



INTERBENTZIO NUTRIZIONALA OBULAZIO ASALDURA NAGUSIETAN

Gradu amaierako lana

Garazi Razkin Azpirotz

Giza Nutrizioa eta Dietetika

2021-2022 ikasturtea

AURKIBIDEA

LABURPENA	3
LABURDURAK	4
1. SARRERA	5
1.1. Obulazio-prozesua	5
1.2. Obulazio-asalduren sailkapena	7
1.3. Obulazio-asalduren osasun-ondorioak	7
2. HELBURUAK	8
3. METODOLOGIA	8
4. GARAPENA	9
4.1. OBARIO POLIKISTIKOAREN SINDROMEAK	11
4.1.1. Diagnostikoa eta etiopatogenia	11
4.1.2. Interbentzio nutrizionala	13
4.2. AMENORREA HIPOTALAMIKO FUNTZIONALAK	15
4.2.1. Diagnostikoa eta etiopatogenia	15
4.2.2. Interbentzio nutrizionala	17
4.3. HIPERPROLAKTINEMIA	19
4.3.1. Diagnostikoa eta etiopatogenia	19
4.3.2. Interbentzio nutrizionala	20
5. ONDORIOAK	21
BIBLIOGRAFIA	22

LABURPENA

Antzutasuna igoeran dago mundu osoan eta obulazio-asaldurak dira kausa nagusiena. Ugalkortasun baxuaz gain, obulazio-asaldurek osasunean eta bizi kalitatean eragin negatiboa ekartzen dute. Berrikuspen honen helburua obulazio asaldura nagusien aurrean jarraibide nutrizionalak eskaini ahal izateko informazioa biltzea da. Obulazio egokirako, pisu egokia eta elikadura egokia mantentzea ezinbestekoa dela konprobatu da. Biztanleria orokorrean, dieta mediterranearra jarraitzea gomendagarria da, kontrol gluzemiko egokia bermatzeko. Horren barruan, omega-3 gantzen eta azido folikoaren ahorakina sustatu behar da. Obulazio-asaldurak sortzeko kausarik ohikoenak obario polikistikoaren sindromea (OPS), amenorrea hipotalamiko funtzionala (AHF) eta hiperprolaktinemia (HPL) dira. OPS garatzeko faktore garrantzitsuena hiperintsulinismoa dela pentsatzen da. Horregatik, gluzemia egokia mantendu behar da. Dieta zetogenikoak, zehazki, sintomatologian hobekuntza nabariak lortzen ditu. Horren barruan, omega-3 gantzen gehigarriek parametro metaboliko eta obulatorioak hobetzen dituzte. AHF-ean, energia eskuragarritasun (EE) urria zuzendu behar da: estresaren kontrolaz, pisuaren kontrolaz eta ariketa fisiko gogorra ekidinez. Dietak orekatua eta osoa izan beharko du. Omega-3 gantzek, D bitaminak eta magnesioak, bestalde, egoera psikologiko ona edukitzen lagun dezakete. HPL tratatzeko, B6 bitamina eta zinka eraginkorrak izan daitezkeela dioten zenbait ikerketa daude. Horrez gain, edozein kausetako hipogonadismoan, D bitamina eta kaltzioaren beharrak bete beharko dira, osteoporosia prebenitzeko.

Hitz gakoak: obulazio-asaldura, anobulazioa, obario polikistikoaren sindromea, amenorrea hipotalamiko funtzionala, hiperprolaktinemia, interbentzio nutrizionala, dieta

LABURDURAK

ACTH: Hormona adenokortikotropikoa
AHF: Amenorea hipotalamiko funtzionala
CRH: Kortikotropina hormonaren hormona askatzailea
FSH: Hormona folikuluestimulatzailea
GMI: Gorputz masa indizea
HDL: Dentsitate altuko lipoproteina
HPL: Hiperprolaktinemia
HPA: Hipotalamo-pituitario-adrenal
HPG: Hipotalamo-pituitario-gonada
HPO: Hipotalamo-pituitario-obario
HPT: Hipotalamo-pituitario-tiroide
IGF-1: Intsuliaren antzeko 1 hazkuntza faktorea
GH: Hazkuntza hormona
GnRH: Gonadotropina hormona jariatzailea
LDL: Dentsitate baxuko lipoproteina
LH: Hormona luteinitzailea
OGG: Obario gutxiegitasun goiztiarra
OPM: Obario polikistikoaren morfologia
OPS: Obario polikistikoaren sindromea
PRL: Prolaktina
SHBG: Sexu hormonak lotzen dituen globulina
T3: Triiodotironina
T4: Tiroxina

1. SARRERA

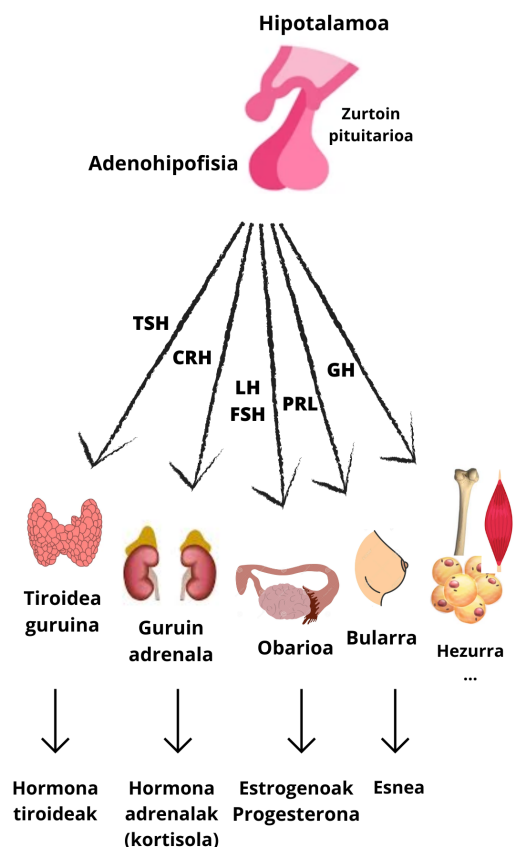
Obulazio-asaldura anobulazioari (obulurik ez sortzea edo ez askatzea), edo oligoobulazioari (obulazio anormalari edo obulazio irregularrari) deritzo [1]. Azken hamarkadari erreparatzen badiogu, antzutasun zifrak goraka doazela konproba dezakegu [2]. Hain zuzen ere, herrialde garatuetan, bikoteen %30 inguru antzua da [3]. Antzutasuna bikote jakin baten haurdunaldia lortzeko ez-gaitasuna da, urte oso batez saiatsen egon ondoren. Antzutasunaren %40 emakumeari atxiki dakiokegu, beste %40 gizonari eta gainerakoa bien arteko arazoari [4]. Horren atzean, anobulazioa da faktore garrantzitsuenak, emakumeen antzutasunaren %30 inguru izanik [5, 6]. Anobulazioa edo oligoobulazioa sortzeko eragile ugari daude, baina inportanteenak hauek dira: obario polikistikoaren sindromea (OPS), amenorrea hipotalamiko funtzionala (AHF) eta hiperprolaktinemia (HPL) [7, 8].

Baina arazoa ez da antzutasuna soilik, obulazio normala hipotalamo-hipofisi-obario (HPO) ardatzak ongi funtzionatzen duen seinale da eta ezinbestekoa da osasun egokia bermatzeko. Obulazio-asalduretan sartu aurretik, lehenik eta behin, obulazio normala nola gertatzen den ulertu behar da.

