

Terapia integrativa e farmacologica dell'amenorrea ipotalamica da stress

Alessandro D. Genazzani, Alessia Prati, Riccardo Bonacini, Giulia Despini
CENTRO DI GINECOLOGIA ENDOCRINOLOGICA, CLINICA OSTETRICA GINECOLOGICA,
UNIVERSITÀ DI MODENA E REGGIO EMILIA

ABSTRACT

{ITA} L'amenorrea ipotalamica rappresenta una difficile situazione di fisiopatologia dato che è sostenuta da un meccanismo di difesa e non da una patologia. Il blocco della funzione riproduttiva è sostenuto da una azione di freno biologico che serve per tutelare la donna ed impedire che l'eventuale insorgenza di una gravidanza danneggi le funzioni biologiche data la scarsità di risorse. Varie strategie terapeutiche integrative e/o farmacologiche possono essere proposte.

{ENG} Hypothalamic amenorrhea is a quite difficult physiopathological and clinical condition since it is not based on a real disease but on a mechanism activated so that to defend that women. The blockade of the reproductive function is due to a biological stop so that to avoid the occurrence of a pregnancy in a moment during which there is a tremendous lack of energy and reserves. Various therapeutical, integrative and pharmacological strategies can be proposed.

INTRODUZIONE

Nella pratica clinica quotidiana trovarsi di fronte a pazienti con amenorrea secondaria non è un evento così raro. L'assenza del ciclo mestruale per 3-4 mesi o più è abbastanza comune, in particolare tra le adolescenti, e questo può essere dovuto ad una grande varietà di fattori. Generalmente alla base dell'amenorrea secondaria vi sono alterazioni di tipo ormonale che possono dipendere da condizioni sindromiche, ma se, non vengono individuati altri fattori sistemici o endocrini, si deve sospettare un blocco ipotalamico.

Tipicamente questa disfunzione ipotalamica può verificarsi durante tutta la vita fertile e questo significa che l'incidenza è più o meno simile tanto durante l'adolescenza quanto durante la vita adulta [1, 2]. Questo tipo di amenorrea è nota come amenorrea ipotalamica ed è principalmente associata con stress di tipo metabolico, fisico o psicologico. Generalmente si verifica in seguito a diete severe, allenamenti intensivi o importanti eventi emotivi, tutte situazioni che possono indurre la comparsa di amenorrea con o senza perdita di peso [3]. Esiste una specifica correlazione tra perdita di peso e amenorrea [1, 3]: quando la perdita di peso è al di sotto di una soglia critica si riduce il rapporto tra massa grassa e massa muscolare e si osserva tipicamente la perdita della ciclicità mestruale. Dopo regimi dietetici infatti, così come durante gli allenamenti intensivi di ballerine o atlete, l'amenorrea è un sintomo frequente [4]. Questo alterato rapporto tra massa magra e grassa può essere dovuto sia all'elevato consumo energetico che al ridotto introito di cibo. Fattori stressanti psicologici così come pro-

blemi lavorativi, familiari o emotivi possono avere un impatto sull'alimentazione. Un ridotto introito di cibo può indurre la comparsa di amenorrea tramite specifici segnali metabolici che vanno ad amplificare la risposta dello stress al digiuno [5]. Spesso molte pazienti mostrano disordini affettivi (nevrosi, stati d'ansia, somatizzazione) associati a stress psicologici che vengono memorizzati come importanti eventi negativi, questo insieme di situazioni porta all'alterazione dell'attività ipotalamo-ipofisi, e di conseguenza, si verifica dapprima l'alterazione ed infine il blocco della funzione ovarica [6] (Fig. 1).

Queste condizioni fisiche, psicologiche o metaboliche sono definite "stressors" e influenzano negativamente il rilascio di GnRH e di conseguenza l'asse riproduttivo, andando ad attivare o inibire a livello centrale aree ipotalamiche e/o extra-ipotalamiche così come anche a livello periferico. In particolare uno degli eventi chiave di questa azione modulatoria è svolto dai neurotrasmettitori e neuropeptidi prodotti nel sistema nervoso centrale. Queste vie neuronali sono sensibili a cambiamenti ambientali esterni ed interni (temperatura, ciclo buio-luce) così come pure a fattori sociali, culturali, emotivi. Ciascuno di questi segnali può diventare un fattore stressante quando si verificano cambiamenti acuti, e attraverso l'integrazione con i segnali endocrini possono stimolare risposte adattative.

