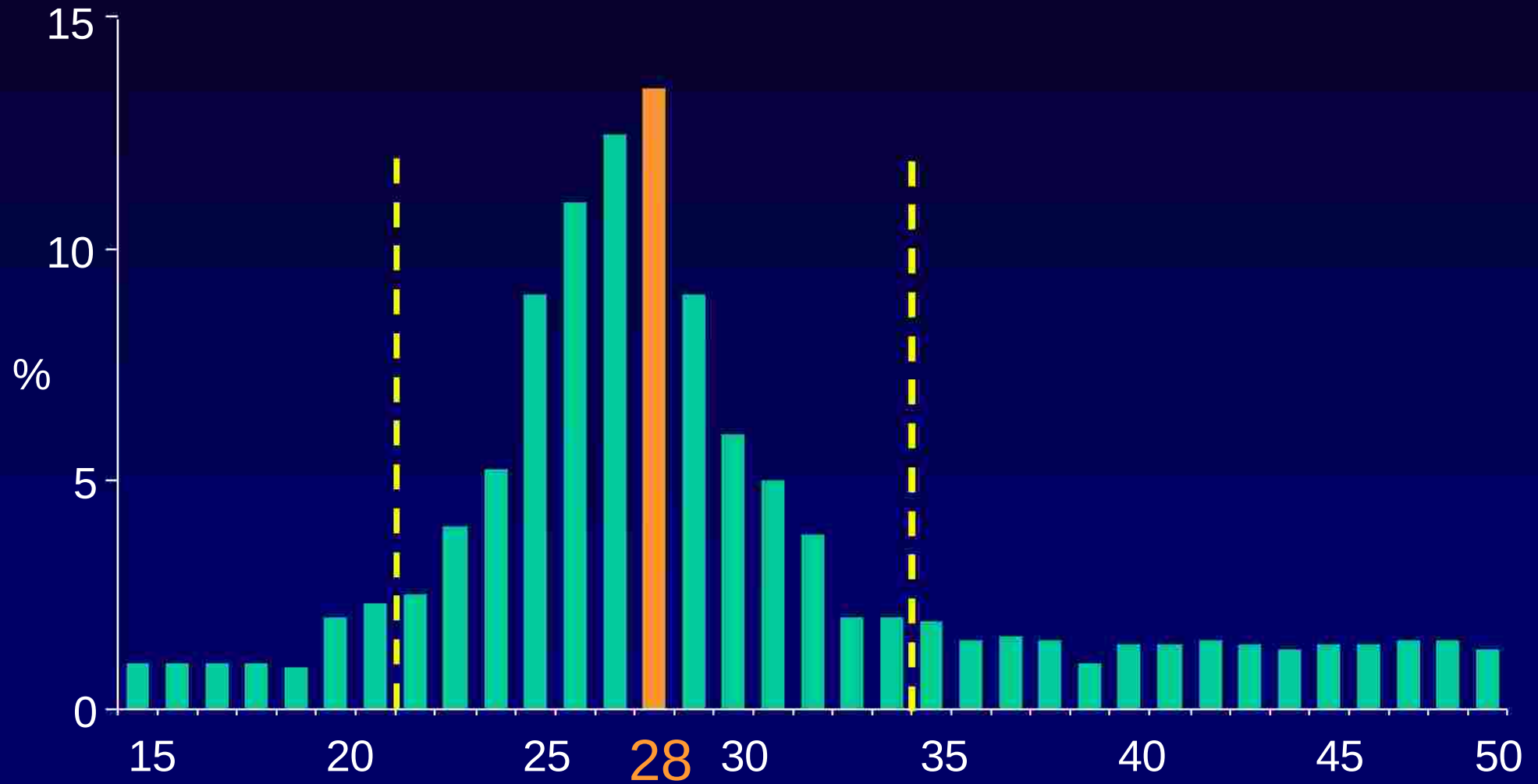


DISTRIBUZIONE DI FREQUENZA NELLA LUNGHEZZA DEL CICLO MESTRUALE



De Cree 1998

PREVALENZA DI IRREGOLARITA' MESTRUALI IN DIFFERENTI DISCIPLINE SPORTIVE

Popolazione generale	2-5%
Ginnastica/danza	30-80%
Corsa	25%
Ciclismo, nuoto	10-15%

DEFINIZIONI

Amenorrea: assenza di cicli mestruali per almeno 3 mesi

Oligomenorrea: ridotta frequenza dei cicli mestruali (<10/anno, lunghezza dei cicli 35-90 gg)

Polimenorrea: aumentata frequenza dei cicli mestruali (lunghezza cicli <21 gg)

ALTERAZIONI MESTRUALI DELL'ATLETA

- **Amenorrea primaria** (assenza di mestruazione spontanea a 16 anni in presenza di sviluppo sessuale oppure a 14 anni in assenza di caratteri sessuali secondari)
- **Amenorrea secondaria** (interruzione dei cicli)
- **Accorciamento del ciclo mestruale** (inadeguata fase luteale)

