

Evészavarok a változókorban

Perimenopauzában a nők különösen sérülékennyé válnak az evészavarok szempontjából. Ez részben köszönhető a nagy hormonális változásoknak (melyre jellemző az emelkedő gonadotropinok és az endogén hiperstimuláció következtében megemelkedett ovarialis hormon koncentrációk illetve az E2 dominancia, amikor is a kimaradó ovulációk következtében a stabilan alacsony P4-szint mellett az ösztadiol-szintek nagy amplitúdóval fluktuálnak, olykor meghaladva a reprodukciós időszak ösztrogénszintjeit, de előfordulhat lassú ösztadiol-szint csökkenés is), másrészt olyan pszicho-szociális stresszorok jelentkeznek újonnan, mint a reprodukciós képesség elvesztése, a nőiesség újraértelmezésének nehézségei, de gyakori a családiállapot változás, a szakmaváltás és a gyereknevelés mellett az idősödő szülők gondozásának terhe. Mindezek megemelik a mentális zavarok, köztük az evészavarok előfordulásának gyakoriságát középkorú nők körében. A falászavart az Amerikai Pszichiátriai Társaság 2013-tól vette fel a mentális-zavarok diagnosztikai közé, és 2017-ben a BNO-10-be is bekerült Bing eating disorder néven.

A falás-epizód vagy mértéktelen evés, az evészavarok központi (transzdiagnosztikus) tünete **Falás-zavarról** akkor beszélünk, ha hetente legalább egy falás-epizód történik 3 hónapon belül. Jelentőségét az adja, hogy számos ko-morbiditás kapcsolódik hozzá: obesitas, DM, NAFLD, GERD, alvási apnoe többek között.

A falásra jellemző a szokatlanul nagy mennyiségű étel rövid időn belüli elfogyasztása és a kontroll vesztés érzése, melyet szégyen és bűnösség érzése kísérhet. A tünet megjelenik többek között a bulímia nervozában és a perimenopauzában ritkább anorexia nervosa falás/purgálás időszakában, többek között

Adolescensekben behatóan vizsgált jelenség, hogy a menstruációs ciklus fázisainak hormon változásai prediktív módon függnak össze a falászavarral. Folliculáris fázisban és ovuláció idején, amikor az ösztadiol szint emelkedik és a progeszteron szint alacsony, inkább a nutritív ételek fogyasztása a jellemző, a falászavar nem gyakori. Posztovulatorikusan, különösen közép-luteális fázisban, amikor a progeszteron-szint emelkedik és az ösztadiol-szint némileg csökken a magas zsír és cukor tartalmú élelmiszerek falásszerű fogyasztása lesz a jellemző. Ezeket az összefüggéseket állatkísérletek is, 40 évre visszamenőleg, egzakt módon igazolták

ovariectomia utáni exogén hormonok bevitelével. **A falászavar kialakulását**, azzal magyarázták, hogy a progeszteron az **ösztadiol anorexigén hatásának antagonizálásával** növeli a táplálékfelvételt és a falási hajlamot.

2019-ben JH Baker és mtsai egy pilot-study-ban elsőként vizsgálták a korai perimenopauzás hormon-ingadozások hatását a falás- és testképzavarra. Azt találták, hogy az ösztadiol (E2) emelkedő szintje, magas P4-szint mellett, egyenes arányban növelte a falás rizikóját. Alacsony P4-szint mellett nem változtatta a falás-rizikót. Az evészavarok másik kardinális tünetének, testképzavarnak a rizikóját az E2 emelkedő szintje, magas P4 mellett szintén növelte. Alacsony P4 mellett viszont az ösztrogén emelkedő szintje csökkentette a saját **test-súllyal és test-alakkal kapcsolatos elégedetlenségérzést**. Ennek a studynak erőssége, hogy a falási epizódokat és hormon-szinteket naponta ellenőrizték és, hogy a menopauzás staging a „gold standard”-nak számító STRAW +10 kritérium rendszerre épült. Gyengesége a kis esetszám, hogy csak egy szűk stádiumot vizsgált, és hogy csak egyoldalúan az evészavarral küzdő nőket választották be.

Ezen túlmenően az eredmények elvezethetnek egy újszerű terápiás megközelítéshez, nevezetesen ahhoz, hogy a fluktuáló ovarialis hormonok **stabilizálása és szupplementálása** kedvező hatású lehet a falászavar szempontjából magas rizikójú perimenopauzás nők számára.