Potrà anche essere considerato paradossale ma questa risposta negativa dell'ipotalamo non è nient'altro che un sistema di difesa. Nei primati di sesso femminile, e in particolare nelle donne, durante i periodi di stress, un esempio di meccanismo adattativo è proprio rappresentato dalla riduzione dell'attività dell'asse

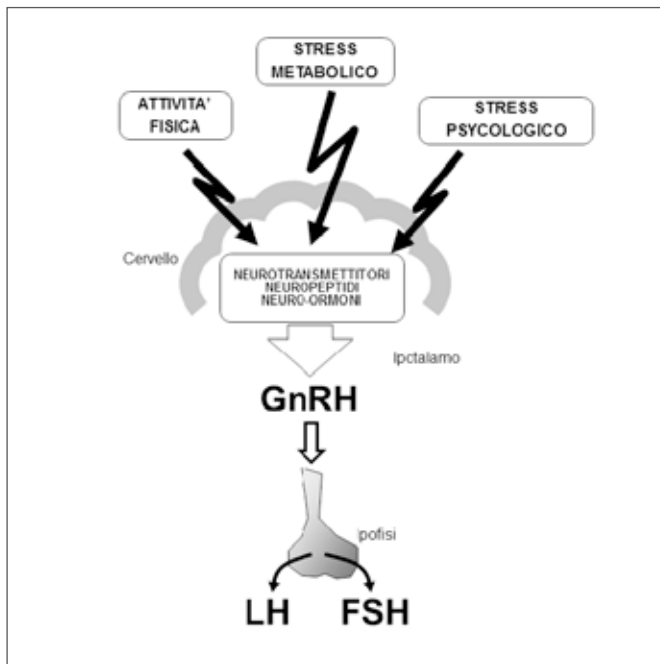


Fig. 1 - Gli agenti stressanti sono tipicamente raggruppati in tre categorie: stress fisici, metabolici e psicologici. In genere sono sempre presenti contemporaneamente.

riproduttivo; in pratica viene ad essere bloccata una funzione che non è essenziale per la sopravvivenza. Alcuni passaggi intermedi come l'oligomenorrea o la polimenorrea possono anticipare la comparsa dell'amenorrea, che è l'ultimo ed il peggior stadio di questa risposta adattativa allo stress. È interessante notare quanto la specie umana si sia evoluta in questi 20 mila anni, in particolare dal punto di vista culturale e tecnologico, in modo tale da permettere un incredibile cambiamento dello stile di vita e della sopravvivenza tanto che l'aspettativa di vita si è incredibilmente allungata. Nonostante questi cambiamenti è stato dimostrato che il sistema endocrino e neuroendocrino della specie umana lavora e reagisce come se si fosse ancora 10-15 mila anni fa. Infatti, sebbene l'evoluzione abbia permesso alla specie di "scendere" dagli alberi e muoversi come bipedi, e non più come semplici primati, il nostro sistema neuroendocrino apparentemente continua a lavorare come allora, come se non fosse cambiato nulla. Il significato di tutto questo è estremamente importante dato che indica che qualsiasi "stressors" del ventesimo secolo (dieta, sport, allenamento o stress psicologici) colpisca gli esseri umani, la risposta adattativa è del tutto simile e sovrapponibile a quella che potrebbe essere indotta dalla vista o da attacchi di animali selvatici, dalla mancanza di cibo o dalla fatica estenuante dovuta alle migrazioni.

MECCANISMI NEUROENDOCRINI ALLA BASE DELL'IPOGONADISMO STRESS-INDOTTO

La maggior parte delle conoscenze in merito al blocco del sistema riproduttivo indotto dallo stress deriva da modelli sperimentali animali. Nelle scimmie e nei ratti la risposta comune allo stress è l'aumento dei livelli plasmatici dell'ormone adrenocorticotropo (ACTH) e del cortisolo. È stato dimostrato che l'iniezione intraventricolare di fattore rilasciante la corticotropina (CRF) riduce il rilascio di GnRH e LH [7, 8]. Dal momento che il CRF è lo specifico segnale ipo-

