



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΠΑΤΡΩΝ  
UNIVERSITY OF PATRAS

ΑΝΟΙΚΤΑ ακαδημαϊκά  
μαθήματα ΠΠ

# Λειτουργική Υποθαλαμική Αμηνόρροια

Ενότητα 1: Κεντρικό νευρικό σύστημα  
Νεοκλής Α. Γεωργόπουλος  
Σχολή Επιστημών Υγείας  
Τμήμα Ιατρικής

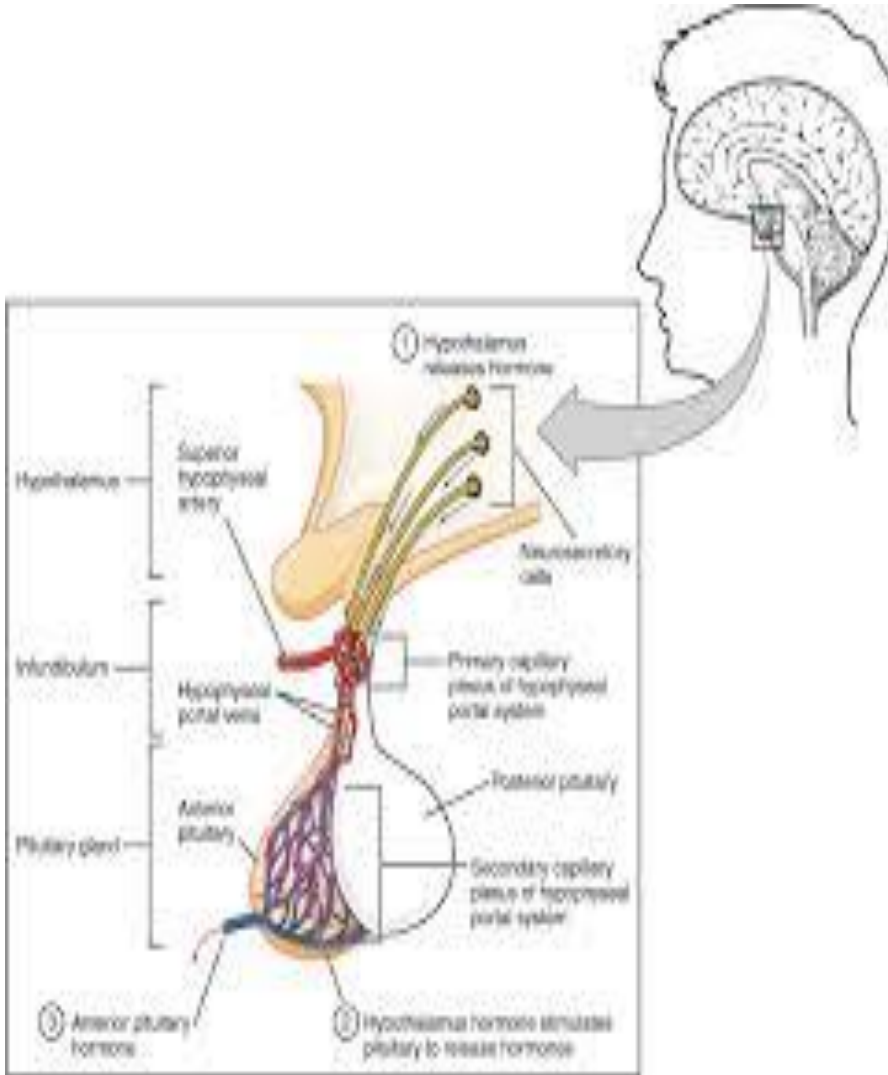
# Σκοποί ενότητας

- Αλληλεπίδραση ορμονών και νευρωνικών κυκλωμάτων.
- Συσχέτιση ορμονικών παραγόντων με αναπαραγωγικούς και συμπεριφορικούς φαινότυπους.

# Περιεχόμενα ενότητας

- Φύλο και εγκέφαλος
- Λειτουργική υποθαλαμική αμηνόρροια
- Διαφυλικοί
- Η ψυχική συνιστώσα της ανθρώπινης σεξουαλικότητας
- Female sexual dysfunction

# Χρόνια ανωθυλακιορρηξία



- Η χρόνια ανωθυλακιορρηξία κεντρικής αιτιολογίας οφείλεται σε διαταραχή της αρτιότητας ή της λειτουργικότητας του άξονα ΚΝΣ-υποθάλαμος-υπόφυση με τελικό αποτέλεσμα την αδυναμία έκκρισης των υποφυσιακών γοναδοτροπινών.
- Ανεξαρτήτως της αιτιολογίας προκαλείται απώλεια της ωθητικής κυκλικότητας, υποοιστρογοναιμία και χρόνια ανωθυλακιορρηξία.

# **Διαταραχή της λειτουργικότητας του άξονα ΚΝΣ-Υποθαλάμου**

# ΓΗΑ διαφορετικοί ορισμοί

**Ενδοκρινική διαταραχή λόγω δυσλειτουργίας υποθαλαμικών σημάτων στην υπόφυση με αποτέλεσμα ανεπάρκεια της κατά αιχμές έκκρισης GnRH η οποία δεν οφείλεται σε σωματικές νόσους, όπως:**

- Ενδοκρινικές νόσοι υπόφυσης
- Συστηματικές νόσους,
- Υποθαλαμικούς όγκους
- Μεμονωμένη έλλειψη GnRH
- Γενετικές ανωμαλίες
- Γονιδιακές μεταλλάξεις
- Ψυχοφάρμακα
- Χημειοθεραπεία, CNS Ακτινοβολία
- Ωοθηκικές νόσους

**Ψυχογενής αμηνόρροια** είναι υπογοναδοτροπική υποθαλαμική αμηνόρροια, αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης παραμέτρων

- ενδοκρινικών
- ψυχογενών
- κοινωνικών

**Διάγνωση εξ αποκλεισμού**

# Μιλάμε για γυναίκες

- Νέες μετεφηβικές κατά την αρχική αναπαραγωγική ηλικία
- Με πολλά προσόντα και φιλοδοξίες
- Εκτεθειμένες σε κοινό
- Αθλήτριες σε αθλήματα που απαιτούν εξαντλητική προπόνηση
- Χορεύτριες μπαλέτου
- Ενασχόληση με την λήψη τροφής ποικίλου βαθμού, μέχρι ψυχιατρικής διαταραχής
- Με stress ανταγωνισμού, εργασιακό, προσωπικό, απώλειας
- **Συνήθως χαμηλού ΣΒ, γυμνασμένες, δραστήριες, ανήσυχες**

# Ερεθίσματα που προκαλούν FHA

- Μεταβολικά
- Σωματικά
- Ψυχολογικά
- Όλα αποτελούν **stress**, δηλαδή θέτουν σε κίνηση το σύνολο των Ομοιοστατικών συστημάτων για προσαρμογή
- Κάθε ερέθισμα δρα με διαφορετικό μηχανισμό αλλά όλα καταλήγουν στο ίδιο αποτέλεσμα.