ormoni
ambiente

ipotalamo

stress
alimentazione

GnRH

ipofisi

LH FSH

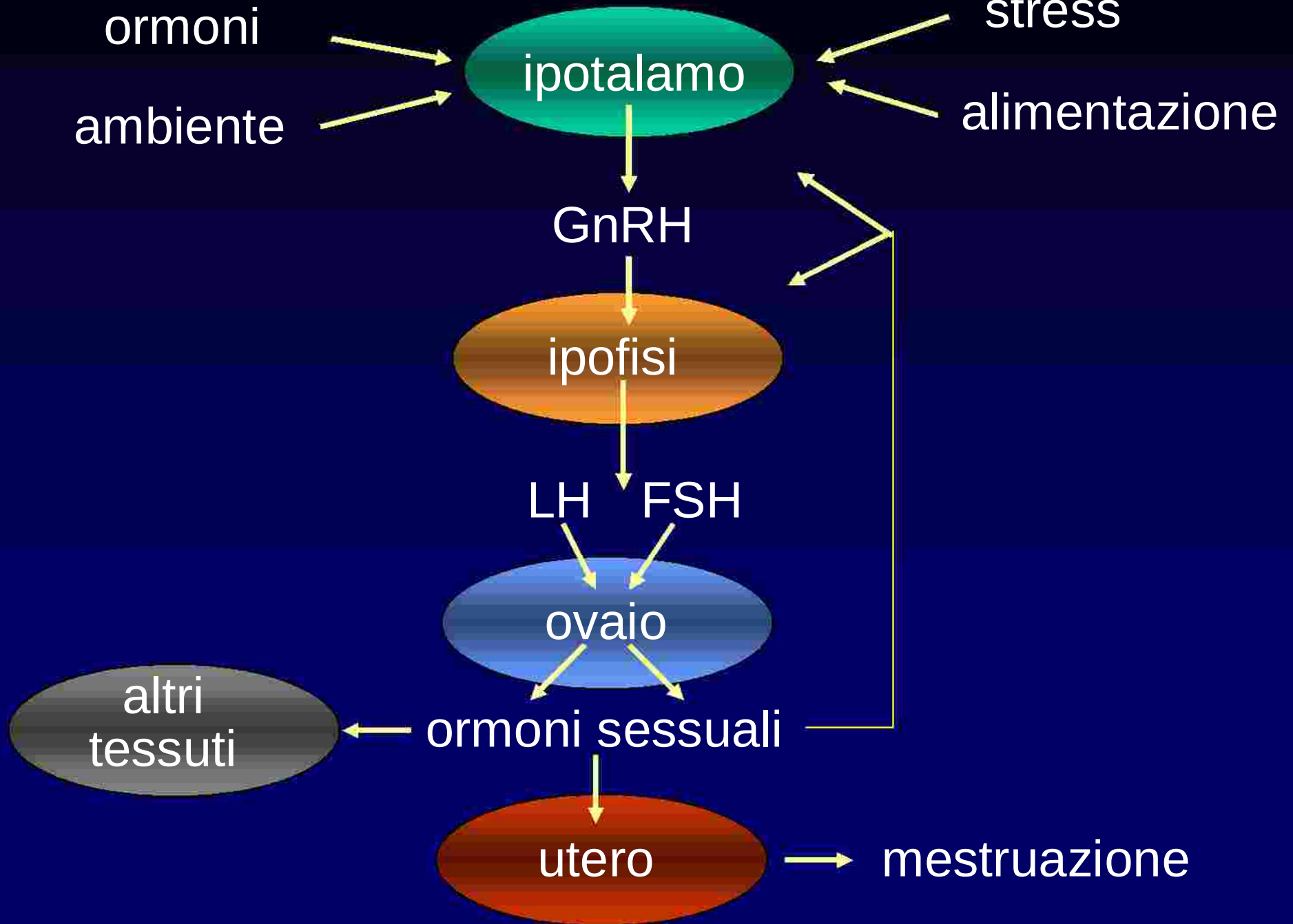
ovaio

altri
tessuti

ormoni sessuali

utero

mestruazione



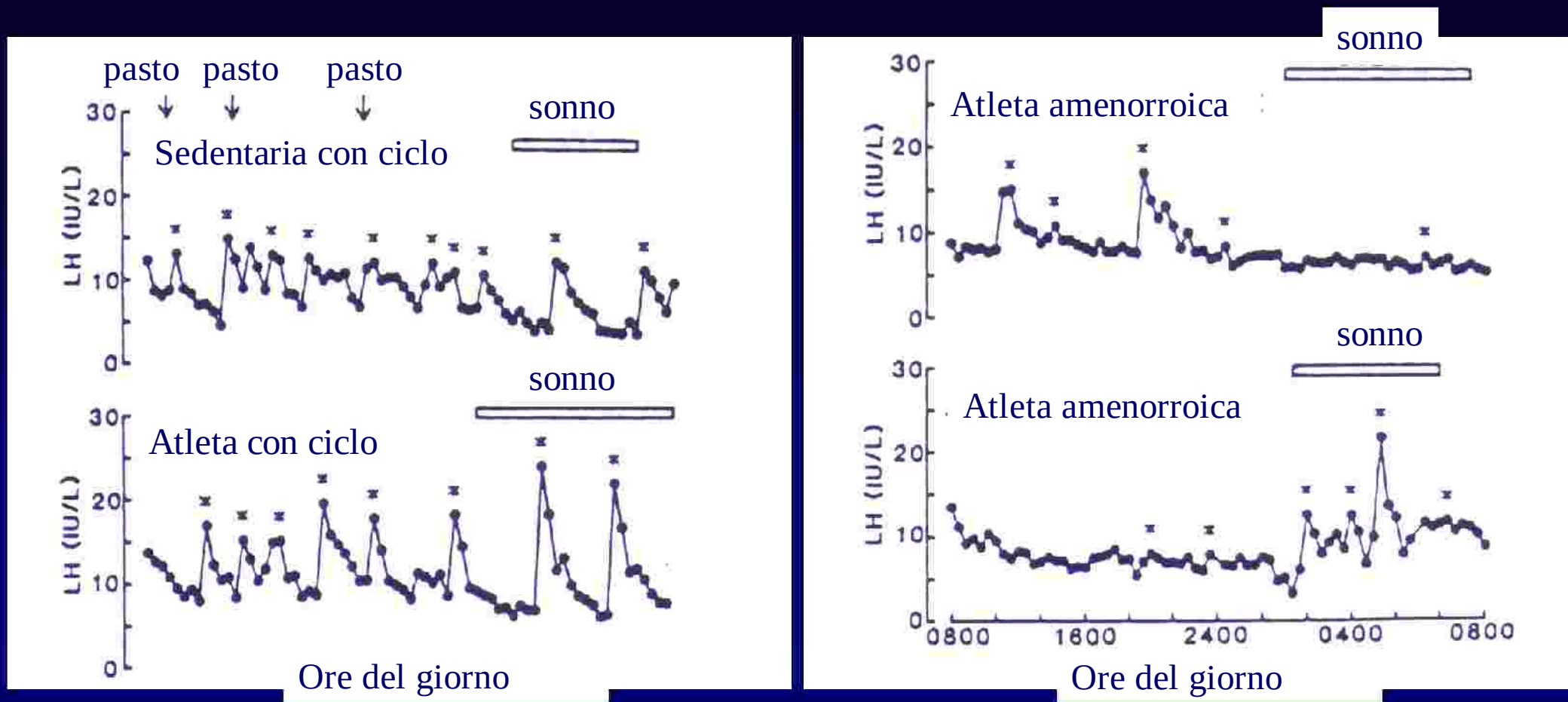
MECCANISMI DELL'AMENORREA DELL'ATLETA

- Iperattività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene
- Inadeguato introito calorico
- Riduzione depositi adiposi
- Eccesso relativo di androgeni per ridotta conversione in estrogeni
- Alterato metabolismo degli estrogeni
- Eccesso assoluto di androgeni

AMENORREA DELL'ATLETA

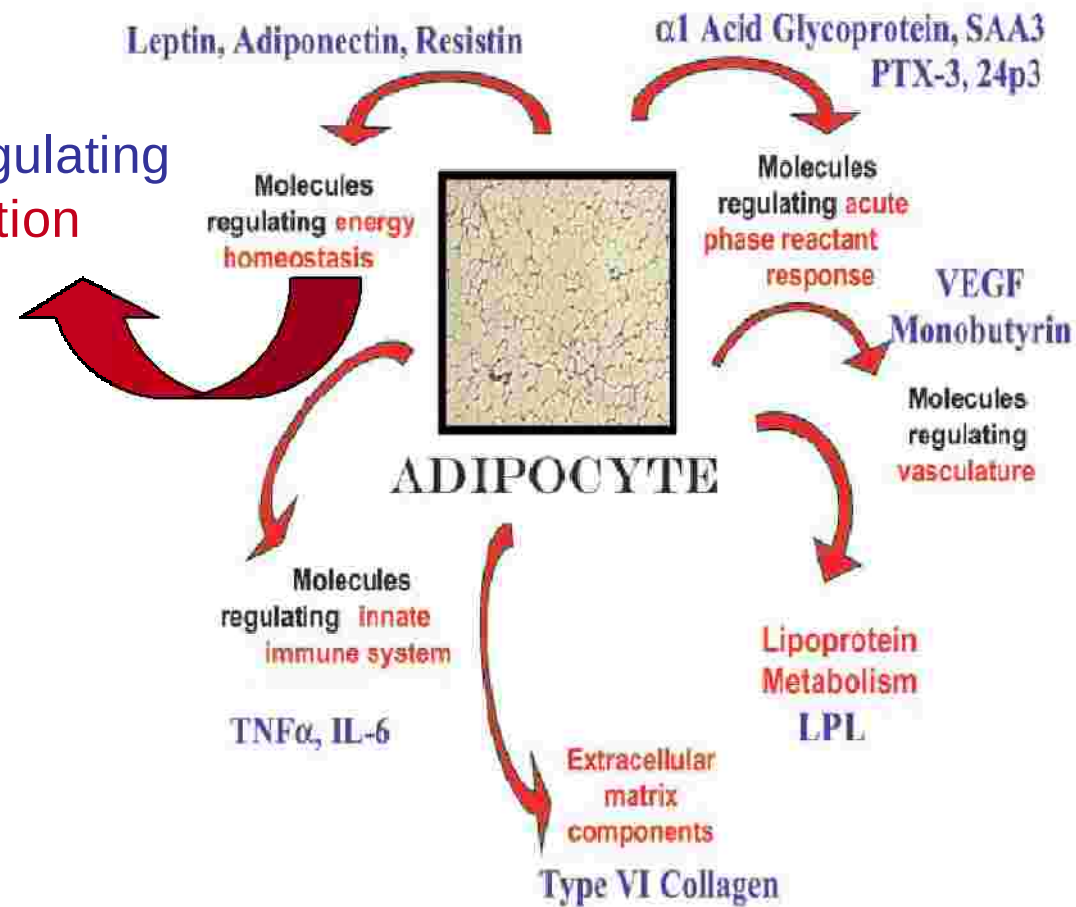
- Prevalenza riportata assai variabile (5-25%)
- Frequenza influenzata dal tipo di sport e dal livello agonistico
- Può associarsi a disturbi del comportamento alimentare e a osteoporosi (*triade dell'atleta*)

Alterazioni della secrezione di gonadotropine nelle atlete (ballerine)



Warren JCEM 1999

Molecules regulating
reproduction



ORIGINAL ARTICLE

Recombinant Human Leptin in Women with Hypothalamic Amenorrhea

Corrine K. Welt, M.D., Jean L. Chan, M.D., John Bullen, B.A., Robyn Murphy, M.S.,
Patricia Smith, B.S., Alex M. DePaoli, M.D., Aspasia Karalis, B.A.,
and Christos S. Mantzoros, M.D., D.Sc.