Pontosan nem tisztázott, hogy az ovarialis hormonok miképpen befolyásolják a falászavart. Korábbi állatkísérletek kiderítették, hogy a Ventralis Tegmentalis Area-ban, a jutalom motiválta viselkedés központjában ösztrogén-receptorok expresszálódnak. Ez a study azt vizsgálta, hogy az ösztadiol befolyásolja-e a VTA szintjén a jutalmazási funkciót. Azt találták, hogy az ösztadiol mikroinjektálása a VTA-ba csökkentette a táplálék-jutalom megszerzésére irányuló motivációt, viszont a homeosztatisz táplálékfelvételt nem érintette.

A jutalmazó vagy **reward-rendszer** gerincét a ventrális tegmentális area, a nucleus accumbens és prefrontális kéreg-tengely képezi. Ebben a tengelyben **a VTA dopaminerg-sejtjei** beidegzik a nucleus accumbenst, ahol ez a pálya jelentős mennyiségű dopamin felszabadítását teszi lehetővé, a szervezet számára valamilyen pozitív hatás eredményeként. Ez a dopamin-felszabadulás igyekszik azt elérni, hogy ez az állapot minél tovább és minél gyakrabban fennálljon. A kábítószeres jól ismert hatásához hasonlóan a **magas zsír és cukor tartalmú élelmiszerek is** képesek aktiválni ezt a pályát és ezért mondjuk, hogy ezeknek az

élelmiszereknek magas jutalmazó vagy magas reward értéke van.

A falászavar tekintetében **alacsony rizikójú hormonális milióban**, amikor az ösztrogén-szint magas és a progeszteron-szint alacsony, az ösztrogének is képesek facilitálni ezt a dopaminerg reward-rendszert. A dopamin-szint növekedésével **az elégedettségi állapot is fokozódik**. Ennek következtében csökken a rendszer szenzitivitása és csökken a magas kalória tartalmú ételek akarásának motivációja. Meg kell jegyezni, hogy az E2-nek differenciált hatása van a **jutalmazási funkciókra**. Az élelmiszerekkel ellentétben, a magas ösztrogén szintek növelik a drog/alkohol és monetáris jutalom akarásának motivációját és erősítik az ezekkel kapcsolatos addiktív viselkedést

A falászavar tekintetében **magas rizikójú hormonális milióban**, amikor az ösztradiol-szint alacsony vagy a progeszteron szinttel együtt magas, ez a facilitáló hatás csökken. A dopamin felszabadulás csökkenésével az elégedetlenség érzése nő. Ennek következtében nő a rendszer szenzitivitása és a magas kalória tartalmú ételek akarásának motivációja, azaz a falási hajlam nő.

Fontos a jutalom wanting és liking fogalmának megkülönböztetése: a jutalom-akarás, amiről eddig szó volt, az élvezet elővételezése, melyet a mesolimbikus dopaminerg rendszer szabályoz. Ettől élesen el kell különíteni a tudatos akarást, ami agykéregi szabályozás alatt áll. A jutalom-szeretés pedig az adott pillanatban átélt élvezetet jelenti, amely az opioid és cannabinoid rendszer szabályozása alatt áll.

A reward-rendszer a szabályozási rangsorban a homeosztatisztikus rendszer felett van, de képes felülírni ezeket pályákat. Példa erre, hogy a magas rizikójú hormonális milió további táplálék felvételre sarkallhat, akkor is, mikor az energiaháztartás egyensúlyban van. Egyes becslések szerint a falászavar 6-8x gyakoribb perimenopauzás nőkben, mint hasonló korú férfiakban és ez nagyrészt a női nemhez köthető magas rizikójú hormonális miliónek köszönhető.

A homeosztatisztikus szabályozó rendszernek **két metabolikus szenzor-területe van** és mindkettő ösztrogén-érzékeny. Az egyik a **nucleus arcuatus**, amely hormonális információt közvetít a másodlagos rendű paraventricularis és a dorso-medialis effektor idegmagok felé.

A másik az agytörzsben lévő **nucleus tractus solitarii**, amely főleg táplálékfelvételt gátló idegi információkat kap a gastrointestinalis traktusból és ezeket az információkat a parabrachialis mag segítségével az amygdalán keresztül az előagyba közvetíti. A két pályá-

rendszer számos ponton kapcsolódik egymáshoz. Az ösztradiol gátolja az arcuatus idegmag medialisabb részén elhelyezkedő orexigén, NPY és AgRP-ét (agouti-related peptid) termelő idegsejt csoport működését, és serkenti a laterálisban elhelyezkedő, anorexigén α -MSH/CART-ot termelő idegsejtcsoport működését, tehát az ösztrogének már a homeosztatis rendszer szintjén is anorexigén hatásúak.