# Διαφορετικοί τύποι FHA

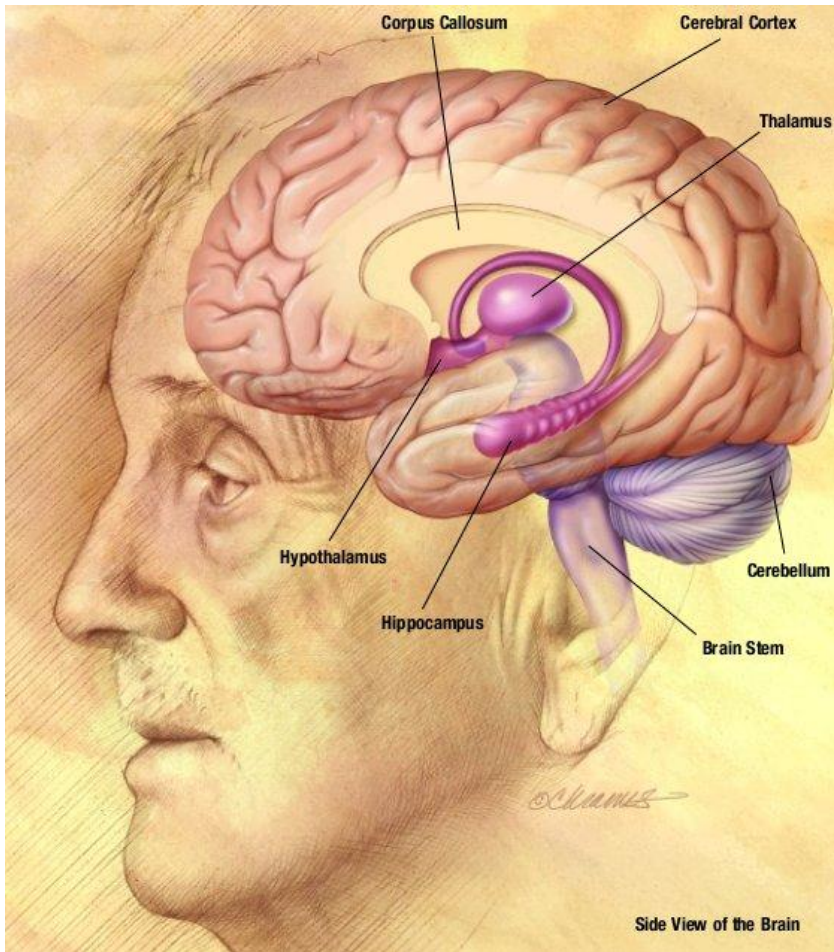
- Γυναίκες χαμηλού σωματικού βάρους, και εντατικής άσκησης
- Αθλήτριες
- Χορεύτριες
- Δρομείς μεγάλων αποστάσεων
- Μη αθλήτριες, φυσιολογικού σωματικού βάρους
- δεν αθλούνται εντατικά
- με ψυχογενείς διαταραχές πρόσληψης τροφής
- ακραία περίπτωση η Ψυχογενής ανορεξία

## Ιδιοπαθής FHA

Χωρίς εμφανή αιτιολογία

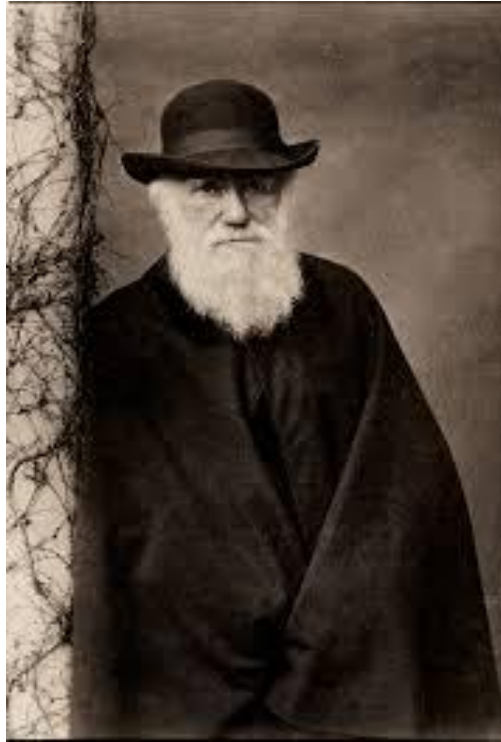
Χωριστή ομάδα?

# Ανθρώπινος εγκέφαλος



- Ο ανθρώπινος εγκέφαλος καταναλώνει 20-25% των καθημερινών ενεργειακών αναγκών του σώματος.
- Χρειάζεται 16 φορές περισσότερη ενέργεια ανά μονάδα μάζας από ό,τι ο μυϊκός ιστός.

# Charles Darwin



- The Origin of Species
- “ hard living retards the period at which animals conceive”

[http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/8/83/Charles\\_Darwin\\_Standing.jpg](http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/8/83/Charles_Darwin_Standing.jpg)

# Οίστρος και στέρση τροφής

- Η διατήρηση σταθερού ισοζυγίου ενέργειας αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την ευόδωση της ικανότητας αναπαραγωγής.
- Η σταδιακή ανάπτυξη της ικανότητας αποθήκευσης σημαντικών ποσοτήτων ενέργειας στον λιπώδη ιστό επέτρεψε τη «σπατάλη» ενέργειας για την ολοκλήρωση της διαδικασίας αναπαραγωγής (εδαφική κυριαρχία, ερωτοτροπία, ερωτική συνεύρεση, μητρική φροντίδα)

# Αμηνόρροια από μεταβολές βάρους

- Τα ιστορικά δημογραφικά στοιχεία δείχνουν σημαντική αλλοίωση των δημογραφικών δεδομένων πληθυσμών υπό συνθήκες βαθιάς οικονομικής κρίσης, πείνας ή λιμοκτονίας
- Και στην εποχή μας σε χειμαζόμενους λαούς της Αφρικής και της Ασίας
- Στα στρατόπεδα συγκέντρωσης του Β' Παγκοσμίου Πολέμου συντριπτικά ποσοστά αμηνόρροιας
- Πληθυσμιακά στοιχεία δείχνουν ότι η ηλικία εμμηναρχής μειώνεται όσο βελτιώνονται οι οικονομικές συνθήκες

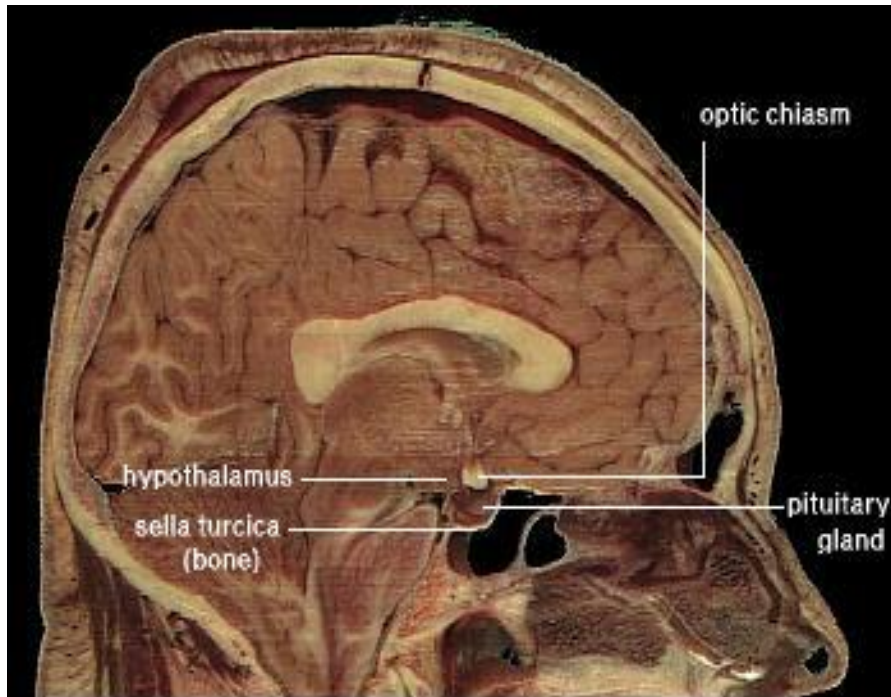
# Λιπώδης ιστός και ωοθυλακιορρηξία 1

- 26%-28% λίπους είναι απαραίτητο για ωορρηξία
- 16 Kg αποθήκες = 144.000cal
- Κάλυψη εγκυμοσύνης: 50,000cal και 3μηνη γαλουχία 1000cal/d
- 20 ετών γυναίκα 165εκ, χρειάζεται να είναι min 49 κιλά για να έχει κύκλο
- Εξωγοναδική πηγή δραστικών και ελευθέρων οιστρογόνων (1/3)
- Αποθήκη στεροειδών ορμονών

# Λιπώδης ιστός και ωοθυλακιορρηξία 2

- Η μείωση λίπους μπορεί να δράσει αρνητικά
- Μεταβολές του υποθαλάμου που συνοδεύουν την μείωση του βάρους
- Παθολογική απάντηση στο GnRH test
- **Συμπεραίνομε ότι η αμηνόρροια, αποτελεί μηχανισμό προσαρμογής, ώστε να εμποδιστεί εγκυμοσύνη που δεν μπορεί να έλθει εις πέρας.**
- Rose E Frisch, Harvard Center for population studies. Trends in Endocrinology and Metabolism 1991, vol2 No5