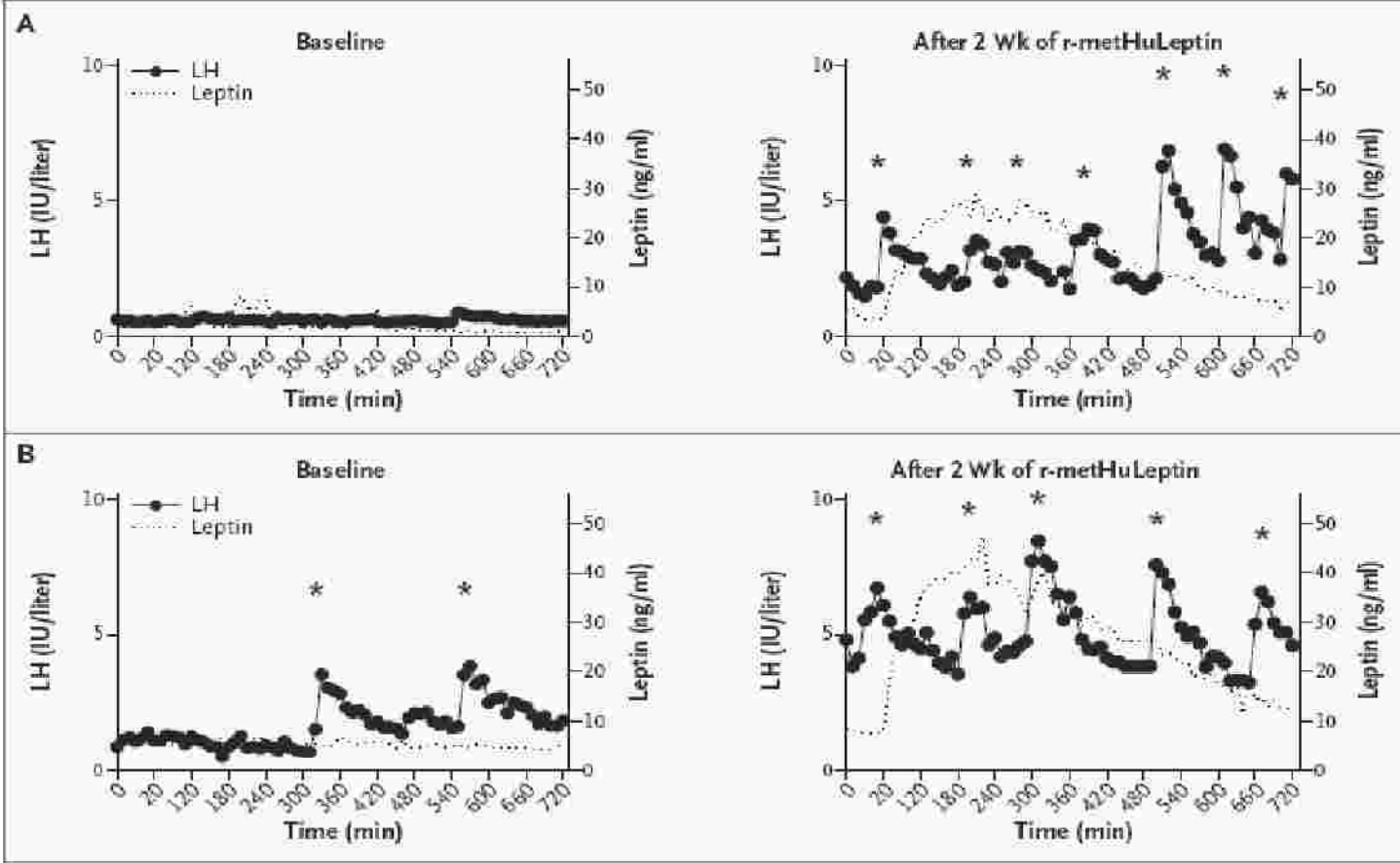
Table 2. Body Composition, Hormone Levels, and Bone-Marker Levels during r-metHuLeptin Treatment.*

Variable	Baseline (N=8)	Month 1 (N=8)	Month 2 (N=7)	Month 3 (N=5)	One-Month Follow-up (N=7)	Overall P Value†
Body composition						
Body weight (kg)	54.7±4.5	54.1±4.3§	54.0±3.6‡	52.2±3.5‡	53.6±3.8	<0.001
Fat mass						
kg	12.5±2.8	11.8±2.2§	11.1±2.0‡§	9.6±1.7‡	10.2±1.9	<0.001
%	22.4±3.7	21.4±3.2§	20.4±2.9‡¶	18.1±2.9‡	18.6±2.9	<0.001
Hormones						
Leptin (ng/ml)	3.4±1.5	9.7±4.1‡	20.6±15.7‡§	37.4±30.1‡§	9.4±10.1	<0.001
LH (IU/liter)	3.1±3.6	5.1±4.5‡¶	5.7±2.7‡§	6.7±4.2‡§	2.2±2.0	<0.001
FSH (IU/liter)	6.2±1.3	7.0±1.2	6.9±1.6	6.6±1.8	5.7±1.5	0.16
Estradiol (pg/ml)	26.9±7.7	44.1±25.7	54.4±20.9‡¶	71.2±22.8‡	28.4±9.6	<0.001
Inhibin A (IU/ml)	0.89±0.4	1.15±0.5	1.66±1.2	1.85±1.8	0.88±0.5	0.37
Inhibin B (pg/ml)	99.7±46.8	136.3±54.3	126.1±35.1	145.0±55.5	110.7±53.2	0.54
Free T ₃ (pg/ml)	1.90±0.2	1.99±0.3	2.23±0.4‡	2.59±0.4‡	2.23±0.4	<0.001
Free T ₄ (ng/dl)	1.08±0.1	1.08±0.1	1.17±0.2‡	1.28±0.1‡	1.12±0.2	<0.001
Thyrotropin (μIU/ml)	2.48±1.3	2.90±1.1	3.06±1.3	4.52±2.2‡	2.63±1.8	0.056
Cortisol (μg/dl)	17.2±3.3	19.3±4.2¶	20.1±4.7¶	19.9±4.4	15.3±4.6	0.07
Corticotropin (pg/ml)	18.1±7.2	20.3±7.1	19.2±7.9	20.2±6.0	14.6±7.6	0.40
IGF-1 (ng/ml)	191.3±31.1	219.7±49.6	253.8±57.4‡¶	281.3±59.5‡§	212.4±44.8	<0.001
IGF-binding protein 3 (μg/ml)	4.46±0.6	4.44±0.8	4.80±0.9	5.20±0.3‡	4.51±1.0	<0.001

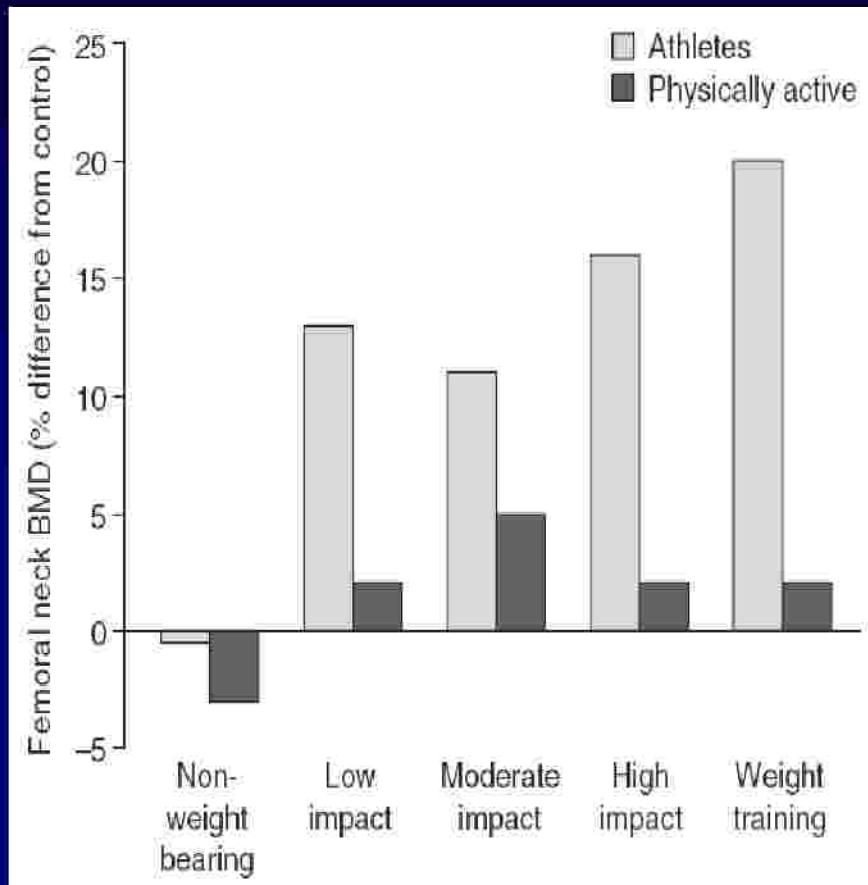
ORIGINAL ARTICLE

Recombinant Human Leptin in Women with Hypothalamic Amenorrhea

Corrine K. Welt, M.D., Jean L. Chan, M.D., John Bullen, B.A., Robyn Murphy, M.S.,
Patricia Smith, B.S., Alex M. DePaoli, M.D., Aspasia Karalis, B.A.,
and Christos S. Mantzoros, M.D., D.Sc.



