

# Metabolismo osseo nelle amenorree ipotalamiche da basso peso: il ruolo del trattamento con estroprogestinici

Federica Ricchieri, Elisa Chierchia, Annalisa Campedelli, Erica Rattighieri, Alessia Prati, Susanna Santagni, Alessandro D. Genazzani  
CLINICA OSTETRICA GINECOLOGICA, CENTRO DI GINECOLOGIA ENDOCRINOLOGICA,  
UNIVERSITÀ DI MODENA E REGGIO EMILIA

## STRESS, AMENORREA ED ALTERAZIONI ORMONALI

L'amenorrea ipotalamica (HA) è un'amenorrea secondaria senza apparenti fattori causali di tipo endocrino, sistemico-strutturali (neoplasie o traumi al SNC) o metabolici. È una forma di amenorrea puramente funzionale in cui la mancanza della mestruazione è dovuta all'alterata secrezione del GnRH ipotalamico stress-indotta con conseguente disregolazione nella secrezione ipofisaria delle gonadotropine che risulta in un'alterata funzione ovarica e blocco dell'ovulazione. È un disordine che non è limitato ad un solo specifico periodo della vita riproduttiva della donna, ma può presentarsi con simili manifestazioni cliniche del periodo puberale, come pubertà ritardata, fino all'età adulta come amenorrea secondaria o semplice anovulazione.

L'amenorrea ipotalamica è principalmente associata a condizioni di stress metabolico, fisico o psico-emozionale. Lo stress è la risposta adattativa a stimoli avversi, esterni o interni all'organismo. Infatti l'organismo in queste condizioni attiva, come per un meccanismo di difesa, la sintesi di neurotrasmettitori e neuromodulatori a livello del SNC, necessari a preservare le funzioni vitali (cervello, cuore) da eventuali danni e a mettere in stand-by le attività "accessorie" e definibili come opzionali come la riproduzione, in un momento in cui l'organismo ha esaurito le riserve.

Questo complesso sistema difensivo è fondamentale nel predisporre l'organismo a rispondere a situazioni di offesa/difesa ed è tipico nel gatto, nel topo. Nella specie umana il problema si pone quando l'esposizione all'evento stressante non è più un fatto acuto, ma cronico e prolungato nel tempo: infatti si creano situazioni di squilibrio a carico dei sistemi neuroendocrini e metabolici ed è la funzione riproduttiva in primis ad essere bloccata.

Nell'HA sono evidenziabili condizioni di stress inteso nelle sue varie declinazioni: fisico, metabolico, psico-emotivo. Situazioni di stress fisico si hanno tipicamente nelle atlete agoniste che si sottopongono ad esercizi fisici eccessivi e continuativi, ed in particolare alcuni sport risultano maggiormente associati a questa forma di amenorrea per il tipo, la durata e l'intensità dell'esercizio (ginnastica, maratona, nuoto, danza). Un aspetto da indagare sempre è l'epoca di inizio dell'attività sportiva; infatti se questa avviene in epoca prepuberale le conseguenze

dell'ipoestrogenismo e le irregolarità mestruali sono maggiori, fino alla pubertà ritarda. Lo stress metabolico è dovuto a perdite di peso eccessive e/o troppo repentine, tipicamente queste condizioni si realizzano nei disturbi del comportamento alimentare e nel quadro estremo dell'anoressia nervosa. Per avere cicli mestruali normali le funzioni biologiche richiedono che debba essere rispettato un determinato rapporto tra massa grassa e massa magra, in pratica il tessuto adiposo non deve essere troppo scarso. Il tessuto adiposo infatti è un componente corporeo biologicamente rilevante, in termini di capacità riproduttiva, fin dalla pubertà, essendo tra l'altro la fonte della leptina, uno dei principali neuromodulatori in grado di attivare e modulare col NPY, la secrezione di GnRH e quindi di innescare il menarca quando sono raggiunti un peso e una percentuale di massa grassa adeguati; inoltre proprio a livello dell'adipe gli androgeni vengono convertiti ad estrogeni a bassa potenza come l'estrone. Infatti le ragazze con BMI inferiore a 19, cioè nel range del sottopeso, sono più esposte a sviluppare problematiche della ciclicità mestruale [1,2]. La scarsa assunzione di cibo comporta l'aumento dei livelli basali di cortisolo surrenalico con conseguente attivazione della proteolisi, inoltre si riducono i livelli di IGF-1 con effetti di ridotta crescita ossea ed osteopenia e riduzione delle sintesi proteiche con inibizione della crescita tessutale. La restrizione di cibo comporta anche una riduzione dei livelli basali di insulina con attivazione della proteolisi e della lipolisi. Quest'ultima risulta aumentata anche dai livelli di GH circolante più elevati per i bassi livelli di IGF-1. Infine noradrenalina e l' $fT3$  si riducono nelle donne con disturbi del comportamento alimentare per ridurre al minimo il dispendio energetico basale.