# ΚΝΣ και Υποθάλαμος



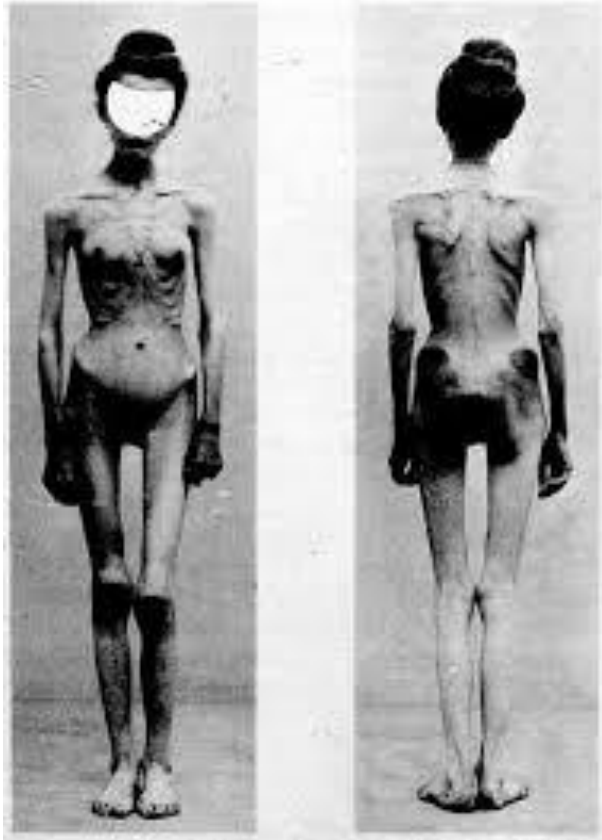
- Κέντρο κορεσμού: μεσοκοιλιακός πυρήνας (VMN)
- Κέντρο πείνας (LHA)



# Διαταραχή της λειτουργικότητας του άξονα ΚΝΣ-Υποθαλάμου

- Νευρογενής ανορεξία
- Ψυχογενής αμηνόρροια
- Αμηνόρροια άσκησης
- Ψευδοκύηση
- Παχυσαρκία

# Νευρογενής ανορεξία 1



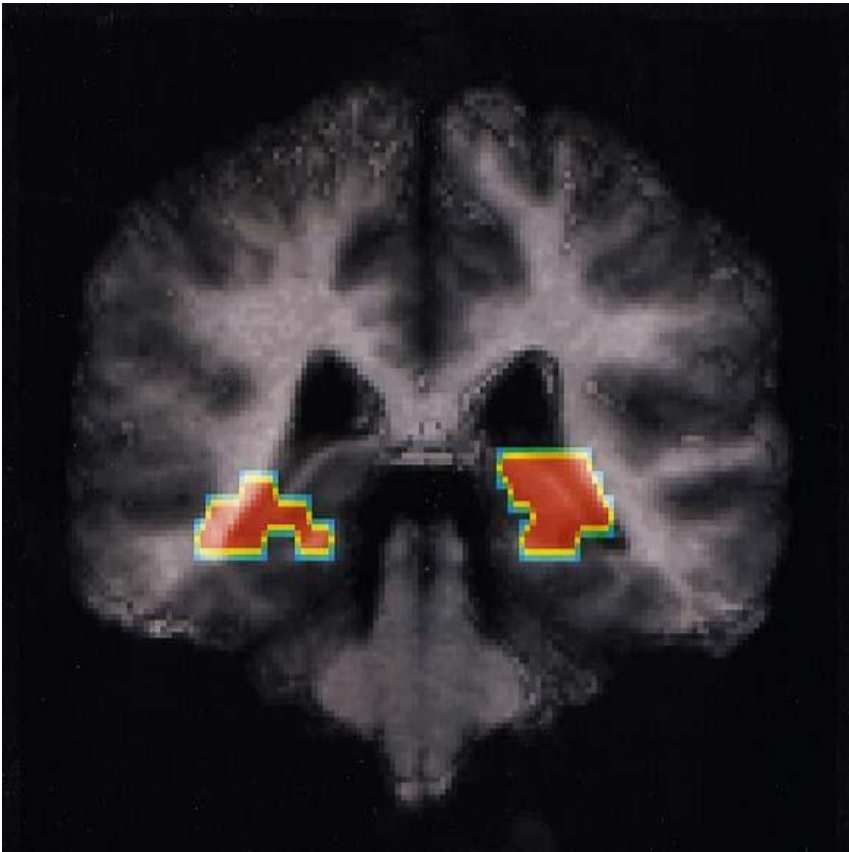
- Πρόκειται για ένα σύνθετο σύνδρομο ψυχο-νευρο-ενδοκρινικής διαταραχής

# Νευρογενής ανορεξία 2



- LH και FSH χαμηλές με προεφηβικό ή εφηβικό προφίλ 24ώρου.
- Παθολογική διέγερση με GnRH.

# Οπτικός φλοιός



- Η φοβία στη θέα τροφής υψηλών θερμίδων προκαλεί υπερδιέγερση η οποία απεικονίζεται σαν περιοχή αυξημένης ροής του φλοιού στα σημεία επεξεργασίας οπτικών ερεθισμάτων.
- Ίδια εικόνα και σε άλλες φοβίες μετά οπτικό ερέθισμα.

# ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ

Η υποθρεψία προκαλεί αναιμία, λευκοπενία, θρομβοκυττοπενία, πτώση του ινωδογόνου, υποκαλιαιμία (λόγω εμμέτων), πτώση των T3 ή και T4 και αύξηση της rT3 (euthyroid sick syndrome), αύξηση της GH με πτώση του IGF-1.

Η μη αντιμετώπιση οδηγεί σε βαριά καχεξία με υποθερμία, βραδυκαρδία, υπόταση, βραδύπνοια, οιδήματα, μυϊκή αδυναμία, περιφερική νευροπάθεια

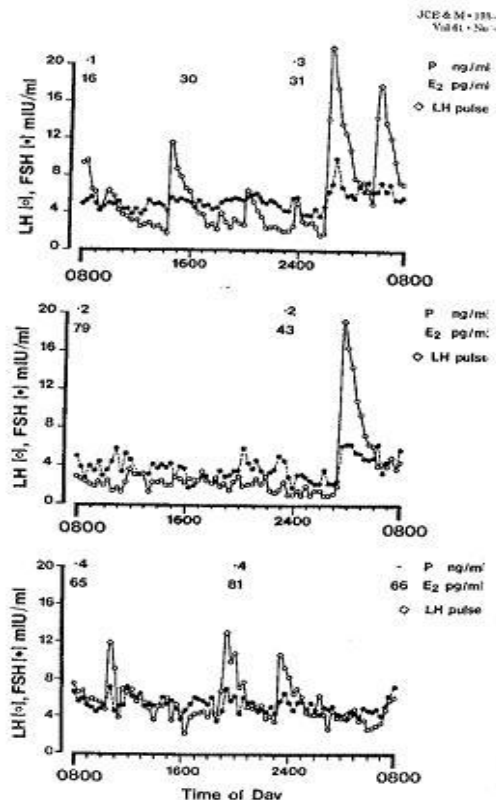
# HPA και HPG axis

- Η υπερκορτιζολαιμία είναι σταθερό εύρημα στην FHA και μάλιστα αποκλειστικά σε αυτή
- Δεν υπάρχει σε άλλου τύπου αμηνόρροια
- LH, FSH αναστολή
- Τελικό αποτέλεσμα: υπο-οιστρογοναιμία