Differenze della densità ossea nella donna in rapporto a livello e categoria di sport (in % rispetto a controlli)



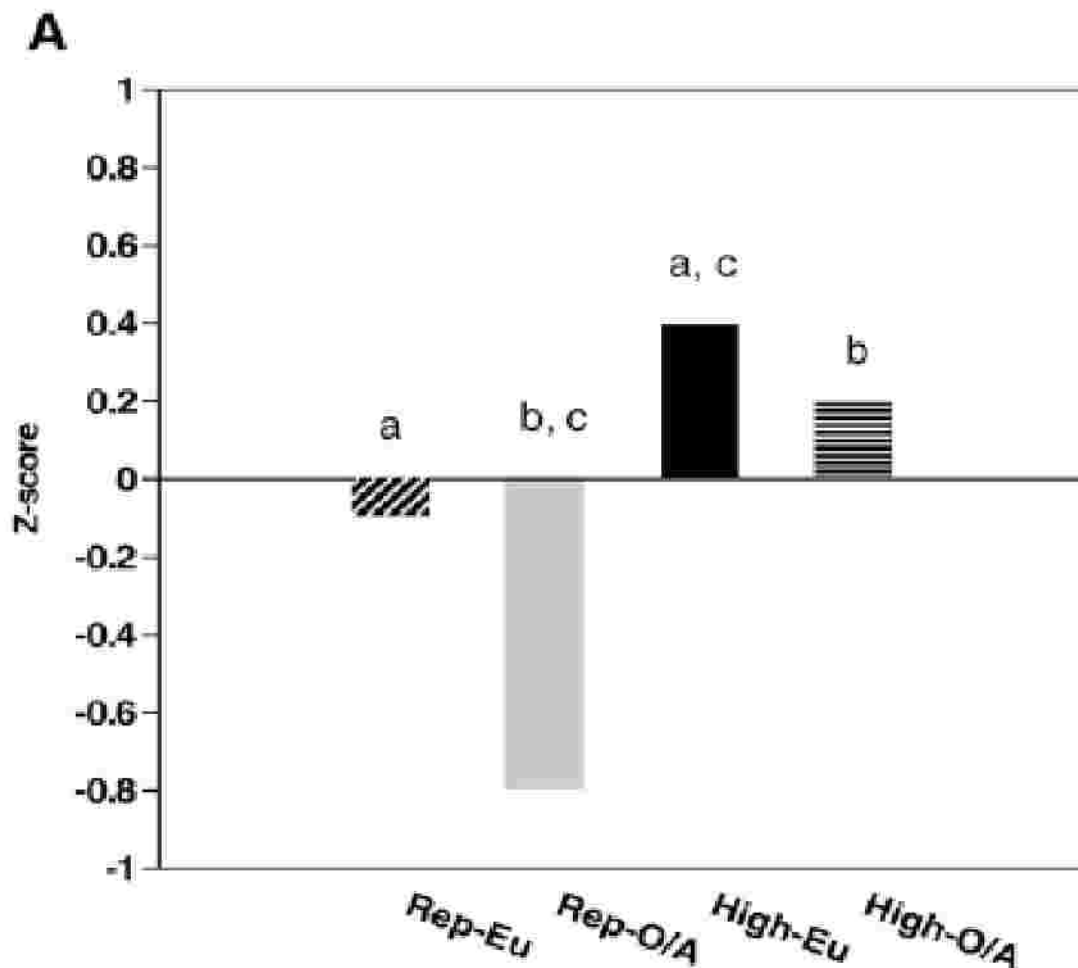
Non-weight bearing: nuoto, ciclismo, etc

Low impact: cammino, sci, etc

Moderate impact: tennis, pattinaggio veloce, etc

High impact: ginnastica, volley, etc

Densità ossea (colonna lombare, valore rispetto a quello atteso per l'età) in atlete liceali in rapporto a categoria di sport e ciclo



Rep: repetitive/non impact (nuoto, mezzofondo, fondo)

High: high/odd impact (calcio, volley, sprint, tennis)

Eu: ciclo regolare

O/A: oligoamenorrea

Nichols et al, Sports Med 2007

Despite a High Prevalence of Menstrual Disorders, Bone Health Is Improved at a Weight-Bearing Bone Site in World-Class Female Rhythmic Gymnasts

Table 2. Comparison Between RG Groups According to Menarche and Menstrual Cycle Status and Oral Contraceptive Use^a

Parameters	RGs With Primary Amenorrhea n = 17	RGs With Menstrual Irregularities n = 36	RGs Taking Contraceptive Pills n = 5	RGs Without Menstrual Irregularities n = 24	CONs n = 51
Number of subjects	n = 17	n = 36	n = 5	n = 24	n = 51
Age, y	16.7 ± 0.7 ^d	18.2 ± 2.3	18.9 ± 1.6	19.4 ± 3.1 ^f	19.3 ± 3.0
Weight, kg	49.2 ± 3.5 ^d	52.3 ± 4.4 ^d	54.5 ± 6.7	54.3 ± 4.4 ^g	57.3 ± 7.2
BMI, kg/m ²	17.8 ± 1.1 ^d	18.9 ± 1.1 ^{d,g}	20.4 ± 0.9 ^g	19.0 ± 1.2 ^{d,g}	21.3 ± 2.5
Body fat mass, kg	6.1 ± 1.8 ^d	7.1 ± 2.1 ^d	9.2 ± 3.2 ^g	7.6 ± 2.0 ^d	13.8 ± 4.6
Body fat mass, %	12.3 ± 2.9 ^d	13.5 ± 3.5 ^d	16.8 ± 3.7 ^c	14.0 ± 3.2 ^d	23.9 ± 6.0
Muscle mass, kg	41.3 ± 3.1	44.4 ± 3.4 ^b	41.9 ± 3.9	45.3 ± 3.9 ^b	41.5 ± 4.2
Training, h/wk	42.6 ± 11.8	41.2 ± 13.3	47.2 ± 14.7	39.7 ± 16.5	
BUA, dB/Mhz	67.9 ± 4.6	69.0 ± 4.7 ^c	68.5 ± 4.6	68.6 ± 4.6 ^b	65.4 ± 3.3
Adjusted BUA, dB/Mhz	68.6 ± 1.1 ^b	68.4 ± 1.8	68.6 ± 0.8 ^c	69.3 ± 0.7 ^d	65.0 ± 0.6

^a Values are presented as mean ± SD, except for adjusted BUA values for age and weight, which are presented as mean ± SEM.

^{b-d} Significant differences between RGs and CONs: ^b $P < .05$; ^c $P < .01$; ^d $P < .001$.

^{e-g} Significant difference with RGs without menarche: ^e $P < .05$; ^f $P < .01$; ^g $P < .01$.

BUA: densitometria ossea con US (calcagno)

Maimoun et al, JCE&M 2013

TERAPIA DELL'AMENORREA DELL'ATLETA

Orientamento dei medici dell'American Society of Sport Medicine

- Terapia ormonale sostitutiva 92%
- Supplementazione di calcio 87%
- Aumento introito calorico 64%
- Riduzione intensità attività fisica 57%
- Aumento peso corporeo 43%