talamico che stimola il rilascio di ACTH, l'aumento di ACTH in risposta allo stress deve essere anticipato dall'aumento del segnale del CRF. La dimostrazione della presenza di un sito di azione del CRF a livello centrale che vada a bloccare il rilascio di LH indotto dal GnRH è data dal fatto che nei ratti gli antagonisti del CRF impediscono la riduzione dell'LH indotta dallo stress [7]. L'aumento di CRF come risposta adattativa allo stress è anche responsabile dell'aumento del rilascio a livello centrale di β -endorfina (β EP). Quest'ultima è probabilmente il più importante elemento del gruppo degli oppioidi endogeni ed è un potente inibitore della secrezione di GnRH-LH. Sulla base di questa osservazione è stata ipotizzata una correlazione tra l'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e l'inibizione stress-indotta dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio [9]. Dal momento che il naloxone, uno specifico antagonista dei recettori oppioidi, è in grado di contrastare il blocco del rilascio di LH indotto dal CRF [10], i peptidi oppioidi sono stati considerati l'elemento chiave dell'inibizione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio legata allo stress.

Anche segnali ormonali periferici, come gli ormoni glucocorticoidi o la prolattina (PRL), sono attivati dallo stress e sono pertanto in grado di agire come segnali ormonali stress-indotti. Nei ratti infatti il cortisolo stesso esercita un effetto soppressivo sul rilascio di LH indotto dal GnRH [11], quest'azione è svolta principalmente a livello ipofisario, ma non può essere escluso un effetto negativo addizionale a livello delle aree extra-ipofisarie che vada a inibire in modo indiretto la secrezione di LH [12]. Anche la prolattina è aumentata e risponde agli stimoli esterni, inclusi gli eventi fisici o emotivi così come ai ritmi interni come il sonno. Questo meccanismo è stato studiato estesamente nei ratti [13] ed è mediato dall'attivazione di più fattori stimolanti come l'ormone di rilascio della tirotropina (TSH), il peptide vasoattivo intestinale (VIP), l'ossitocina o la mancanza del controllo dopaminergico. In ogni caso il risultato finale della risposta ormonale indotta dallo stress ha un effetto negativo sia sulla secrezione di gonadotropine che sulla biosintesi di steroidi gonadici.

MECCANISMO NEUROENDOCRINO DELL'AMENORREA IPOTALAMICA

L'amenorrea ipotalamica [14-16] è un modello di ipogonadismo caratterizzato da diverse alterazioni neuroendocrine che si instaurano dopo un periodo di tempo relativamente lungo di esposizione a fattori stressanti ripetitivi e/o cronici che influenzano l'attività neuroendocrina ipotalamica [17, 18] così come il rilascio di più ormoni ipofisari [9, 16, 18-21]. Il controllo dell'asse riproduttivo è severamente alterato in queste pazienti e sono stati proposti come potenziali mediatori dell'amenorrea da stress sia il sistema oppioidi che quello dopaminergico [22, 23].

Come dimostrato nei modelli animali, i peptidi oppioidi endogeni esercitano un effetto inibitorio sul rilascio pulsatile sia di GnRH che di LH anche nelle donne [24, 25], ma con alcune interessanti differenze. Quando viene somministrato il naloxone, specifico antagonista dei recettori oppioidi, questo determina l'aumento dei livelli plasmatici di LH durante la fase follicolare tardiva e la fase luteale del ciclo mestruale ma non durante la fase follicolare precoce [10, 26, 27]. Nella post menopausa la somministrazione di naloxone non induce

il rilascio di LH, ma quando le pazienti sono sottoposte a trattamento con estradiolo i livelli plasmatici di LH diminuiscono e viene ripristinata la risposta dell'LH indotta dal naloxone, dimostrando così che esiste una stretta relazione che lega il sistema oppioidergico con gli steroidi gonadici e in particolare con gli estrogeni [28]. Anche l'amenorrea ipotalamica non è responsiva al naloxone [29, 30], ma dopo due mesi di terapia ormonale sostitutiva viene ripristinata la risposta dell'LH al naloxone in circa il 53% delle pazienti [31].