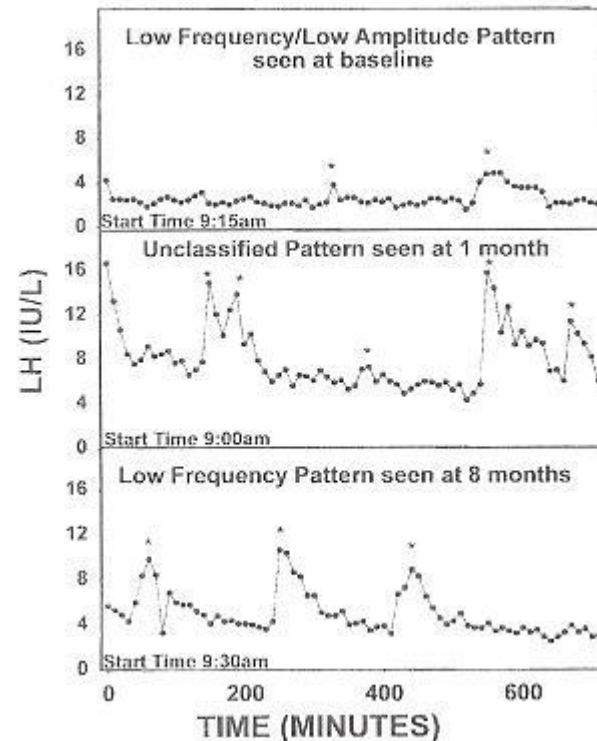
# Ο ΗΡΑ αναστέλλει GnRH σε FHA

Αιχμές LH αντιστοιχούν στις αιχμές του GnRH

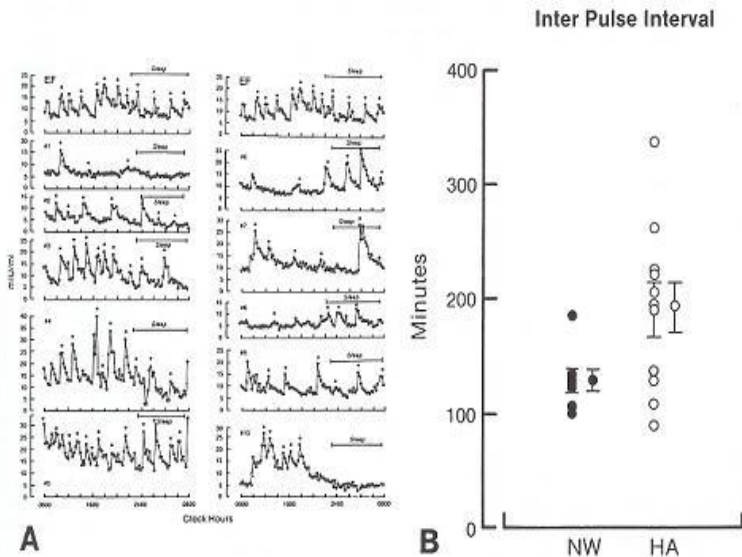
Διαφορετικές αιχμές LH  
σε διαφορετικές ασθενείς



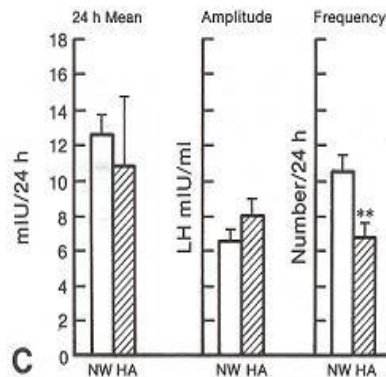
3 στιγμιότυπα στο ίδιο άτομο  
3 διαφορετικοί μορφές αιχμών



# Ποικιλία μεταβολών εύρους και συχνότητας



- Αυξημένη συχνότητα, μικρό εύρος
- Αραιά κύματα, χαμηλού εύρους
- Μειωμένη συχνότητα με ποικίλο εύρος
- Αύξηση εύρους κατά τον ύπνο





# Λεπτίνη, GnRH

- Τα επίπεδα της λεπτίνης υπό αρνητικό ενεργειακό ισοζύγιο είναι χαμηλά, τόσο σε άτομα χαμηλό σωματικό βάρος και χαμηλό ποσοστό σωματικού λίπους όσο και σε άτομα υπό οξεία στέρση τροφής.

**Miller KK, 1998 J Clin Endocrinol Metab 83:2309-2312**

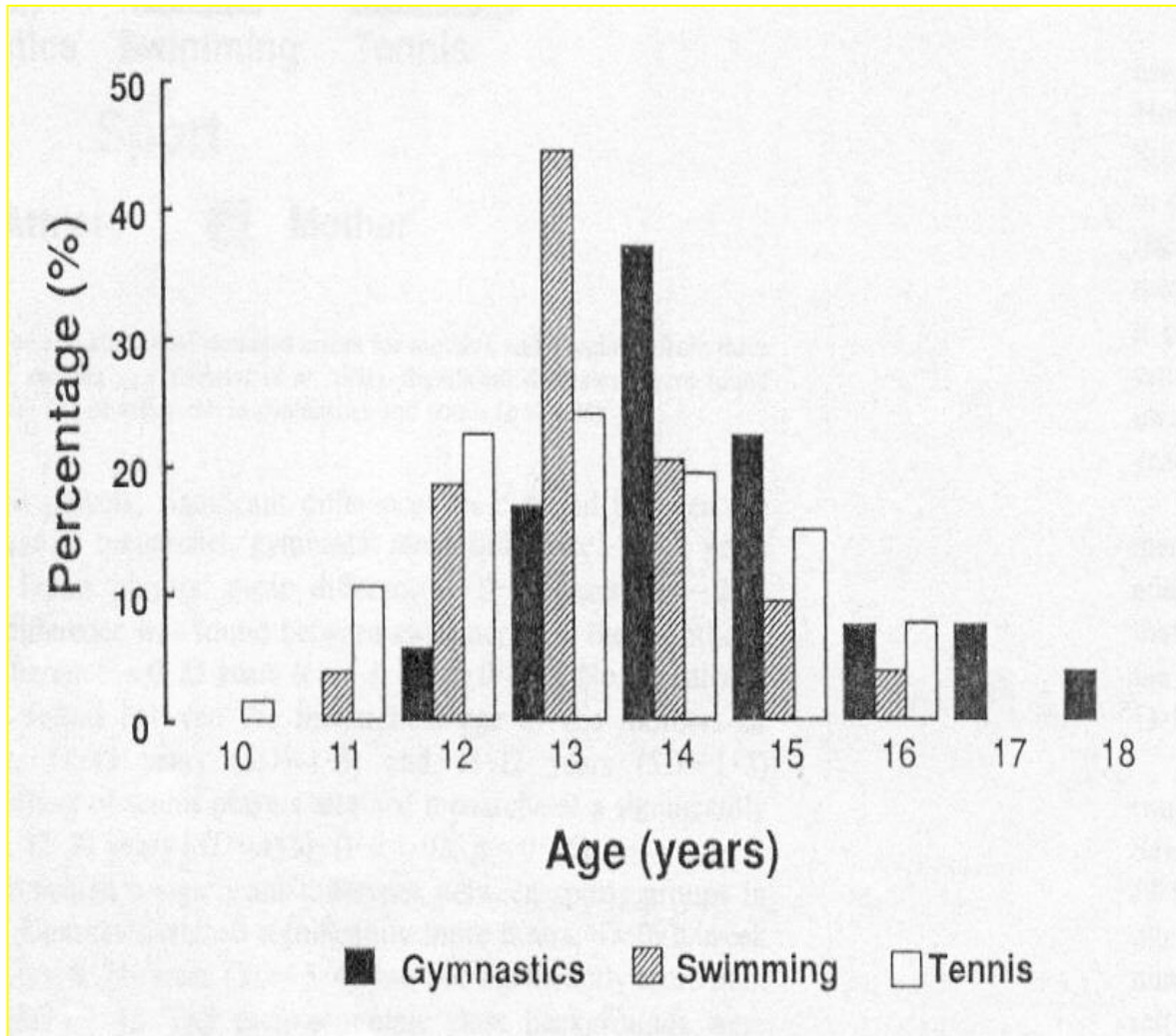
- Διαταραχή της κατά ώσεις έκκρισης της GnRH. Στις αθλήτριες με δευτεροπαθή αμηνόρροια τόσο το εύρος όσο και το ύψος των εκκριτικών ώσεων της GnRH καταστέλλονται.

