

Kaisu Luuro-Helve ja Elina Holopainen

Toiminnallinen hypotalaaminen amenorrea – merkittävä terveysriski

Sekundaarisella amenorrealla tarkoitetaan tilannetta, jossa kuukautiset jäävät pois yhtäjaksoisesti kolmen kuukauden (aiemmin säännöllinen kuukautiskierto) tai kuuden kuukauden (aiemmin epä-säännöllinen kuukautiskierto) ajaksi. Amenorreaan taustasyitä luokitellaan hypotalaamisiin, aivo-lisäke-, munasarja- tai kohtuperäisiin häiriöihin. Taustalla voi myös olla kilpirauhassairaus tai muu yleissairaus. Kolmannes sekundaarisista amenoreoista johtuu toiminnallisesta hypotalaamisesta häiriöstä (funktionaalinen hypotalaaminen amenorrea, FHA), jonka taustalla on tyypillisesti voimakas painon väheneminen, alipaino, niukka ravitsemus, kehon pieni rasvapitoisuus, liiallinen liikunta, psykososiaalinen stressi tai näiden yhdistelmä. Pitkittyessään tämä hypoestrogeninen tila heikentää naisen lisääntymisterveyttä, luustoa sekä sydän- ja verisuonielimistön terveyttä ja voi vaikuttaa psyykkiseen terveyteen ja kognitioon. Ensisijainen hoito on perussyyn korjaaminen, mutta kroonistuneissa tilanteissa hormonihoitoa voidaan harkita.

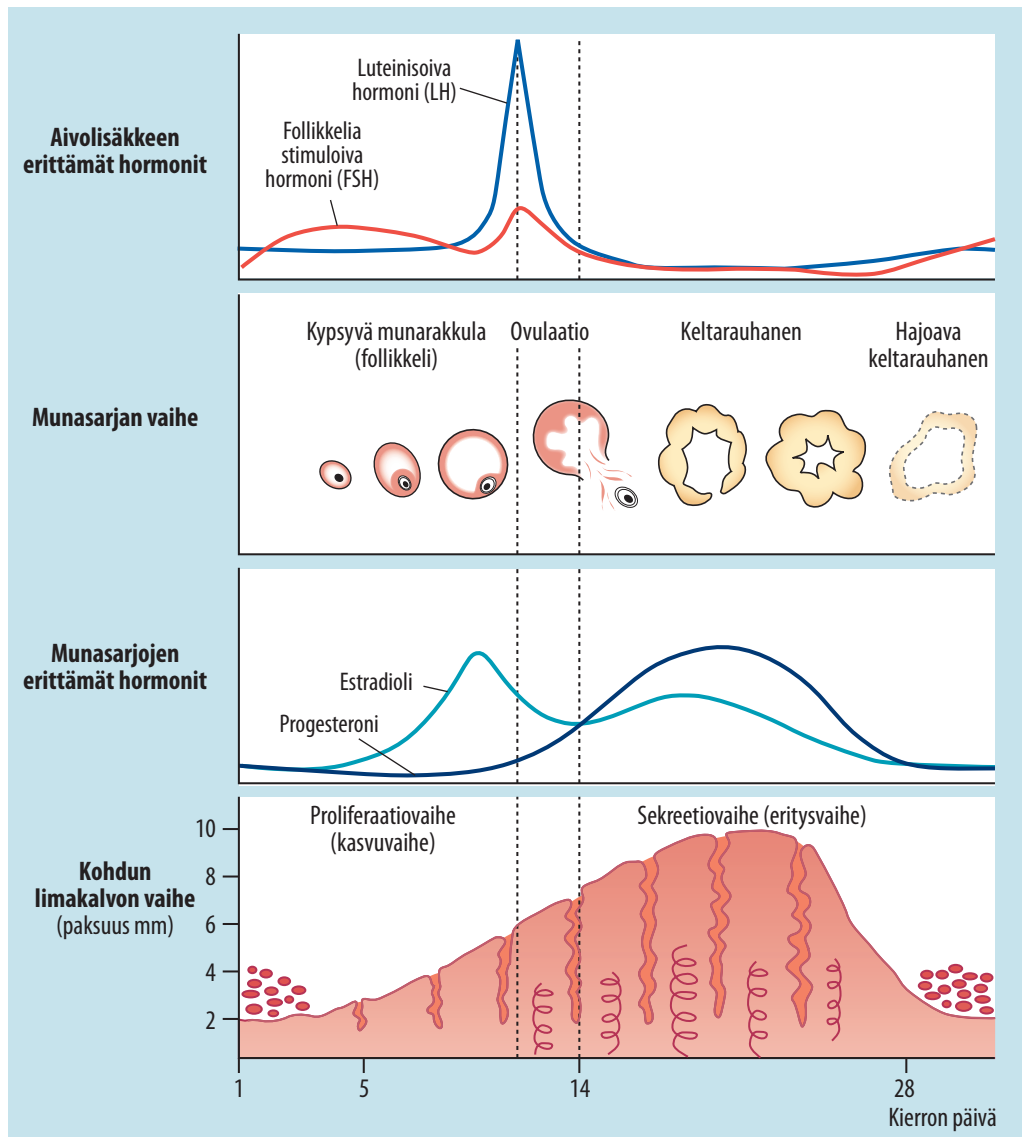
Kuukautiskiertoa säätelee tarkasti kolmiportainen HPO-akseli (hypotalamus-aivolisäke-munasarja-akseli) (**KUVA 1**). Hypotalamuksen gonadotropiiniin vapauttajan hormonin (GnRH) pulssittaisen erityksen seurauksena aivolisäkkeestä vapautuu follikkelia stimuloivaa (FSH) ja luteinisoivaa hormonia (LH). FSH aiheuttaa munasarjassa munarakkulan valikoitumisen ja kypsymisen kohti ovulaatiota. Kasvava munarakkula erittää estrogeenia, joka aiheuttaa kohdun limakalvon paksuuntumisen.

LH-piikki keskikierrossa saa aikaan ovulaation, jonka jälkeen munarakkulan paikalle kehittyy keltarauhanen. Se erittää keltarauhashormonia (progesteroni), joka muuntaa kohdun limakalvon rakenteen sekretoriseksi, alkion kiinnittymiselle soveltuvaksi. Mikäli raskaus ei ala, keltarauhanen surkastuu ja progesteronin vaikutuksen loppuessa kuukautisvuoto alkaa. HPO-akselilla toimii negatiivinen palautesäätely. Munasarjahormonien pitoisuuksien pienentyessä kuukautiskerron lopulla FSH:n erityksen lisääntyminen ja uusi kuukautiskierto käynnistyy.