Anche lo stress psico-emotivo inteso come profondo disagio e disadattamento (lutti, separazioni, divorzi e licenziamenti) può sfociare in queste alterazioni metaboliche. Di fatto nella stessa paziente coesistono più elementi stressanti che si combinano e si amplificano vicendevolmente: ad esempio nelle atlete coesiste lo stress fisico degli allenamenti con quello metabolico, legato alla restrizione dietetica in termini di qualità e quantità del cibo in rapporto al dispendio energetico, e quello psicologico dell'ansia da prestazione.

L'assetto ormonale delle donne con amenorrea ipotalamica e in particolar modo in quelle con disturbi del comportamento alimentare (DCA) è caratterizzato dall'ipoestrogenismo con-

seguito al blocco della crescita follicolare per i bassi livelli di LH e FSH. L'ipoestrogenismo risulta anche dalla ridotta conversione extraovarica del  $\Delta 4$  androstenedione proprio per il ridotto tessuto adiposo, e nei DCA e nelle donne che assumono molti vegetali, dalle modificazioni della microflora intestinale che interrompono il ricircolo intestinale degli estrogeni con incremento degli estrogeni coniugati nelle feci non riassorbibili. Al quadro ormonale dell'ipoestrogenismo si aggiungono quelli dell'ipercortisolemia, l'ipoinsulinemia, i bassi livelli di fT3 e gli alti livelli di rT3 (T3 inverso) l'analogo biologicamente inattivo della fT3 (sindrome da basso T3). Clinicamente è bene ricordare che le donne con DCA possono avere anemia e leucopenia legate alla ridotta rigenerazione tessutale, ipercolesterolemia per la mobilizzazione dei grassi di deposito, e in particolare, livelli circolanti aumentati di amilasi (anche superiori a 100 U/l), per l'ipersecrezione delle ghiandole parotidiche in risposta alla ricerca di cibi contenenti carboidrati, e livelli circolanti alti di beta-carotene per la ricca alimentazione a base di vegetali.

#### DCA E OSTEOPENIA/OSTEOPOROSI

**N**elle adolescenti e nelle giovani donne l'incidenza dei disordini da restrizione alimentare (amenorrea indotta della dieta, anoressia nervosa) è del 1-15%. Sono diversi i disordini che possono insorgere in queste donne con DCA quali complicanze immuno-ematologiche (deficit dell'immunità cellulare, anemia, deficit granulocitario, deficit del complemento), gastrointestinali (stipsi, dolori addominali, distensione gastrica, malassorbimento), metaboliche (ipocalcemia, ipomagnesemia, ipercolesterolemia, ipokaliemia), cardiocircolatorie (ipotensione, miocardiopatie, disfunzioni ventricolari, aritmie, bradicardia) e cerebrali (ventricoli e solchi cerebrali ingranditi), ma soprattutto sono importanti l'osteopenia e l'osteoporosi per le implicazioni cliniche che possono indurre [3].

Di fatto l'osteoporosi è una patologia sistemica dello scheletro in cui si ha perdita di massa ossea che interessa prevalentemente donne in età avanzata ma che si correla anche alla presenza di una serie di fattori genetici e comportamentali. Già sessant'anni fa alcuni autori evidenziarono come il deficit estrogenico era causa di osteoporosi nelle donne in postmenopausa e che il trattamento sostitutivo con estrogeni migliorava il bilancio di calcio [4]. La perdita di massa ossea legata all'età è di circa 0,3-1% all'anno, anche se negli anni a cavallo della menopausa può salire all'1-5% all'anno per effetto dell'ipoestrogenismo e coinvolge sia l'osso trabecolare che il compatto. L'andamento di questa riduzione è esponenziale, con il picco di discesa nei primi 5 anni del climaterio per poi rallentare. Ovviamente l'ipoestrogenismo gioca un ruolo fondamentale nel determinare queste alterazioni nel tessuto osseo, tuttavia le alterazioni endocrine sono un movente specifico ma non sufficiente per l'instaurarsi della patologia che riconosce una genesi multifattoriale legata anche a fattori ereditari, razziali, di stile di vita (alimentare, fumo, alcolici, attività sportiva) e alla presenza di patologie favorevoli quali morbo di Cushing, ipertiroidismo, iperparatiroidismo, artrite reumatoide, insufficienza renale, epatiti croniche.