**Pirke KM, 1979 Acta Endocrinol (Copenh) 92:193.**

# Αμηνόρροια άσκησης 1

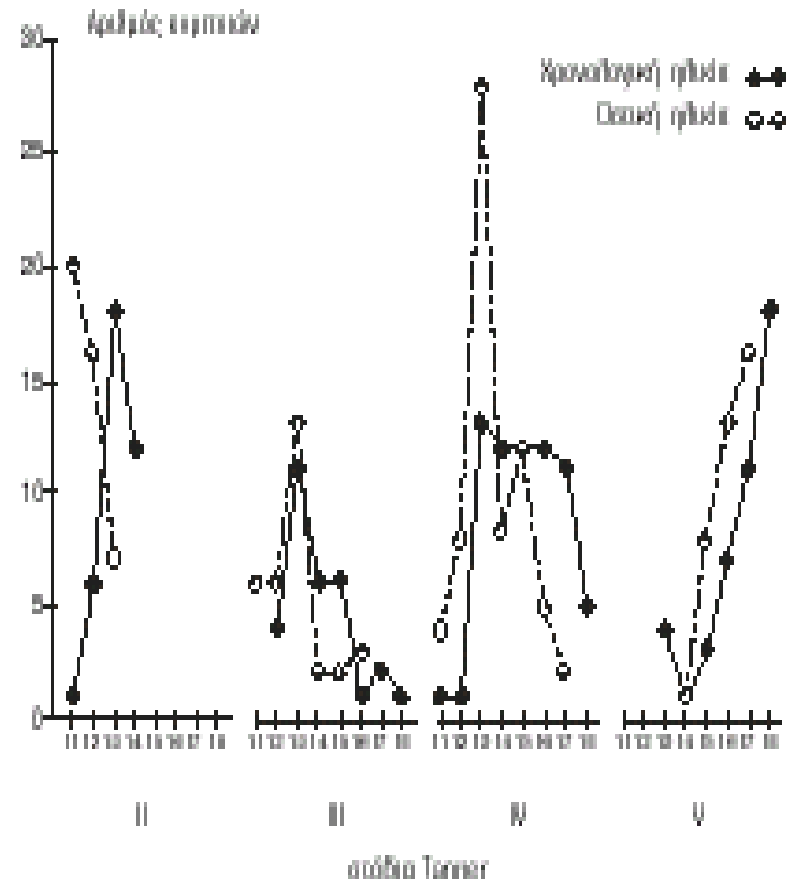
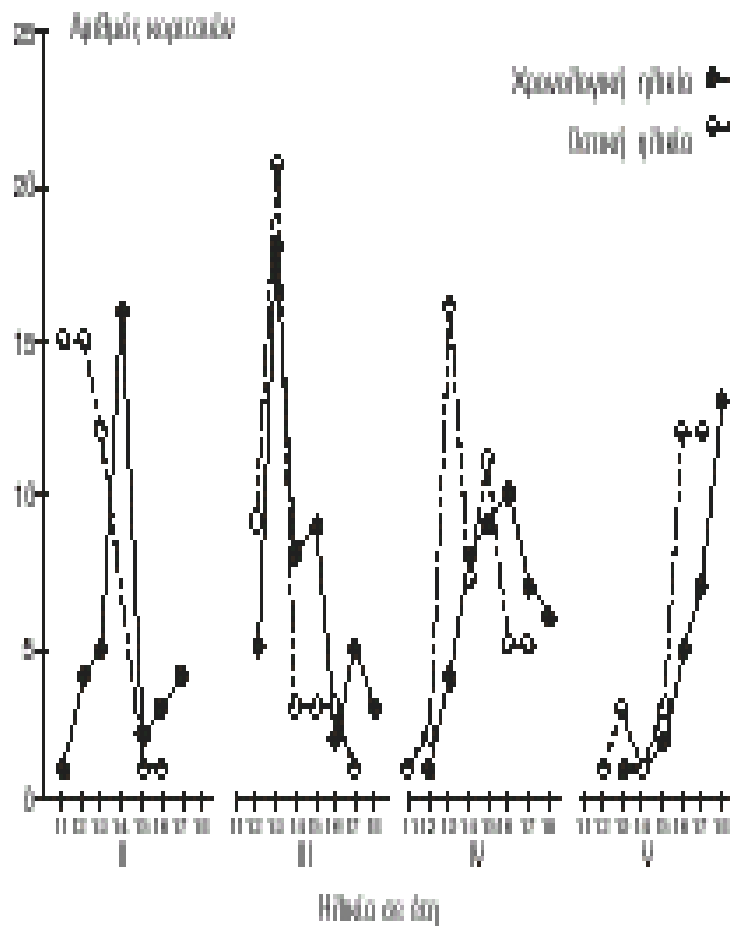
- Η σημαντική απώλεια βάρους και κατανάλωσης ενέργειας αντανακλά την ύπαρξη αρνητικού ισοζυγίου ενέργειας, και αναστέλλει την ικανότητα αναπαραγωγής.
- Εκφράζεται με χρόνια ανωοθυλακιορρηξία, διαταραχή της εμμήνου ρύσης και πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή αμηνόρροια και καθυστέρηση της ενήβωσης.

# Αμηνόρροια άσκησης 2



**Baxter-Jones ADG et al  
Annals Hum Biol 21(5):407-  
415, 1994**

# Αμηνόρροια άσκησης-Ενήβωση



N.A. Georgopoulos, JCEM 86: 5159-5164, 2001  
 et al JCEM 84: 4525-4530, 1999

# Ηλικία εμμηναρχής

- Ηλικία εμμηναρχής πρωταθλητριών Ρυθμικής Γυμναστικής των μητέρων και αδελφών τους.
- Georgopoulos N., et al, J Clin Endocrinol Metab. 86: 5159-5164, 2001

	Αθλήτριες	Μητέρες αθλητριών	Αδελφές αθλητριών
Εμμηναρχή	14.3±1.5	13.7±1.5	13.7±1.5
ρ	-	0.008	0.05

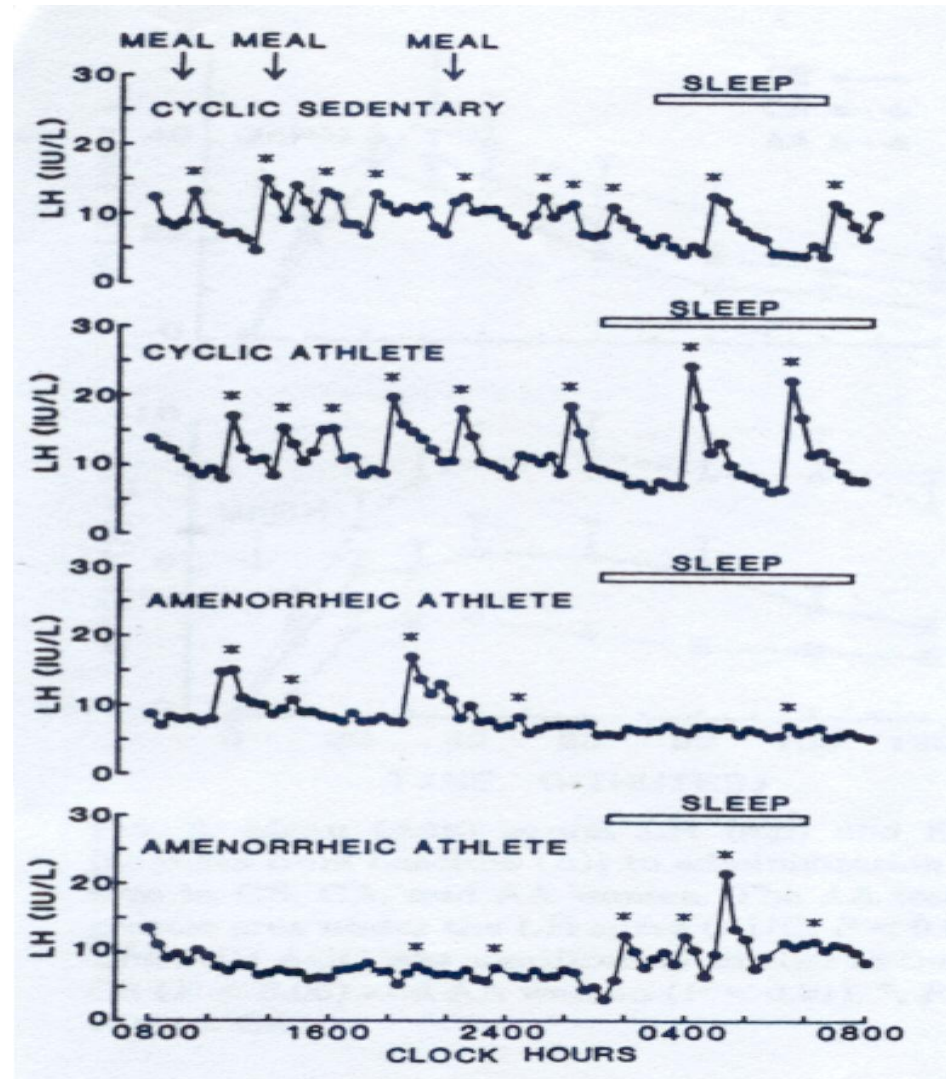
# Εμμηναρχή-Ρυθμική και Ενόργανη

- Εμμηναρχή αθλητριών Ρυθμικής και Ενόργανης Γυμναστικής
- Georgopoulos NA., et al, J Clin Endocrinol Metab. 87:3169-3173, 2002