Elin, J Sport Med 1995

TERAPIA SOSTITUTIVA NELLE ATLETE AMENORROICHE

Viene suggerita per i rischi connessi allo stato di ipoestrogenismo

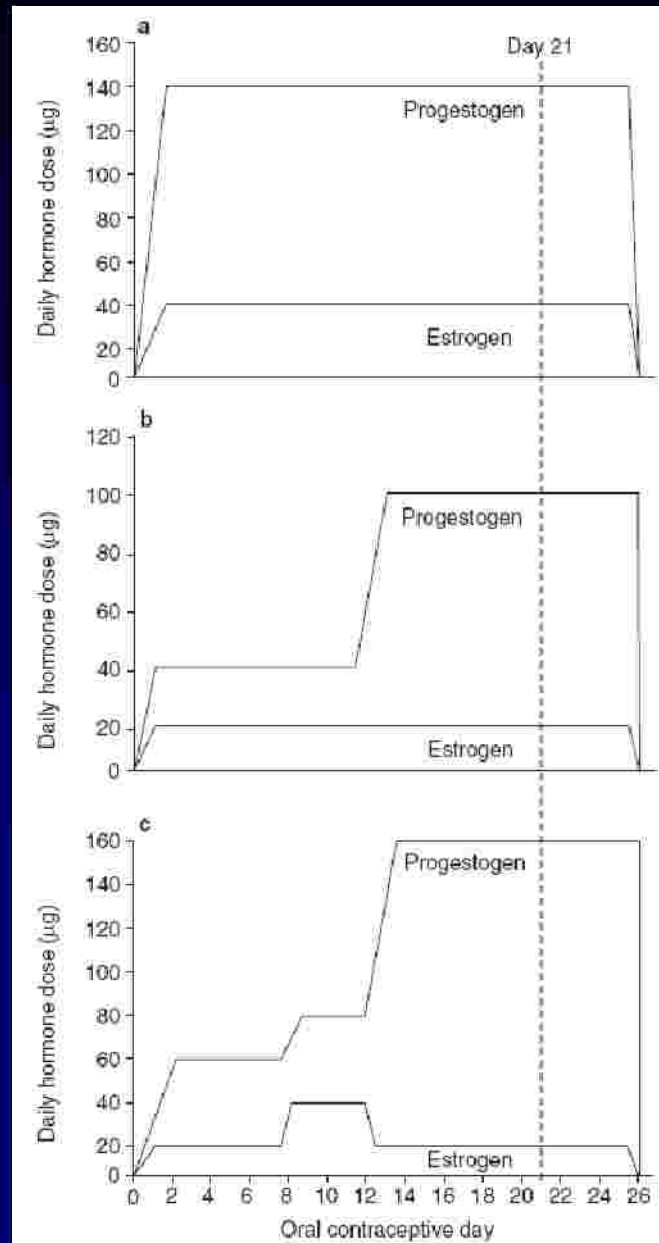
Non sembra avere rilevanti effetti sulla performance atletica

Richiede l'esclusione preliminare di altre cause di amenorrea

monofasici

bifasici

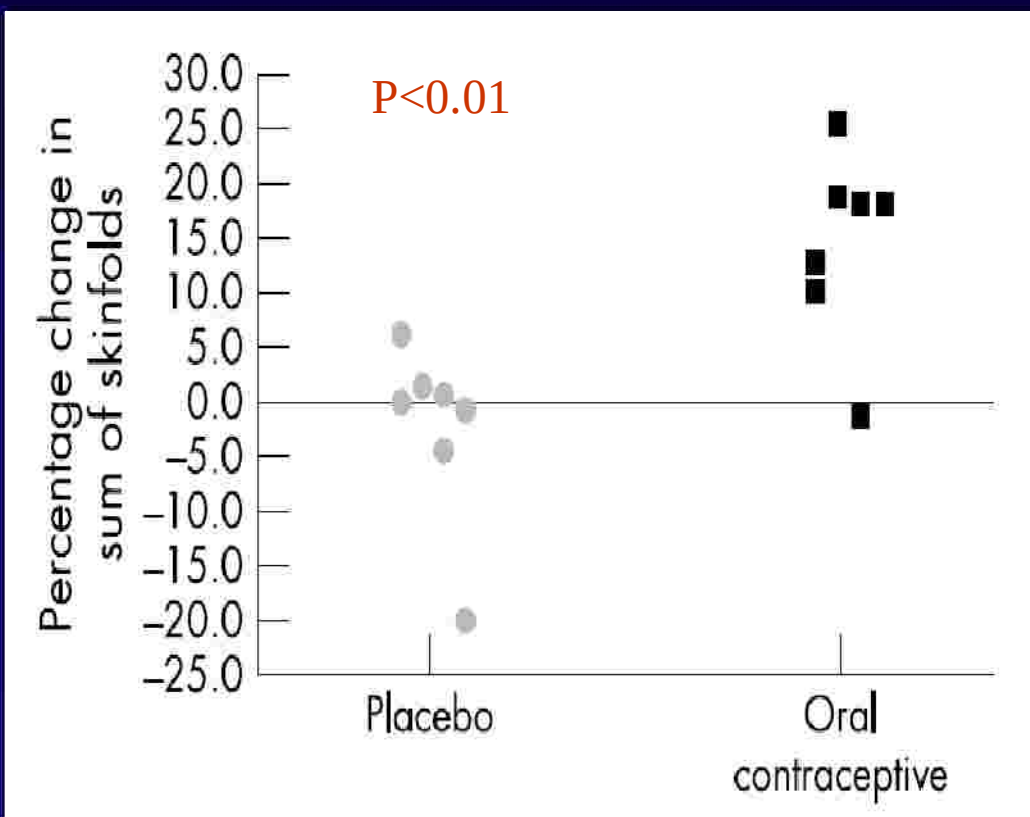
trifasici



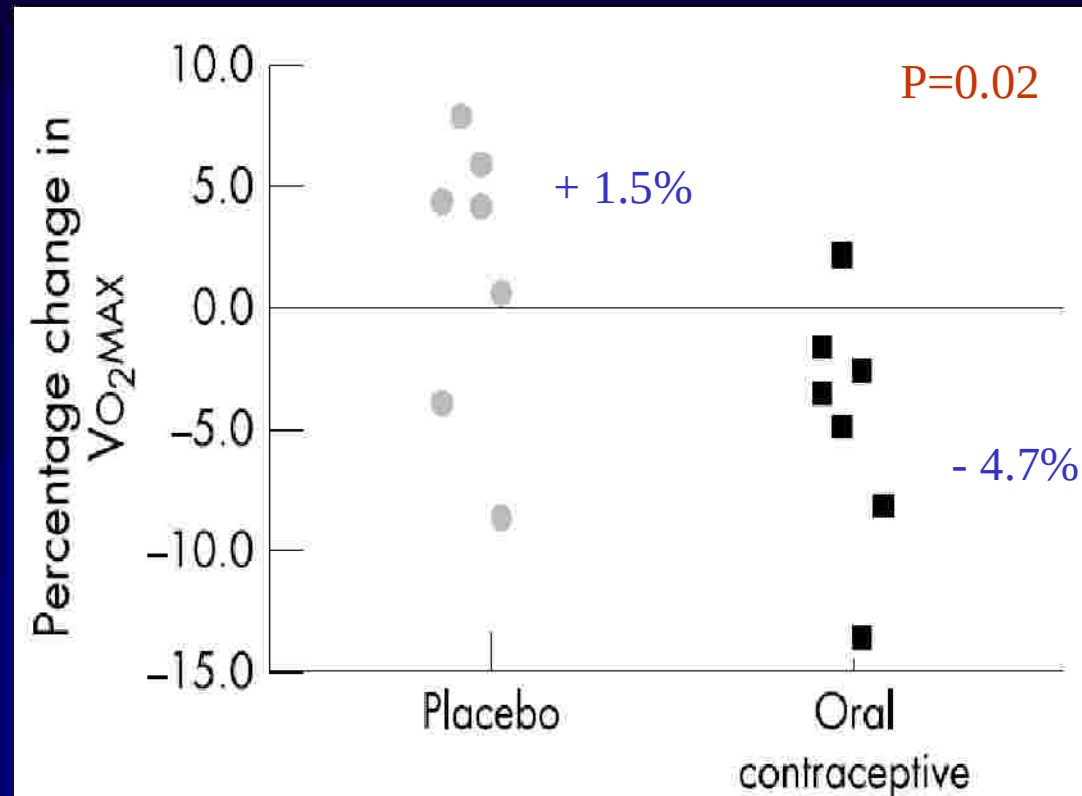
**Schema delle
variazioni ormonali
associate a diverse
tipologie di
contraccettivi orali**

Variazioni % di adiposità e VO_2max in 14 atlete dopo assunzione per 2 mesi di pillola trifasica o placebo