Toiminnallisen hypotalaamisen amenorreaan syntymekanismi

Toiminnallisessa hypotalaamisessa amenorreassa (FHA) GnRH:n pulssittainen erityksen häiriintynyt, mikä ilmenee ensin vähentyneenä LH:n erityksenä (pitoisuus seerumissa 0–2 IU/l). Häiriötilan edetessä myös seerumin FSH-pitoisuus pienenee (hypogonadotropiini-pitoisuudet eivät kykene ylläpitämään normaalia ovulatorista kuukautiskiertoa) (**KUVA 2 A**) (2). Tilanteen korjaantuessa FSH:n erityksen palautuu tyypillisesti ensin, sen jälkeen LH:n erityksen ja lopulta, joskus vasta vuosien jälkeen, palautuu GnRH:n ja molempien gonadotropiiniin erityksen pulssittaisuus.

Monet inhibitoriset ja eksitatoriset neuro-modulaattorit säätelevät GnRH:n eritystä. Keskeinen integroiva säätelijä on hypotalaaminen neuropeptidi kisspeptiini, jolla on kriittinen osa myös murrosiän GnRH-erityksen käynnistymisessä (**KUVA 2**) (3). GnRH-pulssigeneraattori on toiminnallinen keskus, joka integroi vieste-



KUVA 1. Hypotalamus-aivolisäke-munasarja-akselin normaali toiminta (1).

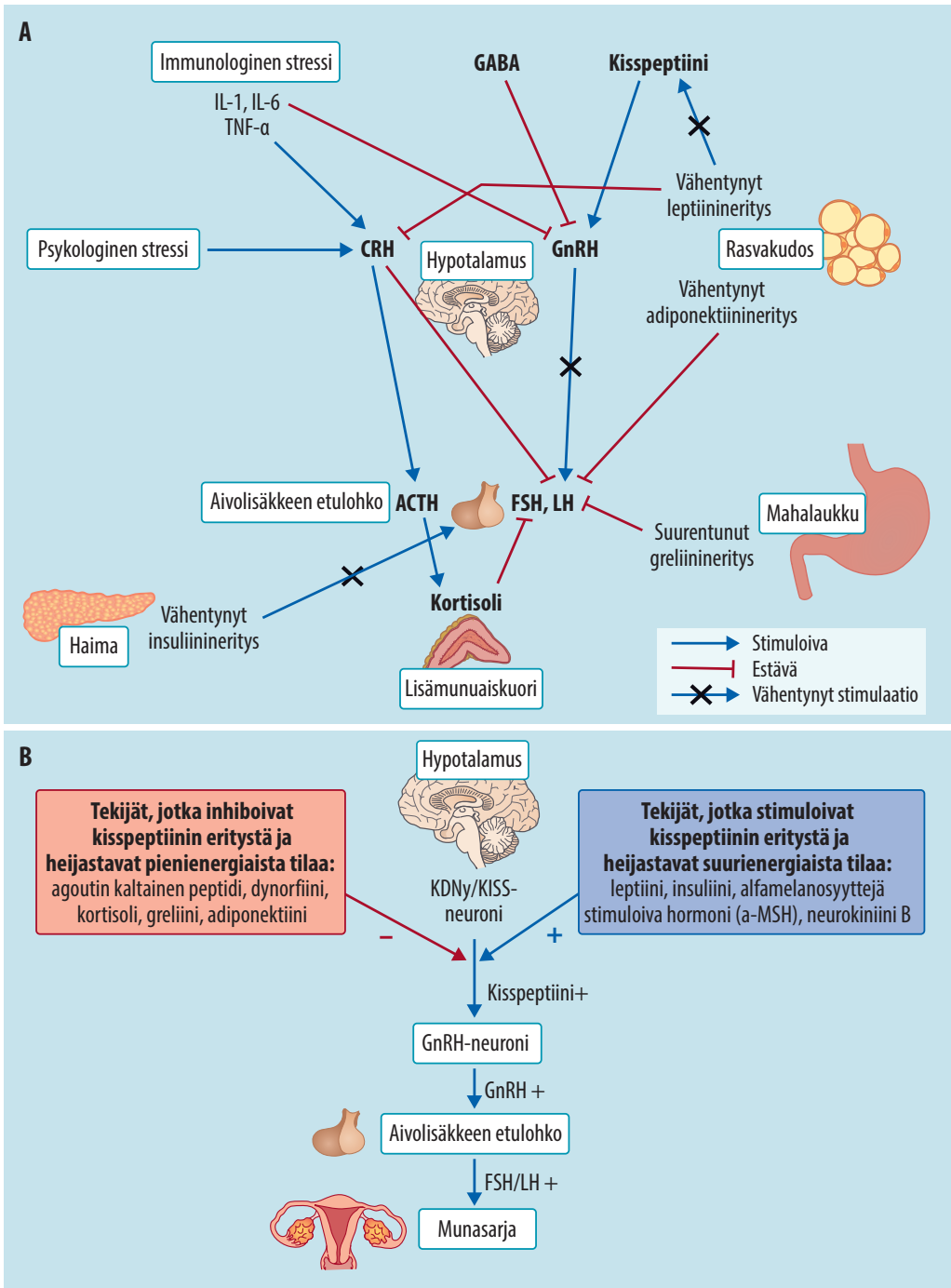
jä ulkoisesta ympäristöstä (esimerkiksi valon määrä, ravitsemus) ja kehon sisältä (metaboliset hormonit ja välittäjäaineet). Poikkeavuudet monissa ruokahalua, kylläisyyttä ja energiankulutusta säätelevissä hormoneissa vaikuttavat lisääntymistoimintoihin GnRH:n erityksen kautta (4).

FHA:ssa ravitsemusvajaus, liiallinen liikunta tai psyykinen stressi aktivoi myös hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakselin. Tämä johtaa kortisolipitoisuuden suurenemiseen, mikä vähentää GnRH:n eritystä (2). FHA:han voi liittyä myös sentraalinen hypotyreoosi (pienet

tyreotropiini- ja T_4 -pitoisuudet). Osalla naisista, joilla on FHA, on todettu geneettinen alttius toiminnalliselle hypotalaamiselle säätelyhäiriölle. Tämä liittyy heterotsygoottisiin mutaatioihin GnRH-puutosta aiheuttavissa geeneissä (*KAL1*, *FGFR1*, *PROKR2*, *GNRHR*) (5).