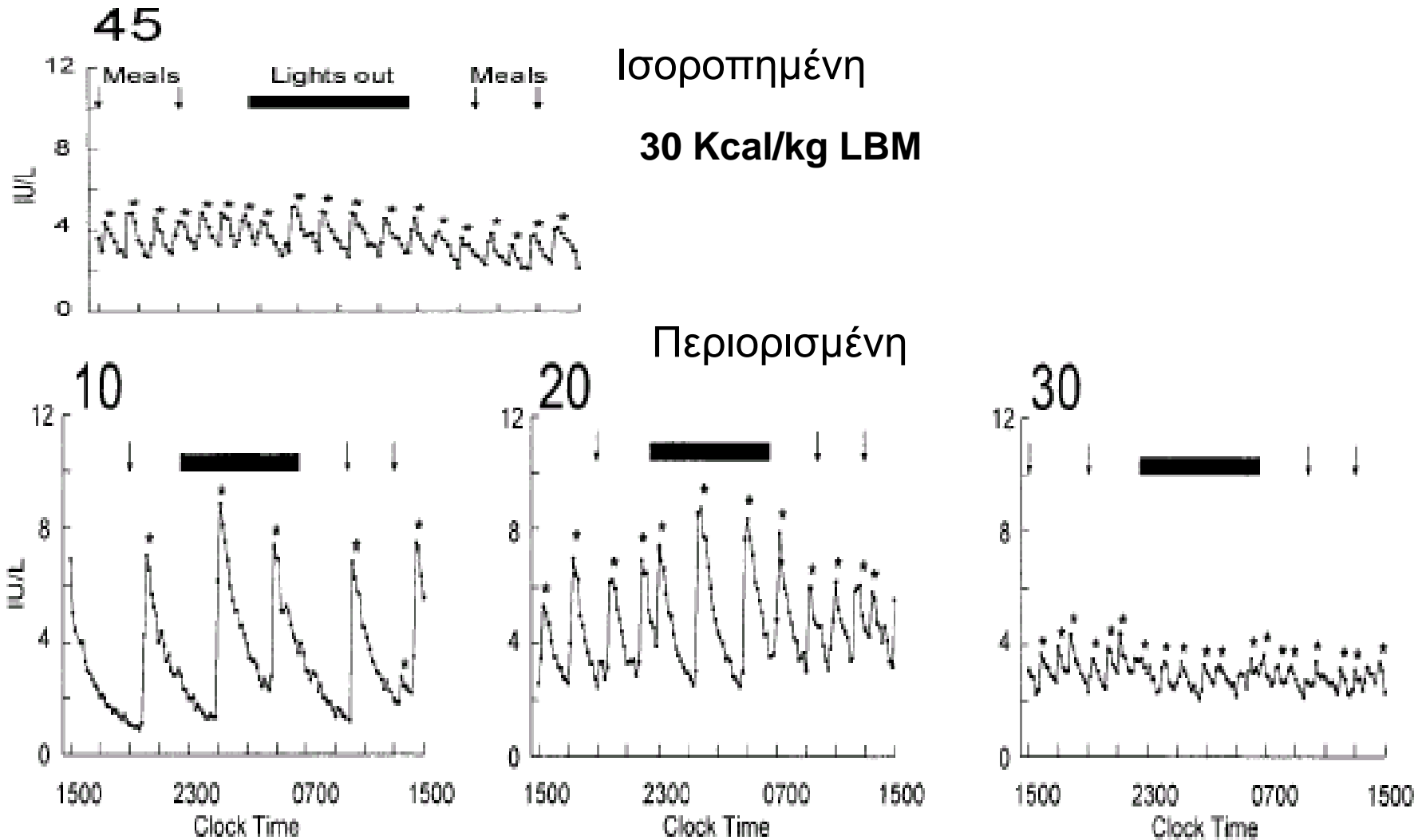
	r	p	r	p
	Rhythmic		Artistic	
Σωματικό λίπος	- 0.36	<0.001	- 0.28	0.002
Βάρος SDS	- 0.09	0.45	- 0.23	0.030
BMI	- 0.02	0.70	- 0.42	0.036

