

Letizia Pieruzzi, Eleonora Molinaro

U.O. di Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

Disturbi mestruali e amenorrea nelle atlete

Riassunto

Le disfunzioni mestruali sono osservate in una percentuale significativa di atlete, come risultato di un ipogonadismo ipogonadotropo con conseguente deficit di estrogeni. Questa alterazione è dovuta a una varietà di meccanismi ormonali, che coinvolgono adipochine e peptidi gastrointestinali come la leptina, adiponectina e grelina, che interferiscono con il normale asse ipotalamo-ipofisi-gonadi e creano una riduzione della pulsatilità delle GnRH. La conseguenza dell'ipoestrogenismo, che è spesso associato a uno stato di carenza di energia per la restrizione dietetica, induce effetti rilevanti clinici per la densità minerale ossea e la crescita del profilo lipidico e per il sistema cardiovascolare. Sono state identificate altre cause dei disturbi mestruali indotti dall'esercizio fisico. Per il suo trattamento questa sindrome richiede un approccio multidisciplinare.

Parole chiave: amenorrea – attività fisica – ipogonadismi ipogonadotropi

Abstract

Menstrual dysfunctions are observed in a significant proportion of athletes, as a result of a hypogonadotropic hypogonadism with a consequent estrogens deficit. This alteration is due to a variety of hormonal mechanisms, involving adipokines and gastrointestinal peptide such as leptin, adiponectin and ghrelin, that interferes with the normal hypothalamic-pituitary-gonadal axis and create a reduction of GnRH pulsatility. The final consequence of hypoestrogenism, which is often associated to a state of energy deficiency for dietary restriction, induces clinical relevant effects to bone mineral density and growth to lipid profile and to cardiovascular system. Other causes of exercise-induced menstrual disorders are identified. This syndrome requires a multidisciplinary approach for its treatment.

Key words: amenorrhea – physical activity – hypogonadotropic hypogonadism

Introduzione

Le donne sono entrate a far parte del mondo dello sport più tardivamente rispetto all'uomo e questa volontà di partecipazione alle attività sportive è stata accolta con entusiasmo e incoraggiata anche dalla classe medica, dai mass media e dalla opinione pubblica, in quanto, così come per gli uomini, anche per il sesso femminile l'esercizio fisico comporta dei benefici, soprattutto se praticato in età adolescenziale. È riconosciuto infatti l'impatto favorevole che ha l'esercizio dal punto di vista metabolico sul profilo lipidico, sulla pressione arteriosa, sulla prevenzione del sovrappeso e dell'obesità¹ e quindi sul rischio cardiovascolare generale²⁻⁴ oltre che sul raggiungimento di valori di densità minerale ossea adeguata^{5,6}. Ulteriori effetti favorevoli, non trascurabili, sono quelli psichici, in

quanto l'attività sportiva crea delle opportunità anche di aggregazione sociale.

Tuttavia, se l'esercizio fisico porta dei benefici allo stato di salute, un'attività fisica con dei ritmi intensi e prolungati, come quella agonistica, può condurre a dei cambiamenti ormonali che colpiscono la fisiologia femminile tali da esporre la donna a rischi specifici. In numerosi studi, infatti, è stata osservata la correlazione fra lo stress fisico e alterazioni dello stato mestruale⁷⁻¹², tanto che è stata conosciuta la definizione di "disfunzione mestruale indotta dall'esercizio fisico"¹⁰¹³. L'incidenza di queste alterazioni varia dall'1 al 66% in base al tipo, alla durata, all'intensità dello sport praticato e alla definizione della disfunzione mestruale utilizzata nei diversi lavori^{11,14-16}. Lo spettro delle alterazioni mestruali osservate è variabile dalla oligome-

norrea all'amenorrea secondaria, mentre, nelle atlete più giovani, è possibile osservare casi di amenorrea primaria o pubertà ritardata. È stato dimostrato che, in questi ultimi casi, l'intensità dell'allenamento fisico e l'età a cui l'atleta inizia a praticare sport agonistico influenza in modo determinante l'età dello sviluppo puberale predominando sul background genetico che non viene conservato^{17 18}; difatti, in tali situazioni, l'età del menarca risulta ritardata di 2-3 anni rispetto al target familiare stimato (considerando l'età del menarca delle sorelle e della madre dell'atleta). Una varietà di fattori oltre allo stress propriamente fisico dell'attività sportiva a ritmi intensi può influenzare l'equilibrio endocrino della funzione riproduttiva femminile nelle atlete. Tra questi fattori ritroviamo per esempio lo stress psicologico della competizione, il peso e la modificazione della composizione corporea con riduzione della massa grassa in modo assoluto e relativo rispetto all'aumento della massa magra. Quest'ultimo aspetto è caratteristico principalmente degli sport in cui anche l'estetica è fondamentale (balletto, ginnastica artistica etc.) ed è l'espressione, in genere, di un inadeguato apporto nutrizionale in relazione alle spese energetiche eccessive che richiede l'allenamento agonistico. Lo stile di vita di un'atleta che vede uno stress fisico e psichico intenso, associato a un introito energetico insufficiente a far fronte alle richieste metaboliche, crea degli squilibri endocrini che alterano la normale attività ipotalamo-ipofisaria (provocando alterazioni anche a livello surrenalico, tiroideo e a livello della produzione dell'ormone della crescita) e che si ripercuotono in modo evidente sull'asse ipotalamo-ipofisi-gonade generando le alterazioni mestruali osservate.

