

## IMPOSTAZIONI TERAPEUTICHE PER L'AMENORREA E LA PREVENZIONE DELL'OSTEOPOROSI E DELLE ALTERAZIONI VASCOLARI

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

*L'obiettivo del trattamento delle amenorree da bilancio energetico negativo non è indurre le mestruazioni, bensì contrastare la perdita di tessuto osseo e le alterazioni dell'endotelio vasale, riducendo nel contempo il rischio di anoressia. Per favorire il tessuto osseo e l'apparato vascolare (e per evitare i rischi dell'anoressia) l'unico provvedimento efficiente è il sollecito recupero del peso e/o di adeguato apporto nutrizionale.*

Premessa essenziale per un'adeguata impostazione terapeutica è la valutazione clinica (perdita di peso; Indice di Massa Corporea (BMI); pressione arteriosa e polso in clinostatismo e in ortostatismo; segni di anoressia quali lanugo e acrocianosi, o di condotte eliminatorie tramite vomito quali irritazione periorale o erosioni sul dorso della mano, o uso di diuretici, disidratazione).

La valutazione dell'Amenorrea da sottopeso si avvale di esami ormonali, volti alla diagnostica differenziale, e esami generali: nel sangue (FSH, LH, Prolattina, Estradiolo, AMH, Testosterone, Androstenedione, DEA, DEAS, Cortisolo, TSH, ft3, ft4, SHBG, insulina e IGF-1; inoltre: emocromo, glicemia, creatinina, quadro proteico, proteine totali, enzimi epatici, amilasi, lipasi, CPK, ferro, ferritina, quadro lipidico, uricemia, EMA, AC antitransglutaminasi, antigliadina, sodio, potassio, magnesio, cloro, zinco, calcemia, fosforemia, 25 OH Vit.D, vit.B12, acido folico, omocisteina) e sulle urine delle 24 ore (cortisoloria; calciuria).

Dopo gli esami, test al progestinico, che permette di valutare, con la comparsa o meno del flusso da privazione, l'entità dell'estrogenizzazione endometriale (la ripetizione nel tempo successivo è utile per seguire l'evolversi, o meno, della situazione).

Le istituzioni internazionali raccomandano l'esecuzione di densitometria ossea: quando vi sia oligo-amenorrea > 6 mesi in presenza di una o più delle situazioni seguenti: carenza nutrizionale > 6 mesi; BMI < 18,5 kg/m<sup>2</sup>; perdita di peso > 10%; pregressa frattura da stress. La densitometria deve essere eseguita tramite DEXA alle vertebre lombari. A differenza di quanto stabilito per le donne in menopausa, deve essere valutato lo Z-score, considerando "bassa Densità Minerale Ossea (BMD)" se Z-score < -1.0 in presenza dei fattori di rischio, e "osteoporosi" se Z-score < -2.0 in presenza dei fattori di rischio (Mountjoy et al, 2014\*; Weiss Kelly & Hecht, 2016\*; Gordon et al, 2017\*). La valutazione densitometrica è opportuna anche nelle ragazze che usino contraccettivi ormonali quando vi sia pregressa oligo-amenorrea da sottopeso o sia sopravvenuto un netto calo di peso. In effetti l'insieme degli studi indica una sostanziale assenza di beneficio delle «pillole» sul tessuto osseo nelle amenorree da deficit energetico (Bergstrom et al, 2013\*; Cohen, 2017; Altayar et al, 2017\*; Ackerman et al, 2019\*; Maïmoun et al, 2019\*).

Gli estrogeni esogeni svolgono azioni dirette indubbiamente favorevoli sul tessuto osseo e sull'endotelio vasale. Perlomeno a riguardo del tessuto osseo, le azioni dirette favorevoli antiriassorbitive sono controbilanciate dagli eventuali effetti epatocellulari. Questi sono particolarmente intensi quando si usi l'etinil-estradiolo presente nei contraccettivi ormonali («pillole», ma anche cerotto e anello vaginale); sono più limitati ma presenti anche con l'uso dell'estradiolo per via orale; sono praticamente assenti con l'estradiolo per via transdermica. Le azioni epatocellulari (aumento della SHBG e, in particolare, riduzione dei livelli e della biodisponibilità dell'IGF-1) possono contrastare, e a volte ribaltare, le azioni favorevoli dirette sul tessuto osseo (Southmayd & De Souza, 2017\*).