È importante ricordare che il picco di massa ossea si completa attorno alla 3° decade di vita. Più del 90% del picco di massa

scheletrica è in realtà già raggiunto nella 2a decade e dopo questa età non esistono strategie terapeutiche efficaci per aumentare la massa ossea. I processi di mineralizzazione intervengono nella tarda adolescenza e nei primi 3 anni di maturazione sessuale viene accumulato un terzo del contenuto minerale scheletrico totale, con un incremento del 6-8%/anno di densità ossea [5,6]. Nelle giovani donne eumenorriche dopo il periodo di maturazione puberale, non si verificano, negli anni successivi, aumenti significativi della densità minerale ossea del rachide lombare e del femorale. Il raggiungimento dell'optimum di massa ossea nell'età adulta è determinato dalla interazione di fattori genetici (razza, sesso, familiarità), endocrini (ipogonadismi, pubertà ritardata, gravidanza, allattamento), nutrizionali (calcio, vitamina D, proteine, alcolici) e ambientali (fumo, attività fisica).

È quindi evidente che dalla vita prenatale alla piena maturità riproduttiva si devono perseguire uno stile di vita che permetta di raggiungere il picco di massa ossea utile ad affrontare il fisiologico insorgere dell'osteoporosi post-menopausale: pertanto si deve avere un adeguato apporto alimentare in termini qualitativi (calcio, vitamina D, proteine) e quantitativi, in particolare alla pubertà quando la massa corporea raddoppia ed aumentano sia le richieste caloriche che la necessità di proteine per i processi anabolici. Inoltre devono essere contenuti i fattori alimentari (eccesso di sodio e ossalati) e le abitudini voluttuarie (caffè, alcool, fumo) che possono influire negativamente sul bilancio calcico riducendone l'assorbimento intestinale o aumentandone l'escrezione urinaria. Quindi se il disturbo del comportamento alimentare insorge in epoca prepubere, il reale rischio è di non raggiungere il picco di massa ossea, ma se questo disturbo insorge dopo lo sviluppo puberale si ha l'insorgere di una perdita di massa ossea che esita comunque in un quadro di osteopenia/osteoporosi. Quindi in un caso non si completa la formazione ossea, nell'altro caso si inizia precocemente la sua degradazione.

Un aspetto da considerare sono gli effetti dell'esercizio fisico sullo scheletro e sulla crescita che sono dipendenti dal tipo, dall'intensità dell'attività fisica e dall'età alla quale si inizia. L'esercizio fisico può modificare il picco di massa ossea soprattutto quando eseguito nel periodo che precede la saldatura delle epifisi. Un'intensa attività fisica, soprattutto se associata a stress e a calo ponderale, può incrementare il rischio di pubertà ritardata e di ipogonadismo, a seconda se questa attività è iniziata prima, durante o dopo lo sviluppo puberale. L'esercizio fisico, se controllato, è in grado di aumentare la densità minerale ossea regionale a livello delle zone scheletriche sottoposte a carico, nei soggetti affetti da ipogonadismo, fatta eccezione per la regione lombare, caratterizzata da una ricca componente trabecolare e quindi più suscettibile alla carenza estrogenica. Tutti gli esercizi osteogeni migliorano le masse muscolari e la funzione meccanica, influenzando direttamente il rimodellamento osseo e favorendo l'assorbimento del calcio.

#### METABOLISMO ED EFFETTI DEGLI STEROIDI SESSUALI SULL'OSSO

**È** importante capire come avvengono alcuni processi del metabolismo dell'osso per comprendere gli effetti che vari fattori possono avere nelle fasi di crescita e rimodellamento osseo. È noto che l'attività degli osteoblasti e degli

osteoclasti sono integrate come in un'unità funzionale detta unità multicellulare base (BMUs) [7]. Il ciclo di rimodellamento osseo inizia con la formazione di una nuova BMU su una superficie dell'osso precedentemente inattivata. Il deficit di estrogeni determina un'umentata frequenza di attivazione della BMU con conseguente aumentato turnover osseo, un'apoptosi ridotta negli osteoclasti con un prolungamento della fase di riassorbimento mentre è aumentata negli osteoblasti con riduzione della fase di proliferazione ossea. Ne risulta che il volume della cavità di riassorbimento osseo è maggiore rispetto alla capacità degli osteoblasti di ricolmarlo. Per altro nell'osso trabecolare, per una maggiore durata della vita degli osteoclasti, si assiste ad un aumento dello spessore di osso riassorbito portando ad una perdita del tessuto connettivo trabecolare e conseguente perforazione del piano osseo [8,9], mentre nell'osso corticale si ha un aumento della cavitazione subendocorticale che può trasformare la parte più interna dell'osso corticale con caratteristiche simili a quelle del trabecolare [8].