Meccanismi fisiopatologici

Il profilo ormonale delle donne che praticano sport agonistico è caratterizzato da una condizione di ipoe-strogenismo che è il risultato di un'alterazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonade. Tale alterazione comporta una soppressione della secrezione pulsatile del GnRH ipotalamico (picchi di secrezione normale ogni 60-90 minuti) che limita la produzione delle gonadotropine ipofisarie (LH e FSH) riducendo pertanto la capacità di stimolo ovarico alla produzione di estrogeni^{18 19}. Si instaura pertanto una condizione di ipogonadismo ipogonadotropo^{17 20 21}. A conferma di ciò, nelle atlete in età pre-puberale non è stato osservato un incremento significativo dei livelli di estrogeni, in particolare dell'estradiolo, che invece si osserva nelle giovani che non praticano sport ed anche i livelli di gonadotropine sia basali che dopo stimolo con GnRH sono ridotti^{18, 22}. Si verifica pertanto un allungamento della fase follicolare con un ritardo o una mancanza del picco dell'LH e dell'estradiolo al 14° giorno del ciclo, provocando ritardi mestruali o assenze intermittenti del ciclo, ritardo del menarca, amenorrea primaria o secondaria^{7 23 24}. Le prime ipotesi sul verificarsi di tali alterazioni dell'as-

se ipotalamo-ipofisi-gonade enfatizzavano il ruolo che aveva l'esercizio fisico stressante nella modifica della composizione corporea, suggerendo che il menarca avveniva nella fase dello sviluppo puberale solo al raggiungimento del valore di massa grassa pari al 17% del peso corporeo e che la funzione mestruale normale veniva perduta quando la massa grassa diminuiva al di sotto del 22% del peso corporeo²⁵. Sebbene, in alcuni studi la composizione corporea sembra non variare in modo significativo tra atlete eumenorroiche e amenorroiche²⁶, ad oggi il meccanismo con il quale si verifica la soppressione della secrezione pulsatile del GnRH si ipotizza sia dovuto a un adattamento neuroendocrino alla restrizione calorica assoluta o relativa rispetto al dispendio energetico, che provoca un cambiamento nella sintesi di fattori ormonali secreti dagli adipociti. Tra questi sembra avere un ruolo preponderante la leptina, un polipeptide anoressizzante secreto dalle cellule del tessuto adiposo i cui valori correlano con il grasso corporeo e con il BMI^{27 28} che risulta ridotto in modo significativo nelle atlete soprattutto in quelle che praticano sport quali la ginnastica artistica e la danza²⁹⁻³² rispetto alle giovani che non praticano sport a livello agonistico. Oltre al ruolo conosciuto di regolare il peso corporeo modulando la sensazione della fame e il metabolismo energetico³³, la leptina influenza anche la secrezione degli ormoni sessuali, i suoi recettori sono stati difatti ritrovati anche nei neuroni ipotalamici che secernono il GnRH³⁴. Bassi livelli di leptina, come quelli osservati nelle sportive amenorroiche, possono sopprimere l'asse ipotalamo-ipofisi-gonade³⁵. Questa ipotesi è supportata da esperimenti, riportati in letteratura, nei quali è stato indotto il ripristino della pulsatilità dell'LH e dell'ovulazione in laboratorio in femmine di animali mantenute a restrizione calorica e in studi clinici in donne amenorroiche mediante il solo trattamento con leptina umana ricombinante^{36 37}. Questo fattore ormonale svolge dunque un ruolo chiave per il sistema riproduttivo, segnalando la disponibilità o meno delle riserve energetiche necessarie al mantenimento della fertilità e allo sviluppo puberale³⁴, permettendo quindi il verificarsi della normale ovulazione nell'epoca post-puberale e del menarca in quella prepubere³⁸. L'ipotesi di un effetto permissivo diretto dei livelli di leptina sulla funzione mestruale è stata dibattuta e risulta al momento controversa. Da studi condotti su donne anoressiche, infatti, si evince che è il ripristino di livelli accettabili di massa magra più che l'aumento dei livelli di leptina la causa della ripresa del normale ciclo mestruale³⁹ e inoltre è stato osservato che solo in un numero limitato di donne amenorroiche il trattamento con leptina ripristina effettivamente la fertilità^{36 37}. Di recente, sulla base dell'evidenza che in atlete amenorroiche è possibile osservare alti livelli di leptina e che i valori del polipeptide sono estremamente variabili all'interno della stessa popolazione indipendentemente dalla presenza di anomalie nella

funzione ovulatoria, è stata formulata l'ipotesi che non siano le concentrazioni assolute di leptina a influenzare l'asse gonadico bensì i suoi cambiamenti relativi nel tempo e le alterazioni del suo ritmo circadiano ^{40 41}. La funzione della leptina sul sistema riproduttivo è mediata sicuramente da altri fattori, prodotti dal tessuto adiposo, come la grelina ⁴² e la kisspeptina ⁴³ i quali possono contribuire all'impatto dell'ormone sull'asse ipotalamo-ipofisi-gonade nelle atlete amenorroiche.

La grelina, al contrario della leptina, è un peptide anti-anoressizzante secreto dallo stomaco che aumenta in condizioni di sottopeso ⁴⁴⁻⁴⁶. Valori aumentati di questo ormone si ritrovano generalmente nelle donne con disturbi della condotta alimentare e con amenorrea ⁴⁷⁻⁴⁹, tuttavia, un aumento dei livelli di grelina è stato osservato anche nelle atlete amenorroiche con differenze significative rispetto alle atlete eumenorroiche ^{42 44}. Da queste osservazioni è nata l'ipotesi che anche la grelina potesse influenzare l'asse gonadico delle sportive, ipotesi successivamente incoraggiata da alcuni studi in cui viene dimostrato che la somministrazione di tale ormone inibisce la pulsatilità delle gonadotropine nell'uomo e negli animali ^{46 50-52}, che la pulsatilità della grelina è inversamente correlata con la pulsatilità dell'LH ⁴² e che l'aumento dell'introito calorico in atlete amenorroiche induce una riduzione della grelina sierica parallelamente al ripristino del ciclo mestruale e del peso corporeo ⁵³.