Amenorrean syyt ja perustutkimukset

Järjestelmällisesti kerätyt esitiedot, yleistilan arviointi ja perustutkimukset ovat sekundaarisen amenorrean diagnostiikan ydin (TAULUKKO).



KUVA 2. A. Toiminnallisen hypotalaamisen amenorran (FHA) syntymekanismit (4). Monet ulkoiset ja sisäiset tekijät voivat häiritä GnRH:n pulssistaista erittymistä hypotalamuksesta, mikä johtaa häiriintyneeseen gonadotropiiniin (FSH, LH) eritykseen aivolisäkkeestä. B. GnRH-pumpun säätely hypotalamuksessa kisspeptiinin välityksellä. Kisspeptiini on keskeinen eri signaaleja integroiva neuropeptidi hypotalamuksessa. Lisämunuaiskuoren kortisolituotanto on FHA:n yhteydessä suurentunut, lisäksi on todettu poikkeavuuksia monissa ruokahalua, kyläisyyttä ja energiankulutusta säätelevissä hormoneissa.

ACTH = kortikotropiini, CRH = kortisolia vapauttava hormoni; FSH = follikkelia stimuloiva hormoni; GnRH = gonadotropiineja vapauttava hormoni; GABA = Gamma-aminohappovoi; IL = interleukiini; LH = luteinisoiva hormoni; TNF- α = tuumorinekrositekiä alfa

TAULUKKO. Sekundaarisen amenorrean taustasyyt.

Raskaus	–
Hypotalaamiset syyt	Toiminnallinen hypotalaaminen amenorrea (FHA) Hypotalamuksen kasvaimet
Aivolisäkeperäiset syyt	Hyperprolaktinemia Muut sellan kasvaimet: adenooma, meningeoma, kraniofaryngiooma, kysta Muut aivolisäkkeen sairaudet kuten Sheehanin oireyhtymä
Munasarja-peräiset syyt	Munasarjan vajaatoiminta (POI) Munasarjakasvaimet Munasarjojen monirakkulaoireyhtymä (PCOS)
Kohtuperäiset syyt	Ashermanin oireyhtymä
Hoitamattomat yleissairaudet	Kilpirauhasen vajaatoiminta tai liikatoiminta Tyypin 1 diabetes Keliakia Reumataudit Tulehdukselliset suolistosairaudet
Muut syyt	Ei-klassinen lisämunuaisen synnynnäinen liikakasvu (non-classical congenital adrenal hyperplasia, NCAH)

Esitiedoissa selvitetään mahdolliset painonvaihtelut sekä muutokset elintavoissa, mukaan lukien erityisruokavaliot ja liikuntatottumukset sekä psykososiaalisen tilanteen muutokset. Aiemmat kohtuun kohdistuneet toimenpiteet on tiedusteltava. Huonossa hoitotasapainossa olevat perussairaudet voivat aiheuttaa kuukautiskierron häiriöitä. Hormonaalisista oireista huomioidaan mahdollinen aknen ja liikakarvoituksen ilmaantuminen, rintojen maitovuoto sekä estrogeenivajeeseen sopivat limakalvojen kuivuus, kuumat aallot ja yöhikoilu.

Avoterveydenhuollossa laboratoriotutkimusten avulla suljetaan pois raskaus, kilpirauhasen toimintahäiriöt ja hyperprolaktinemia, tarvittaessa keliakia sekä vakava anemia (KUVA 3). Hormonimääritysten tulkintaan liittyy paljon virhelähteitä, ja yksittäinen poikkeava arvo tulee tarkistaa. Avohoidon selvittelyissä seerumin FSH-pitoisuuden mittaauksella voidaan erottaa hypergonadotrooppinen munasarjojen vajaatoiminta. Muut amenorreaa tarkentavat hormonimääritykset ja niiden tulkinta kuuluvat

yleensä erikoissairaanhoidon. Hormonikokeita ei voida tutkia hormoniehkäisyä aikana.

Progestiinikokeessa amenorreapotilaalle annetaan 10–14 vuorokauden ajan progestiinia (esimerkiksi 10 mg dydrogesteronia kerran vuorokaudessa). Mikäli potilaan kohdun limakalvo (endometrium) on estrogeeninerityksen seurauksena paksuuntunut, seuraa kuurin jälkeen tyhjennysvuoto. Jos vuotoa ei tule, viittaa se pidempiaikaiseen estrogeenivajeeseen. Progestiinikuurilla käynnistetty tyhjennysvuoto ei kuitenkaan korjaa amenorrean taustasyitä (KUVA 3).