L'azione degli steroidi sessuali sullo scheletro è indiretta attraverso la regolazione della secrezione degli ormoni calcitrofici e diretta agendo sugli osteoblasti /osteoclasti tramite specifici recettori per gli estrogeni [10]. Recenti studi hanno dimostrato che gli estrogeni hanno un ruolo determinante nella regolazione dell'attività di fattori quali l'IL-1, IL-6, TNF, TGFbeta controllando indirettamente il rapporto tra osteoblasti e osteoclasti [11]. Quando si ha un deficit di estrogeni, aumenta la produzione delle citochine proinfiammatorie in particolare di PGE2, IL-1, e IL-6 che determinano un aumento del pool dei pro-osteoclasti nel midollo osseo e quindi un aumento nel riassorbimento [12].

Anche gli androgeni influenzano il metabolismo osseo, attraverso il 5alpha-diidrotestosterone, inducendo un aumento dell'IGF-1 e una maggiore proliferazione e differenziazione degli osteoblasti. Inoltre aumentano il numero di recettori per l'IGF-2, favorendone l'effetto mitogeno sugli osteoblasti e infine determinano un aumento della produzione e dell'attività del TGF [13]. La crescita e il rimodellamento osseo subiscono dei cambiamenti durante le diverse fasi di crescita, infatti la misura dello scheletro e il volume della "body mass density" (BMD) sono simili in fase pre-puberale nei due sessi, e nel periodo post-puberale in entrambi i sessi si assiste ad un aumento della percentuale di crescita ed un maggiore rimodellamento dell'osso, con un picco massimo del volume della BMD due anni dopo il menarca nelle femmine e nella pubertà avanzata nel maschio [14,15].

Durante lo sviluppo puberale i livelli aumentati di GH, IGF-1 ed estrogeni determinano, nei 3-4 anni successivi una crescita rapida; come la fase puberale si esaurisce gli stessi fattori ormonali ritornano a livelli più bassi [16].

L'esame diagnostico utilizzato per lo studio delle modificazioni in senso osteoporotico del tessuto osseo è la densitometria ossea. I valori della BMD vengono espressi in T-score che è la differenza del valore individuale rispetto a quello medio riscontrato su donne sane di pari età e in Z-score che rappresenta la differenza tra il valore individuale e quello medio osservato nella popolazione di controllo. Queste misurazioni sono utili per calcolare il possibile rischio di frattura relativo sia in donne amenorroiche in premenopausa che in postmenopausa. Negli ultimi anni anche la valutazione di markers biochimici di tur-

nover osseo ha contribuito ulteriormente alla valutazione della patogenesi dell'osteopenia correlata ai DCA. Diversi marker di turnover osseo si possono dosare nel sangue e nelle urine come la fosfatasi alcalina ematica che è indice di osteosintesi, mentre le idrossiprolina e le deossi-piridoline urinarie alte sono indice di riassorbimento osseo [17, 18].

In donne affette da amenorrea, sportive o non, il deficit estrogenico determina un depauperamento della massa ossea predisponendo ad un aumentato rischio di frattura ossea [19, 20]. Alla base della fragilità ossea nella donna non c'è quindi solo il fattore età ma anche quello correlato alla dieta, al bilancio calorico, alla durata dei problemi della ciclicità mestruale, e anche al tipo/intensità dell'attività sportiva svolta. Nelle atlete infatti si riscontra la tipica triade di problemi che sono rappresentati all'amenorrea, dai disturbi alimentari e dall'osteoporosi con comparsa di fragilità ossea e possibili fratture da "stress"[21]. Anche le donne con anoressia nervosa presentano associati al disturbo del comportamento alimentare, l'amenorrea e l'osteoporosi con un altissimo rischio di fratture.

Un recente studio, condotto su donne con lo stesso BMI affette da anoressia nervosa alcune con cicli regolari, altre con amenorrea, ha dimostrato che le donne con cicli regolari presentavano un più alto BMD e livelli di IGF-1 e leptina maggiori rispetto alle amenorroiche. Questo ha fatto supporre che al di là del basso peso corporeo e della denutrizione l'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio svolge un ruolo importante [22].