# Έκκριση LH

- Αμηνόρροια άσκησης και έκκριση LH
- Loucks AB et al, JCEM 68: 402-411, 1989



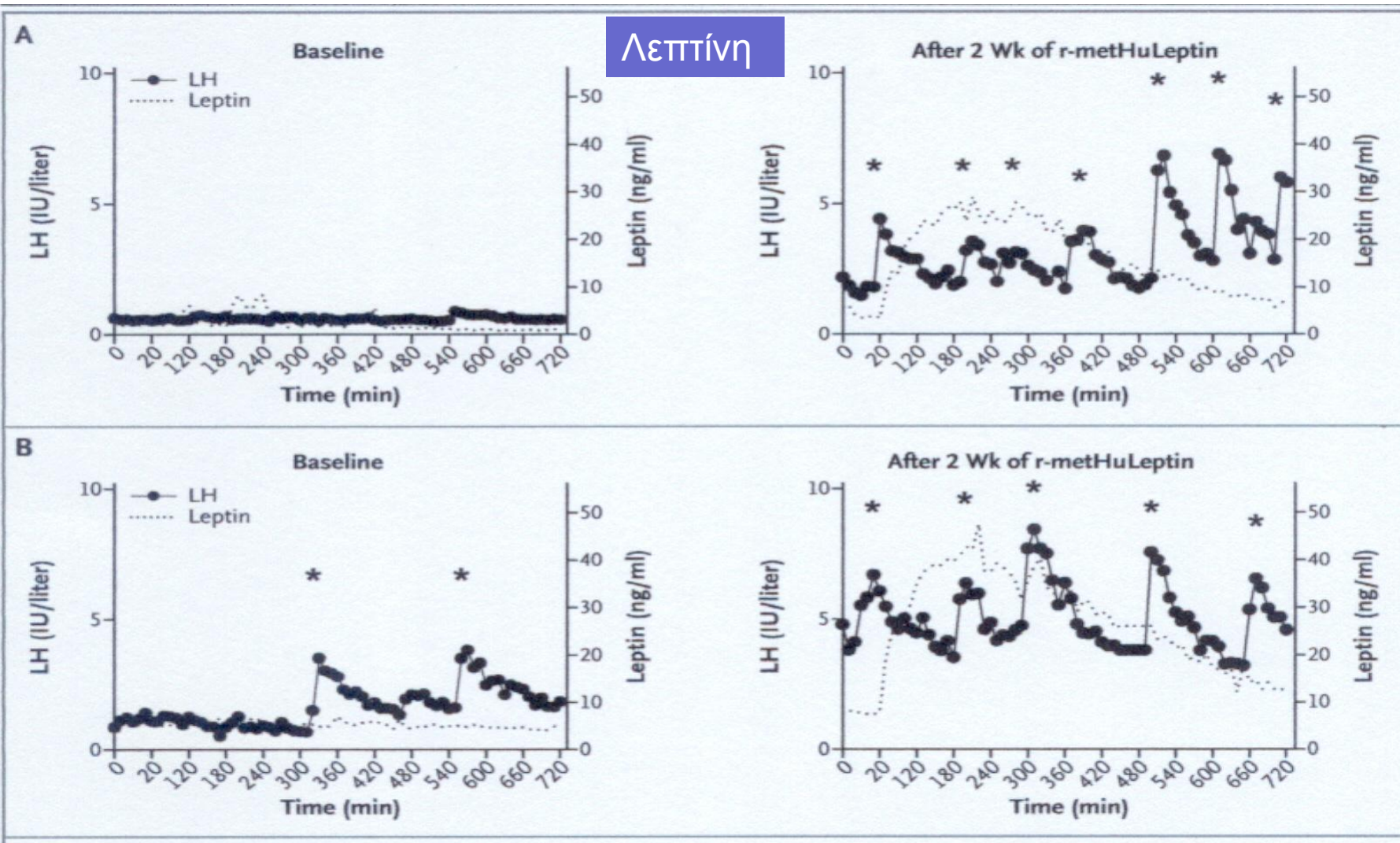
# Κατανάλωση ενέργειας και LH



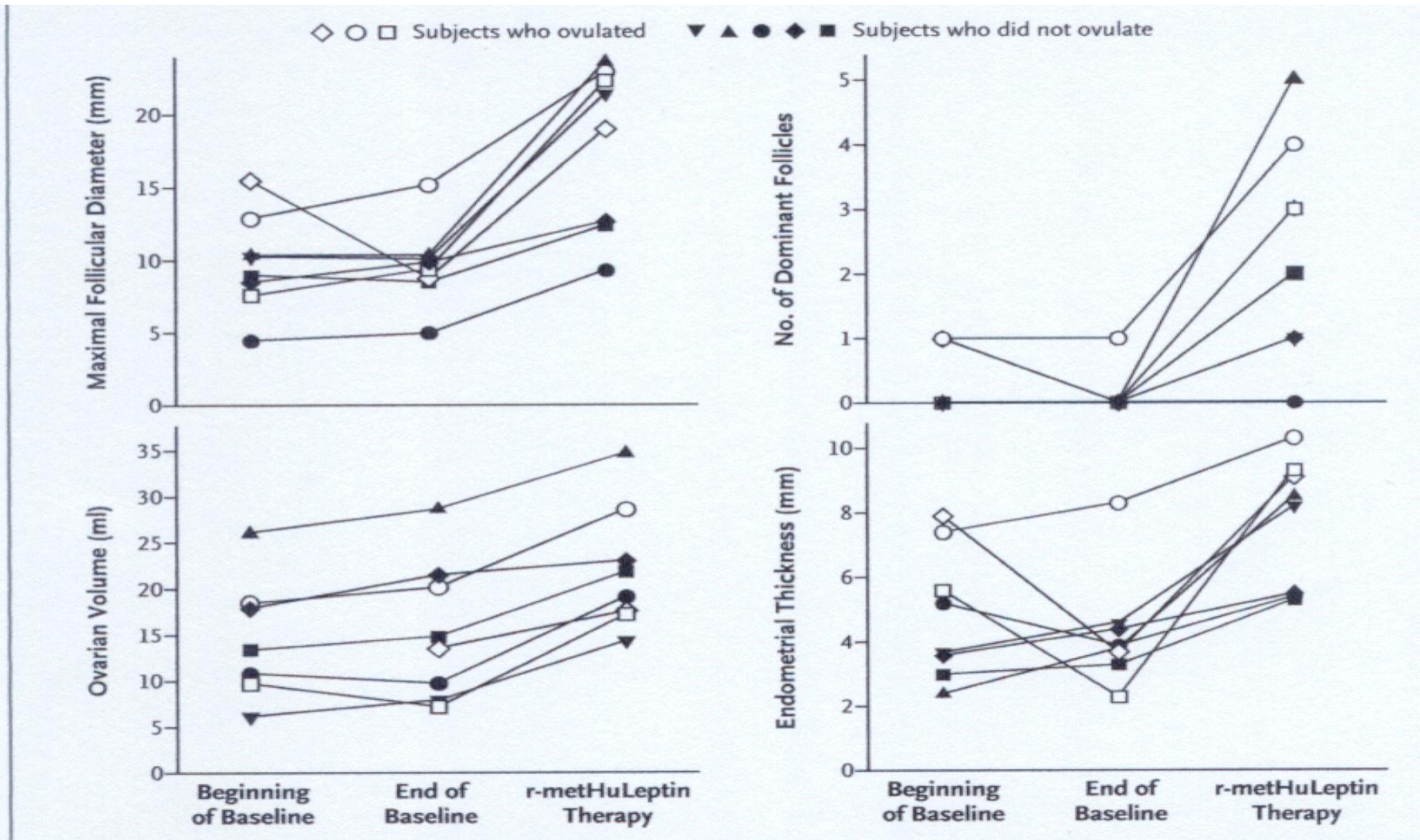
Loucks AB et al, JCEM 88: 297– 311, 2002



# Νευρογενής ανορεξία-Άσκηση



# Λεπτίνη και αμηνόρροια άσκησης

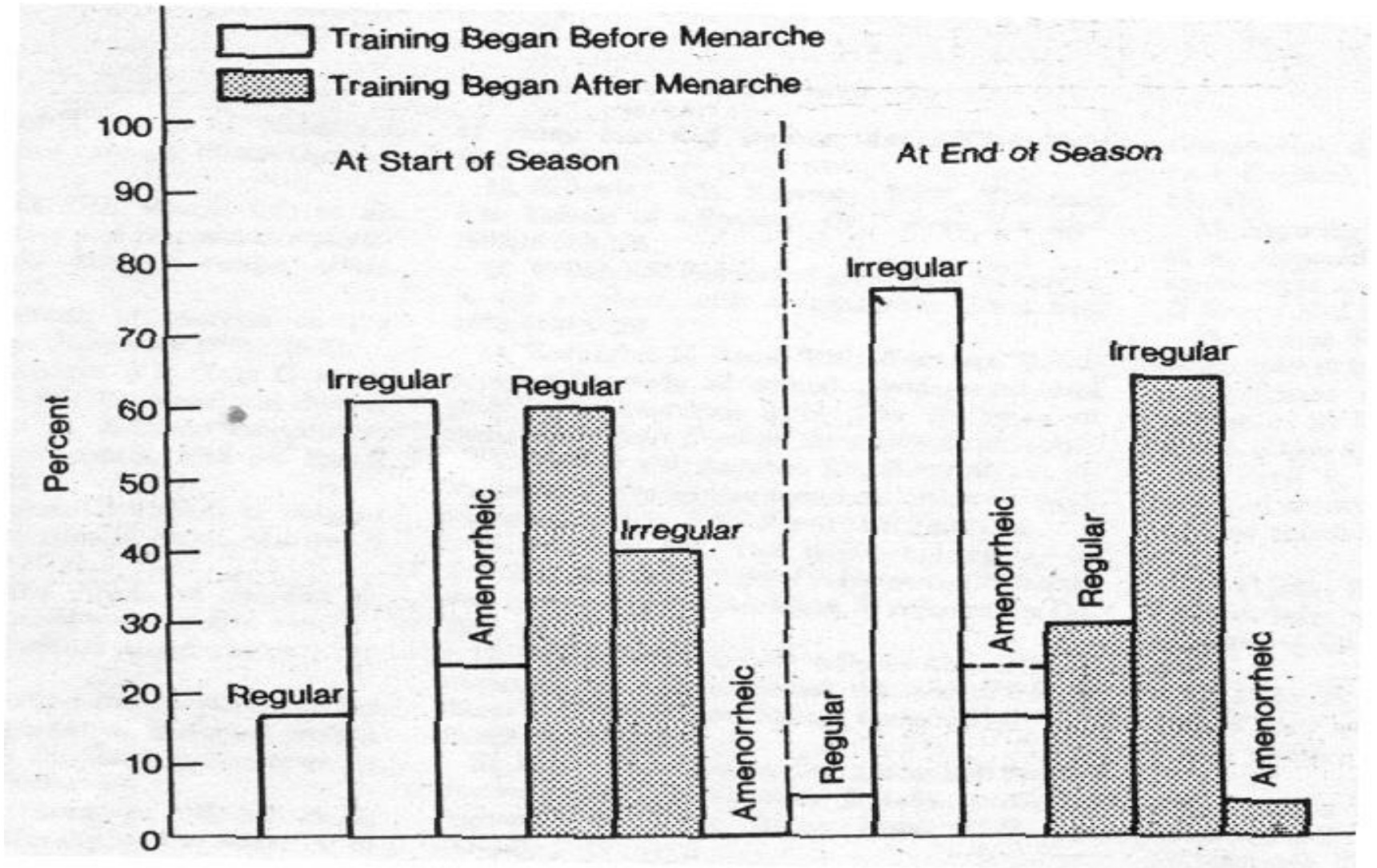


Welt CK et al, NEJM 351: 987-997, 2004

# The female athlete triad

- Δευτεροπαθής αμηνόρροια/ολιγομηνόρροια
- Διαταραχές όρεξης
- Οστεοπενία/οστεοπόρωση