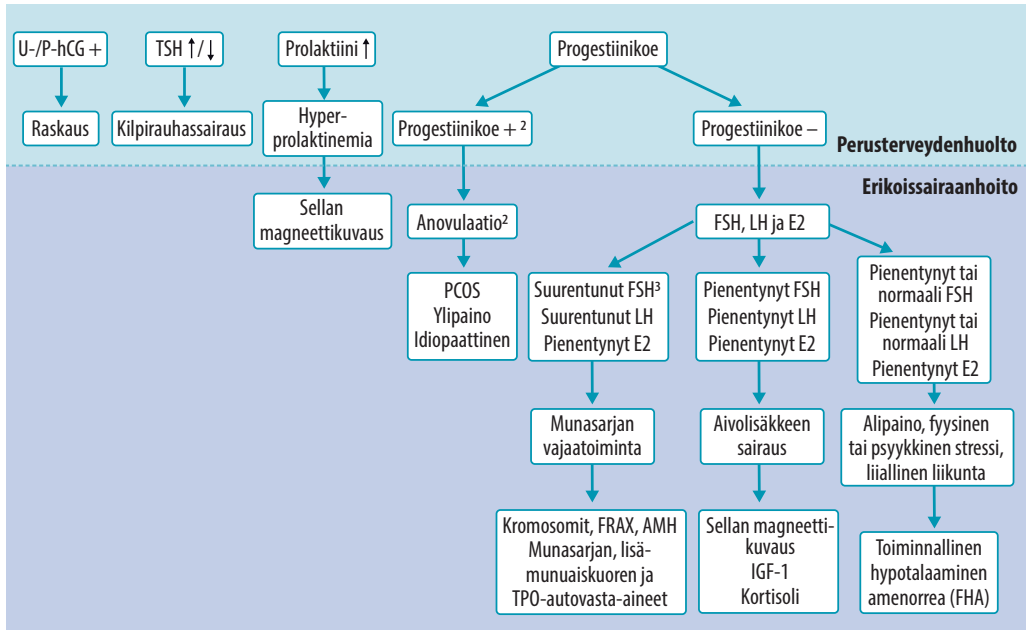
Kliinisessä tutkimuksessa määritetään potilaan painoindeksi ja huomioidaan mahdollinen akne ja hirsutismi. Ulkosynnyttimien limakalvojen värin, kosteuden ja valkovuodon perusteella arvioidaan estrogenisaation astetta. Gynekologisen kaikkuvauksen avulla voidaan arvioida kohdun kokoa ja kohdun limakalvon paksuutta sekä samalla mahdollisen progestiinihoidon tarvetta. Käytännössä, mikäli kohdun limakalvo on alle 5 mm:n paksuinen, ei progestiinikuurin myötä ole tyhjennysvuotoa odotettavissa. Munasarjojen rakennetta arvioidaessa kiinnitetään huomiota antraalifollikkelien määrään ja mahdolliseen monirakkulaisen munasarjarakenteen (PCO) esiintymiseen. Pitkittänyt FHA johtaa kliiniseen hypoestrogenismiin, joka voidaan havaita ulkosynnyttimien limakalvoatrofiana, terveen valkovuodon puuttumisena sekä kaikkuvauksessa kohdun pienenä kokona.

FHA ja lisääntymisterveys

Amenorreassa puuttuvat ovulaatiot johtavat hedelmättömyyteen. Lievän kuukautiskierron hypotalaaminen säätelyhäiriö voi johtaa keltarauhasvaiheen heikkouteen ja alkion kiinnittymisongelmiin. Jopa puolella aktiiviurheilijoista on raportoitu anovulaatiota (21 %) tai lyhyttä keltarauhasvaihetta (≤ 10 vrk, 29 %) (6,7). Myös koeputkihedelmöityshoidon (in vitro-fertilisaatio, IVF) tulokset voivat olla huonommat naisilla, joiden aerobisen harjoittelun määrä ylittää pitkäaikaisesti neljä tuntia viikossa (8).

Ovulaatioinduktihoitoja ei tulisi aloittaa ennen painon normaalistumista (painoindeksi

Anamneesi: yleinen terveydentila¹, painonmuutokset, menarke, murrosiän kehitys, kuukautisvuodot, raskaudet, hormonihoitot, vaihdevuosisoireet, limakalvojen oireet, aiemmat gynekologiset sairaudet ja toimenpiteet
Status: painoindeksi, akne, karvoitus, gynekologinen tutkimus (spekulatutkimus ei välttämätön), gynekologinen kaikukuvaus



KUVA 3. Sekundaarisen amenorran perustutkimukset. Ulkosynnyttimien tarkastelu voi paljastaa estrogenisaation asteen. FSH voidaan tutkia avoterveydenhuollossa, mutta pääosin gynekologinen kaikukuvaus sekä FSH-, LH- ja E2-pitoisuuksien mittaukset ovat erikoissairaanhoidon tutkimuksia. Mikäli on merkkejä hyperandrogenismista (akne, hirsutismi), voidaan lisäksi tutkia androgeenipitoisuudet. Mikäli potilaalla on toistuva hyperprolaktinemia (yli 1 000 mU/l) tai herää epäily aivolisäkkeen kasvaimesta, tehdään jatkotutkimuksena sellan magneettikuvaus. Prolaktiinipitoisuus tulisi tutkia klo 10:n ja 14:n välisenä aikana.

¹Tutki tarvittaessa keliakiavasta-aineet, verenglukoosin paastoarvo ja HbA_{1c}-arvo.

²Kun progестиinikokeen tulos on positiivinen, voidaan tilata hoitaa progестиinikuureilla 3 kk:n välein tai aloittaa hoito yhdistelmäehkäisy- tai progестиinitableteilla tai asentamalla hormonikerukka.

³Alle 40-vuotiaan suurentunut FSH-pitoisuus tulisi tutkia erikoissairaanhoidossa.

↑ = suurenee, ↓ = pienenee, + = positiivinen, – = negatiivinen, AMH = Müllerin tiehyitä surkastuttava peptidi, E2 = estradioli, FRAX = särö-x-oireyhtymän (fragile x syndrome) geenivirhetutkimus (*FMR1*-geeni), FSH = follikkeliä stimuloiva hormoni, IGF-1 = insuliininkaltainen kasvutekijä 1, LH = luteinisoiva hormoni, PCOS = munasarjojen monirakkulaoireyhtymä, TPO = kilpirauhasperoksidaasi, TSH = tyreotropiini, U-/P-hCG = virtsan tai plasman istukkagonadotropiinipitoisuuden mittausta eli raskaudesta

≥ 18,5 kg/m²), koska tämä voi jo riittää spontaanin ovulaation palautumiseen (9). Mikäli raskaus alkaa hedelmöityshoitojen avulla ilman syömiskäyttäytymisen korjaantumista, syömishäiriön uusiutumisen riski on suuri. Riittämätön ravitsemus ja vähäinen painon lisääntyminen raskauden aikana voivat johtaa keskenmenoon, sikiön kasvuhäiriöön ja ennenaikaiseen synnytykseen (10–13). Ovulaatioinduktiohoitoja voidaan toteuttaa letrotsolilla normogonadotrooppisessa tilanteessa tai tavallisemmin gonadotropiinivalmisteella (14).

Ennen lapsettomuushoitojen aloitusta tulee varmistaa, että kohdun koko on riittävä raskautta ajatellen. Pitkän hypoestrogenismin jälkeen tämä voi vaatia useamman kuukauden hormonihoitoa. Ovulaatioinduktiohoitokierrot ovat tyypillisesti pitkiä, ja monirakkulavaste on melko tavallinen komplikaatio. IVF on aiheellinen, mikäli ovulaatioinduktiohoito ei onnistu. Toisaalta on huomioitava, että tahaton raskaus on mahdollinen, mikäli kuukautiskierto yllättäen käynnistyy amenorreaajakson jälkeen.

