menopauzy. U dziewczynek, u których niewydolność nerek rozwija się przed okresem pokwitania, pierwsza miesiączka występuje później niż u zdrowych dziewcząt. Również inne cechy dojrzewania płciowego pojawiają się z opóźnieniem. W miarę pogarszania się funkcji nerek nasilają się zaburzenia cyklu, najczęściej są to nieregularne krwawienia miesiączkowe.

U kobiet z niewydolnością nerek i niemiesiączkujących często obserwuje się podwyższone stężenie prolaktyny. Dla tej grupy chorych charakterystyczne jest przedwczesne wygasanie czynności jajników.

U większości chorych z przewlekłą chorobą nerek nie występuje owulacja, co jest oznaką zaburzonej sekrecji gonadotropin na poziomie podwzgórzca. Kobiety nieregularnie miesiączkują lub nie mają miesiączki.

Dializa reguluje cykl miesiączkowy części kobiet. Do unormowania rytmu krwawień miesiączkowych i zwiększenia płodności przyczynia się podanie erytropoetyny. U chorych, u których dializy przywracają miesiączki, często krwawienia są tak obfite, że wywołują anemię.

Menopauza w grupie kobiet dializowanych występuje zwykle w 47 r.ż., a więc 5 lat wcześniej niż u kobiet zdrowych.

Jeżeli u podłoża choroby nerek leży nefropatia cukrzycowa lub toczeń układowy albo jeżeli występuje nadciśnienie niepoddające się leczeniu, złożone tabletki antykoncepcyjne są przeciwwskazane. Dobrym wyborem są tabletki zawierające tylko progesteron,

pod warunkiem jednak że stężenie endogennych estrogenów jest prawidłowe.

Dyskusyjne jest stosowanie wkładki wewnątrzmacicznej, zwłaszcza u chorych, które przyjmują leki immunosupresyjne. Niemniej należy pamiętać, że wkładki miedziane mogą nasilać krwawienia, a wkładki z lewonorgestrellem zwykle je osłabiają.

TOCZEŃ RUMIENIOWATY UKŁADOWY

Jest to choroba autoimmunologiczna rozwijająca się wskutek złożonych zaburzeń układu odpornościowego prowadzących do przewlekłego procesu zapalnego wielu tkanek i narządów. Etiologia choroby pozostaje nieznana. Kobiety chorują 6-, 10-krotnie częściej niż mężczyźni. Blisko 2/3 zachorowań następuje między 16 a 55 r.ż.

Zaburzenia miesiączkowania w przypadku chorych na toczeń obejmują wydłużone i obfite krwawienia miesiączkowe, rzadkie miesiączki lub brak miesiączek. Zaburzenia te częściej pojawiają się w początkowym okresie choroby lub podczas zaostrzenia.

Spekuluje się, że nieprawidłowości cyklu miesiączkowego są następstwem indukowanego przez toczeń zapalenia jajnika lub zmian w endometrium. U około 60% pacjentek leczonych cyklofosfamidem dochodzi do przedwczesnego wygaśnięcia czynności jajników.

U chorych na toczeń stosowanie złożonych tabletek antykoncepcyjnych nie jest zalecane ze względu na estrogeny – zwiększają one ryzyko nadciśnienia, choroby zakrzepowej, zawału serca i udaru. Dlatego złożone tabletki antykoncepcyjne są przeciwwskazane dla kobiet z nefropatią toczniową, zespołem antyfosfolipidowym i aktywną postacią tocznia. W regulacji krwawień u chorych na toczeń lub zespół antyfosfolipidowy lekiem z wyboru są progestageny.

Można rozważyć zastosowanie wkładki wewnątrzmacicznej z lewonorgestrellem, ale nie jest ona rekomendowana dla pacjentek przyjmujących leki immunosupresyjne ze względu na większe ryzyko infekcji.