La riduzione dell'IGF-1 è di particolare rilievo nelle adolescenti nelle quali gli alti livelli del "fattore di crescita" sono indispensabili per la buona strutturazione dell'osso. Di fatto l'insieme dei dati indica una potenziale penalizzazione nelle adolescenti che facciano uso di "pillole" (Goshtasebi et al, 2019\*), soprattutto di quelle a più bassa dose di estrogeni (WHO, 2015; Weaver et al., 2016\*; Cohen, 2017; Golden, 2020\*; Bachrach, 2020\*), anche se le conseguenze sul tessuto osseo non appaiono, in linea generale, problematiche. Tuttavia è suggeribile cautela per l'impiego non-contraccettivo, soprattutto nei casi di oligo-amenorrea da sottopeso per i quali è sconsigliato da tutti i documenti internazionali (Mountjoy et al, 2014\*; Weiss Kelly e Hecht, 2016\*; Gordon et al, 2017\*) che, tra l'altro, sottolineano come il flusso indotto artificialmente tolga motivazioni a interventi più appropriati e faccia venir meno utili indicazioni sull'evoluzione del problema (permanere o meno dell'amenorrea).

La terapia con estrogeni potrebbe essere considerata in associazione ai provvedimenti non farmacologici volti a contrastare il deficit energetico, soprattutto se presenti basso Z-score e/o altri fattori di rischio osseo o vi siano esigenze d'ordine psicologico (Plessow et al, 2019\*): in tal caso è suggerito estradiolo transdermico (Gordon et al, 2017\*; Drabkin et al, 2017\*, Ackerman et al, 2019\*) in quanto privo di azioni sfavorevoli sull'IGF-1.

Se necessita contraccezione, sembrerebbero da privilegiare le preparazioni estro-progestiniche di seconda generazione (i progestinici androgenici come il LNG contrastano le azioni epatocellulari degli estrogeni compresa la riduzione dell'IGF-1; Campagnoli et al, 2003) e preparati non a bassa dose estrogenica (Golden, 2020\*, Bachrach, 2020\*) in quanto una buona estrogenizzazione, che sovrasti le conseguenze sfavorevoli degli effetti epatocellulari, potrebbe essere di maggiore protezione per il tessuto osseo e l'endotelio vasale.

Nel trattamento dei problemi ossei poco o niente spazio hanno i farmaci specifici antiassorbimento: i bisfosfonati, che si integrano nella matrice ossea per essere rilasciati nell'arco degli anni successivi, sono controindicati nelle donne giovani per via del potenziale rischio teratogeno (Gordon et al, 2017\*; Drabkin et al, 2017\*, Fazeli, 2019\*); analoga cautela è raccomandata per il denosumab (Gordon et al, 2017\*), anche se l'assai più breve emivita (Drabkin et al, 2017\*; Cohen, 2017\*) potrebbe farlo prendere in considerazione, con adeguata copertura contraccettiva, in casi particolari da parte di Centri ultraspecialistici.

Gli stessi Centri, con le stesse cautele, potrebbero utilizzare il Teriparatide in adulte (>25 anni) con bassissima BMD e in caso di ritardata guarigione di fratture (Gordon et al, 2017\*; Cohen, 2017\*).

Tra gli integratori, particolare rilievo è dato alla supplementazione di Vit. D, per la quale esistono dati soddisfacenti soprattutto in relazione alle fratture da stress (Papageorgiou et al, 2018\*; Mountjoy et al, 2018\*).

In ogni caso, come anticipato in apertura, il "trattamento" più efficace anche nei confronti del tessuto osseo e della prevenzione delle fratture è l'ovviare al deficit energetico con adeguati provvedimenti d'ordine nutrizionistico e eventualmente con una riduzione transitoria dell'impegno fisico (è da rilevare che questi provvedimenti debbono essere adottati anche quando si impieghino terapie con estrogeni o contraccettivi ormonali). L'importanza del sollecito recupero del peso e/o di adeguato apporto nutrizionale è di particolare rilievo nelle adolescenti: se la carenza nutrizionale si protrae a lungo si perdono gli anni con buoni livelli dell'IGF-1, con potenziale penalizzazione per la crescita staturale e la strutturazione dell'osso; invece un recupero sollecito, con normalizzazione ancora negli anni in cui possono riottenersi buoni livelli di fattori di crescita, consente la possibilità di un soddisfacente recupero anche della strutturazione ossea. Riguardo il recupero del peso: spesso, anche in ragazze rese ben consapevoli, soddisfare le esigenze del proprio organismo (espresse dalla scomparsa delle mestruazioni) è causa di disagio, meglio tollerato con appoggio psicologico.