#### APPROCCIO TERAPEUTICO

**N**ei soggetti con disturbi del comportamento alimentare e/o amenorrea ipotalamica deve essere ben valutata la situazione clinica per decidere se è il caso o meno di reinserire un tono estro-progestinico che possa simulare un effetto "sistemico" simile a quello indotto dagli steroidi sessuali ovarici che manca da tempo. Di fatto il quadro dell'ipoestrogenismo crea in queste donne i rischi degradativi tipici della menopausa con 20-30 anni di anticipo, ed in particolar modo espone al raggiungimento di un minor picco di massa ossea, ad osteoporosi/osteopenia, ad alterazioni del SNC (depressione, ansia, fobie, insonnia) ed ad alterazioni cardiocircolatorie, muscolo-articolari, gastrointestinali.

Prima però di pensare a qualsiasi intervento terapeutico (anche all'uso di CO) si deve definire il problema peso e alimentazione e serve un intervento multidisciplinare in cui devono essere coinvolti ginecologo, internista, nutrizionista e psicologo.

Il recupero del peso è il principale fattore per normalizzare il metabolismo osseo per aumentare la BMD. Alcuni studi hanno dimostrato che gli ormoni metabolicamente attivi (come cortisolo, insulina, IGF-1 e fT3) ritornano a livelli normali dopo aver ripreso peso, anche prima della riattivazione della secrezione dell'LH e della produzione follicolare estrogenica [23]. I livelli sierici di IGF-1 sembrano essere i migliori predittori della restituzione del contenuto minerale osseo [24].

Alcuni studi, hanno dimostrato che nonostante il recupero del peso e l'incremento del BMI, non sembrano esserci delle modificazioni significative della BMD, benché i livelli di LH, fT3, e cortisolo siano ritornati nei range di normalità [25]. Gli elementi fisiopatologici del DCA e/o AN si possono recuperare col recupero del peso ma è tutto funzione dipendente del tempo di durata del disturbo del comportamento alimentare

e/o dell'anorexia nervosa. Per disturbi insorti da meno tempo si ha una prognosi migliore, mentre per quelli cronicizzati (durata > 3 anni) si ha una prognosi meno favorevole [25]. Inoltre dobbiamo tener presente che reindurre in queste pazienti dei cambiamenti del comportamento alimentare è estremamente difficile, e la cronicizzazione dei comportamenti alimentari restrittivi porta frequentemente a una massa ossea inferiore al normale per età. Ecco perché nei DCA si possono utilizzare le strategie terapeutiche che si usano in postmenopausa per trattare la perdita di massa ossea: in primis si può somministrare calcio, eventualmente associandolo alla vitamina D, e svolgere un'attività fisica moderata. In genere però queste raccomandazioni non sono sufficienti. Gli estrogeni sono dei potenti agenti anti-risassorbimento a livello osseo, ma i dati sul loro utilizzo nei soggetti con disturbi alimentari è dibattuto; l'effetto protettivo sull'osso dei CO si osserva in tutti i casi di ipostrogenismo. La carenza estrogenica, infatti, determina un'attivazione dei processi di rimodellamento osseo, in cui l'attività osteoclastica porta ad un aumento dei processi di riassorbimento osseo, non bilanciato da un adeguato incremento delle funzioni osteoblastiche.

Il processo di rimodellamento porta quindi ad una significativa riduzione della densità minerale ossea tipica della postmenopausa ma che è presente anche in donne in età fertile con prolungati periodi di amenorrea ipostrogenica (come nelle amenorree ipotalamiche da basso peso); nelle donne con amenorrea ipotalamica associata a disturbi dell'alimentazione, la BMD è ancora più ridotta in considerazione delle gravi carenze nutrizionali. [26]

Alcuni studi [27] sull'uso degli estroprogestinici indicano un effetto protettivo aumentando la BMD a livello della spina lombare, ma non a livello della testa del femore; che invece altri confermano [28]. Anche Gambacciani et al [29] ha evidenziato che la sola somministrazione di CO con 20 mcg di etinilestradiolo in giovani donne osteopeniche con amenorrea ipotalamica e DCA si associa ad un significativo incremento della BMD a livello della colonna lombare rispetto a donne amenorroiche non trattate. Va però osservato che i migliori risultati erano stati ottenuti in donne che avevano assunto il CO e contemporaneamente anche avevano modificato le proprie

abitudini alimentari [29].