1.1. Obulazio-prozesua

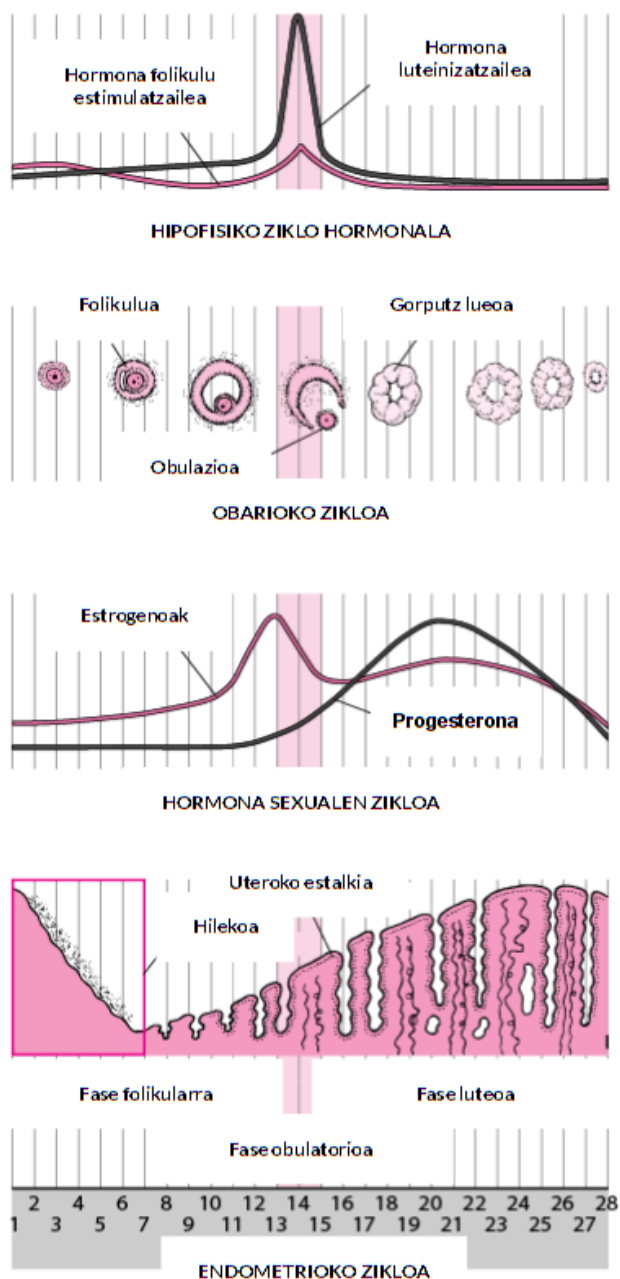
Sistema endokrinoak hipotalamoan du hasiera-puntua. Handik, hainbat hormona jariatzen dira, zurtoin pituitarioko odol-hodietatik hipofisira garraiatuko direnak. Hipofisiko erantzuna beste hormona batzuk jariatzea izango da, organo edo ehun ituetara abiatuko direnak, espezializatutako funtzioak bete ditzaten. Adenohipofisian gertatzen da obulazioari loturiko erregulazio hormonalak, beste batzuen artean (1 irudia).

Hipotalamoan, gonadotropina hormona jariatzailearen (GnRH-aren) askapen-pultsuak gertatzen dira [9]. Hormona hipotalamotik hipofisira abiatzen da, non gonadotropinak (hormona luteinitzailea (LH) eta hormona folikuluestimulatzaila (FSH)) askatzen diren, obarioetara iritsiko direnak (1.irudia). Hori dela eta, pultsoen maiztasunean edo anplitudean edozein alteraziok ardatz guztian alterazioa ekartzen du.



1.irudia: Hipotalamo-hipofisi ardatza

Ziklo menstrualean, hainbat prozesu gertatzen dira, hurrengo faseetan laburbiltzen direnak [4, 9] (2.irudia):



2.irudia: ziklo menstrualaren faseak [10]

1. Fase folikularra (1-14 egunak): FSH hormonari esker, folikuluak garatu egiten dira eta estrogenoak jariatzen dituzte. Estrogenoek eta inhibina hormonak atzeraelikadura negatiboa gauzaten dute hipotalamo-hipofisi ardatzean, GnRH pultsoen maiztasuna jaitsez. Pultsoen maiztasuna baxua denean (120-180 minutukoa), FSH hormona LH hormonari gailentzen zaio. Folikulu bakar bat iritsiko da guztizko garapena betetzera, folikulu dominante izendatua, ondoren obozitua askatuko duena.

2. Ugaltze fasea: Endometrioia eta guruinak garatzen dira, utero-lepoko mukia areagotuz.

3. Obulazio fasea: Estrogenoek GnRH-aren askapena inhibitzeaz gain, hipofisiko GnRH-aren hartzaileen espresioa igotzen du. Horregatik, estrogeno mailak altu daudenean, fase folikularrean ez bezala, atzeraelikadura positiboa gertatzen da, LH hormonaren jariatzea bultzatuz eta FSH-aren gainetik nagusituz (60-90 minutuko GnRH pultsoen maiztasuna). Ondorioz, LH pikoa gertatzen da, folikulu dominantea apurtzea eraginez eta obozitua askatuz. Horrela, obozitua, likido folikularrekin batera, Falopioren tronpetarantz abiatzen da.

4. Fase luteoa (15-28 egunak): Folikuluko zelulek gorputz luteoa eratzen dute. Estrogenoak, baina batik bat progesterona sintetizatzen ditu. Progesteronak bi eragin ditu: GnRH pultsoen maiztasuna jaitsi eta endometrioia jariatzea bihurtu, obulu ernalduaren ezarketa baimenduko duena.

Ernalketa gertatu ezean, gorputz luteoaren endekapena gertatzen da, gorputz txuria bihurtuz. Estrogeno eta progesterona mailak fase folikularreko mailara itzultzen dira, eta

endometrioaren eta odol-hodien nekrosia gertatzen da, odol-galera (hilekoa) eraginez. Horrela, atzeraelikadura ezabatzen da eta zikloa berriro hasten da. Esan beharra dago, dena den, gorputzeko beste sistema batzuek ere hartzen dutela parte GnRH-aren pultsoen modulazioan, aurrerago ikusiko dugun bezala.

1.2. Obulazio-asalduren sailkapena

Obulazio-asaldurak lau taldetan banatzen ditu Munduko Osasun Erakundeak [11]:

- I. taldea: Hipogonadismo hipogonadotropikoa. Gonadotropina, zein estrogeno maila baxuak, GnRH pultsazioak murriztuta daudelako. Anobulazioaren %5-10. Bereizgarriena AHF da. Bigarren mailako amenorrearen kasuen %30 honengatik dira, gutxi gora behera [7].
- II. taldea: Normoestrogenismo normogonadotropikoa. FSH eta estrogeno mailak normal egoten dira, baina LH hormonaren maila altuegi egon daiteke. Anobulazio kasuen %75-85 honengatik dira. OPS da kausa nagusia (gehiegizko androgeno sintesia egon ohi da). Asaldura endokrino eta metaboliko ohikoena da emakumeen artean [12] eta %5-20-ko prebalentzia dauka ugaltze-adinean [13].
- III. taldea: Obario-gutxiegitasuna. Estrogeno maila baxua eta gonadotropina maila altua. Obarioek ez dute gonadotropinen estimulari erantzuteko gaitasunik. %10-20-ren erantzule. Asaldura garrantzitsuena talde honetan obario gutxiegitasun goiztiarra (OGG) da.
- IV. taldea: HPL. Anobulazio kasuen %5-10.

1.3. Obulazio-asalduren osasun-ondorioak

Ugaltzeko arazoak alde batera utzita, obulazio-asaldurek osasunean eta bizi kalitatean eragin dezaketen sintomak ekartzen dituzte. AHF-ari eta OGG-ari lotutako estrogeno faltak zenbait ondorio ekartzen ditu osasunean [14]: hezurreko mineralizazio arazoak, geroago frakturak eta osteoporosia ekar ditzakeena, arrisku kardiobaskularra (estrogenoak oxido nitrikoaren sintesian parte hartzen du, basodilatatzailea dena), eta atrofia bulbobaginala. Dena den, beste sintoma batzuk agertzen dira maiz: beroaldiak, loaren asaldurak, baginako lehortasuna eta libidoaren jaistera; zalantzarik gabe, emakumearen egunerokotasunean endoez fisiko zein psikologikoak ekar ditzaketanak. AHF-ean, horrez gain, eragin psikologikoa ager daiteke, kortisolaren igoerak eraginda gogo-aldartean [14]. OPS, berriz,

hiperintsulinea, intsulinarekiko erresistentzia, 2 motako diabetesa, obesitatea, arazo kardiobaskularrak, neurologikoak eta psikologikoak, antsietatea eta depresioa barne, izateko arriskuarekin asoziatzen da, baita endometrioko eta bularreko minbiziekin ere [15]. OPS duten %28-46-rek, preseski, sindrome metabolikoa pairatzen dute [16]. Eta OPS-ari lotutako gehiegizko androgenoak izateak aknea, hirsutismoa eta alopezia ekar ditzake [12]. HPL-an, hipogonadismoari lotutako sintomak eta galaktozia azaldu ohi dira [17]. Hori gutxi balitz, edozein obulazio-asaldurek eragindako oligoobulazio larriak endometrioko hiperplasiaren eta minbiziaren arriskua igotzen du [12].

Emakumearen ugalketa-bizitza ingurumeneko faktoreei moldatzen da hein handian, amaren eta ondorengoen osasuna babestearren, obulazioan eragin zuzena izanez. Halaber, nutrizio egokia ezinbestekoa da obozitoen kalitatea bermatzeko. Hori dela eta, elikadurak eta bizi-estiloak paper garrantzitsua joka dezakete fertilitate faktore gisa.