## Bibliografia

- \*Ackerman KE, Singhal V, Baskaran C, et al. Oestrogen replacement improves bone mineral density in oligo-amenorrhoeic athletes: a randomized clinical trial. *Br J Sports Med* 2019; 53: 229.
- \*Altayar O, Al Nofal A, Carranza Leon BG, Prokop LJ, Wang Z, Murad MH. Treatments to prevent bone loss in functional hypothalamic amenorrhea: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrine Society* 2017; 1: 500-511.
- \*Bachrach LK. Hormonal Contraception and Bone Health in Adolescents. *Front Endocrinol* 2020, 11: 603.
- \*Bergström I, Crisby M, Engström AM, Hölcke M, Fored M, Jakobsson Kruse P, Of Sandberg AM. Women with anorexia nervosa should not be treated with estrogen or birth control pills in a bone-sparing effect. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013; 92: 877-880.
- Campagnoli C, Abbà C, Ambroggio S, Peris C. Differential effects of progestins on the circulating IGF-1 system. *Maturitas* 2003; 46: S39-44.
- Cohen A. Premenopausal osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017; 46: 117-133.
- \*Drabkin A, Rothman MS, Wassenaar E, Mascolo M, Mehler PS. Assessment and clinical management of bone disease in adults with eating disorders: a review. *J Eat Disord* 2017; 5: 42-51.
- \*Fazeli PK. Low bone mineral density in anorexia nervosa: Treatments and challenges. *Clin Rev Bone Miner Metab* 2019, 17: 65-76.
- \*Golden NH. Bones and Birth Control in Adolescent Girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2020, 33: 249-254.
- \*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.
- \*Goshtasebi A, Subotic Brajic T, Scholes D, Beres Lederer Goldberg T, Berenson A, Prior JC. Adolescent use of combined hormonal contraception and peak bone mineral density accrual: A meta-analysis of international prospective controlled studies. *Clin Endocrinol* 2019; 90: 517-524.
- \*Maimoun L, Renard E, Lefebvre P, Bertet H, Philibert P, Seneque M, Picot MC, Dupuy AM, Gaspari L, Ben Bouallègue F, Courtet P, Mariano-Goulart D, Sultan C, Guillaume S. Oral contraceptives partially protect from bone loss in young women with anorexia nervosa. *Fertil Steril* 2019; 111, 1020-1029.
- \*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.

\*Papageorgiou M, Dolan E, Elliott-Sale KJ, Sale C. Reduced energy availability: implications for bone health in physically active populations. Eur J Nutr 2018; 57: 847-859.

\*Plessow F, Singhal V, Toth AT, Micali N, Eddy KT, Misra M. Estrogen Administration Improves the Trajectory of Eating Disorder Pathology in Oligo-Amenorrheic Athletes: A randomized controlled trial. Psychoneuroendocrinol 2019, 102: 273-280.

\*Southmayd EA, De Souza MJ. A summary of the influence of exogenous estrogen administration across the lifespan on the GH/IGF-1 axis and implications for bone health. Growth Hormone & IGF Res 2017; 32: 2-13.

\*Weaver CM, Gordon CM, Janz KF, Kalkwarf HJ, Lappe JM, Lewis R, O'Karma M, Wallace TC, Zemel BS. The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. Osteoporos Int. 2016; 27: 1281-1386.

\*Weiss Kelly AK, Hecht S; Council on Sports Medicine and Fitness. The Female Athlete Triad. Pediatrics 2016; 138: e20160922.

WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use, 5<sup>th</sup> Edition, 2015.

\* [L'articolo completo è disponibile nella sezione "ARTICOLI DELLA LETTERATURA SCIENTIFICA IN ORIGINALE"](#)