POTILAS 1. Vastaanotolle hakeutui 16-vuotias nuori kahdeksan kuukautta jatkuneen amenorrean vuoksi. Kuukautiset olivat alkaneet 13-vuotiaana ja kuukautiskierto oli ollut aina epäsäännöllinen. Nuori harrasti kilpatasolla joukkuevoimistelua (12 t/vko) ja runsaasti oheisliikuntaa. Murrosiän kehitys todettiin normaaliksi (Tannerin asteikolla M5P5), ruumiinrakenne oli lihaksikas ja niukkarasvainen (painoindeksi 18,5 kg/m²) eikä painossa ollut tapahtunut muutoksia. Ulkosynnyttimissä todettiin estrogeenin puutteeseen sopivat löydökset. Kohtu oli pienehkö ja munasarjat rakenteeltaan normaalit. Laboratoriotutkimuksissa todettiin toiminnalliselle amenorrealle tyypilliset pienet FSH- (3,5 IU/l), LH- (0,8 IU/l) ja estradioli (E2, 0,05 nmol/l) -pitoisuudet seerumissa. Nuoresta tehtiin lähete ravitsemusterapeutille, ja häntä kehoitettiin pitämään 1–2 lepopäivää viikossa sekä kannustettiin olemaan yhteydessä valmentajaansa kuukautishäiriön vuoksi.

Puolen vuoden kuluttua nuoren amenorrea jatkui edelleen, FSH-pitoisuus oli 5,8 IU/l ja LH-pitoisuus edelleen pieni, 1,2 IU/l, mikä sopi FHA:han. Nuori oli suurentanut ruoka-annoskokojaan sekä lisännyt ruokavalioonsa palautusjuomia, välipaloja ja kalkki-D-vitamiinilisän.

Vuoden kuluttua ensikäynnistä paino oli hieman lisääntynyt (painoindeksi 19 kg/m²), mutta amenorrea jatkui. Laboratoriotutkimuksissa todettiin gonadotropiinipitoisuuksien normalisoituneen (FSH 6,8 IU/l, LH 3,5 IU/l), valkovuotoa esiintyi ja kohdun limakalvo oli kaikukuvauksessa hieman paksuuntunut (5 mm). Nuori oli turhautunut, koska kuukautiskierto ei ollut käynnistynyt elintapamuutoksista huolimatta, ja toivoi hormonaalista hoitoa. Sitä ei aloitettu, koska raskaudenehkäisyn tarvetta ei ollut. Kolmen kuukauden kuluttua nuoren kuukautiskierto käynnistyi spontaanisti ja on jatkunut seurannassa kohtalaisen säännöllisenä.

FHA:n elinvaikutukset

Luusto. Pitkittyneen amenorrean merkittävien terveysriski on luukato tai maksimaalisen luumassan jääminen iänmukaista normaalitilannetta pienemmäksi (15–17). Liikunnan luumassaa lisäävä vaikutus ei usein riitä luun suojaksi naisille, joilla on FHA liiallisen liikunnan ja niukan ravinnon pohjalta, mikä voi johtaa pienentyneeseen luuntiheyteen, osteoporoosiin ja luunmurtumiin (18–20).

Rasitusmurtumia on todettu jopa 30 %:lla balettianssijoista ja juoksijoista (19,21,22). Kolmen riskitekijän yhdistelmään – kovaan harjoitusrasitukseen (yli 12 t/vko), alipainoa ihannoivaan lajiin (voimistelu, pitkän matkan juoksu, taitoluistelu) ja ravinnonsaannin rajoitukseen – liittyi vielä suurempi rasitusmurtumien ilmaantuvuus (46 %) (20). Pienentyneen luuntiheyden lisäksi urheilijoiden, joilla on amenorrea, luun rakennekin on häiriintynyt (23). Taustalla on estrogeenin puutteen lisäksi yleinen ravintoaineiden, esimerkiksi kalsiumin puute, mikä johtaa luun uudismuodostumisen vähentymiseen ja luun hajoamisen kiihtymiseen (24).

Sydän- ja verenkiertoelimistö. FHA:han on liitetty ennenaikainen, suurentunut sydän- ja verisuonitautien riski (9,25,26). Riski voi liittyä epäsuotuisiin muutoksiin lipidiprofiilis-

sa tai estrogeenin suojavaikutuksen puuttumisen myötä ilmenevään endoteelin toiminnan ja typpioksidin tuotannon häiriintymiseen sekä verisuonten vastuksen lisääntymiseen (27–29). Apinamallissa stressivälitteinen amenorrea nopeutti ateroskleroosin kehitystä (30). Angiografiatutkimuksessa hypotalaaminen hypoestrogenismi oli voimakkain premenopausaalisten naisten sepelvaltimotaudin ennustetekijä (kerroinsuhde, OR 7,4; luottamusväli 1,7–33,3) (31). Lisätutkimuksia tarvitaan selvittämään, onko FHA sydän- ja verisuonitautien itsenäinen riskitekijä ja voidaanko hormonihoitolla estää tätä kehitystä.

Psyykinen terveys. FHA:n yhteydessä esiintyy tavallista enemmän syömishäiriökäyttäytymistä, kuten laihduttamista, bulimiamia ja (usein itse asetettuja) ruokavaliorajoituksia (32,33). Vaativa ja täydellisyyttä tavoitteleva persoonallisuus voi lisätä alttiutta hakeutua vaativan liikuntaharrastuksen pariin (34). Sairauksessa on kuvattu enemmän vaikeuksia selviytyä päivittäisistä stressitekijöistä (coping), ja mielialahäiriöitäkin esiintyi amenorrean taustasyystä riippumatta enemmän kuin verrokkiryhmässä (35). Verbaalisten muistitestien suorittaminen ja toiminnanohjaus oli huonompaa, mutta satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa estrogeenikorvaushoito paransi tuloksia (36).

Prekliinisissä apinatutkimuksissa on osoitet-

tu naarasapinoiden välillä olevan suuria eroja metabolisessa ja psykososiaalisessa stressin-sietokyvyssä, ja osa apinoista on luokiteltu ”stressiherkiksi”, joiden lisääntymistoiminnot häiriintyvät herkemmin. Tällä ryhmällä on häiriintynyt serotoniinijärjestelmä, ja hoito SSRI-lääkkeellä (sitalopraami) lisäsi munasarjan estradiolituotantoa ilmeisesti keskushermosto-välitteisesti (37). On toistaiseksi selvittämättä, eroaako FHA:ta sairastavien naisten neurobiologia terveistä verrokeista ja onko FHA:n hoito SSRI-lääkkeillä mahdollista.

