

## LE AMENORREE DA BILANCIO ENERGETICO NEGATIVO E IL RISCHIO DI OSTEOPOROSI

Prof. Carlo Campagnoli Primario di Ginecologia Endocrinologica f.r.. Ginecologia endocrinologica Clinica Fornaca, Torino. Presidente Associazione “Prevenzione Anoressia Torino” Pr.A.To.

*Nello sport, le ragazze e le giovani donne sono più predisposte a patire le conseguenze della carenza nutrizionale (deficit energetico) per una maggior tendenza al sottopeso e ai disturbi del comportamento alimentare (DCA) e per una più netta ripercussione sulla funzione delle gonadi, le ovaie. Hanno però un relativo vantaggio: la scomparsa del flusso mestruale che ne deriva costituisce un segnale precoce del patimento dell'organismo (a meno che non si usino contraccettivi ormonali, che, pur dando i flussi, non compensano i rischi della carenza nutrizionale; **si veda Campagnoli, “Impostazioni terapeutiche per l'amenorrea”**).*

Ma com'è che la carenza nutrizionale blocca la funzione ovarica? Normalmente le ovaie rispondono allo stimolo delle gonadotropine FSH e LH prodotte dall'ipofisi, condizionata in tale funzione dall'"ormone rilasciante le gonadotropine", GnRH, proveniente dall'ipotalamo, centro nervoso posto alla base del cervello in connessione anatomica con l'ipofisi stessa. Nella fase fertile – dopo l'avvio della pubertà e prima della menopausa – l'attività dell'asse ipotalamo-ipofiso-ovarico porta a cicli ovulatori e a una produzione di ormoni ovarici – estrogeni, ma anche testosterone, e, in sequenza, progesterone – che si manifesta con regolari flussi mestruali. Il processo, in particolare a livello dell'ipotalamo, è fortemente condizionato dallo stato metabolico/nutrizionale, e più in generale, dalla situazione in cui si trova l'organismo. Tra i molteplici fattori di questo condizionamento, i più importanti sono: i livelli di leptina, correlati all'entità del tessuto adiposo; i livelli di insulina, influenzati dalla quantità e dalla regolarità dell'afflusso di nutrienti (carboidrati e proteine), ma anche dall'attività fisica, che tende a ridurli; i livelli e la bio-attività del fattore di crescita insulino-simile IGF-1. Altri fattori che influenzano in particolare l'ipotalamo sono quelli derivanti dalla presenza o meno di tensione nervosa (alterazione dei neurotrasmettitori; attivazione dell'asse ipofisi-surrene derivante dallo stress). Possiamo dire che ruolo dell'ipotalamo è garantire la funzione riproduttiva in condizioni di sicurezza, sia per l'individuo (la madre e il concepito) sia per la specie. Quando vi è una situazione di rischio come la carestia – espressa da carenza dei nutrienti, perdita di adipe, aumento dell'impegno fisico (interpretato come finalizzato alla ricerca del cibo), aumento della tensione nervosa e dello stress – l'ipotalamo rallenta, sino a quasi sospendere, l'invio del GnRH all'ipofisi. Ne conseguono, a cascata, riduzione delle gonadotropine ipofisarie e irregolarità, sino alla transitoria sospensione, della funzione ovarica, con scomparsa delle mestruazioni: l'amenorrea ipotalamica (Gordon et al, 2017\*). Nelle più giovani si può avere un blocco dello sviluppo puberale. Pur con differenze dovute a caratteristiche costituzionali di maggiore o minore sensibilità, l'amenorrea ipotalamica si presenta in ogni soggetto quando vi è un incrocio di stress e sottanutrizione. Sul piano clinico si distinguono tre forme: l'amenorrea "psicogena", sempre comunque accompagnata da sottopeso e/o restrizione alimentare; quella da relativo eccesso di attività fisica non compensato da adeguato apporto energetico; quella da anoressia, situazione di estrema carenza nutrizionale e tensione nervosa per la quale le due forme precedenti costituiscono un ben preciso fattore di rischio.

La prevalenza dell'amenorrea ipotalamica nelle atlete varia molto a seconda delle casistiche, e soprattutto delle discipline. È comunque sempre superiore a quella delle non-atlete (a parte le anoressie in cui l'amenorrea è quasi al 100%), essendo nella maggior parte delle casistiche il 25-50%. Si arriva a punte del 65-70% nelle danzatrici e nelle «long-distance runners» (De Souza et al, 2014\*; Gordon et al, 2017\*; Melin et al, 2019\*).

L'ovvia conseguenza è la sospensione della fertilità, reversibile pur con potenziali strascichi. La