Partendo da questi dati sono stati fatti diversi studi sull'efficacia degli antagonisti dei recettori oppioidi nel ripristinare il normale rilascio di gonadotropine e la ciclicità mestruale [31-33]. Questi dati sembrerebbero confermare che nell'amenorrea da stress il sistema oppioidico possa essere antagonizzato dalla somministrazione cronica di naltrexone, un antagonista dei recettori oppioidi, indipendentemente dal recupero del peso corporeo. Quest'ultimo sembra essere influenzato a livello centrale dal naltrexone e/o dall'aumento dei livelli plasmatici degli steroidi gonadici non appena viene ripristinato il ciclo mestruale, questo conferma che il tono oppioidico e il sistema steroideo sono profondamente coinvolti nella modulazione di molte funzioni del sistema nervoso centrale, come ad esempio i centri ipotalamici di controllo della fame.

Anche il sistema dopaminergico è coinvolto nella modulazione negativa del rilascio di GnRH. Il blocco dei recettori dopaminergici da parte della metoclopramide determina infatti l'aumento dei livelli plasmatici di LH nelle donne con amenorrea ipotalamica ma non nelle donne eumenorriche [22], questo supporta l'evidenza di un'augmentata attività dopaminergica nelle donne con amenorrea da stress.

Nell'amenorrea ipotalamica è stato riportato anche un aumento dell'attività serotoninergica. È stata dimostrata infatti una correlazione tra aumentato tono serotoninergico ed una blanda risposta del cortisolo alla fenfluramina, un agonista serotoninergico [34, 35]. La serotonina sembra influire sull'assetto neuroendocrino principalmente aumentando l'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio ed interagendo con il sistema dei peptidi oppioidi endogeni nella regolazione del rilascio spontaneo di LH indotto dal GnRH. Questa interazione tra l'asse oppioidergico e serotoninergico è supportata dal fatto che nei soggetti normali la somministrazione di fenfluramina blocca la secrezione di LH indotta dal naloxone e determina un significativo aumento dei livelli plasmatici di ACTH e cortisolo [34, 35]. Tuttavia è stato dimostrato che la somministrazione di ciproptadina cloridrato, antagonista dei recettori serotoninergici, alla dose di 4 mg al giorno, determina un incremento dei livelli plasmatici di LH, FSH, GH e fT3, mentre non sono stati osservati effetti della ciproptadina nella risposta del LH indotta dal naloxone nelle pazienti con amenorrea ipotalamica [36].

SEGNALI METABOLICI COME FATTORI STRESSANTI NELL'AMENORREA IPOTALAMICA

I meccanismi tramite cui l'iponutrizione e/o il troppo consumo di energia provocano l'alterazione a livello centrale dell'asse riproduttivo sono complessi e probabilmente coinvolgono anche vie non ancora conosciute. Tuttavia esiste una chiara correlazione tra l'incidenza di disfunzioni del sistema riproduttivo e la severità della perdita di peso [2,

37]. Come già ricordato prima, la percentuale di perdita di peso sembrerebbe essere un fattore determinante per indurre il blocco dell'asse riproduttivo. Nell'iponutrizione infatti la soppressione del controllo centrale sull'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio si verifica soltanto quando la perdita di peso comporta una significativa perdita anche di massa grassa [37, 38]. In alternativa è stato ipotizzato che nello stadio iniziale di una dieta o di uno stato di iponutrizione alcuni cambiamenti a livello psicologico fungano da segnale per attivare la soppressione dell'asse riproduttivo, e tanto maggiore è lo stato di iponutrizione tanto più profondo diventa il blocco portando ad una progressiva soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio [5]. Tra i segnali che vanno ad attivare questo comportamento difensivo dell'ipotalamo troviamo sia bassi livelli plasmatici di insulina che di fT3 [36]. La diminuzione dei livelli di fT3 è definita "sindrome da bassa T3". Questa si verifica per impedire un eccessivo consumo di energie per mantenere la temperatura basale. Invece che T3 l'organismo produce in gran parte la molecola biologicamente inattiva, cioè reverse-T3 (rT3), che viene sintetizzata a partire dalla deiodazione della T4 senza nessun cambiamento nel feedback che lega il TSH e gli ormoni tiroidei [2, 36].