Hoito

FHA:n perussyyn hoito on ensisijaista. Tyypillisesti tämä tarkoittaa ravinnon määrän lisäästä, liikunnan rajoittamista ja riittävän levon varmistamista (9). Ravitsemusterapeutti on tärkeä yhteistyökumppani. Mikäli havaitaan merkkejä syömishäiriöstä, tila tulee hoitaa asianmukaisesti ja tarvittaessa tehdä lähete syömishäiriöyksikköön (34,38). Painotavoitteeksi voidaan asettaa paino, jossa kuukautiset vielä tulivat, mutta tähän saatetaan tarvita vielä 2 kg:n painolisa (39). Kuukautiset voivat palautua vasta 6–12 kuukautta painon normalisoitumisen jälkeen. Psykkisen stressin tai liiallisen liikunnan jatkuessa korjaantumista ei välttämättä tapahdu.

Mikäli potilaalla on psyykkisiä oireita kuten ahdistusta, pakko-oireita tai mielialahäiriö, hänet tulee ohjata hoitoon alueellisen hoitoketjun mukaisesti. Kognitiivis-behavioraalinen terapia voi olla tehokas FHA:n hoitomuoto (40). Pie-nessä mutta hyvin tehdyssä tutkimuksessa se johti kuukautiskierron palautumiseen ja hyperkortisolismien sekä neuroendokriinisten ja metabolisten muutosten normalisoitumiseen (40).

Kaikkien hypoestrogenisten potilaiden kalsiumin kokonaissaannin tulisi olla 1 000–1 500 mg/vrk. Käytännön kliinisessä työssä tämä vaatii yleensä 20 µg D-vitamiinia sisältävän yhdistelmävalmisteen aloittamista. Osteoporoosin Käypä hoito -suosituksen mukaan osteopenian yhteydessä luuntiheysmittaus toistetaan 2–5 vuoden kuluttua. Mikäli potilaalle on aloitettu lääkehoito (kuten hormonihoido), tulee tiheysmittaus tehdä lääkehoidon tehon tutkimiseksi 2–3 vuoden välein (41).

Ydinasiat

- ▶ Toiminnallinen hypotalaaminen amenorrea (FHA) johtuu voimakkaasta painon vähenemisestä, alipainosta, niukasta ravitsemuksesta, liiasta liikunnasta tai psyykkisestä stressistä.
- ▶ FHA-diagnoosi edellyttää muiden amenorreaan taustasyiden poissulkua.
- ▶ FHA heikentää lisääntymisterveyttä, luustoa, sydän- ja verisuonielimistöä sekä mahdollisesti mielenterveyttä ja kognitiota.
- ▶ Ensisijainen hoito on toiminnallisten taustasyiden korjaus.
- ▶ Pitkittynyt FHA on krooninen tila, jonka uusiutumisen riski on suuri ja josta toipuminen vaatii kärsivällisyyttä lääkäriltä ja potilaalta.

Mikäli amenorrea on kroonistunut eikä toipuminen ole todennäköistä, hormonikorvaushoitoa tulee harkita. Yksittäisissä tutkimuksissa yhdistelmäehkäisyvalmisteiden tai konjugoidun estrogeenin vaikutukset luuntiheyteen ovat olleet vaihtelevia, osassa luuntiheys parani, osassa muutosta ei havaittu.

Systemoidussa katsauksessa (urheiluun liittyvä amenorrea 448:lla, anoreksia 322:lla) yhdistelmäehkäisytabletit tai konjugoitu estrogeeni eivät parantaneet luuntiheyttä, mutta transdermaalisesti annettu estradioli (yhdistettynä sykliiseen progestiiniin) paransi luuntiheyttä 12 ja 18 kuukauden seurannassa 2,5 % (42). Synteettistä etinyyliestradiolia tai konjugoitua estrogeenia sisältäviä valmisteita ei siis voida suositella tämän potilasryhmän hormonihoidoksi.

Kaikki oraaliset estrogeenit käyvät läpi maksan ensikierron aineenvaihdunnan ja vähentävät osteotrooppisen IGF-1-hormonin tuotantoa, joka on FHA:n yhteydessä muutenkin vähäistä. Etinyyliestradioli lisää myös sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHBG) tuotantoa, mikä voi vähentää bioaktiivisen estradiolin määrää kehossa. Transdermaalinen estradioli ei vaikuta IGF-1:n tai SHBG:n määrään. Mikäli potilas haluaa käyttää yhdistelmä-

POTILAS 2 on 33-vuotias nainen, joka hakeutui lapsettomuustutkimuksiin puolisonsa kanssa. Kuukautiset olivat alkaneet 12-vuotiaana, mutta 14-vuotiaana ne olivat jääneet syömishäiriön myötä pois. Sekundaarisen amenorrean selvityksissä 18 vuoden iässä seerumin gonadotropiini- ja E2-pitoisuudet olivat pienet (FSH-arvo pienehkö, 3,3 IU/l, LH-arvo pieni, 0,8 IU/l ja E2-arvo 0,04 nmol/l). Kohtu oli pienikokoinen eikä valkovuotoa todettu. Luuntiheysmittauksessa todettiin osteopenia. Kuuden vuoden amenorrean jälkeen aloitettiin hormonikorvaushoito, ja seuranta siirtyi avoterveydenhuoltoon. Hormonikorvaushoito toteutui vain ajoittain.

Lapsettomuustutkimuksissa FSH-pitoisuus oli normaali, 6,5 IU/l, LH-pitoisuus pieni, 1,8 IU/l ja plasman tyreotropiinipitoisuus normaali, 1,7 mU/l. Progesteriiniokokeella ei saatu aikaa vuotoa. Painoindeksi oli 19,5 kg/m², keho lihaksikas ja niukkarasvainen, ja ulkosynnyttimien limakalvoilla oli atrofiaa. Kohtu oli pienikokoinen, kohdun limakalvo ohut ja munasarjojen follikkelireservi hyvä. Potilas harrasti runsaasti liikuntaa eikä ollut motivoitunut vähentämään sitä. Kohtua kasvatettiin hormonihoidolla puolen vuoden ajan.