In genere si ritiene che la somministrazione di CO a basso dosaggio (15-20 mcg di etinilestradiolo) sia in grado di prevenire la perdita di massa ossea in donne con ipostrogenismo, incluse le amenorroiche con alterazioni del comportamento alimentare, sebbene l'effetto ottimale si abbia solo in associazione a corrette abitudini alimentari e di stile di vita [26, 30].

Va però detto che non tutti hanno osservato questi benefici. Infatti alcuni autori [31] non hanno evidenziato differenze significative nella BMD a livello della colonna e della testa del femore in giovani donne ed adolescenti utilizzatrici o non di contraccettivi orali.

In effetti come è stato più recentemente osservato nelle anoressiche non vi sono modificazioni della BMD con EP a bassi dosaggi e l'osteopenia viene corretta con il recupero nutrizionale, mentre la CO migliora il tono dell'umore per l'effetto steroideo [32-33].

Uno studio prospettico su 48 donne amenorroiche con anoressia nervosa, ha dimostrato che il trattamento estroprogestinico sostitutivo con estrogeni coniugati 0,625 mg + medrossiprogesterone 5 mg in regime sequenziale non previene la progressiva riduzione della densità dell'osso trabecolare [34]. Questo studio ha anche verificato che gli effetti degli estrogeni erano diversi da un soggetto all'altro in funzione del peso ideale e che le pazienti con il peso corporeo meno basso hanno avuto i migliori risultati durante l'assunzione di estrogeni [34].

È stato ipotizzato che le giovani donne con amenorrea, osteopenia/osteoporosi per raggiungere il loro picco di massa ossea, necessitano un dosaggio giornaliero di estrogeni più alto rispetto a quello della terapia sostitutiva postmenopausale [35]. Per altro la somministrazione di estrogeni per via transdermica rispetto alla via orale [36] sembra essere migliore nel management dell'osteopenia in adolescenti con AN, in quanto incrementa i livelli di IGF-1, stimolando l'attività degli osteoblasti. Un'interessante prospettiva terapeutica potrebbe essere anche l'associazione degli estrogeni con sostanze anti-risassorbimento e con farmaci in grado di aumentare l'attività degli osteoblasti; un esempio è l'associazione col fluoruro o l'utilizzo della IGF-1 ricombinante [37] che sembra avere degli effetti dose dipendente sui markers di osteosintesi nei soggetti con AN [38]. Anche l'uso del TGFβ ricombinante è stato proposto

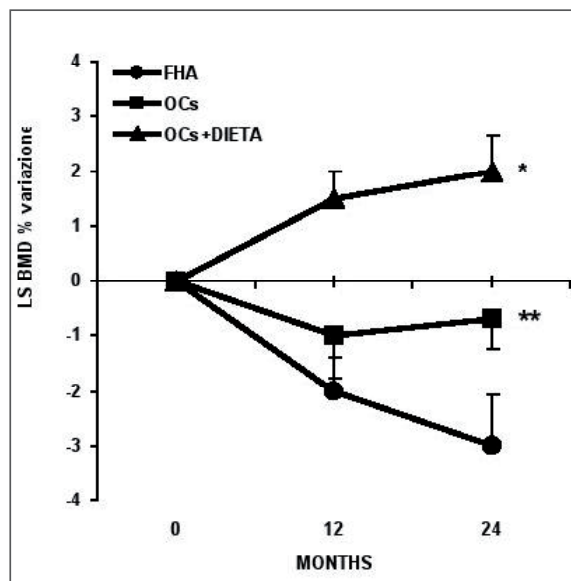


Figura 1.

Effetto di contraccettivi orali (OCs; 20 mcg EE) in donne osteopeniche (età media 23.5 aa.; BMI < 22) con amenorrea funzionale ipotalamica (Functional Hypothalamic Amenorrhea, FHA) associata a disturbi dell'alimentazione. La sola somministrazione di CO comporta un significativo incremento della densità minerale ossea a livello della colonna lombare (LSBMD) rispetto al gruppo di donne non trattate.

I risultati più soddisfacenti si osservano nelle donne per le quali è stato possibile modificare le abitudini dietetiche.

I dati sono riportati come percentuale di variazione rispetto ai valori basali pretrattamento. n = 15 in ogni gruppo \* P < 0.01 vs. FHA e OCs; \*\* P < 0.05 vs. FHA (modificata da ref 29)

come possibile terapia per stimolare fattori osteogenetici come dimostrato da studi sui ratti [39].