Altro ormone prodotto dagli adipociti che sembra avere ad oggi un ruolo importante nella regolazione non solo del metabolismo, dei meccanismi di insulino-resistenza e dei processi infiammatori ma anche delle funzioni riproduttive, è l'adiponectina ^{54 55}. Nonostante i dati in letteratura siano limitati e non siano riportate differenze significative dei livelli di adiponectina tra donne con un differente stato riproduttivo ^{56 57}, questo ormone ha attratto l'attenzione di molti studiosi sul possibile ruolo nel controllare la funzione mestruale. Alcuni autori riportano che i livelli di adiponectina aumentano in corso di esercizio fisico prolungato e che tale aumento correla con la perdita di massa grassa e con il calo ponderale ¹⁸ soprattutto nelle giovani danzatrici ⁵⁸ e nelle ginnaste ⁵⁹. L'aumento della adiponectina, così come la riduzione della leptina, esprime il calo delle riserve energetiche dell'organismo e questo porterebbe all'inibizione della secrezione del GnRH ipotalamico e delle gonadotropine ⁵⁵, come dimostrato in laboratorio dall'inibizione della secrezione di LH, sia in condizioni basali, sia dopo stimolo con GnRH, creata dal trattamento a breve termine con adiponectina di cellule ipofisarie di ratto ⁶⁰.

Oltre allo stato di ipoestrogenismo al quale contribuiscono quindi più fattori ormonali anche l'assetto androgenico delle atlete subisce delle modificazioni. Infatti, contrariamente a quanto si verifica per i valori di estrogeni, secondo quanto osservato per esempio nelle nuotatrici ⁶¹, i livelli degli androgeni, in particolare

del testosterone possono essere aumentati creando una condizione di iperandrogenismo con rapporto LH/FSH aumentato che si associa a sindromi iperandrogeniche come la sindrome dell'ovaio policistico. Questo interessante aspetto è stato confermato anche in donne sottoposte a un esercizio fisico intenso, nelle quali veniva osservato un aumento transitorio dei livelli di testosterone indipendentemente dalla regolarità o meno del ciclo mestruale ⁶².

Nelle donne che svolgono attività sportive a livello agonistico con stress fisico e psichico, oltre all'asse ipotalamo-ipofisi-gonade possono essere compromessi anche l'asse surrenalico, quello tiroideo e anche la secrezione dell'ormone della crescita (GH) può essere alterata.

Per quanto riguarda la funzione surrenalica è riportato in letteratura una tendenza alla ipercortisolemia nelle atlete specialmente in quelle con alterata funzione mestruale e con amenorrea ^{18 41 63-64} con differenze significative rispetto alle sportive con regolarità mestruale ⁶⁴ e una alterazione del ritmo circadiano del cortisolo ⁶⁵. Tali effetti sono dovuti all'aumento della secrezione del fattore ipotalamico CRF il quale direttamente contribuisce all'inibizione della pulsatilità del GnRH ⁶⁶ e quindi all'instaurarsi dell'ipogonadismo ipogonadotropo che è stato osservato soprattutto in atlete che mantengono un regime dietetico inadeguato ^{24 67}.

Anche l'asse tiroideo risulta soppresso nelle atlete che presentano amenorrea rispetto alle sportive con regolarità mestruale o alle donne sedentarie ^{40 49 68-71}. Mentre generalmente i livelli di TSH e di tiroxina totale (TT4) rimangono nel range della norma ^{40 72}, i valori di triiodotironina totale (TT3), noto marker dello stato energetico dell'organismo ^{40 49 68 70-71}, si riducono e generalmente correlano con i valori di leptina ⁴⁰. A conferma di ciò, è stato osservato che un aumento dell'apporto calorico nelle giovani atlete amenorroiche induce un ripristino della funzione mestruale associato a un aumento dei valori di TT3 ⁵³.

L'esercizio fisico intenso è uno dei principali stimoli alla secrezione del GH ⁷³⁻⁷⁵, inoltre, anche lo stato di amenorrea modifica la regolare pulsatilità dell'ormone aumentando il numero dei picchi di secrezione e producendo un aumento della sua emivita ⁷². Negli studi riportati in letteratura questa alterazione non sembra provocare tuttavia un aumento della produzione della somatomedina (IGF-1), ormone regolato dal GH, la cui pulsatilità non appare influenzata dallo stato mestruale ^{72 76}. Vi sono risultati discordanti ed è probabile che il bilancio energetico negativo delle atlete provochi di per sé una riduzione dei livelli di IGF-1 per cui anche in presenza di un GH aumentato e con maggiore emivita la somatomedina non si modifichi ^{18 71 76-78}.

I meccanismi fisiopatologici descritti che portano all'instaurarsi dell'ipogonadismo ipogonadotropo e quindi all'ipoestrogenismo sono riassunti nella Figura 1.

Conseguenze cliniche

L'amenorrea associata a un ridotto introito calorico assoluto o relativo e ad un esercizio fisico intenso conduce a uno stato di ipoestrogenismo che comporta un maggior rischio di sviluppare una serie di condizioni cliniche quali l'osteoporosi e le fratture da stress e, inoltre, produce un aumento del rischio di sviluppare malattie cardiovascolari in età precoce.