Plicometria



VO_2max

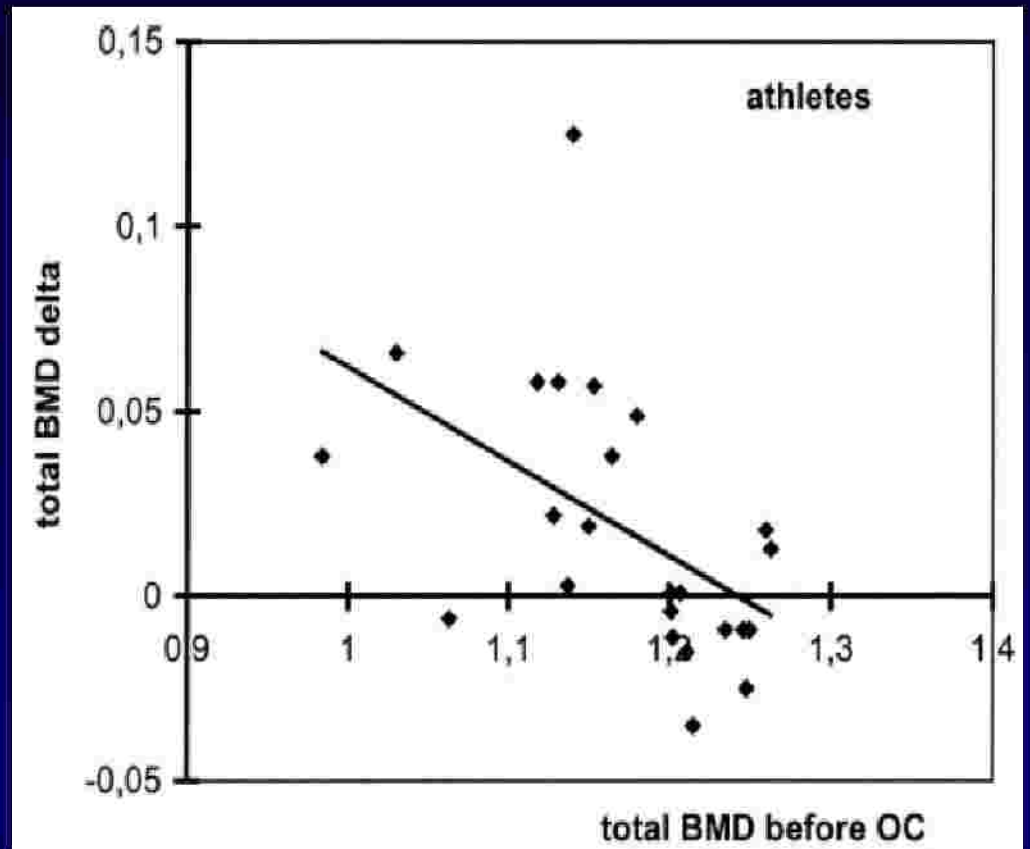
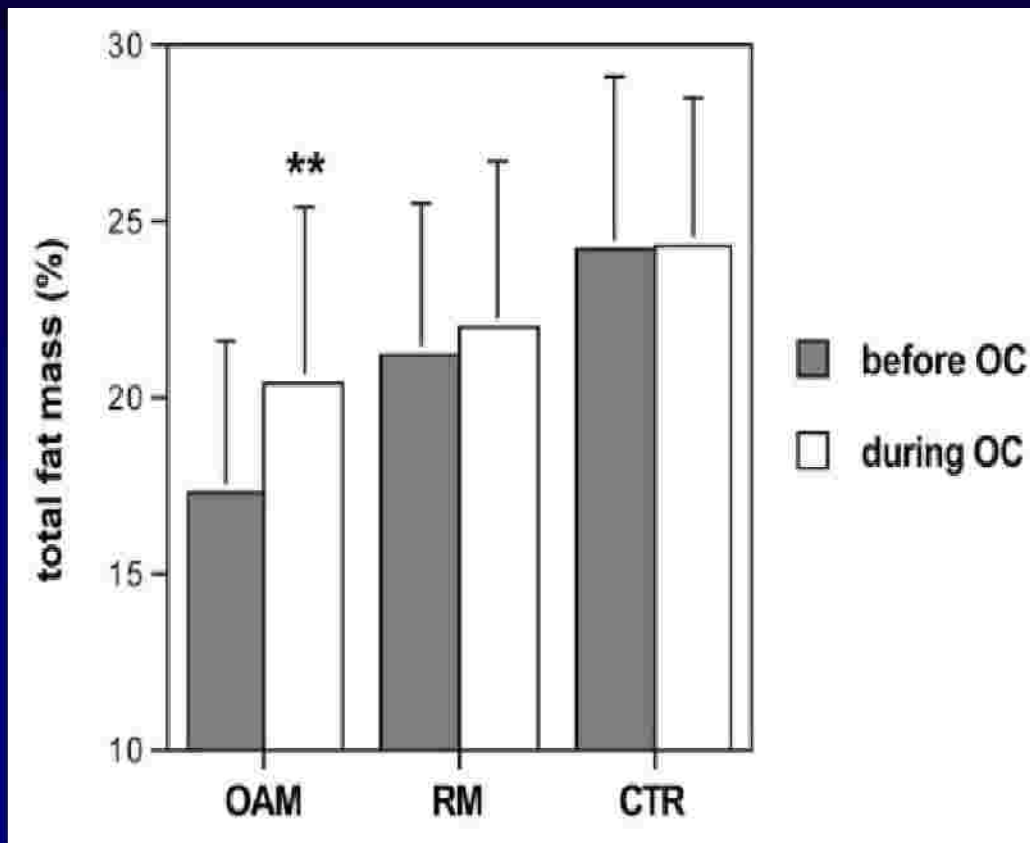


Effetti sulla performance di atlete della assunzione per 2 mesi di una pillola trifasica

Nessuna variazione di:

- forza isocinetica (dinamometro Cybex II)
- capacità anaerobica (anaerobic speed test)
- resistenza aerobica (al 90% VO₂max)

Variazioni di adiposità in atlete con oligoamenorrea o cicli regolari e in controlli (pannello sn) e relazione fra valore iniziale e variazioni della densità ossea nelle atlete (pannello dx)
dopo assunzione per 10 mesi
di basse dosi di un contraccettivo orale monofasico



Variazioni di performance dopo assunzione per 10 mesi di basse dosi di un contraccettivo orale monofasico in atlete con oligoamenorrea o cicli regolari e in controlli

TABLE 4. Effects of combined OC on physical performance in amenorrheic or oligomenorrheic athletes (OAM), regularly menstruating athletes (RM), and sedentary controls (CTR)

Groups	OAM (n = 13)		RM (n = 13)		CTR (n = 12)	
	Before	During OC	Before	During OC	Before	During OC
Treadmill						
Time to exhaustion (min)	10.8 ± 0.8 ^a	10.5 ± 1.2	10.2 ± 1.2	10.8 ± 1.7	6.4 ± 0.6	6.5 ± 0.7
VO ₂ max (liters/min)	3.25 ± 0.38 ^a	3.27 ± 0.38	3.15 ± 0.18	3.23 ± 0.22	2.41 ± 0.28	2.43 ± 0.27
VO ₂ max (ml/kg × min)	56.7 ± 4.1 ^a	55.6 ± 4.5	55.3 ± 4.4	55.6 ± 3.1	41.9 ± 3.3	41.7 ± 3.1
V _E (liters/min)	99 ± 16 ^{b,c}	100 ± 12	103 ± 11	102 ± 10	82 ± 12	84 ± 15
Peak heart rate (beats/min)	189 ± 6	192 ± 7	191 ± 10	194 ± 9	196 ± 6	196 ± 7
Blood lactate (mmol/liter)	9.6 ± 1.6	9.9 ± 1.6	8.7 ± 1.7	8.9 ± 1.6	9.9 ± 1.4	8.9 ± 1.4
Perceived dyspnea-exertion (points)	16.3 ± 0.9	16.6 ± 1.3	16.9 ± 1.6	17.3 ± 1.3	16.9 ± 2.0	17.7 ± 1.3
Beep test						
Performance (levels)	12.1 ± 1.0 ^a	11.4 ± 1.3 ^d	11.6 ± 1.0	11.6 ± 1.1	7.1 ± 1.1	6.7 ± 1.0
Peak heart rate (beats/min)	188 ± 8	190 ± 8	193 ± 10	194 ± 9	194 ± 8	192 ± 12
Blood lactate (mmol/liter)	8.3 ± 2.3 ^c	8.3 ± 1.9	7.6 ± 0.7	8.2 ± 1.1	10.0 ± 1.1	8.6 ± 1.6
Perceived dyspnea-exertion (points)	16.0 ± 3.5	16.8 ± 1.5	15.4 ± 1.8	16.1 ± 2.3	15.1 ± 2.5	15.6 ± 1.6
Isometric measurements						
Knee extension (N)	143 ± 35	144 ± 36	135 ± 21	140 ± 22	119 ± 17	122 ± 13
Hand grip (N)	33.4 ± 6.5	36.2 ± 3.7	32.2 ± 4.9	34.1 ± 3.6	33.6 ± 4.4	34.4 ± 4.4

Values are the mean ± SD. Significant differences within groups are indicated in the *During OC* columns. Significant differences in baseline levels between groups are indicated in the first OAM column.

^a $P < 0.001$, OAM vs. CTR and RM vs. CTR.

^b $P < 0.05$, OAM vs. CTR.

^c $P < 0.01$, RM vs. CTR.

^d $P < 0.05$.