In conclusione nei DCA è fondamentale sapere da quanto tempo il disturbo si è instaurato; il miglior trattamento per i disturbi del comportamento alimentare è un'azione multidisciplinare per correggere diversi aspetti (psicologici, attività fisica, alimentazione, aspetti sociali). L'uso dei CO può essere proposto ma non è l'elemento determinante nel migliorare la

salute della donna con DCA, solo una buona alimentazione in termini qualitativi e quantitativi sembra essere adatta al recupero degli aspetti negativi legati a questa condizione. Nei soggetti con amenorrea da molto tempo può essere indicata una terapia ormonale con estrogeni a basso dosaggio (per esempio l'estradiolo emidrato) per via transdermica per indurre una lenta estrogenizzazione sistemica sui tessuti estrogeno-sensibili e per limitare la perdita di osso.

#### {BIBLIOGRAFIA}

1. Laughlin GA, Yen SSC, Hypoleptinemia in women athletes: absence of a diurnal rhythm with amenorrhea, *J Clin Endocrinol Metab*, 82: 318, 1997.
2. Genazzani AD. Neuroendocrine aspects of amenorrhea related to stress *Pediatric Endocrinology Review* 661-668, 2005.
3. Gambacciani M, Pepe A. Contraccettivi orali e metabolismo dell'osso. *Bollettino di Ginecologia Endocrinologica* vol 4:58-61, 2010.
4. Albright F, Smith PH, Richardson AM 1941. Postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 116: 2465-2474.
5. Garn SM, Wagner B 1969 The adolescent growth of the skeletal mass and its implications to mineral requirements. In: Heald FP (ed.) *Adolescent Nutrition and Growth*. Appleton- Century Crofts, New York, pp. 139-161.
6. Bonjour JP, Theintz G, Buchs B, Slosman D, Rizzoli R, 1991 Critical years and stages of pubertà for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. *J Bone Miner Res* 73: 555-563.
7. Frost HM 1966, Bone dynamics in metabolic bone disease. *J Bone Joint Surg* 48:1192-1203.
8. Parfitt R, 2000 Skeletal heterogeneity and the purposes of bone remodeling: implications for the understanding of osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J eds. *Osteoporosis* 2nd ed. San Diego: Academic Press; 433-447.
9. Eriksen EF, Landgahi B, Vesterby A, Rungby J, Kassem M 1999 Hormone replacement therapy prevents osteoclastic hyperactivity: a histomorphometric study in early postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 14:1217-1221.
10. Braidman I, Baris C, Wood L, Selby P, Adams J, Freemont A, Hoyland J 2000 Preliminary evidence for impaired estrogen receptor-protein expression in osteoblasts and osteocytes from men with idiopathic osteoporosis. *Bone* 26: 423-427.
11. Simpson E, Rubin G, Clyne C, Robertson K, O'Donnell L, Jones M, Davis S 2000. The role of local estrogen biosynthesis in males and females. *Trends Endocrinol Metab* 11: 184-188, 2886-2895.
12. Manolagas SC 2000. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 21:115-137.
13. Kasperk C, Fitzsimmons R, Strong D, Mohan S, Jennings J, Wergedal J, Baylink D 1990, Studies of the mechanism by which androgens enhance mitogenesis and differentiation in bone cells. *J Clin Endocrinol Metab* 71: 1322-1329).
14. Lu P, Cowell CT, Lloyd-Jones Sa, Briody Jn, Howman-Giles R 1996. Volumetric bone mineral density in normal subjects, aged 5-27 years. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 1586-1590.
15. Cadogan J, Blumsohn A, Barker ME, Eastell R 1998, A longitudinal study of bone gain in pubertal girls: anthropometric and biochemical correlates. *J Bone Miner Res* 13: 1602-1612.
16. Giustina A, Veldhuis JD 1998 Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. *Endocr Rev* 19: 717-797.
17. Grinspoon S, Baum H, Kim V, Coggins C, Klibanski A. "Decreased bone formation and increased mineral dissolution during acute fasting in young women". *J Clin Endocrinol Metab* 80:3628-3633, 1985
18. Mira M, Stewart P, Vizzard J, Abraham Sm 1987. Biochemical abnormalities in anorexia nervosa and bulimia. *Ann. Clin Biochem* 24:29-35.
19. Warren M, Brooks-Gunn J, Fox R, Holderness C, Hyle E, Hamilton W. 2002. Osteopenia in exercise associated amenorrhea using ballet dancers as a model: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 87:3162-3168.
20. Micklesfield LK, Lambert EV, Fataar AB, Noakes TD, Myburgh KH. 2001. Bone mineral density in mature, premenopausal ultramarathon runners. *Med Sci Sports Exerc.* 1995; 27:688-696; 16:1329-1336.
21. Linnea R. Goodman and Michelle P. Warren. 2005 The female athlete and menstrual function. *Curr Opin Obstet Gynecol* 17: 466-470.
22. Miller KK, Grinspoon S., Gleysteen S., Grieco KA, J. Ciampa J, Breu J, Herzog DB, Klibanski A. " Preservation of neuroendocrine control of reproductive function despite severe undernutrition". *J Clin Endocrinol Metab* , September 89 (9): 4434-4438, 2004.
23. Bruni V, Dei M, Digregorio A, Verni A, 1993 Diet-induced amenorrhea: the effects of moderate recovery of lost weight on endocrine parameters. In *Recent Developments on Pediatric Adolescent Gynecology and Endocrinology*. G. Creatsan, ed: 41-44, Athens.
24. Counts D, Gwirtsman L, Carlson LMS, Lesem M, Cutler GB "The effect of anorexia nervosa and refeeding on growth hormone-binding protein, the insulin-like growth factors (IGFs), and the IGF-binding proteins". *J Clin Endocrinol Metab* 75: 762-767, 1992.