Az ovarialis hormonok a homeosztatis rendszeren és a reward rendszeren keresztül szinergisztikusan szabályozzák a táplálékfelvételt, végeredményben allostázist biztosítva. Az **allostasis** általában azt jelenti, hogy a szervezet felkészül szükségleteinek kielégítésére, mielőtt azok jelentkeznének, ez különbözteti meg a homeosztázistól. Az ovarialis hormonok esetében ez azt jelenti, hogy a szervezet felkészül a **terhesség biológiai szükségleteinek kielégítésére** a táplálékfelvétel szabályozásán keresztül többek között. Perimenopauzális hormon fluktuációk megjelenésével ezek az eredetileg a fajfenntartást szolgáló hormonhatások keverednek és vezetnek az evészavar olyan szélsőséges formáihoz, mint a falászavar.

Mi a magyarázat arra, hogy a perimenopauzális nők egy része tapasztal falászavart, mások pedig nem. Tanulmányok eredményei inkább abba az irányba mutatnak, hogy a **falás-zavar** sokkal jobban összefügg a változókori tünetek intenzitásával, mint az életkorral vagy a menopauzális tranzíció fázisaival. A pilot study szerint a hormonális változások, melyek a menopauzális tranzíciót is meghatározzák, szignifikáns összefüggést mutatnak a falás-zavarral. Ebből következően a menopauzális tranzíció csak azok számára jelent sérülékeny periódust a falászavar szempontjából, akik különösen szenzitívek a hormonális fluktuációkra.

A falás-zavar (hormon-érzékenység) genetikai háttere tisztázatlan. Az ovarialis hormonok szteroid hormonként szabályozzák a gén-transzkripciót és a translációt a mesolimbikus dopaminerg rendszerben is. Az hogy az ösztradiol, milyen mértékben fokozza a dopamin felszabadulást, ezáltal milyen mértékben csökkenti a jutalom-akarást, továbbá a progeszteron milyen mértékben antagonizálja az ösztrogének ezen hatását, és ezáltal milyen mértékben erősíti a jutalom-akarást, Individuálisan két változó határozza meg: a hormonérzékenység, illetve a falászavar szempontjából magas kockázatú allélek megléte/hiánya és természetesen magas vagy alacsony kockázatú hormonális környezet jelenléte.

A hormon-érzékenységen kívül, a perimenopauzában nem ritka, stressz is befolyásolja a falás-zavart. A stressz-válasz függ a stressz-intenzitáson kívül a **stressz-érzékenységtől, az agykérgi kontrolltól és az ovarialis hormonoktól** is. Falásra hajlamosabbakban és a stresszre érzékenyebbekben stressz-hatásra a CRH jobban megemelkedik, mint a falás-rezisztensekben. A CRH egyrészt triggereli stressz-tengelyt és a megemelkedett kortikoszteron-szint fokozza a *szorongásos viselkedést* és emeli a táplálékfelvételt, másrészt a CRH centrális hatásként csökkenti a dopamin felszabadulását, ezáltal növeli az elégedetlenség érzést és növeli az étel-miszer-jutalom akarásának motivációját, ezáltal a falászavar rizikóját. Stresszes és falásra hajlamos nők csökkent aktivációt mutatnak a cinguláris és orbitofrontális cortex régiójában, ami felveti ezekben az esetekben a jutalom-akarás és addiktív viselkedés agykérgi kontrolljának elégtelen funkcióját.

Ebben a képzeletbeli háromszögben az ovarialis hormonok is befolyásolják a stressz-választ, mégpedig a falás-zavarra kifejtett hatásukhoz hasonlóan: az ösztadiol magasabb fiziológiás szintjei csökkentik a stressz-választ, alacsonyabb fiziológiás szinteken ez a protektív hatás elmarad. A progeszteron viszont antagonizálja a magasabb ösztadiol-szint protektív hatását, ezáltal a stressz-válasz fokozódik. A stressz végsősoron erősíti az ovarialis hormonok és a falászavar közti kapcsolatot, azaz stresszes körülmények között, a magas rizikójú hormonális milió még inkább megnöveli a falászavar rizikóját.

A klinika megfontolásként és iránymutatásként két gondolatot idéznék:

„Mértékletesség az egészség anyja” (Szt. Jeromos) és egy német közmondást:

„A mértékletesség a lélek egészsége”. Az evészavarok nagyrésze a menopauzális tranzíció során rejtve marad. Feltárásához speciális szakmai hozzáállás és megközelítés szükséges a menopauzális medicina művelői részéről. A falászavar addiktív természetének megismerésével, az „érzelmi evés” agykérgi kontrolljának erősítésével és a hormonális fluktuációk stabilizálásával kedvező hatás érhető el a középkorú nők evészavarainak csökkentése terén.