2. HELBURUAK

Helburu nagusia: Obulazio asaldura nagusien aurrean, jarraibide nutrizionalak eskaini ahal izateko informazioa bildu.

Helburu espezifikoak:

- Obulazio eta emakumeen ugalkortasun egokirako lagungarria izan daitekeen dieta aztertu.
- Obulazio-asaldura garrantzitsuenak eta haiek eragiten dituzten faktoreak identifikatu.
- Obulazio-asaldura horietako bakoitza eta haien sintomatologia arintzeko edo tratatzeko nutrizio egokia zehaztu.

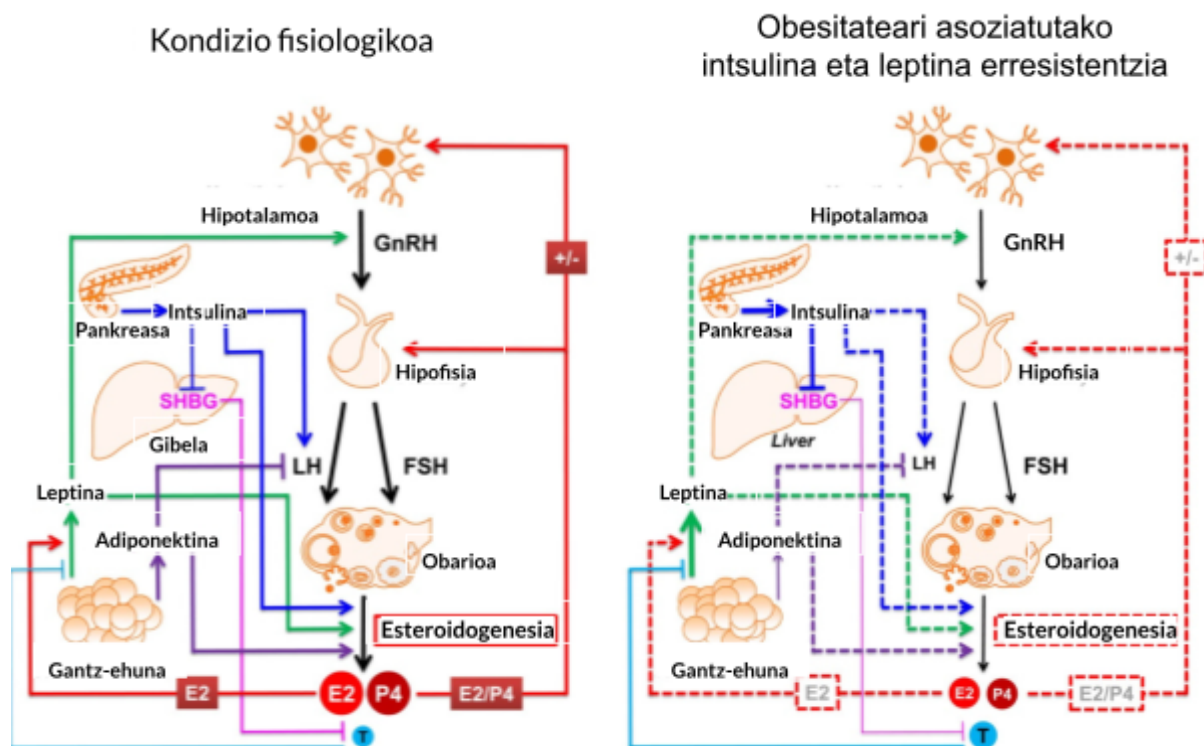
3. METODOLOGIA

Informazioa Pudmed, ClinicalTrials, Embase eta Scopus datu baseetan, Cochrane library eta Scielo liburutegi birtualetan eta Clinical guidelines-en bilatu da. Horrekin batera, testu liburuez baliatu da. Artikuluak bilatzeko, ondoko hitz gakoak erabili dira: anobulazioa, obulazio-asaldurak, obulazio disfuntzioa, obario polikistikoaren sindromea, amenorrea hipotalamiko funtzionala, hiperprolaktinemia, obario gutxiegitasun goiztiarra, infertilitatea, dieta, nutrizioa, elikadura, bizi estiloa, tratamendua. Informazioa ahalik eta eguneratuen egon zedin, azken 10 urteetako argitalpenak bakarrik erabili dira.

4. GARAPENA

Egoera nutrizional egokia ezinbestekoa denez ugalketarako eta biziraupenerako, metabolismoa eta ugalketa-sistema konektatuta daudela pentsatzea zilegia da.

Ikerketa askok erakutsi dute pisuaren eta fertilitatearen arteko harremana. Gorputz masa indizea (GMI) 25-etik gora edo 19 baino gutxiago edukitzea arrisku faktore da obulazio-asaldurarako. Obesitatearen kasuan (GMI ≥ 30), arriskua bikoitza baino handiagokoa da. Energia eskuragarritasuna (EE), beraz, faktore garrantzitsua da. Obulazioaren alterazioarekin asoziatu dira, esaterako, intsulina, leptina, adiponektina eta kolesterol librea (ikus 3.irudia). Horrela, gainpisuak eragindako intsulinarekiko eta leptinarekiko erresistentzia, zein pisu baxuak eragindako hormona horien maila baxuek hipotalamo-pituitario-gonada (HPG) ardatzaren alterazioa eragin dezakete. Adiponektina baxuak ere (gainpisan edo obesitatean gertatzen dena) eragin negatiboa dauka. Kolesterol libre asko edukitzea ere, obesitatean gertatzen dena, ugalkortasun baxuarekin asoziatu da, bai eta obozitoen kalitate txarrarekin. Era berean, gantz-erreserba baxuegiak ez du esteroidogenesisia gertatzea baimenduko, eta HPG ardatzaren estimulazioa murrizten duela ere behatu da [3].



3.irudia: Intsulinarene, leptinarene eta adiponektinarene eragina HPG ardatzean eta esteroidogenesisian egoera fisiologikoan eta obesitatean [18]. E2 = 17 β -estradiol; P4 = progesterona; T = testosterona

Hainbat ikerketa egin dira elikaduraren eta ugalkortasunaren arteko harremana aztertu dutenak [3, 19, 20], eta onura sortu duten elikagai-taldeak edo elikadura-patroia dieta mediterranearekin lotzen dira. Dieta mediterranearra ondoko elikagai-talde hauen kontsumoan oinarritzen da: barazkiak, frutak, zereal integralak, lekaleak, fruitu lehorrak eta oliba olioak, haragi gorriaren kontsumo urriarekin batera. Karbohidratoen, proteinen eta lipidoen kalitatea garrantzitsua dela behatu da obulazio-asaldurei lotutako antzutasunean. Zehazki, eragile hauek asoziatzen dira ugalkortasun onarekin: indize glukemiko baxuko karbohidratoak, zuntz kantitate egokiaz lagunduta, landare jatorriko proteinak, eta gantz-azido mono eta poliasegabeak gantz-azido aseengandik gailenduta [21]. Dieta mediterranearra kontrol glukemiko egokiarekin asoziatzen da, beraz, parametro garrantzitsu bat izan daitekeela iradokitzen dute ikerketek.

Horregatik, azukreetan aberatsa den dieta ekidin behar da. Proteinei dagokienez, intsulinarekiko sentsibilitatea handitzen dute. Horrez gain, aminoazido mailek behera egiten dute fase luteoan. Esteroidogenesiaren eta endometriko proteinen sintesi eta jariapenaren ondorio izan daiteke hori. Hortaz, proteinen ahoratze egokia beharrezkoa litzateke zentzu horretan. Gantzetara joz, poliasegabeen onura behatu da asean eta neurri txikiagoan, monoasegabeen gainetik. Horren barruan, omega-6 eta omega-3 gantz poliasegabeen proportzioak eragina du prostaglandinen sintesian, esteroidogenesisian eta obozitoen garapenean. Horregatik, 1:1 proportzioaren ingurutik ibiltzea komeni da. Gaur egungo proportzioa 10:1-25:1 artean dagoenez, omega-3 gantzen ahorakinean tematu behar da, ugalkortasunean eragin positiboa duela ikusi da eta [3]. Mikronutrienteei dagokienez, haren eragin mesedegarriari lotutako ebidentzia sendoena azido folikoak dauka, anobulazioaren maiztasun baxuagoa barne [22].

Aipatutako nutrizio-faktoreek obulazio asaldura batzuen garapenarekin harreman handia dutela frogatuko da, OPS eta AHF-ean, kasu. OPS-aren, AHF-aren eta HPL-aren maneian nutrizioak tokia hartu beharko du, bada, tratamenduan edo sintomen leuntzean eragina duela ondorioztatzen da egungo ebidentziatik. OGG-ri dagokionez, aldiz, ez da nutrizioarekin asoziaziorik bilatu oraingoz.