Pariskunnalle tehtiin kuusi tuloksetonta ovulaatioinduktiohoitoa sekä kolme IVF-hoitoa ja yhteensä kuusi alkionsiirtoa, jotka johtivat biokemialliseen raskauteen, keskenmenoon ja lopulta normaaliin raskauteen ja terveeseen lapsen synnytykseen.

Vuoden kuluttua synnytyksestä pariskunta toivoi uutta raskautta. Potilas oli lopettanut imetyksen, mutta amenorrea jatkui edelleen eikä progesteriinikuurin myötä tullut tyhjennysvuotoa. Potilas oli laihunut (painoindeksi 18,6 kg/m²) ja harrasti päivittäin liikuntaa. Laboratoriotutkimuksissa seerumin FSH-pitoisuus oli 8,6 IU/l, LH-pitoisuus 3,0 IU/l ja E2-pitoisuus 0,09 nmol/l, kilpirauhastutkimusten tulokset ja prolaktiinipitoisuus olivat normaalit. Kohtu oli pienikokoinen ja kohdun limakalvo hyvin ohut. Potilaille aloitettiin hormonikorvaushoito kolmeksi kuukaudeksi, minkä jälkeen tehtiin kolme tuloksetonta pakkasalkion siirtoa. Ennen uutta IVF-hoitoa potilas ohjattiin ravitsemusterapeutin vastaanotolle riittävän ravitsemuksen ja rasvan saannin turvaamiseksi ja painon lisäämiseksi. Hormonikorvaushoitoa jatketaan toistaiseksi.

ehkäisyä, on tärkeää kertoa hänelle siitä, että tyhjennysvuodot eivät ole merkki kuukautisten palautumisesta ja käytöstä huolimatta luuston heikkeneminen voi jatkua. Yhdistelmäehkäisyvalmisteista, joiden estrogeenikomponenttina on luonnollista estrogeenia vastaava estradiolivaleraatti (E2V), ei ole tutkimuksia tässä potilasryhmässä.

Mikäli estrogeenihoitoon päädytään, on tärkeää käyttää riittävää estrogeeniannosta, joka vastaa hedelmällisessä iässä olevan naisen endogeenista määrää, käytännössä vähintään 2 mg:aa estradiolia vuorokaudessa (43). Lisäksi on välttämätöntä käyttää progesteriinia kohdun limakalvon suojana joko syklisesti (esimerkiksi dydrogesteroni 10 mg x 1, 10–14 vrk/kk), jatkuvana tai syklisenä yhdistelmävalmisteena tai hormonikierukan muodossa. Paikallinen estrogeenihoito auttaa emättimen limakalvojen kuivuuteen ja voi helpottaa yhdyntäkipuja vaikuttamatta HPO-akselin toimintaan.

Lopuksi

Kuukautiskierto on ikkuna naisen terveyteen ja hyvinvointiin. Sekundaarinen amenorrea on

vakava varoitusmerkki elimistön tasapainon järkkymisestä. Kroonisella hypoestrogenismillä on laajat terveysvaikutukset. Toiminnallisen hypotalaamisen amenorrean hoidossa tärkeintä on taustasyyn korjaus. Tämä vaatii kärsivällisyyttä potilaalta ja lääkäriltä. Mikäli taustasyyt kroonistuvat tai amenorrea jatkuu taustasyiden korjaantumisesta huolimatta, on syytä harkita estrogeenikorvaushoidon aloittamista. ■

KAISU LUIRO-HELVE, LT, erikoislääkäri (naistentaudit ja synnytykset), lisääntymislääketieteen lisäkoulutus, vs. kliininen opettaja

HUS, Helsingin yliopistollinen keskussairaala ja Helsingin yliopisto, lisääntymislääketieteen yksikkö
Twitter: @kaisuluuro

ELINA HOLOPAINEN, LT, erikoislääkäri (naistentaudit ja synnytykset), lisääntymislääketieteen ja nuorisogynekologian lisäkoulutus, nuorisolääketieteen erityispätevyys

HUS, Helsingin yliopistollinen keskussairaala ja Helsingin yliopisto, lisääntymislääketieteen yksikkö

VASTUUTOIMITTAJA

Hanna Savolainen-Peltonen

SIDONNAISUUDET

Kaisu Luuro-Helve: Apuraha (Sigrid Juséliuksen Säätiö, Suomen Fertilitteettiyhdistys, Maud Kuistilan muistosäätiö), luottamustoimet (Suomen Gynekologiyhdistys), muut sidonnaisuudet (Bayer Oy)

Elina Holopainen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (A-lehdet, Teva Finland oy), luottamustoimet (Suomen lapsi- ja nuorisogynekologien yhdistys)