Per quanto riguarda lo sviluppo di osteoporosi è noto che l'epoca dello sviluppo puberale è un momento cruciale nello stabilire il picco di massa ossea e pertanto i fattori ambientali come lo stato estrogenico e l'esercizio fisico possono influenzare la crescita e la adeguata maturazione scheletrica. In particolare le irregolarità mestruali, un menarca ritardato e una condizione di ipoestrogenismo, come quello che si può

verificare nelle giovani atlete, sono associati ad un ridotto picco di massa ossea⁷⁹⁻⁸¹. Il ruolo degli estrogeni è quindi decisivo⁸² e la carenza estrogenica nell'età peripuberale predispone quindi ad un maggior rischio di comparsa di osteoporosi nell'età adulta⁸³. In realtà alcuni tipi di sport producono degli effetti positivi osteogenetici sull'osso, infatti, studi longitudinali e trasversali hanno mostrato come l'attività fisica che comporta elevate sollecitazioni meccaniche sullo scheletro, come la ginnastica a corpo libero, induce un aumento della massa ossea e promuove lo sviluppo della normale morfologia scheletrica e quindi una adeguata resistenza ossea e questo si verifica nonostante le atlete siano amenorroiche e quindi in una condizione di deficit estrogenico, o con un inadeguato apporto di calcio^{20 58 84-86}. Al contrario, nelle sportive

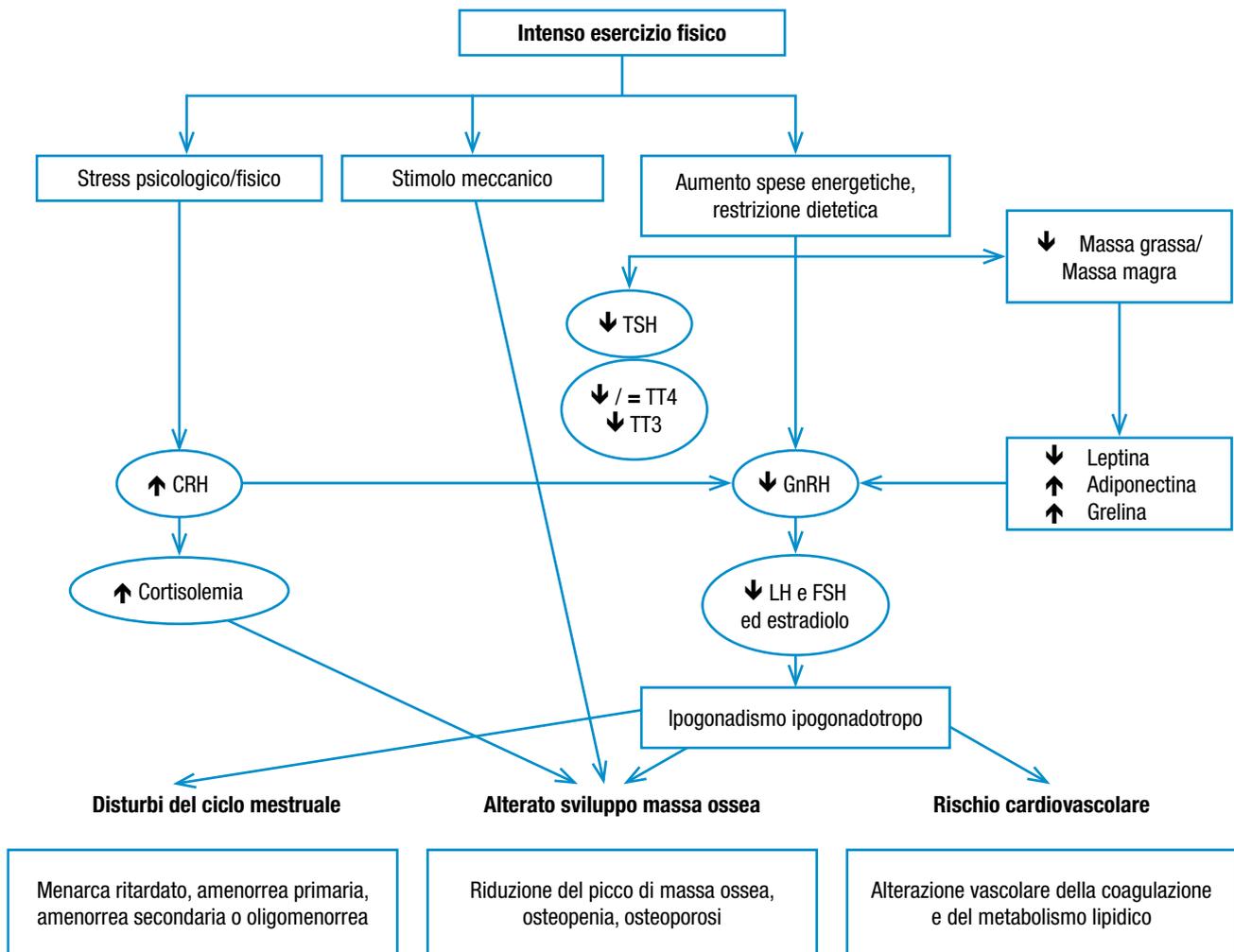


Figura 1. Conseguenze fisiopatologiche dell'esercizio fisico stressante e influenza sugli assi ipofisari, in particolare su quello gonadico, che portano allo sviluppo delle alterazioni mestruali e a un aumento del rischio cardiovascolare e a un alterato sviluppo dell'anca.

che praticano per esempio il nuoto lo scheletro non è sollecitato meccanicamente e quindi questo sport non ha nessun impatto positivo sulla maturazione dell'osso⁸⁷, lo stesso vale per la corsa e la danza che generano un limitato stimolo sullo scheletro che provocano una riduzione della densità ossea soprattutto a livello della colonna vertebrale^{18 88-89}, mentre la massa ossea risulta apparentemente conservata nelle sedi di carico come a livello del bacino⁹⁰. Il grado e la distribuzione omogenea di carico meccanico sullo scheletro, legato al tipo di sport praticato, modula il normale sviluppo scheletrico. Tuttavia questo non è l'unico fattore coinvolto: infatti anche uno stato energetico insufficiente e la conseguente alterazione della composizione corporea con la riduzione della massa grassa che si verifica nelle atlete che perseguono un regime dietetico restrittivo, limita il raggiungimento di un adeguato picco di massa ossea⁹¹. L'associazione dell'amenorrea con un limitato introito calorico (dovuto ad un disturbo della condotta alimentare) e con l'osteoporosi è riconosciuta fin dal 1997 ed è definita come "triade delle atlete"⁹² che risulta avere una prevalenza fino al 15,9% nelle sportive⁹³.