4.1. OBARIO POLIKISTIKOAREN SINDROMEAK

4.1.1. Diagnostikoa eta etiopatogenia

Rotterdameko kriterioa da onartuena OPS definitzeko [12]. Horren arabera, diagnostikoa hauetako bi edukita egin daiteke: obario polikistikokoaren morfologia (OPM), hau da, 12 folikulu edo gehiago obulu bakar batean, edo 10 mL baino gehiagoko obario bolumena, ekografian ikusi daitekeena; amenorrea (hilekorik eza) edo oligomenorrea (azkeneko urtean 9 hileko baino gutxiagoko izatea); hiperandrogenismo klinikoa edo biokimikoa [13]. Dena den, eztabaida dago OPS-aren definizioaren inguruan [23]. Diagnostikoa egiteko, gainera, bestelako asaldurak baztertu beharko dira lehendabizi, hala nola sortzetiko hiperplasia ez-klasikoa, HPL, tiroideko disfuntzioa, hiperkortisolemia eta androgenoen jariapena handitzen duten tumoreak. Hori kontuan hartuta, hiru azpitalde bana ditzakegu OPS-aren barruan [23] [1.taula]:

- OPS klasikoa: Bi fenotipo sartzten dira hemen, definizioan aipatutako hiru ezaugarriak barnebiltzen dituena (A fenotipoa) edo hiperandrogenismo eta obulazio disfuntzioarena (B fenotipoa). Prebalentzia handien daukana da, eta baita klinika larrien daukana ere: hilekoaren disfuntzio nabarmenagoa; hiperintsulinemia eta intsulinarekiko erresistentzia tasa handiagoa; sindrome metabolikorako arrisku handiagoa; gorputz-masaren indize altuagoa; dislipidemia aterogenikoaren forma larriagoak.
- OPS obulatorioa: Hiperandrogenismoa eta OPM (C fenotipoa). Maila moderatuak androgeno mailetan, hirsutismoan, intsulinar, sindrome metabolikoan eta lipido aterogenikoetan.
- OPS ez-hiperandrogenikoa: Obulazio disfuntzioa eta OPM (D fenotipoa). Asaldura endokrino eta metabolikoekin asoziazio ahula du. "Gehiegizko Androgenoen eta OPS-aren Elkarte"-k azpitalde hau OPS-aren sailkapenean ez sartzea proposatzen du, hots, hiperandrogenismoa beharrezko baldintza izatea.

1.taula: OPS moten sailkapena

OPS klasikoa A fenotipoa; B fenotipoa	OPS obulatorioa C fenotipoa	OPS ez-hiperandrogenikoa D fenotipoa
Hiperandrogenismoa Obulazio disfuntzioa Morfologia polikistikoko obarioa	Hiperandrogenismoa Morfologia polikistikoko obarioa	Obulazio disfuntzioa Morfologia polikistikoko obarioa

OPS duten emakumeen sintomatologia oso heterogeneoa da. Hori dela eta, etiologia zehaztea zaila izaten da. Egungo argitalpenek genetika hartzen dute faktore nagusi gisa, herentzia autosomiko dominantean oinarriturik [13, 24]. Hain justu ere, OPS duten emakumeen alabek sindromea pairatzeko 5 aldiz arrisku handiagoa dute [24]. Era berean, fenotipo heterogeneo hori garatzeko, epigenetikak paper handia jokatzen duela uste da, hots, fetuaren hazkuntzan eta geroago jarraitutako bizi-estiloak, zein bestelako ingurumen-faktorek, paper handia jokatzen dute [13, 24]; eta baita jatorri geografikoak ere [12].

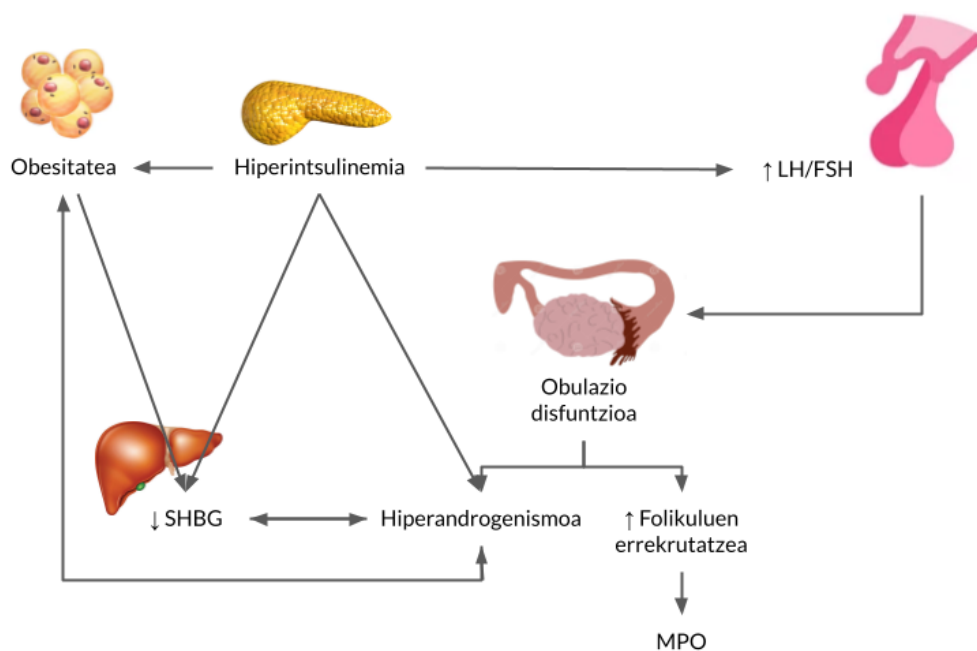
Giza-genoma osoaren ikerketaren elkartean (GWAS; Whole genome association study) ikerketek arriskuko 19 loci identifikatu dituzte OPS-arentzat, gehienak androgenoen biosintesian eta metabolismoan, intsulinarekiko erresistentzian, estres oxidatiboan eta 2 motako Diabetes Mellitusean parte hartzen dutenak [13]. Nolanahi ere, arriskuko alelo horiek OPS-aren heredagarritasunaren %10 besterik ez dute azaltzen [25, 26], hau da, oraindik asoziatutako loci gehiago egon daitezke aurkitu ez direnak.

Baina OPS nola garatzen den eta haren larritasuna, esan bezala, beste faktore batzuek mugatuko dute. OPS GMI eta barauko intsulinaren maila altuekin asoziatu da, aleatorizazio mendeliarrari esker [25]. Aleatorizazio mendeliarra arrisku-faktore baten eta emaitza baten arteko harreman faktoriala frogatzeko erabiltzen da. Horrela, aldaera genetiko GMI eta intsulina maila altuekin asoziatzen bada, eta OPS-arekin ere bai, lehenengo horiek OPS-aren arrisku faktore direla frogatzen da. GMI eta OPS-aren arteko lotura ukaezina da: GMI 25-etik behera duten emakumeetan, prebalentzia % 4,3 da eta GMI > 30 kg/m² duten emakumeen artean % 14 [24]. Are gehiago, OPS-ean, gainpisua edo obesitatea duten emakumeetan ohikoagoa da oligoanobulazioa, pisu normala dutenekin konparatuta [27]. Hari beretik, umetoki barneko garapenaren atzerapena ingurumen-faktore bat izan daiteke [12]. Haurdunaldi garaian, amaren hipertentsioagatik, diabetesagatik, tabakismoagatik, amaren beraren pixu baxuagatik... gertatu daiteke, adin gestazionalarentzat txikiak diren haurrak jaioz. Haur horiek nutrienteen eskuragarritasun urria eduki dutenez, geneen espresioan aldaketak gertatzen dira, etorkizunean energia aurrezteko. Ondorioz, hipertentsioa, glukosarekiko intolerantzia, intsulinarekiko erresistentzia, obesitatea, kortisolaren gehiegizko jariaketa eta hiperandrogenismo funtzionala eduki ditzakete, bai eta OPS [12].