KIRJALLISUUTTA

1. Pelkonen S, Holopainen E. Vuotohäiriöt fertiili-ään ääripäissä. *Duodecim* 2020; 136:2303–11.
2. Laughlin GA, Dominguez CE, Yen SSC. Nutritional and endocrine-metabolic aberrations in women with functional hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:25–32.
3. Ruohonen ST, Poutanen M, Tena-Sempere M. Role of kisspeptins in the control of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis: old dogmas and new challenges. *Fertil Steril* 2020;114:465–74.
4. Morrison AE, Fleming S, Levy MJ. A review of the pathophysiology of functional hypothalamic amenorrhoea in women subject to psychological stress, disordered eating, excessive exercise or a combination of these factors. *Clin Endocrinol* 2021;95:229–38.
5. Caronia LM, Martin C, Welt CK, ym. A genetic basis for functional hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med* 2011;364:215–25.
6. De Souza MJ, Miller BE, Loucks AB, ym. High frequency of luteal phase deficiency and anovulation in recreational women runners: blunted elevation in follicle-stimulating hormone observed during luteal-follicular transition. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4220–32.
7. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Reproductive Endocrinology and Infertility. Diagnosis and treatment of luteal phase deficiency: a committee opinion. *Fertil Steril* 2021;115:1416–23.
8. Morris SN, Missmer SA, Cramer DW, ym. Effects of lifetime exercise on the outcome of in vitro fertilization. *Obstet Gynecol* 2006;108:938–45.
9. Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, ym. Functional hypothalamic amenorrhea: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102:1413–39.
10. Franko DL, Blais MA, Becker AE, ym. Pregnancy complications and neonatal outcomes in women with eating disorders. *Am J Psychiatry* 2001;158:1461–6.
11. Sebastiani G, Andreu-Fernández V, Heranz Barbero A, ym. Eating disorders during gestation: implications for mother's health, fetal outcomes, and epigenetic changes. *Front Pediatr* 2020;8:587.
12. Linna MS, Raevuori A, Haukka J, ym. Reproductive health outcomes in eating disorders. *Int J Eat Disord* 2013;46:826–33.
13. Linna MS, Raevuori A, Haukka J, ym. Pregnancy, obstetric, and perinatal health outcomes in eating disorders. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:392.e1–8.
14. Nikander E, Koskela-Koivisto T, Söderström-Anttila V. Hedelmöytyshoitojen mahdollisuudet. *Suom Lääkäril* 2020;75:2213–9.
15. Miller KK, Lee EE, Lawson EA, ym. Determinants of skeletal loss and recovery in Anorexia Nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2931–7.
16. Nattiv A, Loucks AB, Manore MM, ym. The female athlete triad. *Med Sci Sports Exerc* 2007;39:1867–82.
17. Cohen A, Fleischer J, Freeby MJ, ym. Clinical characteristics and medication use among premenopausal women with osteoporosis and low BMD: The experience of an osteoporosis referral center. *J Women's Health* 2009;18:79–84.
18. Robinson TL, Snow-Harter C, Taaffe DR, ym. Gymnasts exhibit higher bone mass than runners despite similar prevalence of amenorrhea and oligomenorrhea. *J Bone Miner Res* 1995;10:26–35.
19. Warren MP, Gunn JB, Hamilton LH, ym. Scoliosis and fractures in young ballet dancers. *N Engl J Med* 1986;314:1348–53.
20. Barrack MT, Gibbs JC, De Souza MJ, ym. Higher incidence of bone stress injuries with increasing female athlete triad-related risk factors: a prospective multi-site study of exercising girls and women. *Am J Sports Med* 2014;42:949–58.
21. Nichols JF, Rauh MJ, Barrack MT, ym. Disordered eating and menstrual irregularity in high school athletes in lean-build and nonlean-build sports. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2007;17:364–77.
22. Ackerman KE, Sokoloff NC, De Nardo Maffazioli G, ym. Fractures in relation to menstrual status and bone parameters in young athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2015;47:1577–86.
23. Ackerman KE, Nazem T, Chapko D, ym. Bone microarchitecture is impaired in adolescent amenorrheic athletes compared with eumenorrheic athletes and nonathletic controls. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3123–33.
24. Cagnacci A, Ferrari S, Tirelli A, ym. Insulin sensitivity and lipid metabolism with oral contraceptives containing chlormadinone acetate or desogestrel: a randomized trial. *Contraception* 2009;79:111–6.
25. Solomon CG, Hu FB, Dunaif A, ym. Menstrual cycle irregularity and risk for future cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2013–7.
26. Kaplan JR, Chen H, Appt SE, ym. Impairment of ovarian function and associated health-related abnormalities are attributable to low social status in premenopausal monkeys and not mitigated by a high-isoflavone soy diet. *Hum Reprod* 2010;25:3083–94.
27. Friday KE, Drinkwater BL, Bruemmer B, ym. Elevated plasma low-density lipoprotein and high-density lipoprotein cholesterol levels in amenorrheic athletes: effects of endogenous hormone status and nutrient intake. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1605–9.
28. Hoch AZ, Dempsey RL, Carrera GF, ym. Is there an association between athletic amenorrhea and endothelial cell dysfunction? *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:377–83.
29. Rickenlund A, Eriksson MJ, Schenck-Gustafsson K, ym. Amenorrhea in female athletes is associated with endothelial dysfunction and unfavorable lipid profile. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1354–9.
30. Kaplan JR, Manuck SB, Fontenot MB, ym. Central nervous system monoamine correlates of social dominance in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Neuropharmacology* 2002;26:431–43.
31. Merz CNB, Johnson BD, Delia Sharaf BL, ym. Hypoestrogenemia of hypothalamic origin and coronary artery disease in premenopausal women: a report from the NHLBI-sponsored WISE study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:413–9.
32. Williams N, Leidy H, Flecker K, ym. Food attitudes in female athletes: association with menstrual cycle length. *J Sports Sci* 2006;24:979–86.
33. Schwartz B, Cumming DC, Riordan E, ym. Exercise-associated amenorrhea: a distinct entity? *Am J Obstet Gynecol* 1981;141:662–70.
34. Anis N, Aaltonen S, Keski-Rahkonen A. Liikunta ja syömishäiriöt. *Duodecim* 2019; 135:1249–55.
35. Giles DE, Berga SL. Cognitive and psychiatric correlates of functional hypothalamic amenorrhea: a controlled comparison. *Fertil Steril* 1993;60:486–92.
36. Baskaran C, Cunningham B, Plessow F, ym. Estrogen replacement improves verbal memory and executive control in oligomenorrheic/amenorrheic athletes in a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2017;78:e490–7.
37. Lima FB, Centeno ML, Costa ME, ym. Stress sensitive female macaques have decreased fifth Ewing variant (Fev) and serotonin-related gene expression that is not reversed by citalopram. *Neuroscience* 2009;164:676–91.
38. Syömishäiriöt. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Lastenpsykiatriyhdistyksen ja Suomen Psykiatriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2014 [päivitetty 11.12.2014]. www.kaypahoito.fi.
39. Golden NH, Jacobson MS, Schenbendach J, ym. Resumption of menses in anorexia nervosa. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:16–21.
40. Michopoulos V, Mancini F, Loucks TL, ym. Neuroendocrine recovery initiated by cognitive behavioral therapy in women with functional hypothalamic amenorrhea: a randomized, controlled trial. *Fertil Steril* 2013;99:2084–91.e1.
41. Osteoporoosi. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Endokrinologiyhdistyksen, Suomen Gynekologiyhdistyksen ja Suomen Geriatri ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2020 [08.12.2020]. www.kaypahoito.fi.
42. Aalberg K, Stavem K, Norheim F, ym. Effect of oral and transdermal oestrogen therapy on bone mineral density in functional hypothalamic amenorrhoea: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Sport Exerc Med* 2021;7:e001112.
43. Oksjoki S, Hallamaa M, Jokimaa V. Munasarjojen toiminnan ennenaikainen hiipuminen. *Suom Lääkäril* 2020;75:2679–83.