Recenti studi hanno mostrato come l'ipoestrogenismo abbia un impatto anche sul sistema cardiovascolare provocando disfunzioni nell'endotelio vascolare e sul profilo lipidico. È noto che gli estrogeni, ridotti nelle atlete amenorroiche, hanno la capacità di stimolare la sintesi e il rilascio di ossido nitrico (NO) un fattore vasodilatante, anti-aterosclerotico che inibisce l'aggregazione piastrinica e quindi lo sviluppo di trombosi, l'adesione leucocitaria e l'ossidazione delle lipoproteine a bassa densità (LDL)⁹⁴. Vari studi hanno confermato tale dato osservando la presenza di un'alterazione nella dilatazione della arteria brachiale (parametro riconosciuto come strettamente correlato alla disfunzione endoteliale coronarica⁹⁵), in atlete amenorroiche rispetto alle sportive con normale ciclo mestruale o ai controlli⁹⁶. Anche il profilo lipidico risulta influenzato negativamente dallo stato di ipoestrogenismo delle at-

lete amenorroiche nelle quali si riscontrano valori di colesterolo totale e LDL, significativamente più elevati rispetto a quelli osservati nelle atlete eumenorroiche⁹⁷. Da queste osservazioni, pertanto, nasce l'ipotesi che la sindrome da carenza estrogenica, che si verifica nelle sportive con disfunzioni mestruali, possa provocare un aumento del rischio cardiovascolare. Al momento tale conclusione risulta prematura e non sostenuta da studi prospettici a lungo termine.

Diagnosi e trattamento

La diagnosi di amenorrea indotta da esercizio fisico, rimane una diagnosi di esclusione che viene eseguita esaminando il profilo ormonale e valutando la storia clinica della paziente. È fondamentale indagare l'eventuale calo ponderale, l'intensità dell'esercizio fisico, la durata e l'epoca di comparsa delle prime alterazioni mestruali. Importante stabilire anche la presenza di un sottostante deficit energetico avviando la paziente a un counseling nutrizionale e, qualora vi fosse il sospetto di un vero e proprio disturbo della condotta alimentare, consigliare un supporto psicologico-psichiatrico. L'approccio al trattamento delle disfunzioni sessuali rimane quindi un approccio multidisciplinare e in prima istanza prevede modifiche dello stile di vita della sportiva. Spesso, un aumento di peso di 1-2 kg o una riduzione del carico di esercizio fisico del 10% sono sufficienti a consentire il ripristino della normale funzione mestruale^{98 99}. Qualora queste modifiche non fossero risolutive, potrebbe essere indicato l'uso di contraccettivi ormonali (OCP), che consistono in una combinazione di varie dosi di etinilestradiolo e diverse dosi e tipologie di progestinici. Tuttavia la loro indicazione rimane controversa soprattutto per quanto riguarda l'effetto sullo scheletro¹⁰⁰. Certamente la somministrazione di estroprogestinici sintetici non risolve lo squilibrio neuroendocrino che è alla base della patogenesi della sindrome ed è sconsigliato soprattutto in epoca pre-pubere.

Bibliografia

- Ho M, Garnett SP, Baur LA, et al. *Impact of dietary and exercise interventions on weight change and metabolic outcomes in obese children and adolescents: a systematic review and meta-analysis of randomized trials.* JAMA Pediatr 2013;167:759-68.
- Hasselstrom H, Hansen SE, Froberg K, et al. *Physical fitness and physical activity during adolescence as predictors of cardiovascular disease risk in young adulthood. Danish Youth and Sports Study. An eight-year follow-up study.* Int J Sports Med 2002;23(Suppl. 1):S27-31.
- Andersen LB, Hasselstrom H, Gronfeldt V, et al. *The relationship between physical fitness and clustered risk, and tracking of clustered risk from adolescence to young adulthood: eight years follow-up in the Danish Youth and Sport Study.* Int J Behav Nutr Phys Act 2004;1:6.
- Sakuragi S, Abhayaratna K, Gravenmaker KJ, et al. *Influence of adiposity and physical activity on arterial stiffness in healthy children: the lifestyle of our kids study.* Hypertension 2009;53:611-16.
- Janz KF, Burns TL, Torner JC, et al. *Physical activity and bone measures in young children: the Iowa bone development study.* Pediatrics 2001;107:1387-93.
- Volgyi E, Lyytikainen A, Tylavsky FA, et al. *Long-term leisure-time physical activity has a positive effect on bone mass gain in girls.* J Bone Miner Res 2010;25:1034-41.
- Baker ER, Mathur RS, Kirk RF, et al. *Female runners and secondary amenorrhea: correlation with age, parity, mileage, and plasma hormonal and sex-hormone-binding globulin concentrations.* Fertil Steril 1981;36:183-7.
- Wakat DK, Sweeney KA, Rogol AD. *Reproductive system function in women cross-country runners.* Med Sci Sports Exerc 1982;14:263-9.
- Hight R. *Athletic amenorrhoea. An update on aetiology, complica-*