Ikerketa gehienek intsulinaren papera azpimarratzen dute OPS-aren garapenean. Paragrafo honetan eta hurrengoan azalduko den fisiopatologia guztia 4.irudian laburbiltzen da. Intsulinak ugalketa zelularrean, esteroideen sintesian eta esteroideen sintesiarekin zerikusia

duten gene batzuen espresioaren erregulazioan hartzen du parte [13]. Halaber, LH hormonaren pultsazioak erregulatzen ditu, haren mailak igoz hiperintulinismoan [26]. Horrek guztiak hiperandrogenismoa sustatzen du. Are gehiago, hiperintulinismoak eta hiperandrogenismoak sexu hormonak lotzen dituen globulina (SHBG)-ren sintesi hepaticoa jaisten dute, hiperandrogenismoa oraindik gehiago sustatuz, androgeno askeen maila igotzen baita [12]. Obesitateak —eta batez ere obesitate abdominalak— ere eragin berbera dauka; obesitate abdominala testosteronaren eta SHBG-ari lotu gabeko androgenoen sintesi-tasaren areagotzearekin asoziatzen da [27]. Gehiegizko androgenoak izateak, era berean, obesitate zentrala eta intsulinarekiko erresistentzia sustatzen ditu [26], zirkulu batean sartuz.

Obulazio disfuntzioaren inguruan, LH-aren igoera dela eta, luteinizazio goiztiarra gertatzen da, folikulu dominantearen garapen egokia oztopatuz [27]. Hiperandrogenismoak, bestalde, folikuluen errekrutatzea sustatzen du [27]. Ondorioz, guztiz garatu gabeko folikulu asko biltzen dira, OPM sortuz. Morfologia horri folikulu antral —garapenaren bigarren fasean dauden folikulu— gehiegi egoteari deritzo.



4. irudia: OPS-aren fisiopatologia

Esan beharra dago, dena dela, OPS-ari buruzko ikerketen gehien-gehiengoak OPS klasikoa hartzen duela oinarri. Horregatik, hiperandrogenismoari lotutakoa azaltzen du, baina ez D fenotipoari dagokiona.

4.1.2. Interbentzio nutrizionala

Sintomatologia heterogeneoa den bezala, tratamenduak ere hala izan beharko du, individualizatua, manifestazio bakoitzaren hobetzera bideratuz. Eska dezakeen tratamendu farmakologikoarekin batera, bizi-estiloaren inguruko jarraibideak eman beharko dira.

OPS-ak ugaltze bizitza guztian presente jarraitzen du, baina dieta egokiarekin, sintomatologia kontrolatzea lor daiteke. Ikusi dugun bezala, OPS-aren kasu gehienak obesitatearekin lotuta daude eta, izatez, pisua jaisteak sintomatologiaren hobetzen duela frogatu da [15]. Beraz, gainpisua duten pertsonetan dieta hipokalorikoa gomendatzen da, ariketa fisiko erregularraz lagunduta [11]. Gutxienez %5-eko pisu galera mesedegarria da, sintomak hobetzeko [11, 24]. Oso obesoen kasuan, %25 edo %50-eko pisu galera beharrezkoa izan liteke [24]. Horri esker, androgeno askeen maila eta intsulinarekiko erresistentzia jaisten dira [11], eta obulazioan positiboki eragiten du [11, 28].

Pisua edonolakoa izanik ere, indize gluzemiko baxuko dieta jarraitzea gomendatzen da, intsulinarekiko erresistentzia indizea, intsulina barauan, kolesterola totala, dentsitate baxuko lipoproteinak (LDL-ak), triglizeridoak, testosterona eta gerriko zirkunferentzia jaisten dituela konprobatu baita [29]. Grelina ere jaisten du [29], apetituan eraginez. Fruktosaren kontsumo handiak, bestetik, aldaketa endokrinoak okertzen ditu [29]. Indize gluzemiko baxuko dieta, ariketa fisikoarekin eta omega-3 gantz azidoen gehigarriekin batuta, dentsitate altuko lipoproteinak (HDL-ak) eta SHBG igotzen dela hauteman da [29]. α -linoleniko gantz azidoak, bestalde, hantura murrizten duela ikusi da xaguetan, esteroideetatik eratorritako hormona-sexual-mikrobiota-hantura ardatzaren bitartez [29], mesedegarria OPS-ean, obesitateak hanturazko zitozina maila igotzen du eta [12]. Ekidin beharreko beste nutrienteak gantz azido aseak lirakeke, nekrosi tumoralaren alfa faktorea (TNF- α) eta zitozinen seinaleztapenaren 3 proteina ezabatzailea (SOCS-3) igotzen dutelako, hanturaren estimulatzaileak [29].

Indize gluzemiko baxuko dietarik arrakastatsuena dieta zetogenikoa izan da; onura metaboliko zein endokrinoak behatu dira [29]. Glukosa eta intsulina jaisten ditu, eta baita intsulinarekiko erresistentzia ere, pisuaren jaitsierarekin batera [29, 30]. Ez hori bakarrik, triglizeridoak, kolesterol totala eta LDL jaisten dira, eta HDL kolesterola igotzen da [29]. Gainera, markatzaile inflamatorioak hobetzen dira. Ziklo menstrualean hobekuntza nabaria da [29]: LH askea, LH/FSH harremana, testosterona totala, eta deshidopiandrosterona sulfato mailak jaisten dira. Era berean, estrogenoen, progesteronaren eta SHBG-aren igoera behatu da [29].

Efektu negatibo bakarra gorputz zetonikoen presentzia handitzea da (azetoazetato, -hidroxibutirato eta azetonarena), gantz azidoen oxidazioaren produktuak. Ondorioz, odoleko pH maila jaisten da, zetosia eraginez. Dieta zetogenikoan, odoleko gorputz zetonikoak 0,5 eta 4 mmol/L artean egotean dira [30]. Zetosi patologikoan, aldiz, balioa 20 mmol/L arte igo daiteke, zetosi larrian sartuz [30]. Beraz, ez da balio arriskutsuetara iristen. Edonola ere, ez da ikertu epe luzeko dieta zetogenikoa OPS-ean [30]. Horregatik, ez dago argi dieta hori segurua ote den epe luzean jarraitzeko. Duen efektu onuragarriengatik, dieta zetogenikoa eta dieta anitza tartekatzea aukera gisa proposatzen dute Paoli et al.-ek [30].

4.2. AMENORREA HIPOTALAMIKO FUNTZIONALA

4.2.1. Diagnostikoa eta etiopatogenia

AHF honela definitzen da: Hiru ziklo baino gehiagoz hilekoa ez izatea hilekoa erregulariki izan ostean, edo sei hilabete baino gehiagoz ziklo irregularrak edukitzen dituen pertsonan, falta hori anomalia anatomiko edo organikorik gabe gertatzen denean [9, 31]. Patologia honetan, hurrengo hormonon mailak baxu egoten dira: LH, FSH, LH/FSH harremana (<1), estrogenoak (<20-60 pg/mL), progesterona (<3 nmol/L), tirotropina hormona askatzailea (TRH), tiroidearen hormona estimulatzailea (TSH), triiodotironina (T3), tiroxina (T4), intsulinaren antzeko hazkuntza faktorea (IGF1) eta leptina; eta altu: kortisola, hazkuntza faktorea (GH) eta grelina [9]. AHF-aren diagnostikoa ere eskusioz gauzatzen da. Lau kausa nagusirengatik eta haien elkarrekintzagatik sortzen da [9]: pisu baxuegia, elikadura asaldurak, gehiegizko ariketa fisikoa eta estres psikologikoa. Estres metabolikoa eta psikologikoa batzen direnean gertatzen da, hain zuzen ere, EE urria sortuz [9]. Estres metabolikoak edo psikologikoak bere aldetik erantzun hori eragiten du, baina bien batura obulazioan eragiteko adinekoa dela ikusi da, efektu sinergikoa sortuz [9]. Formula honen bitartez iragar daiteke pertsona jakin baten EE [31]:

$$EE = \text{ingesta kalorikoa} - \frac{\text{kirolari lotutako gastu energetikoa (kcal)}}{\text{gantz-gabeko masa (kg)}}$$

EE baxua ≤ 30 kcal/1 kg (gantz-gabeko masa) litzateke.