CHOROBY SERCA

Zaburzenia miesiączkowania mogą występować w sinicznych wadach serca, tj. u chorych z przełożeniem wielkich pni tętniczych lub tetralogią Fallota. U pacjentek z tymi wadami menarche pojawia się z opóźnieniem, a cykle miesiączkowe są nieregularne. Częściej niż u zdrowych kobiet odstępy między krwawieniami miesiączkowymi wydłużają się albo skracają lub miesiączka się nie pojawia. Krwotoczne miesiączki mogą powodować antykoagulanty stosowane w związku z chorobą podstawową.

U chorych z sinicznymi wadami serca można rozważyć założenie wkładki wewnątrzmacicznej z lewonorgestrellem lub podanie samych progestagenów doustnie.

ZABURZENIA NEUROLOGICZNE

Zaburzenia miesiączkowania oraz problemy z zająciem w ciążę są częstą przypadłością kobiet chorych na padaczkę. Mogą być one następstwem choroby lub stosowanych leków.

Zaburzenia miesiączkowania obejmują:

- brak miesiączki
- przedłużone i obfite krwawienia miesiączkowe
- epizody nieregularnego krwawienia.

Napady drgawek mogą zaburzać oś podwzgórze-przysadka-jajnik wskutek zmiany pulsacyjnego uwalniania hormonu luteinizującego i zwiększenia stężenia prolaktyny.

Niemniej leki przeciwpadaczkowe, które indukują układ cytochromu P450, zmieniają metabolizm steroidów i zmniejszają ich stężenie.

Również przyrost masy ciała związany z przyjmowaniem leków przeciwpadaczkowych często skutkuje zaburzeniami miesiączkowania.

Jeśli kobiety chore na padaczkę mają nieprawidłowy rytm krwawień miesiączkowych, są otyłe i cierpią na hirsutyzm, należy przeprowadzić badania w kierunku zespołu policystycznych jajników.

U pacjentek z padaczką zaburzenia miesiączkowania standardowo leczy się hormonalnie, dawki powinny jednak być uzależnione

od tego, czy leczenie ma służyć również antykoncepcji i czy stosowane leki przeciwpadaczkowe zawierają komponenty indukujące układ cytochromu P450.

Piśmiennictwo

1. Ehrenthal D, Kottenhahn R. Menstrual and reproductive issues in women with chronic medical problems in Menstrual disorders. American College of Physicians Philadelphia 2006.
2. Schroeder B, Hertweck SP, Sanfilippo JS, et al. Correlation between glycemic control and menstruation in diabetic adolescents. *J Reprod Med* 2000;45:1–5
3. Sieradzki J. Cukrzyca i zespół metaboliczny. Choroby wewnętrzne (red. Andrzej Szczeklik). Kraków: Medycyna Praktyczna 2005.
4. Kjaer K, Hagen C, Sando SH, et al. Epidemiology of menarche and menstrual disturbances in an unselected group of women with insulin-dependent diabetes mellitus compared to controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:524–529.
5. Dickerson VM. Evaluation, management, and treatment of obesity in women. *Obst Gynecol Survey* 2001;56:650–63.
6. Brenner PF. Differential diagnosis of abnormal uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:766–769.
7. Holley JL, Schmidt RJ, Bender FH, et al. Gynecologic and reproductive issues in women on dialysis. *Am J Kidney Dis* 1997;29:685–90.
8. Cochrane R, Regan L. Undetected gynaecological disorders in women with renal disease. *Hum Reprod* 1997;12:667–670.
9. Pasoto SG, Mendonca BB, Bonfa E. Menstrual disturbances in patients with systemic lupus erythematosus without alkylating therapy; clinical, hormonal and therapeutic associations. *Lupus* 2002;11:175–180.
10. Canobbio MM, Rapkin JK, Perloff JK, et al. Menstrual patterns in women with congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 1995;16:12–15.
11. Practice parameter: management issues for women with epilepsy (summary statement). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Epilepsia* 1998;39:944–948.
12. Morell MJ. Effects of epilepsy on women's reproductive health. *Epilepsia* 1998;39(Suppl 8):S32-S37.