- tions and management. *Sports Med* 1989;7:82-108.
- 10 Loucks AB, Vaitukaitis J, Cameron JL, et al. *The reproductive system and exercise in women.* *Med Sci Sports Exerc* 1992;24:S288-293.
 - 11 Patterson DF. *Menstrual dysfunction in athletes: assessment and treatment.* *Pediatr Nurs* 1995;21:227-229, 310.
 - 12 Gidwani GP. *Amenorrhea in the athlete.* *Adolesc Med* 1999;10:275-290, vii.
 - 13 Loucks AB. *Effects of exercise training on the menstrual cycle: existence and mechanisms.* *Med Sci Sports Exerc* 1990;22:275-80.
 - 14 Shangold MM, Levine HS. *The effect of marathon training upon menstrual function.* *Am J Obstet Gynecol* 1982;143:862-9.
 - 15 Loucks AB, Horvath SM. *Athletic amenorrhea: a review.* *Med Sci Sports Exerc* 1985;17:56-72.
 - 16 Smith AD. *The female athlete triad: causes, diagnosis, and treatment.* *Phys Sportsmed* 1996;24:67-86.
 - 17 Georgopoulos N, Markou K, Theodoropoulou A, et al. *Growth and pubertal development in elite female rhythmic gymnasts.* *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4525-30.
 - 18 Valentino R, Savastano S, Tommaselli AP, et al. *The influence of intense ballet training on trabecular bone mass, hormone status, and gonadotropin structure in young women.* *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4674-8.
 - 19 Warren MP, Perloth NE. *The effects of intense exercise on the female reproductive system.* *J Endocrinol* 2001;170:3-11.
 - 20 Maimoun L, Coste O, Mura T, et al. *Specific bone mass acquisition in elite female athletes.* *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:2844-53.
 - 21 Georgopoulos NA, Markou KB, Theodoropoulou A, et al. *Growth retardation in artistic compared with rhythmic elite female gymnasts.* *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3169-73.
 - 22 Weimann E, Blum WF, Witzel C, et al. *Hypoleptinemia in female and male elite gymnasts.* *Eur J Clin Invest* 1999;29:853-60.
 - 23 Warren MP. *The effects of exercise on pubertal progression and reproductive function in girls.* *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51:1150-7.
 - 24 Loucks AB, Mortola JF, Girton L, et al. *Alterations in the hypothalamic-pituitary-ovarian and the hypothalamic-pituitary-adrenal axes in athletic women.* *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:402-11.
 - 25 Frisch RE, McArthur JW. *Menstrual cycles: fatness as a determinant of minimum weight for height necessary for their maintenance or onset.* *Science* 1974;185:949-51.
 - 26 Loucks AB, Horvath SM. *Exercise-induced stress responses of amenorrheic and eumenorrheic runners.* *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:1109-20.
 - 27 Maffei M, Halaas J, Ravussin E, et al. *Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects.* *Nat Med* 1995;1:1155-61.
 - 28 Morberg CM, Tetens I, Black E, et al. *Leptin and bone mineral density: a cross-sectional study in obese and nonobese men.* *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5795-800.
 - 29 Munoz MT, de la Piedra C, Barrios V, et al. *Changes in bone density and bone markers in rhythmic gymnasts and ballet dancers: implications for puberty and leptin levels.* *Eur J Endocrinol* 2004;151:491-6.
 - 30 Courteix D, Rieth N, Thomas T, et al. *Preserved bone health in adolescent elite rhythmic gymnasts despite hypoleptinemia.* *Horm Res* 2007;68:20-7.
 - 31 Maimoun L, Coste O, Jaussant A, et al. *Bone mass acquisition in female rhythmic gymnasts during puberty: no direct role for leptin.* *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72:604-11.
 - 32 Ischander M, Zaldivar F Jr., Eliakim A, et al. *Physical activity, growth, and inflammatory mediators in BMI-matched female adolescents.* *Med Sci Sports Exerc* 2007;39:1131-8.
 - 33 Hilton LK, Loucks AB. *Low energy availability, not exercise stress, suppresses the diurnal rhythm of leptin in healthy young women.* *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000;278:E43-9.
 - 34 Barash IA, Cheung CC, Weigle DS, et al. *Leptin is a metabolic signal to the reproductive system.* *Endocrinology* 1996;137:3144-7.
 - 35 Ahima RS, Dushay J, Flier SN, et al. *Leptin accelerates the onset of puberty in normal female mice.* *J Clin Invest* 1997;99:391-5.
 - 36 Welt CK, Chan JL, Bullen J, et al. *Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea.* *N Engl J Med* 2004;351:987-97.
 - 37 Sienkiewicz E, Magkos F, Aronis KN, et al. *Long-term metreleptin treatment increases bone mineral density and content at the lumbar spine of lean hypoleptinemic women.* *Metabolism* 2011;60:1211-21.
 - 38 Clayton PE, Gill MS, Hall CM, et al. *Serum leptin through childhood and adolescence.* *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;46:727-33.
 - 39 Misra M, Prabhakaran R, Miller KK, et al. *Role of cortisol in menstrual recovery in adolescent girls with anorexia nervosa.* *Pediatr Res* 2006;59:598-603.
 - 40 Corr M, De Souza MJ, Toombs RJ, et al. *Circulating leptin concentrations do not distinguish menstrual status in exercising women.* *Hum Reprod* 2011;26:685-94.
 - 41 Laughlin GA, Yen SS. *Hypoleptinemia in women athletes: absence of a diurnal rhythm with amenorrhea.* *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:318-21.
 - 42 Ackerman KE, Slusarz K, Guereca G, et al. *Higher ghrelin and lower leptin secretion are associated with lower LH secretion in young amenorrheic athletes compared with eumenorrheic athletes and controls.* *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012;302:E800-6.
 - 43 Cravo RM, Frazao R, Perello M, et al. *Leptin signaling in Kiss1 neurons arises after pubertal development.* *PLoS One* 2013;8:e58698.
 - 44 Christo K, Cord J, Mendes N, et al. *Acylylated ghrelin and leptin in adolescent athletes with amenorrhea, eumenorrheic athletes and controls: a cross-sectional study.* *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69:628-33.
 - 45 Misra M, Miller KK, Stewart V, et al. *Ghrelin and bone metabolism in adolescent girls with anorexia nervosa and healthy adolescents.* *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5082-7.
 - 46 Lanfranco F, Bonelli L, Baldi M, et al. *Acylylated ghrelin inhibits spontaneous luteinizing hormone pulsatility and responsiveness to naloxone but not that to gonadotropin-releasing hormone in young men: evidence for a central inhibitory action of ghrelin on the gonadal axis.* *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3633-9.
 - 47 Misra M, Miller KK, Kuo K, et al. *Secretory dynamics of ghrelin in adolescent girls with anorexia nervosa and healthy adolescents.* *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;289:E347-56.
 - 48 De Souza MJ, Leidy HJ, O'Donnell E, et al. *Fasting ghrelin levels in physiologically active women: relationship with menstrual disturbances and metabolic hormones.* *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3536-42.
 - 49 Scheid JL, Williams NI, West SL, et al. *Elevated PYY is associated with energy deficiency and indices of subclinical disordered eating in exercising women with hypothalamic amenorrhea.* *Appetite* 2009;52:184-92.
 - 50 Kluge M, Schussler P, Schmidt D, et al. *Ghrelin suppresses secretion of luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH) in women.* *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:E448-51.
 - 51 Kluge M, Schussler P, Uhr M, et al. *Ghrelin suppresses secretion of luteinizing hormone in humans.* *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3202-5.
 - 52 Vulliamoz NR, Xiao E, Xia-Zhang L,