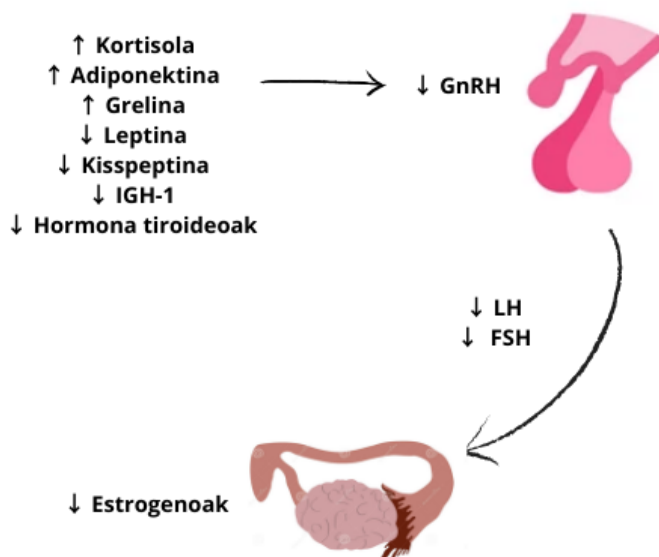
Estres agudoan, kortikotropina hormonaren hormona askatzailea (CRH) jariatzen da hipotalamoan, hormona adenokortikotropikoa (ACTH) askatuz hipofisian eta

glukokortikoideak guruin adrenalean. Kortisola igotzean, atzeraelikadura negatiboa gauzatzen du hipotalamo eta hipofisian, CRH eta ACTH mailak murriztuz. Kortisolaren jariapen kronikoan, ordea, homeostiaren berrezarkuntza gertatzen da; hau da, kortisolarekiko erresistentzia garatzen da hipotalamoan eta hipofisian [9]. Horregatik, AHF-ean, CRH eta ACTH maila normalak edukitzen dira, nahiz eta kortisola altu egon [9].

Estres egoeran, energia beharrezko funtzioetara bideratzeko egokitzapenak gertatzen dira, egoerari aurre egiteko [9]. Hori dela eta, kortisolak hipotalamo-hipofisi-tiroide (HPT) ardatzean eta HPO ardatzean eragiten du. Lehenengoari dagokionez, TRH jariapena eta hipofisiko erantzuna oztopatzen ditu; beraz, TRH, TSH eta hormona tiroideo (T3 eta T4) mailak jaitsi egiten dira [9]. Energia gordetzearren gertatzen den adaptazio metabolikoa da. Gertaera horiek GnRH pultsazioak jaisten dituzte eta gonadotropinen mailak ez dira nahikoak folikulogenesia eta obulazioa gertatzeko, hilekoa geldituz [9] (5.irudia).

Gorputzeko gantz-erreserbak baxu daudenean, grelina maila igotzen da, apetitua igotzeko [32]. Lehenik eta behin, apetituaren erregulazioa ulertu behar da: Bide orexigenoa eta anorexigenoa bereiz ditzakegu, lehena, apetitua handitzen duena, eta bigarrena, gutxitu egiten duena. Grelinak orexigenoa sustatzen du eta leptinak, berriz, anorexigenoa. Beraz, ingestaren erregulazioa gertatzen da EE-ren arabera. Horrekin batera, leptina ugaltze-sistemarekin zuzenean lotuta dago, ahorakinaren jokabidea erregulatzeaz haratago. Leptina-kisspeptina-GnRH ardatza sartzen da jokoan, hau da, leptina igotzean, kisspeptinak GnRH-aren askapenerako neuronak estimulatu ditu, obulazioan eraginez [9] (5.irudia). Ez hori bakarrik, leptina ez dago gantz-masaren mende bakarrik. Izan ere, AHF zutenei gauzatutako portaera-terapia kognitiboa leptinaren igoerarekin asoziatu da, nahiz eta pisurik ez aldatu [9]. Grelinari dagokionez, tximinoen modelo batean, grelina txertatzeak LH-aren pulstsoen mantsotzea ekarri zuen, energiaren eskasirik gabe, honek ere ugaltze-sistemarekin lotura zuzena daukala iradokiz [9] (5.irudia). AHF-an, faktore estresagarriek grelinaren erresistentzia eragin dezakete, gosea jaitsiz. Hori dela eta, AHF duten emakumeek grelina altu eduki ohi dute, baina jarreran efekturik izan gabe [9].

Adiponektina ere igo egiten da gantz portzentai baxuarekin. Xaguetan egindako ikerketek iradokitzen duten arabera, AMP kinasa aktibatzen da adiponektinaren igoeraren ondorioz, GnRH-aren jariapena inhibituz, eta baita kisspeptinaren sintesia ere [32] (5.irudia). IGF-1-aren papera ez dago argi definituta, baina GnRH jariapenaren estimulazioan parte hartzen duela ikusi dute zenbait ikerketek [33].



5.irudia: AHF-ren fisiopatologia

4.2.2. Interbentzio nutrizionala

AHF-ean, kausak anatomikoak eta mugatuak ez direla ikusi dugu, hau da, aldagarriak direla. Hortaz, tratamendua dietan, ariketa fisikoan eta estresaren kontrolean oinarritu beharko litzateke, lehenengo aukera gisa. Interbentzioaren helburua energia balantze positiboa lortzea izango da [32]. Elikadura GMI handitzera bideratu behar da, 19 baino baxuago duten emakumeen kasuan, Osasunerako eta Bikaintasunerako Institutu Nazionalaren arabera [32]. Pisua 1-2 kg edo %5-ean irabaztea gomendatzen da [34]. Horretarako, dieta hiperkaloriko bat agindu behar da. Beraz, tratamenduak hiru oinarri izan ditzake jomuga, kasuaren arabera: dieta hiperkalorikoari lotutako GMI irabaztea; ariketa fisiko gogorra egiten dutenetan, intentsitatea jaistea; eta laguntza psikologikoa, estres arazoak edo elikadurarekin lotutako asaldurak dituztenetan.

EE-ren gainbeherarik ez izateko, eguneko ahorakinak banatuta egotea gomendatzen da, ordu libre asko ez gelditzeko helburuarekin, batik-bat, ariketa fisikoa egiten denean [31]. Energia faltarekin batera, nutriente falta faktore gehigarria izan daiteke asalduraren garapenean. Horregatik, dieta horrek ongi planifikatuta egon beharko du.

Garrantzitsua izango da karbohidrato, gantz eta proteina ahorakina egokia izatea. Karbohidratoek energia etengabearen eskuragarri izatea bermatzen dute eta LH hormonaren pultsoak gauzatzeko, glukogenoaren erreserbak dira erabilienak [31]. Gantzei dagokienez, ezinbestekoak dira hormona esteroideak sintetizatzeke, bai eta hantura murrizteko, asaldura

honetan ohikoa dena [31]. Hanturaren kontrolerako, gantz-azido poliasegabeak, bereziki omega-3 taldekoak, onuragarriak dira [31]. Ez hori bakarrik, omega-3 gantz-azidoek estresa eta antsietatea jaisten dutela frogatu da sindrome premenstrualean eta menopausian [31]. Eraitza horiek parekagarriak izan daitezke AHF duten emakumeetan, hormona sexualen maila baxuak direla eta [31]. Gainera, gantzen ahorakina lagungarria izan daiteke AHF duten emakumeetan energia gehikuntza errazago lortzeko. Proteinek, azkenik, estrogenoen hartzaile hepatikoaren aktibitatea sustatzen dute, patologia honen maila baxuak konpentsatuz [3]. Efektu horrek, era berean, IGF-1 mailak igotzen ditu, ziklo menstrual hobetuz [3].

Mikronutrienteei dagokienez, badaude aipatu beharreko batzuk. Estrogeno eskasia dela eta, elikaduraren bidez hezurra ahal den neurrian babestu beharko da. Horretarako, D bitaminaren eta kaltzioaren eskakizunak bete beharko dira [31]. Horrez gain, D bitaminak gogo-aldartean eta hanturan efektu onuragarriak izan ditzakeen ebidentzia dago [31]. Magnesioak estresa, antsietatea eta depresioa arintzen ditu [31]. Burdina baxu antzematen da AHF-ean, arrazoi posible hauengatik: ingesta baxua, haren absortzioa murrizten duten konposatuak, ariketa fisiko altua, eta hantura egoeraren ondoriozko burdinaren erabilera altua [31]. Azkenik, folatoen eskasia ere ohikoa da eta hilekoaren erregulazioan paper garrantzitsua joka dezaketela uste da [22, 31].

Horregatik, nutriente hauek kontrolpean edukitzea gomendagarria da, gorputzaren eskakizunak betetzen direla bermatuz.