L'efficacia della dieta nell'indurre specifici cambiamenti a livello centrale è supportata da diversi studi sui primati. A partire dal giorno dopo l'inizio del regime dietetico le scimmie hanno mostrato una significativa riduzione del rilascio pulsatile delle gonadotropine ed in concomitanza la riduzione della concentrazione plasmatica di LH e FSH e degli steroidi ovarici [39].

La soppressione del rilascio di gonadotropine indotta dalla dieta deriva da una ridotta stimolazione dell'ipofisi da parte dell'ipotalamo piuttosto che da una ridotta responsività dell'ipofisi al GnRH [39]. Risultati simili sono stati osservati negli umani [40] ed è interessante osservare che nell'amenorrea ipotalamica l'LH, più che l'FSH, sembrerebbe essere più sensibile alla minor funzionalità ipotalamica, dal momento che solo i livelli plasmatici di LH sono ridotti in modo significativo [16, 19, 41]. Questi dati inoltre rafforzano l'ipotesi della possibile esistenza nelle donne di altri sistemi di modulazione della secrezione pulsatile di FSH da parte dell'ipofisi ma non di LH [42, 43].

CONSIDERAZIONI CLINICHE IN MERITO ALLE ALTERAZIONI DEL SISTEMA RIPRODUTTIVO INDOTTE DALLO STRESS

Tutti gli elementi di cui abbiamo discusso finora sono estremamente importanti dal momento che ci hanno mostrato chiaramente come l'ipotalamo nelle donne sia una sorta di grande "computer" che raccoglie tutti i segnali e genera comandi che vanno a modulare una serie di funzioni come il sonno, il controllo della glicemia, la funzione cardiaca, l'alimentazione, la riproduzione e molti altri, tutto questo accade anche negli uomini ma è incredibilmente più attivo e sensibile nelle donne. Proviamo a pensare per un momento a come vivevano le donne per esempio 20 mila anni fa. A quell'epoca la riproduzione era probabilmente la funzione meno importante dal momento che un essere umano (o un primate) avrebbe potuto sopravvivere benissimo senza riprodursi, la sopravvivenza del singolo essere umano non sarebbe infatti garantita se

la funzione riproduttiva raggiungesse il proprio obiettivo (ad esempio l'instaurarsi di una gravidanza) in particolare durante periodi o stagioni nei quali non c'era grande disponibilità di cibo o vi era un grande dispendio di energie (come nelle migrazioni), così come per stress psicologici (la paura di morire). Per quei tempi una gravidanza nel momento sbagliato poteva comportare un alto rischio di morire. Per evitare questo l'ipotalamo ha sviluppato la capacità di bloccare in modo reversibile l'asse riproduttivo fermando l'attività ovarica (come l'ovulazione) con la possibilità di far ripartire tutto il sistema nel momento in cui le condizioni esterne fossero migliori e maggiormente idonee.

La vita nel ventesimo secolo non è più come 20 mila anni fa ma ci sono comunque diversi fattori stressanti che possono agire a livello dell'ipotalamo e del nostro sistema omeostatico innescando il blocco della riproduzione. Sebbene questo sia considerato un ottimo sistema difensivo sfortunatamente può essere attivato in particolari momenti della vita fertile come ad esempio durante lo sviluppo puberale inducendo una pubertà o un menarca ritardato. Quando durante la pubertà vengono intrapresi intensi allenamenti o attività ricreative non è infatti raro osservare un significativo ritardo nello sviluppo puberale fino a 2-4 anni [3, 44]. Si osserva un ritardo dell'insorgenza del menarca più o meno di 5 mesi per ogni anno di allenamento [3]. Queste osservazioni sono ben evidenti nelle ragazze in età prepubere o puberale che fanno attività sportiva o nelle ballerine [3, 14, 44] e nelle giovani adolescenti che dopo il menarca riferiscono la comparsa di amenorrea. Il significato di queste considerazioni è abbastanza ovvio dato che mostra come nel momento in cui il consumo di energie o gli stress fisici diventano eccessivi, la crescita e lo sviluppo del sistema riproduttivo non vanno più di pari passo. La maggior parte delle ragazze che si trovano in queste condizioni ritornano infatti ad uno sviluppo regolare e/o ad una ciclicità mestruale regolare nel momento in cui l'allenamento viene significativamente ridotto o sospeso. La presenza di una quota adeguata di tessuto adiposo è una condizione fondamentale per lo sviluppo puberale tanto che viene considerata come una riserva di energia obbligatoria da conservare e di cui l'organismo potrebbe aver bisogno nel caso di una gravidanza che si instauri con i primi cicli ovarici [37, 44]. Attualmente questa riserva di grasso è importante solo per l'inizio dei cicli mestruali (menarca) dal momento che nei paesi occidentali una gravidanza durante la pubertà non è un evento comune (è più frequente nei paesi sottosviluppati), ma è importante tenere in considerazione questo aspetto biologico ogni volta che valutiamo una ragazza che deve iniziare, o ha appena iniziato, qualsiasi tipo di attività fisica. L'esercizio fisico non deve essere mai troppo intenso o troppo stressante per evitare ogni conflitto con la maturazione dell'asse riproduttivo. Un ritardo in questa tappa potrebbe indurre un ridotto picco di massa ossea, osteopenia, e di conseguenza ridurre la densità ossea durante la vita fertile esponendo così la donna al danno osseo e dell'attività muscolare. L'ipoestrogenismo durante l'adolescenza in assenza del menarca e/o della ciclicità mestruale, associato ad un iposviluppo del tessuto dipendente dagli steroidi sessuali, (distribuzione dell'adipe, sviluppo del seno) può essere responsabile anche di un conflitto o un alterazione dell'immagine di sé.