- et al. *Decrease in luteinizing hormone pulse frequency during a five-hour peripheral ghrelin infusion in the ovariectomized rhesus monkey.* J Clin Endocrinol Metab 2004;89:5718-23.
- 53 Mallinson RJ, Williams NI, Olmsted MP, et al. *A case report of recovery of menstrual function following a nutritional intervention in two exercising women with amenorrhea of varying duration.* J Int Soc Sports Nutr 2013;10:34.
- 54 Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. *Adipose tissue as an endocrine organ.* Mol Cell Endocrinol 2010;316:129-39.
- 55 Lu M, Tang Q, Olefsky JM, et al. *Adiponectin activates adenosine monophosphate-activated protein kinase and decreases luteinizing hormone secretion in LbetaT2 gonadotropes.* Mol Endocrinol 2008;22:760-71.
- 56 Russell M, Stark J, Nayak S, et al. *Peptide YY in adolescent athletes with amenorrhea, eumenorrheic athletes and non-athletic controls.* Bone 2009;45:104-9.
- 57 Roupas ND, Maimoun L, Mamali I, et al. *Salivary adiponectin levels are associated with training intensity but not with bone mass or reproductive function in elite Rhythmic Gymnasts.* Peptides 2014;51:80-5.
- 58 Maimoun L, Coste O, Philibert P, et al. *Peripubertal female athletes in high-impact sports show improved bone mass acquisition and bone geometry.* Metabolism 2013;62:1088-98.
- 59 Ahima RS, Lazar MA. *Adipokines and the peripheral and neural control of energy balance.* Mol Endocrinol 2008;22:1023-31.
- 60 Rodriguez-Pacheco F, Martinez-Fuentes AJ, et al. *Regulation of pituitary cell function by adiponectin.* Endocrinology 2007;148:401-10.
- 61 Coste O, Paris F, Galtier F, et al. *Polycystic ovary-like syndrome in adolescent competitive swimmers.* Fertil Steril 2011;96:1037-42.
- 62 O'Leary CB, Lehman C, Koltun K, et al. *Response of testosterone to prolonged aerobic exercise during different phases of the menstrual cycle.* Eur J Appl Physiol 2013;113:2419-24.
- 63 Laughlin GA, Yen SS. *Nutritional and endocrine-metabolic aberrations in amenorrheic athletes.* J Clin Endocrinol Metab 1996;81:4301-9.
- 64 De Souza MJ, Maguire MS, Maresh CM, et al. *Adrenal activation and the prolactin response to exercise in eumenorrheic and amenorrheic runners.* J Appl Physiol 1991(1985);70:2378-87.
- 65 Georgopoulos NA, Rottstein L, Tsekouras A, et al. *Abolished circadian rhythm of salivary cortisol in elite artistic gymnasts.* Steroids 2011;76:353-7.
- 66 Williams CL, Nishihara M, Thalabard JC, et al. *Corticotropin-releasing factor and gonadotropin-releasing hormone pulse generator activity in the rhesus monkey.* Electrophysiological studies. Neuroendocrinology 1990;52:133-7.
- 67 Laughlin GA, Dominguez CE, Yen SS. *Nutritional and endocrine-metabolic aberrations in women with functional hypothalamic amenorrhea.* J Clin Endocrinol Metab 1998;83:25-32.
- 68 Mallinson RJ, Williams NI, Hill BR, et al. *Body composition and reproductive function exert unique influences on indices of bone health in exercising women.* Bone 2013;56:91-100.
- 69 De Souza MJ, West SL, Jamal SA, et al. *The presence of both an energy deficiency and estrogen deficiency exacerbate alterations of bone metabolism in exercising women.* Bone 2013;43:140-8.
- 70 De Souza MJ, Lee DK, VanHeest JL, et al. *Severity of energy-related menstrual disturbances increases in proportion to indices of energy conservation in exercising women.* Fertil Steril 2007;88:971-5.
- 71 Zanker CL, Swaine IL. *Bone turnover in amenorrhoeic and eumenorrhoeic women distance runners.* Scand J Med Sci Sports 1998;8:20-6.
- 72 Waters DL, Qualls CR, Dorin R, et al. *Increased pulsatility, process irregularity, and nocturnal trough concentrations of growth hormone in amenorrheic compared to eumenorrheic athletes.* J Clin Endocrinol Metab 2001;86:1013-19.
- 73 Felsing NE, Brasel JA, Cooper DM. *Effect of low and high intensity exercise on circulating growth hormone in men.* J Clin Endocrinol Metab 1992;75:157-62.
- 74 Adiyaman P, Ocal G, Berberoglu M, et al. *Alterations in serum growth hormone (GH)/GH dependent ternary complex components (IGF-I, IGFBP-3, ALS, IGF-II/IGFBP-3 molar ratio) and the influence of these alterations on growth pattern in female rhythmic gymnasts.* J Pediatr Endocrinol Metab 2004;17:895-903.
- 75 Weltman A, Weltman JY, Schurrer R, et al. *Endurance training amplifies the pulsatile release of growth hormone: effects of training intensity.* J Appl Physiol 1992(1985);72:2188-96.
- 76 Bass S, Pearce G, Bradney M, et al. *Exercise before puberty may confer residual benefits in bone density in adulthood: studies in active prepubertal and retired female gymnasts.* J Bone Miner Res 1998;13:500-7.
- 77 Bass S, Bradney M, Pearce G, et al. *Short stature and delayed puberty in gymnasts: influence of selection bias on leg length and the duration of training on trunk length.* J Pediatr 2000;136:149-55.
- 78 Jahreis G, Kauf E, Frohner G, et al. *Influence of intensive exercise on insulin-like growth factor I, thyroid and steroid hormones in female gymnasts.* Growth Regul 1991;1:95-9.
- 79 Jackowski SA, Erlandson MC, Mirwald RL, et al. *Effect of maturational timing on bone mineral content accrual from childhood to adulthood: evidence from 15 years of longitudinal data.* Bone 2011;48:1178-85.
- 80 Chevalley T, Bonjour JP, Ferrari S, et al. *Deleterious effect of late menarche on distal tibia microstructure in healthy 20-year-old and premenopausal middle-aged women.* J Bone Miner Res 2009;24:144-52.
- 81 Gilsanz V, Chalfant J, Kalkwarf H, et al. *Age at onset of puberty predicts bone mass in young adulthood.* J Pediatr 2001;158:100-5, 105 e101-2.
- 82 Bonjour JP, Chevalley T. *Pubertal timing, bone acquisition, and risk of fracture throughout life.* Endocr Rev 2014;35:820-47.
- 83 Hernandez CJ, Beaupre GS, Carter DR. *A theoretical analysis of the relative influences of peak BMD, age-related bone loss and menopause on the development of osteoporosis.* Osteoporos Int 2003;14:843-7.
- 84 Maimoun L, Coste O, Mariano-Goulart D, et al. *In peripubertal girls, artistic gymnastics improves areal bone mineral density and femoral bone geometry without affecting serum OPG/RANKL levels.* Osteoporos Int 2011;22:3055-66.
- 85 MacKellvie KJ, Khan KM, Petit MA, et al. *A school-based exercise intervention elicits substantial bone health benefits: a 2-year randomized controlled trial in girls.* Pediatrics 2003;112:e447.
- 86 Mackelvie KJ, McKay HA, Khan KM, et al. *A school-based exercise intervention augments bone mineral accrual in early pubertal girls.* J Pediatr 2011;139:501-8.
- 87 Taaffe DR, Snow-Harter C, Connolly DA, et al. *Differential effects of swimming versus weight-bearing activity on bone mineral status of eumenorrheic athletes.* J Bone Miner Res 1995;10:586-93.
- 88 Drinkwater BL, Bruemner B, Chesnut CH 3rd. *Menstrual history as a determinant of current bone density in young athletes.* JAMA 1990;263:545-8.
- 89 Christo K, Prabhakaran R, Lamparello B, et al. *Bone metabolism in adolescent athletes with amenorrhea, athletes with eumenorrhea, and control subjects.* Pediatrics 2008;121:1127-36.