4.3. HIPERPROLAKTINEMIA

4.3.1. Diagnostikoa eta etiopatogenia

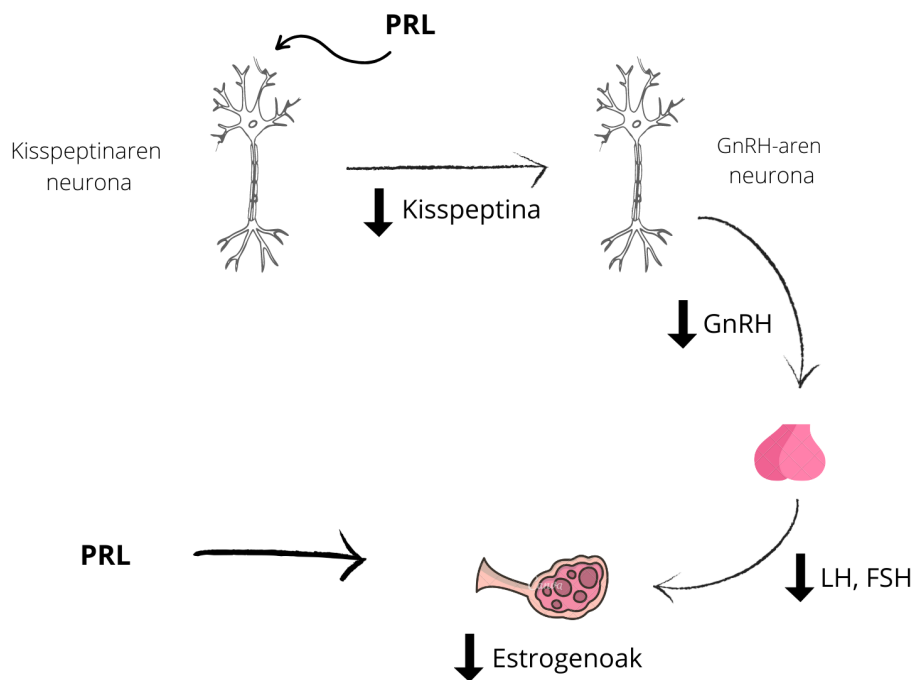
Prolaktina (PRL) hipofisiko zelula laktotropikoetan sintetizatzen da, TRH-aren estimulazioz eta dopaminaren inhibizioz erregulatuta [35]. Maila seriko normalek 13 ng/mL-ko batez-bestekoa dute [36]. HPL diagnostikatzen da 25 ng/mL-tik gora dagoenean [36], baina etiologiaren arabera balioak aldatuak dira (ikus 2.taula). HPL-aren kausak asko dira: hipotalamoko gaitzak, hipofisikoak, gaitz sistemikoak, zurtoin pituitarioaren nahasteak, kausa ektopikoak, neurogenikoak, iatrogenikoak, idiopatikokoak, etab [17, 37].

2.taula: PRL mailak HPL-ren etiologiaren arabera [17]

Etiologia	PRL maila ohikoak (ng/mL)
Mikroprolaktinoma	100-250
Makroprolaktinoma	200-1000
Adenoma pituitario ez-funtzionala	25-100
Drogak	25-100
Hipotiroidismo primarioa	25-100
Makroprolaktinemia	25-100

Kausa nagusia, zehazki, prolaktinoma da [17]. Hipotalamo-hipofisiko tumoreek HPL sortu dezakete. Alde batetik, PRL hiperjariaketagatik, eta bestetik, zurtoin pituitarioaren konpresioagatik, dopaminaren garraioa oztopatzen delako [38].

HPL eragin duen kausaren sintomatologiaz gain, HPL-ak berak hipogonadismo hipogonadotropikoa eragiten du [17, 39]. Izan ere, GnRH-aren jariaketa murrizten da [40, 41]. Xaguekin egindako ikerketetan, PRL-aren hartzaileak kissseptinaren neuronetan kokatzen direla ikusi da, kissseptinaren jariaketaren murrizketa eraginez [40, 42]. Beraz, kissseptinaren jaitsierari atsiki lakoie GnRH pultsoen gainbehera, Fourman et al.-en arabera, 6.irudian azaltzen den bezala. Gainera, PRL-ak obarioko granulosa zelulen funtzioa inhibitzen du (estrogenoen sintesian parte hartzen dutenak), obulazio disfuntzioa eraginez modu zuzenean (6.irudia). Zurtoin pituitarioan konpresioa eragiten duen kausarik balego, bestalde, hipopituitarismoa sor liteke, GnRH-aren seinaleen irismena oztopatuko litzatekeelako [43].



6.irudia: HPL-ak hipogonadismo hipogonadotropikoa eragiteko prozesua

4.3.2. Interbentzio nutrizionala

Ikerketa gutxi daude HPL-an elikaduraren eragina aztertu dutenak, baina zenbait aurrerapen lortu dira.

Gainpisua duten subjektuetan, pisua galtzearen eragin positiboak ikusi dira PRL-aren jaitsieran [44]. Mikronutrienteen inguruan, B6 bitaminaren dosi altuekin eta zinkarekin behatu dira PRL-ren jaitsierak [45, 46]. Ikerketa batzuetan emaitza estatistikoki esanguratsuak lortu dira, nahiz eta beste batzuetan ez. Horregatik, oraindik gehiago ikertu beharko da haien onura frogatzeko eta HPL-an gomendatzeko. Azkenik, hipogonadismoaren ondoriozko osteoporosi arriskuari dagokionez, D bitamina eta kaltzioaren beharrak asetzea garrantzitsua izango da, berriz ere.

5. ONDORIOAK

Metabolismo energetikoa faktore garrantzitsua dela behatzen da ugalkortasunerako eta obulazio asaldurak sahiesteko. Ildo horretatik, pisu egokia mantentzea oso garrantzitsua da. Elikadura motari dagokionez, dieta mediterranearra obulazio egokiarekin eta fertilitatearekin asoziatu da, kontrol gluzemiko egokia sustatuz. Nahiz eta haren eraginaren ebidentzia sendorik ez izan obulazioan, egokia da gomendatzea biztanleria orokorrean, osasunarekin eta gaixotasun ezarekin duen asoziazioagatik. Mikronutrienteen artean azpimagarria da, bereziki, omega-3 eta azido folikoaren eragin positiboa obulazioan.

OPS-aren jatorria ez dago erabat definituta, baina genetikak esku-hartze handia duela ikusi da. Etorkizunean ezinbestekoa izango da hura definitzeko kriterioak eta etiologia zehaztea, prebalentzia altua kontuan hartuta. Edonola ere, ikerketek bat egiten dute sindromea garatzeko faktore garrantzitsuena hiperinsulinismoa delakoan. Horregatik, gehiegizko pisua ekiditea ezinbestekoa da. Era berean, indize baxuko dieta gomendatzen da eta bereziki emaitza onak dieta zetogenikoaren bidez eskuratu dira. Horren barruan, omega-3 gantzen gehigarriek parametro metaboliko eta obulatioak hobetzen dituzte. Gantz aseak, ordea, ekiditea komeni da ahal den neurrian, hantura igotzen dutelako. Orain arte dauden ikerketek OPS klasikoa aztertu dute, baina OPS ez-hiperandrogenikoaren etiologia ikertu beharko litzateke, obulazio disfuntzioarentzat tratamendu ez-farmakologikoa bilatzeko.

AHF EE murriztagatik sortzen da. Hortaz, energiaren balantze positibora bideratu beharko da tratamendua, hiru aspektutan ekinez: Estresaren kontrola, ariketa fisiko gogorra ekiditea eta GMI igotzea 19-tik behera egonez gero. Horrekin batera, karbohidrato, gantz eta proteinen beharrak asetu behar dira, obulazio prozesuetan parte hartzen dute eta. Mikronutrienteei dagokionez, burdinak eta folatoak arreta berezia merezi dute, baxu egon ohi direlako asaldura honetan. Folatoaren kasuan, gainera, bere maila egokien eragin positiboa atzeman da obulazioan. Omega-3 gantzek, D bitaminak eta magnesioak, bestalde, egoera psikologiko ona edukitzen lagun dezakete. Laburbilduz, energiaren eta nutrienteen behar guztiak asetzeko, dietak orekatua eta energetikoki nahikoa izan beharko du.

HPL kausa askorengatik sortzen da. PRL jaisteko, pisua galtzearen eragin positiboak behatu dira zenbait ikerketetan, GMI altuko emakumeetan. B6 bitamina eta zinkaren onura posiblea PRL-aren jaitsieran gehiago ikertu beharko da ondorioak atera ahal izateko.

Azkenik, edozein kausetako hipogonadismoan, osteoporosia prebenitzeko, D bitamina eta kaltzioaren beharrak bete beharko dira. Gehigarri posibleen inguruan ez dago gomendiorik.