CARATTERISTICHE ENDOCRINE PIU' COMUNI NELLE ATLETE CON AMENORREA

- Estrogeni $\downarrow / =$
- Androgeni $\downarrow / =$
- LH $= / \downarrow$

CARATTERISTICHE ENDOCRINE DELLE NUOTATRICI

- Estrogeni =/↑
- Androgeni ↑
- LH ↑

Iperandrogenismo esercizio-indotto o primitivo
(vantaggio selettivo)?

Molecular Diagnosis of 5 α -Reductase Deficiency in 4 Elite Young Female Athletes Through Hormonal Screening for Hyperandrogenism

Results: The 4 athletes presented as tall, slim, muscular women with a male bone morphotype, no breast development, clitoromegaly, partial or complete labial fusion, and inguinal/intralabial testes. All reported primary amenorrhea. The hormonal analysis evidenced plasma T within the male range, the karyotype was 46, XY, and molecular analysis of the 5 α -reductase type 2 (*srd5A2*) gene

PREVALENZA DELL 'IPERANDROGENISMO NELLA DONNA IN ETA' FERTILE

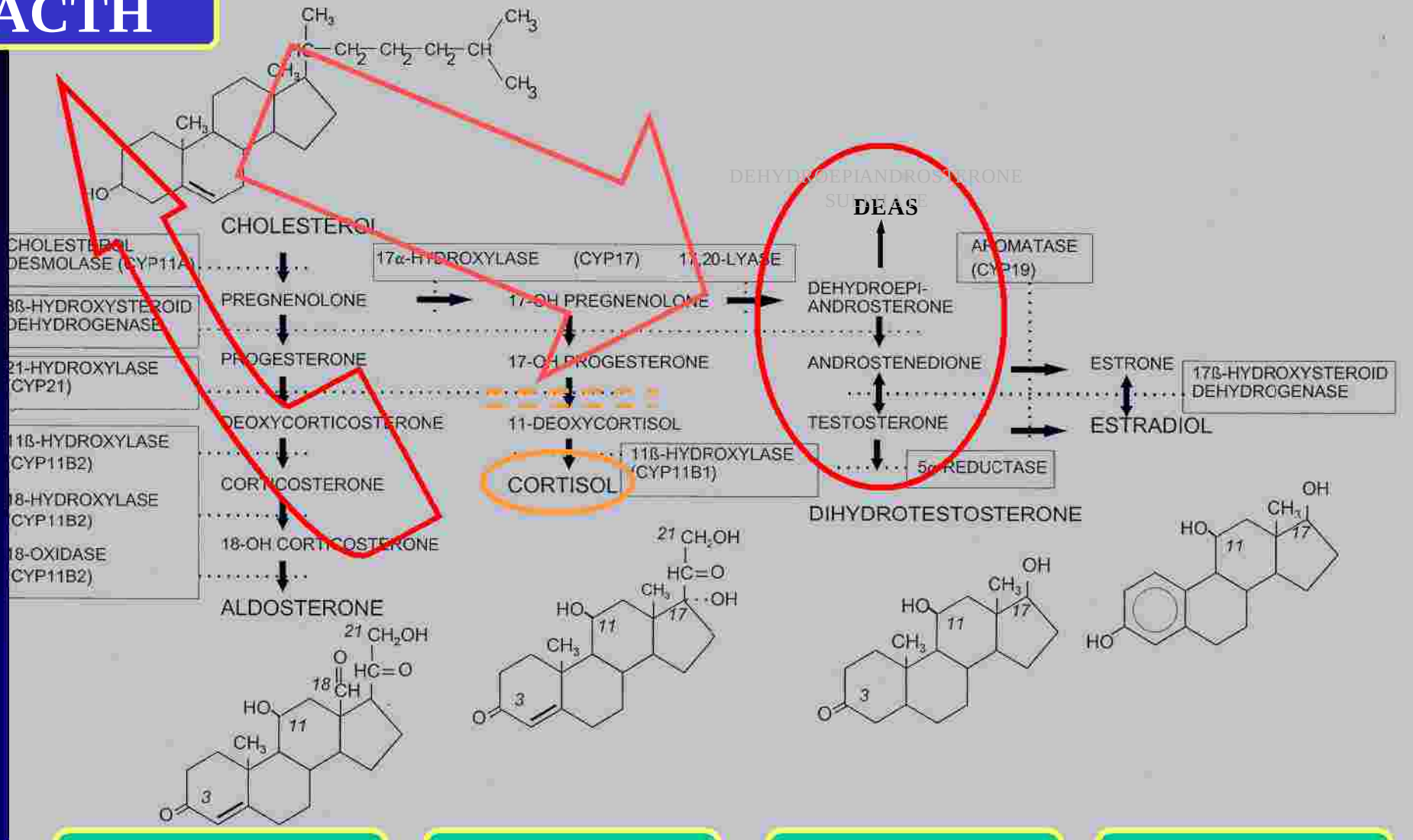
Da tutte le cause ~10%

- PCOS 6-8%
- Irsutismo idiopatico 1-2%
- Iperandrogenemia idiopatica 1-2%
- Deficit enzimatici ~ 0.1%
- Tumori rari

21-idrossilasi

- Enzima della steroidogenesi surrenalica, controlla la sintesi di cortisolo e aldosterone
- Un deficit genetico di questo enzima, di entità variabile, è relativamente comune
- Il deficit di cortisolo che ne consegue causa aumento della secrezione di ACTH e questo provoca, in presenza del blocco enzimatico, deviazione della steroidogenesi verso la sintesi di androgeni

ACTH



MINERALCORTICOIDI

GLUCOCORTICOIDI

ANDROGENI

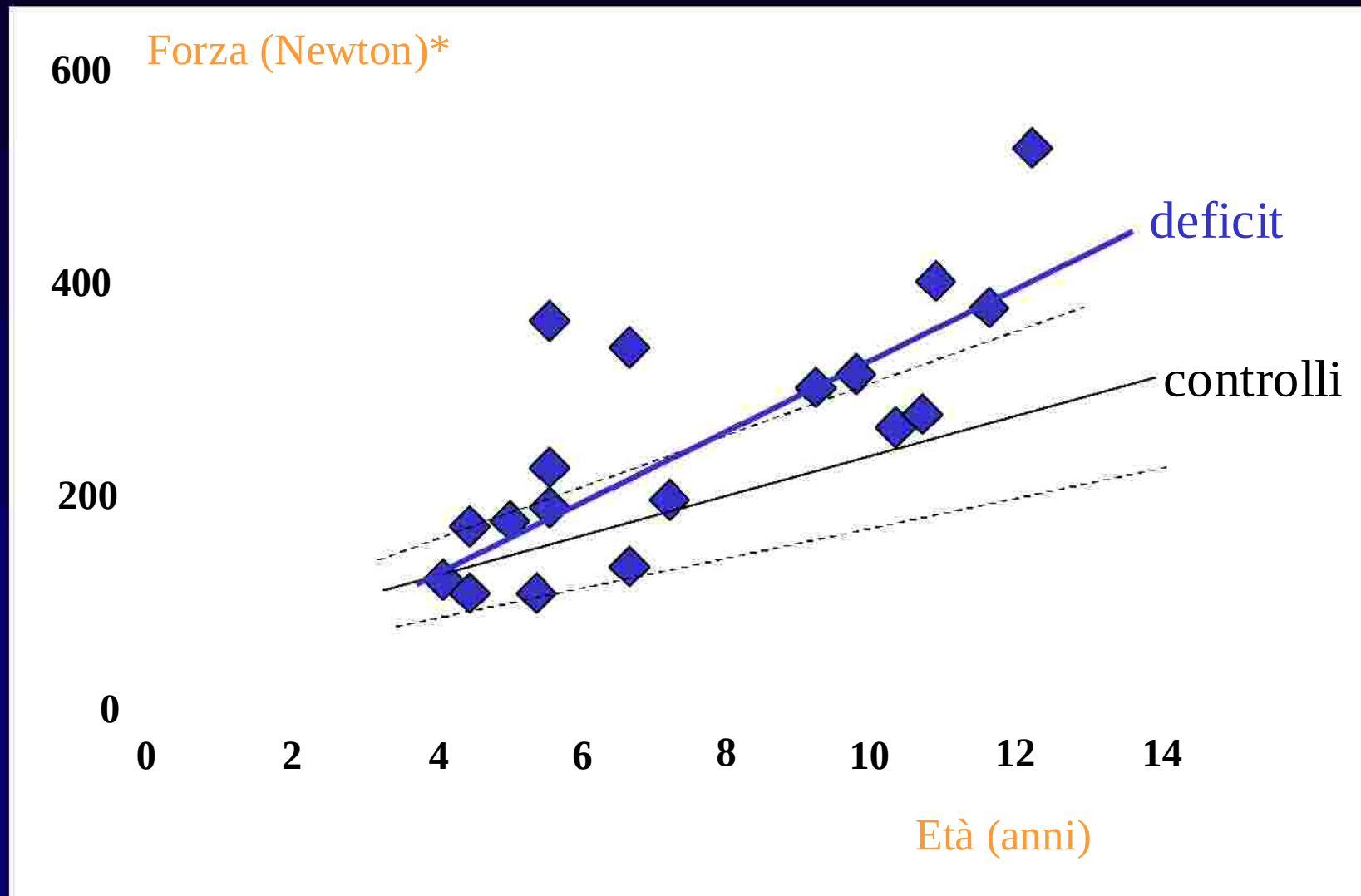
ESTROGENI

GLOMERULOSA

FASCICULATA

RETICULARIS

Forza muscolare in funzione dell'età in bambine con deficit della 21 idrossilasi



* strenght testing chair

Rodda et al 1987

Criteri per la diagnosi di PCOS

- Consensus di Rotterdam -

Presenza di almeno due elementi fra:

- **Oligo-anovulazione**
- **Iperandrogenismo** (clinico e/o biochimico)
- **Ovaie micropolicistiche** (almeno 12 follicoli di 2-9 mm e/o volume ovarico >10ml)

dopo aver escluso altre cause

(Hum Reprod & Fertil Steril, 2004)

Hyperandrogenism May Explain Reproductive Dysfunction in Olympic Athletes

MAGNUS HAGMAR¹, BO BERGLUND², KERSTIN BRISMAR³, and ANGELICA LINDÉN HIRSCHBERG¹

¹Department of Woman and Child Health, Division of Obstetrics and Gynecology, Karolinska Institutet, Stockholm, SWEDEN; ²Department of Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, SWEDEN; and ³Department of Molecular Medicine and Surgery, Karolinska Institutet, Stockholm, SWEDEN

MEDICINE & SCIENCE IN SPORTS & EXERCISE, 2009

% con anomalie mestruali
fra le donne che non assumevano pillola

90 atlete svedesi, 47% assumevano pillola contraccettiva

TABLE 1. Classification of the Olympic sport events in which our subjects participated into power, endurance, and technical disciplines.*

Power (n = 55)	Endurance (n = 20)	Technical (n = 15)
Snowboarding	CC-skiing	Curling
Downhill	Canoeing	Archery
Judo	Running	Equestrian
Tae kwon do	Cycling	Sailing
Tennis	Swimming	
Badminton		
Wrestling		
Boxing		
Football		
Ice hockey		

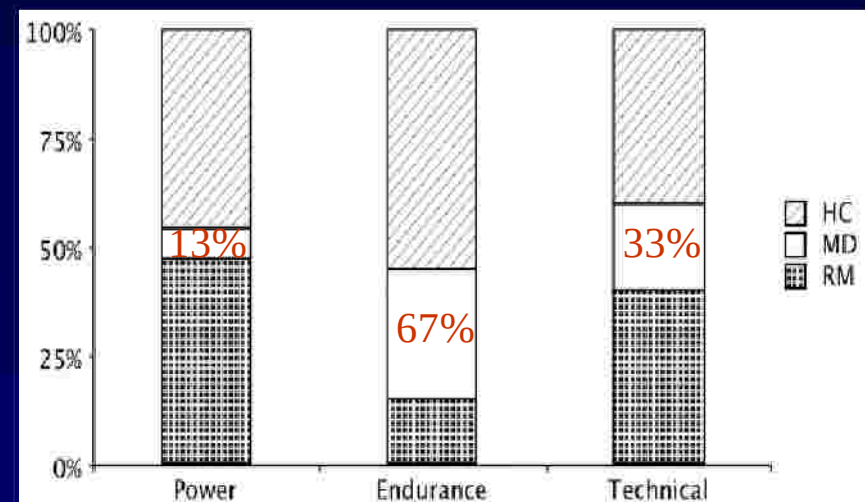


FIGURE 1—The proportion of athletes having regular menstruation (black), menstrual dysfunction (white), and using hormonal contraception (hatched) in power (n = 55), endurance (n = 20), and technical (n = 15) disciplines. Values are presented as percent of all athletes in each sport group. A significantly larger proportion of the endurance athletes (66.7%) than of those participating in power disciplines (13.3%; $P < 0.01$) exhibited menstrual disturbances.

Hyperandrogenism May Explain Reproductive Dysfunction in Olympic Athletes

MAGNUS HAGMAR¹, BO BERGLUND², KERSTIN BRISMAR³, and ANGELICA LINDÉN HIRSCHBERG¹

¹Department of Woman and Child Health, Division of Obstetrics and Gynecology, Karolinska Institutet, Stockholm, SWEDEN; ²Department of Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, SWEDEN; and ³Department of Molecular Medicine and Surgery, Karolinska Institutet, Stockholm, SWEDEN

MEDICINE & SCIENCE IN SPORTS & EXERCISE, 2009

Endocrine features according to menstrual status

RM= regular MD= menstrual dysfunction PCOS= polycystic ovary syndrome

TABLE 2. Serum levels of hormones in athletes with regular menstruation (RM) and menstrual dysfunction, with and without polycystic ovary syndrome (PCOS and non-PCOS MD).

Hormone (units)	RM (n = 35)	Non-PCOS MD (n = 7)	PCOS (n = 6)
FSH (IU·L ⁻¹)	7.4 ± 2.6	5.3 ± 0.9 ^{a*}	6.6 ± 1.4
LH (IU·L ⁻¹)	4.9 ± 2.4	3.6 ± 1.5	8.2 ± 4.6 ^{b*c*}
LH/FSH	0.7 ± 0.3	0.7 ± 0.4	1.2 ± 0.6 ^{b**}
T (nmol·L ⁻¹)	1.1 ± 0.4	1.0 ± 0.4	1.6 ± 0.8 ^{b*}
SHBG (nmol·L ⁻¹)	54.3 ± 19.9	51.9 ± 15.5	35.9 ± 12.1 ^{a*}
T/SHBG	0.023 ± 0.011	0.020 ± 0.008	0.05 ± 0.02 ^{b***c*}
A4 (nmol·L ⁻¹)	8.5 (6.4–9.9)	7.8 (5.4–8.4)	9.7 (7.5–10.0)
DHEAS (μmol·L ⁻¹)	5.4 (5.0–6.6)	5.5 (3.6–5.7)	7.8 (6.0–10.0) ^{b*c*}
17OHP (nmol·L ⁻¹)	1.6 ± 0.6	1.3 ± 0.4	3.1 ± 1.5 ^{b***c*}
E2 (pmol·L ⁻¹)	96.0 (64.0–133.0)	67.3 (43.4–157.0)	158.5 (80.5–236.8)
PRL (μg·L ⁻¹)	13.4 ± 5.8	11.7 ± 10.5	15.3 ± 10.6
TSH (mIU·L ⁻¹)	2.4 ± 1.7	1.7 ± 1.2	1.8 ± 1.1
ft4 (pmol·L ⁻¹)	17.3 ± 2.7	14.9 ± 1.3 ^{a*}	18.7 ± 2.8 ^{c**}

EFFETTI AVVERSI DEGLI ANDROGENI NELLA DONNA

- Alterazioni mestruali/infertilità
- Acne, irsutismo, alopecia androgenetica
- Alterazioni metaboliche
- (Virilizzazione)

PRINCIPALI ALTERAZIONI METABOLICHE DELLA DONNA IPERANDROGENICA

- Insulinoresistenza
- Aumentato rischio di IGT e diabete tipo 2
- Aumentato rapporto colesterolo LDL/HDL
- Ipertrigliceridemia

TERAPIA FARMACOLOGICA DELLA DONNA IPERANDROGENICA

- Estroprogestinici
- Antiandrogeni
- Insulinosensibilizzanti
- Induttori dell'ovulazione

Potenziati utilizzi dei farmaci estroprogestinici

- come contraccettivi, per evitare possibili gravidanze indesiderate;
- per ripristinare o regolarizzare il ciclo mestruale o comunque quando si voglia modulare con precisione la cadenza delle mestruazioni
- per ovviare alle conseguenze di una carenza di estrogeni, soprattutto a carico dell'osso, nell'amenorrea ipotalamica funzionale;
- per contrastare la produzione ovarica di ormoni androgeni nelle condizioni di iperandrogenismo e in particolare nella PCOS;
- dopo la menopausa o in vicinanza di questo momento della vita, per eliminare i disturbi associati alla brusca diminuzione degli estrogeni (vampate, etc).