25. Bruni V, Beninato L, Vicini I, Dei M 1999, Effect of weight recovery on osteopenia related to eating disorders: results of a prospective study.
26. DeCherney A. Bone sparing properties of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:15-20
27. Seeman E, Szmuckler G, Formica C, Tsalamandris C, Mestrovic R "Osteoporosis in anorexia nervosa: the influence of peak bone density, bone loss, oral contraceptive use, and exercise". *J Bone Miner Res* 7: 1267-1274, 1992.
28. Maugars Y, Berthelot J, Forestier R, Mammari N, Lalande S, Venisse JL, Prost AM "Follow-up of bone mineral density in 27 cases of anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol* 153: 591-599, 1996.
29. Gambacciani M, *Giornale di Ostetricia e Ginecologia* 11/12 2005, 494-504.
30. Mazess RB, Barden HS, "Bone density in premenopausal women: effects of age, dietary intake, physical activity, smoking, and birth-control pills". *Am J Clin Nutr* 53:132-142, 1991.
31. Martins SL, Kathryn MC, Glasier AF. "Combined hormonal contraception and bone health: a systematic review". *Contraception* 73 (2006) 445 -469).
32. Lattakova M, Borovskield P, Poyer J. Oral contraceptive use in relation to bone mineral density and bone turnover in adolescent woman, poster 031 at 1<sup>st</sup> ESC Congress April 30- May 4, 2008, Prague, *The European J of Contraception women Reproductive Health* 13, suppl 2, pp 64-65, 2008.
33. Kwohun W, Bargatto L, Stubblefield P. Low dose oral contraceptives and bone mineral density: an evidence based analysis. *Contraception* 61, pp 77-82, 2000.
34. Klibanski A, Biller B, Schoenfeld D. "The effects of estrogen administration on trabecular bone loss in young women with anorexia nervosa". *J Clin Endocrinol Metab* 80: 898-904, 1995.
35. Tosteson AN, Rosenthal DI, Melton LJ III, Weinstein MC. Cost effectiveness for screening perimenopausal white women for osteoporosis: bone densitometry and hormone replacement therapy. *Ann Intern Med.* 1990;113:594-603.
36. Harel Z and Riggs S 1997. "Transdermal versus oral administration of estrogen in the management of lumbar spine osteopenia in an adolescent with anorexia nervosa". *J Adol. Health* 21: 179-182.
37. Grinspoon S, Thomas L, Miller K, Herzog D, Klibanski A. "Effects of Recombinant Human IGF-I and oral contraceptive administration on bone density in anorexia nervosa", *JCEM* 2002, 87(6) : 2883-2891.
38. Bagi C, DeLeon E, Brommage R. Treatment of ovariectomized rats with the complex of rhIGF-1/IGFBP-3 increased cortical and cancellous bone mass and improves structure in the femoral neck. *Calcif Tissue Int* 57: 40-46, 1995.
39. Rosen D, Miller S, DeLeon E, Sommer A. "Systemic administration of recombinant transforming growth factor beta stimulates parameters of cancellous bone formation in juvenile and adult rats". *Bone* 15: 355-358, 1994.