riduzione degli estrogeni (aggiungendosi ad altri meccanismi derivanti dalla carenza nutrizionale e dallo stress) contribuisce al determinarsi di problemi vascolari (si veda Sclavo) e soprattutto di problemi ossei sino all'osteoporosi, particolarmente rilevanti, questi ultimi, nelle più giovani. Il tessuto osseo, nel suo continuo rinnovarsi, raggiunge il culmine del rafforzamento sul finire dell'adolescenza per gli estrogeni che frenano il riassorbimento e per gli alti livelli del "fattore di crescita" IGF-1, che stimola la formazione. Già a partire dai 18-20 anni l'IGF-1 tende a ridursi, per poi decrescere più nettamente dai 25 e ancor più dai 35, per un processo strettamente legato all'età. Il deficit energetico non solo blocca la funzione ovarica (con conseguente carenza di estrogeni) ma (si veda Gianotti) inibisce il "fattore di crescita" e aumenta, per lo stress cui è sottoposto l'organismo, i livelli di cortisolo, che contrasta la formazione e aumenta il riassorbimento osseo. Ne deriva una perdita che non solo può causare osteopenia permanente (premessa per l'osteoporosi postmenopausale, problema che in Piemonte interessa una donna su tre dopo i 50 anni; D'Amelio et al, 2013\*), ma anche provocare l'osteoporosi in anni giovanili. Ciò si verifica nelle amenorree da deficit energetico, comprese quelle legate al relativo eccesso di attività fisica: la "triade delle atlete", relativa carenza nutrizionale, amenorrea, osteoporosi (De Souza et al, 2014). Vi è aumentato rischio di fratture, in particolare quelle da stress (si veda Quaglia) (Mountjoy et al, 2014\* e 2018\*; Melin et al, 2019\*), e soprattutto nelle forme di anoressia (Chou e Mantzoros, 2018\*; Kandemir et al, 2018\*) che sono in preoccupante aumento come precocità e gravità. Un accurato studio di tre gruppi di atlete indica che quelle con amenorrea ipoestrogenica presentano fratture da stress 5 volte di più, e 10 volte di più quando vi sia una situazione di anoressia (Javed et al, 2015). La carenza nutrizionale è particolarmente dannosa per il tessuto osseo nelle adolescenti. Già nei primi 18 mesi di anoressia il rischio di frattura aumenta del 60% (Misra & Klibanski, 2014). Vi è potenziale penalizzazione per la crescita staturale e comunque si perdono gli anni più favorevoli per il rafforzamento delle ossa. Anoressiche con lunga durata della malattia presentano un tasso di frattura sette volte superiore rispetto alle donne sane di pari età (Gordon et al, 2017\*).

È da rilevare che il danno osseo del deficit energetico si determina, nel caso delle atlete, nonostante i benefici (si veda Procopio) derivanti non solo dal carico meccanico ma anche dalla liberazione di sostanze osteogeniche da parte dei muscoli in contrazione. Tra l'altro una di queste, l'irisina, è fortemente condizionata dallo stato nutrizionale, risultando ridotta nelle atlete amenorroiche (Singhal et al, 2014) e non prodotta a seguito dell'attività fisica nelle anoressiche (Hofmann et al, 2014).

Il legame tra l'amenorrea e l'osteoporosi in queste giovani donne va quindi ben al di là del semplice difetto di estrogeni, e questo deve essere considerato nell'impostazione terapeutica (si veda oltre, Campagnoli).

## Bibliografia

\*Chou SH, Mantzoros C. Bone metabolism in anorexia nervosa and hypothalamic amenorrhea. *Metabolism* 2018; 80: 91-104.

\*D'Amelio P, Spertino E, Martino F, Isaia GC. Prevalence of postmenopausal osteoporosis in Italy and validation of decision rules for referring women for bone densitometry. *Calcif Tissue Int* 2013; 92: 437-443.

\*Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, Kaplan JR, Mastorakos G, Misra M, Murad MH, Santoro NF, Warren MP. Functional hypothalamic amenorrhea: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 1413-1439.

Hofmann T, Elbelt U, Ahnis A, Kobelt P, Rose M, Stengel A. Irisin levels are not affected by physical activity in patients with anorexia nervosa. *Front Endocrinol* 2014; 4: 202.

Javed A, Kashyap R, Lteif AN. Hyperandrogenism in female athletes with functional amenorrhea: a distinct phenotype. *Int J Womens Health* 2015; 7: 103-111.

\*Kandemir N, Slattery M, Ackerman KE, Tulsiani S, Bose A, Singhal V, Baskaran C, Ebrahimi S, Goldstein M, Eddy K, Klibanski A, Misra M. Bone parameters in anorexia nervosa and athletic amenorrhea: comparison of two hypothalamic amenorrhea states. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 2392-2402.

\*Melin AK, Heikura IA, Tenforde A, Mountjoy M. Energy availability in athletics: health, performance and physique. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2019; 29: 152-164.

Misra M, Klibanski A. Anorexia nervosa and bone. *J Endocrinol* 2014; 221: R163-R176.

\*Mountjoy M, Sundgot-Borgen J, Burke L, Carter S, Constantini N, Lebrun C, Meyer N, Sherman R, Steffen K, Budgett R, Ljungqvist A. The IOC consensus statement: beyond the Female Athlete Triad-Relative Energy Deficiency in Sport (RED-S). *Br J Sports Med* 2014; 48: 491-497.

\*Mountjoy M, Sundgot-Borgen JK, Burke LM, Ackerman KE, Blauwet C, Constantini N, Lebrun C, Lundy B, Melin AK, Meyer NL, Sherman RT, Tenforde AS, Klungland Torstveit M, Budgett R. IOC consensus statement on relative energy deficiency in sport (RED-S): 2018 update. *Br J Sports Med* 2018; 52: 687-697.

Singhal V, Lawson EA, Ackerman KE, Fazeli PK, Clarke H, Lee H, Eddy K, Marengi DA, Derrico NP, Bouxsein ML, Misra M. Irisin levels are lower in young amenorrheic athletes compared with eumenorrheic athletes and non-athletes and are associated with bone density and strength estimates. *Plos One* 2014; 9: 6.

\* L'articolo completo è disponibile nella sezione "ARTICOLI DELLA LETTERATURA SCIENTIFICA IN ORIGINALE"