POSSIBILI TERAPIE DELL'AMENORREA IPOTALAMICA

Da quanto detto fin'ora è abbastanza chiaro che lo scenario dei fattori che possono indurre il blocco dell'asse ipotalamo-ipofisi è molto vario e la maggior parte dei fattori coinvolti sono strettamente legati fra loro. Partendo dalle conoscenze pregresse e sulla base degli studi che ha condotto il nostro gruppo negli ultimi anni è stato proposto un possibile elenco schematico delle terapie come specificato nella tabella 1.

Sebbene gli schematismi potrebbero far pensare che le cose sono più facili di quanto non lo siano realmente, questo capitolo vuole dare alcuni consigli sulle terapie per aiutare nella scelta dell'approccio o della strategia più adatta in base al settore sul quale dobbiamo agire.

PEPTIDI SNC (OPPIOIDI, CRF)

Come già descritto in precedenza, i nuclei ipotalamici che secernono GnRH sono modulati da una grande varietà di peptidi, neuropeptidi e amine. Negli ultimi dieci anni diversi studi hanno chiaramente dimostrato che lo stress induce un' aumentata produzione di oppioidi endogeni (per la maggior parte beta-endorfina) che influisce negativamente sulla produzione e sul rilascio di GnRH. Inoltre lo stress indotto dalla dieta o dall'eccessivo consumo di energie, come nelle atlete e nelle ballerine, determina la liberazione di neuropeptidi simili che si va ad associare alla modulazione negativa data dall'assenza di energia disponibile (ridotta massa grassa, alimentazione con dieta ipocalorica). È stato riportato che in queste condizioni la somministrazione di L-acetilcarnitina, fino a 1g al giorno, è efficace nell'indurre il ripristino della secrezione di LH indotta dal GnRH endogeno così come da quello esogeno [45] e il recupero della normale risposta dell'LH all'infusione di naloxone [46]. È stato ipotizzato che l'L-acetilcarnitina svolga un ruolo centrale nel trasporto degli acidi grassi (attivati) per la beta ossidazione per la produzione di energia a livello mitocondriale, in particolare nel metabolismo energetico alterato o durante la dieta [45, 46]. Il gruppo acetile derivato dall'L-acetilcarnitina inoltre è utilizzato a livello centrale per l'inattivazione delle amine e dei neuropeptidi (come gli oppioidi) prodotti per la maggior parte dallo stress [46]. In modo simile all'L-acetilcarnitina la somministrazione del naltrexone cloridrato contrasta in modo attivo la modulazione negativa esercitata dall'iperproduzione dei derivati oppioidi indotta dallo stress, principalmente dalla beta-endorfina [31, 33]. È stato dimostrato infatti che nell'amenorrea ipotalamica la somministrazione di naltrexone, un antagonista dei recettori oppioidi a lunga durata d'azione, è efficace in particolare nel ripristino della secrezione del GnRH ipotalamico e dei cicli ovulatori [32], indipendentemente dalla risposta alla somministrazione di naloxone osservata prima dell'inizio del trattamento [33]. Quest'ultimo studio riporta che si ottiene il ripristino della funzione ovarica nell'80% delle pazienti ed è indipendente dal peso recuperato, che si ottiene esattamente dopo 3 mesi dalla ripresa della ciclicità mestruale [33]. In accordo con i dati preliminari del nostro gruppo, si osserva un lieve miglioramento clinico quando L-acetilcarnitina e naltrexone sono somministrati insieme.