# Δρομείς



# Ορμονικές αλλαγές αμηνορροϊκών αθλητριών

- Χαμηλή γλυκόζη
- Χαμηλή ινσουλίνη
- Χαμηλό IGF-1
- Χαμηλή λεπτίνη
- Χαμηλή T3
- Αυξημένη κορτιζόλη
- Αυξημένη GH
- **Loucks AB et al 2004, Trends 16: 467-471**

# Stress και αμηνόρροια

- Διέγερση άξονα Υποθάλαμος-Υπόφυσης-Επινεφρίδια
- Έκκριση 'stress response complex'
- Επίδραση στην αναπαραγωγική λειτουργία σε επίπεδο υπόφυσης ή υποθαλάμου
- Η CRH αναστέλλει την έκκριση GnRH
- Η ACTH και η κορτιζόλη καταστέλλει την απόκριση της υπόφυσης στην διέγερση από GnRH
- Αυξημένη έκκριση ACTH, κορτιζόλης
- Αυξημένη έκκριση νυχτερινής μελατονίνης
- Αυξημένη έκκριση νυχτερινής GH

# Καλύτερη πρόγνωση

- Όσο ψηλότερη η αρχική BMI, & δευτερευόντως το  $\Delta$ -BMI κατά την βασική κορτιζόλη  $< 12.7 \mu\text{g/dl}$
- Αν στο CRF test ανά 6μηνο μειώνεται η βασική και αυξάνεται η απάντηση της κορτιζόλης
- $\Delta 4\text{A}$  βασική ψηλή
- HPA αποκαθίσταται περίπου 12 μήνες πριν HPG
- Τα οιστρογόνα προηγούνται της επιστροφής της περιόδου
- Η αύξηση BMI προηγείται της ανάκαμψης όχι ικανή και αναγκαία συνθήκη

# Χειρότερη πρόγνωση

- Μικρότερη πιθανότητα-Μεγαλύτερη δυσκολία αποκατάστασης
- Όσο ψηλότερη η βασική κορτιζόλη > 12.7
- Χαμηλή PRL σημαίνει μεγαλύτερη αύξηση και του DA & opiate τόνου,
- Χαμηλή TSH σημαίνει σοβαρότερη υποθαλαμική βλάβη
- Σε υφέρπουσα παθολογία λήψη τροφής
- Μακροχρόνια Ψυχιατρική θεραπεία
- Ιδιοπαθής: χωρίς φανερή αιτία



# Θεραπεία

- Θεραπεία πρόκλησης εφηβείας
- Θεραπεία υπογοναδισμού
- Θεραπεία υπογονιμότητας

# Πρόκληση εφηβείας

- Χορηγείται Εθινύλ Οιστραδιόλη ή συνεζευγμένα Οιστρογόνα με σταδιακή αύξηση των δόσεων ανά τρίμηνο-εξάμηνο.
- Κλινικά η πρόοδος της εφηβείας εκτιμάται από την ανάπτυξη του μαζικού αδένου.
- Όταν επιτευχθεί ανάπτυξη μαζικού αδένου σταδίου IV κατά Tanner τότε προστίθεται Προγεστερόνη για τη πρόκληση εμμηναρχής.
- Η συνολική διάρκεια θεραπείας κυμαίνεται μεταξύ 1.5-2 χρόνια.

# Κλινική αντιμετώπιση

- Λειτουργική υποθαλαμική αμηνόρροια
- Λήψη ιστορικού και φυσική εξέταση ασθενή
- Ψυχολογική Υποστήριξη-Ψυχιατρική αντιμετώπιση
- Χρήση προγεσταγόνων σε κυκλική βάση π.χ μεδροξυπρογεστερόνη για 10-12 days/μήνα για ρήξη ενδομητρίου και αποφυγή ενδομητριακής υπερπλασίας
- Σε επίμονη αμηνόρροια > 1 έτος: Υποοιστρογονικό περιβάλλον με αυξημένο κίνδυνο για μειωμένη οστική πυκνότητα και εμφάνιση οστεοπόρωσης
- Τότε χορήγηση αντισυλληπτικών δισκίων

# Βιβλιογραφία

- Williams Textbook of Endocrinology. Wilson J, Foster D, Kronenberg H, Larsen P, WB Saunders Company. 9<sup>th</sup> Edition.
- Progress in Clinical Endocrinology. Sammel Sostin, MD, Editor.
- Essentials of Endocrinology. PG Malan and RP Gould. Edited by JLH O'Riordan. Second edition.
- Functional Endocrine Pathology. Editors Kalman Kovacs, Sylvia L.Asa. Blackwell Scientific Publications.
- Clinical Endocrinology. Editor Ashley Grossman. Foreword by Michael Besser. Blackwell Scientific Publications.
- Endocrinology and Metabolism. Philip Felig, John D. Baxter, Lawrence A. Frohman. Third Edition.
- Molecular Endocrinology. Franklyn F. Bolander. Third Edition. Elsevier.

# Σημείωμα Αναφοράς

Copyright Πανεπιστήμιον Πατρών, Γεωργόπουλος Νεοκλής  
«Λειτουργική υποθαλαμική αμηνόρροια. Κεντρικό νευρικό σύστημα».  
Έκδοση: 1.0 Πάτρα 2015. Διαθέσιμο από τη δικτυακή διεύθυνση:  
<https://eclass.upatras.gr/courses/MED1045/>.



# Χρηματοδότηση

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό έχει αναπτυχθεί στο πλαίσιο του εκπαιδευτικού έργου του διδάσκοντα.
- Το έργο «**Ανοικτά Ακαδημαϊκά Μαθήματα στο Πανεπιστήμιο Αθηνών**» έχει χρηματοδοτήσει μόνο την αναδιαμόρφωση του εκπαιδευτικού υλικού.
- Το έργο υλοποιείται στο πλαίσιο του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» και συγχρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) και από εθνικούς πόρους.



# Σημείωμα Αδειοδότησης

Το παρόν υλικό διατίθεται με τους όρους της άδειας χρήσης Creative Commons Αναφορά, Μη Εμπορική Χρήση Παρόμοια Διανομή 4.0 [1] ή μεταγενέστερη, Διεθνής Έκδοση. Εξαιρούνται τα αυτοτελή έργα τρίτων π.χ. φωτογραφίες, διαγράμματα κ.λ.π., τα οποία εμπεριέχονται σε αυτό και τα οποία αναφέρονται μαζί με τους όρους χρήσης τους στο «Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων».



[1] <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Ως **Μη Εμπορική** ορίζεται η χρήση:

- που δεν περιλαμβάνει άμεσο ή έμμεσο οικονομικό όφελος από την χρήση του έργου, για το διανομέα του έργου και αδειοδόχο
- που δεν περιλαμβάνει οικονομική συναλλαγή ως προϋπόθεση για τη χρήση ή πρόσβαση στο έργο
- που δεν προσπορίζει στο διανομέα του έργου και αδειοδόχο έμμεσο οικονομικό όφελος (π.χ. διαφημίσεις) από την προβολή του έργου σε διαδικτυακό τόπο

Ο δικαιούχος μπορεί να παρέχει στον αδειοδόχο ξεχωριστή άδεια να χρησιμοποιεί το έργο για εμπορική χρήση, εφόσον αυτό του ζητηθεί.

# Διατήρηση Σημειωμάτων

Οποιαδήποτε αναπαραγωγή ή διασκευή του υλικού θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει:

- το Σημείωμα Αναφοράς
- το Σημείωμα Αδειοδότησης
- τη δήλωση Διατήρησης Σημειωμάτων
- το Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων (εφόσον υπάρχει)

μαζί με τους συνοδευόμενους υπερσυνδέσμους.