BIBLIOGRAFIA

1. Rebar R. Disfunción ovulatoria [Internet]. Manual MSD. 2020 [2022-ko martxoan kontsultatua]. Eskuragarri: <https://www.msdmanuals.com/es-es/professional/ginecolog%C3%ADa-y-obstetricia/infertilidad/disfunci%C3%B3n-ovulatoria>
2. González LG, López AM, Perea JM, Ortega RM. Nutrición y Fertilidad. Nutr Hosp. 2020; 35(6): 7-10
3. Fontana R, Torre SD. The Deep Correlation between Energy Metabolism and Reproduction: A View on the Effects of Nutrition for Women Fertility. Nutrients. 2016; 8(2): 87
4. Mazheika M, Gallo JL. Alimentación y Crecimiento Fetal. 2.edizioa. Granada: Técnica Avicam; 2020
5. Dhandapani K, Kodavanji B, Nithyananda Madom Anantharaya V, Arun Kumar N. Prevalence and distribution of causes of infertility according to women's age – a cross-sectional study in a tertiary healthcare hospital setup. J Basic Clin Physiol Pharmacol. 2021; Advance online publication. <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2020-0349>
6. Song Y, Li R. Effects of Environment and Lifestyle Factors on Anovulatory Disorder. Environment and Female Reproductive Health. Springer, Singapore: Adv. Exp. Med. Biol; 2021. 1300: 113-136
7. E. Roberts R, Farahani L, Webber L, Jayasena C. Current understanding of hypothalamic amenorrhoea. Ther Adv Endocrinol Metab. 2020; 11: 2042018820945854
8. Chandeying P, Tawiwat P. Prevalence of conditions causing chronic anovulation and the proposed algorithm for anovulation evaluation. J. Obstet. Gynaecol. 2015; 41(7): 1074-1079
9. Ruiz-Zambrana A, Berga SL. A Clinician's Guide to Functional Hypothalamic Amenorrhea. Clin Obstet Gynecol. 2020; 63(4): 706–719.
10. Knudtson, J. Ciclo Menstrual [Internet]. MANUAL MSD. 2019 [2022-ko martxoan kontsultatua]. Eskuragarri: <https://www.msdmanuals.com/es/hogar/salud-femenina/biolog%C3%ADa-del-aparato-reproductor-femenino/ciclo-menstrual>. 1.irudia, Cambios durante el ciclo menstrual
11. Luciano AA, Lanzzone A; Goverde AJ. Management of female infertility from hormonal causes. Int. J. Gynecol. Obstet. 2013; 123, S9–S17
12. Escobar-Morreale, HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. Nat. Rev. Endocrinol. 2018; 14(5): 270-284

13. Eiras MC, Pinheiro DP., Romcy, KAM, Ferriani RA, Dos Reis RM, Furtado CLM. Polycystic Ovary Syndrome: the Epigenetics Behind the Disease. 2022; *Reprod. Sci.* 29: 680-694
14. L.Shufelt C, Torbati T, Dutra E. Hypothalamic Amenorrhea and the Long-Term Health Consequences. 2017; *Semin. Reprod. Med.* 2017; 35(03): 256-262
15. Barthelmess E.K, Naz R.K. Polycystic ovary syndrome: current status and future perspective. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2014; 6(1): 104-119
16. Romanowski M.D, Parolina M.B, C.T. Freitas A, J. Piazza M, Basso J, A. Urbanetz A. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome and its correlation with metabolic syndrome. *Arq. Gastroenterol.* 2015; 52(2): 117-123
17. Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Freitas MC: Pitfalls in the Diagnostic Evaluation of Hyperprolactinemia. *Neuroendocrinology* 2019; 109(1): 7-19
18. Fontana R, Torre SD. The Deep Correlation between Energy Metabolism and Reproduction: A View on the Effects of Nutrition for Women Fertility. *Nutrients*. 2016; 8(2):87. 2.irudia, Effects of insulin, leptin and adiponectin on the regulation of hypothalamic pituitary gonadal axis (HPG) and steroidogenesis under physiological and obesity-associated conditions
19. Karayiannis D, Kontogianni M.D, MendorouC, Mastrominas M, Yiannakouris N. Adherence to the Mediterranean diet and IVF success rate among non-obese women attempting fertility. *Hum. Reprod.* 2018; 33(3): 494-502
20. Silvestris E, Lovero D, Palmirotta R. Nutrition and Female Fertility: An Interdependent Correlation. *Front. Endocrinol.* 2019; 10: 346
21. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. Diet and Lifestyle in the Prevention of Ovulatory Disorder Infertility. *Obstet. Gynecol.* 2017; 110(5): 1050-1058
22. Gaskins AJ, Chavarro JE, Diet and Fertility: A Review. *American Journal of Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018; 218(4): 379-389
23. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2016; 106(1): 6-15
24. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocr. Rev.* 2016; 37(5): 467–520
25. Azziz R. PCOS in 2015: New insights into the genetics of polycystic ovary syndrome. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2016; 12(2): 74-75.
26. Azziz R. Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet. Gynecol.* 2018; 132(2): 321-336

27. Legro RS, Arslanian, SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, Welt CK. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98(12): 4565-4592
28. Dietz de Loos ALP, Jiskoot G, Timman R, Beerhuizen A, Busschbach JJV, Laven JSE. Improvements in PCOS characteristics and phenotype severity during a randomized controlled lifestyle intervention. *Reprod. Biomed. Online.* 2021; 43(2): 298-309
29. Szczuko M, Kikut J, Szczuko U, Szydłowska I, Nawrocka-Rutkowska J, Zietek M et al. Nutrition Strategy and Life Style in Polycystic Ovary Syndrome—Narrative Review. *Nutrients.* 2021; 13(7): 2452
30. Paoli A, Mancin L, Giacoma MC, Bianco A eta Caprio M. Effects of a ketogenic diet in overweight women with polycystic ovary syndrome. *Journal of translational medicine.* 2020; 18(1): 104
31. Ryterska K, Kordek A, Zaleska P. Has Menstruation Disappeared? Functional Hypothalamic Amenorrhea—What Is This Story about?. *Nutrients;* 2021; 13(8): 2827
32. Fleming S, Morrison AE, 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.* 2020; 95(2): 229-238
33. Cannarella R, Paganoni AJJ, Cicolari S, Oleari R, Condorelly RA, La Vignera S. Anti-Müllerian Hormone, Growth Hormone, and Insulin-Like Growth Factor 1 Modulate the Migratory and Secretory Patterns of GnRH Neurons. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(5): 2445
34. Ginson MES, Flemina N, Zuifdwijk C, Dumont T. Where Have the Periods Gone? The Evaluation and Management of Functional Hypothalamic Amenorrhea. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2020; 12(1): 18-27
35. Matalliotakis M, Koliarakis I, Matalliotaki C, Trivli A, Hatzidaki E. Clinical manifestations, evaluation and management of hyperprolactinemia in adolescent and young girls: a brief review. *Acta Biomed.* 2019; 90(1): 149-157
36. Thapa S, Bhusal K. Hyperprolactinemia. StatPearls Publishing. 2022
37. Glezer A, Bronstein MD. Hyperprolactinemia. Endotext [Internet]. 2022 [2022-ko apirilean kontsultatua]. Eskuragarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278984/>
38. Capozzi A, Scambia G, Pontecorvi A, Lello S. Hyperprolactinemia: pathophysiology and therapeutic approach. *Gynecol Endocrinol.* 2015; 31(7): 506-510
39. Andereggen L, Frey J, Andres RH, Luedi MM, Widmer HR, Beck J et al. Persistent bone impairment despite long-term control of hyperprolactinemia and hypogonadism in men and women with prolactinomas.. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 5122

40. Fourman LT, Fazeli PK. Neuroendocrine Causes of Amenorrhea—An Update, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015; 100(3): 812-824
41. Faje A, Nachtigall L. Current treatment options for hyperprolactinemia. *Expert Opin Pharmacother.* 2013; 14(12):1611-1625
42. Brown RSE, Aung ZK, Phillipps HR, Barad Z, Lein H-J, Boehm U, et al. Acute Suppression of LH Secretion by Prolactin in Female Mice Is Mediated by Kisspeptin Neurons in the Arcuate Nucleus. *Endocrinology.* 2019; 160(5): 1323-1332
43. Vilar L, Abucham J, Luciano J, Luiz A, Araujo A, Azevedo MF, Boguszewski CL. Controversial issues in the management of hyperprolactinemia and prolactinomas – An overview by the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arch. Endocrinol. Metab.* 2018; 62(2): 236-263
44. Yeşil E, Kızıltan G, Anıl C, Ok MA, Bayraktar N. Effect of weight loss diets on biochemical parameters and anthropometric measurements in prolactinoma patients. *Univ. Tor. Med. J.* 2019; 96(3): 23-28
45. Wiktorowska-Owczarek A, Wolska J, Wolska A, Kowalczyk E, Wolska A. The role of selected supplements and herbs in hyperprolactinemia therapy - a literature review. *Farm. polska.* 2021; 77(7):435-441
46. Kulshreshtha B, Pahuja I, Kothari D, Chawla I, Sharma N, Gupta S et al. Menstrual Cycle Abnormalities in Patients with Prolactinoma and Drug-induced Hyperprolactinemia. *Indian J Endocrinol Metab.* 2017; 21(4): 545-550