- ⁹⁰ West SL, Scheid JL, De Souza MJ. *The effect of exercise and estrogen on osteoprotegerin in premenopausal women*. Bone 2009;44:137-44.
- ⁹¹ Misra M. *Bone density in the adolescent athlete*. Rev Endocr Metab Disord 2008;9:139-44.
- ⁹² Otis CL, Drinkwater B, Johnson M, et al. *American College of Sports Medicine position stand. The Female Athlete Triad*. Med Sci Sports Exerc 1997;29:i-ix.
- ⁹³ Barrack MT, Ackerman KE, Gibbs JC. *Update on the female athlete triad*. Curr Rev Musculoskelet Med 2013;6:195-204.
- ⁹⁴ Mendelsohn ME. *Estrogen actions in the cardiovascular system*. Climacteric 2009;12(Suppl 1):18-21.
- ⁹⁵ Anderson TJ, Gerhard MD, Meredith IT, et al. *Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis*. Am J Cardiol 1995;75:71B-4.
- ⁹⁶ Yoshida N, Ikeda H, Sugi K, et al. *Impaired endothelium-dependent and -independent vasodilation in young female athletes with exercise-associated amenorrhea*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006;26:231-2.
- ⁹⁷ Rickenlund A, Eriksson MJ, Schenck-Gustafsson K, et al. *Amenorrhea in female athletes is associated with endothelial dysfunction and unfavorable lipid profile*. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:1354-9.
- ⁹⁸ Prior JC, Vigna Y. *Gonadal steroids in athletic women: contraception, complications and performance*. Sports Med 1985;2:287-95.
- ⁹⁹ Drinkwater BL, Nilson K, Ott S, et al. *Bone mineral density after resumption of menses in amenorrheic athletes*. JAMA 1986;256:380-2.
- ¹⁰⁰ Ducher G, Turner AI, Kukuljan S, et al. *Obstacles in the optimization of bone health outcomes in the female athlete triad*. Sports Med 2011;41:587-607.

CORRISPONDENZA

Eleonora Molinaro
elemoli@hotmail.com