NEUROTRASMETTITORI, NEUROMODULATORI (DA, GABA, SEROTONINA, ETC.)

Nell'amenorrea ipotalamica tra i mediatori del sistema oppioide e/o dopaminergico [22, 23] è stato proposto un ruolo per l'acido gamma-aminobutirrico (GABA), uno specifico modulatore della risposta fisiologica allo stress o all'ansia [47]. È stato dimostrato infatti che vari fattori stressanti acuti o cronici producono rapidamente un calo della funzionalità delle vie GABAergiche sia negli uomini che nei primati [48, 49]. Il fatto che lo stress e l'ansia stimolino la secrezione dei fattori di rilascio delle corticotropine (CRF) e modulino i neuroni GABAergici, suggerisce una possibile interazione funzionale tra questi due sistemi. Infatti le vie mediate dai recettori GABAergici o benzodiazepinici inibiscono il rilascio di CRF [50], e l'uso di ansiolitici come le benzodiazepine (BDZ) nei modelli animali possono antagonizzare o invertire diversi effetti comportamentali mediati dal CRF che si pensa siano legati allo stress [51, 52]. È stato dimostrato che un composto neurotropico, la Pivagabina (PVG), derivato idrofobico-acido 4 aminobutirrico [53], esercita uno specifico effetto sulle attività stress-indotte nei ratti [53, 54]. Dati sperimentali mostrano anche una specifica azione inibitoria della PVG su alcuni parametri comportamentali nei ratti esposti a fattori stressanti [55], probabilmente tramite un'azione indiretta sui recettori GABA di tipo A (GABA_A) [48, 49]. Dal momento che nei ratti la PVG impedisce la riduzione dei livelli ipotalamici di CRF e la sua secrezione da parte dei neuroni ipotalamici, è stato ipotizzato che la PVG possa modulare la risposta adattativa allo stress. Quando la PVG è stata somministrata ad un gruppo di pazienti con amenorrea ipotalamica si è osservato una specifica modulazione della secrezione di GH, ACTH e cortisolo [57]. Considerato che le pazienti con amenorrea ipotalamica hanno generalmente livelli di cortisolo ai limiti superiori della norma, la riduzione dei livelli plasmatici di cortisolo è un chiaro marker della modulazione neuroendocrina esercitata dalla PVG. Questi dati sostengono il ruolo dell'attività anti-stress della PVG nelle pazienti con una maggiore attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene [57, 58] in presenza di un alterato bilancio metabolico [59], tutti fattori causali poi del fallimento riproduttivo in queste pazienti. È stato riportato inoltre che la PVG riduce ansia e depressione nelle pazienti in post menopausa [60]. Probabilmente la PVG modula il rilascio ipotalamico di CRF e/o quello ipofisario di ACTH, quest'ultima considerazione è in accordo anche con il fatto che l'aumentato rilascio di GH possa essere correlato con la riduzione del tono ipotalamico del CRF indotto dalla PVG. Il CRF infatti è coinvolto nella regolazione del GH e una somministrazione acuta di CRF inibisce la secrezione di GH indotta dal GHRH probabilmente attraverso un elevato rilascio di somatostatina [57, 61]. Come riportato in precedenza, anche la serotonina è stata attentamente studiata e sebbene moduli il controllo oppioide della secrezione di GnRH non sono stati individuati trattamenti efficaci nel ripristinare un normale controllo della funzione ovarica nelle pazienti con amenorrea ipotalamica. Nonostante la somministrazione di ciproptadina cloridrato, un antagonista dei recettori della serotonina, al dosaggio di 4 mg al giorno, sia stata dimostrata efficace nell'aumentare i livelli plasmatici di LH, FSH, GH e FT3, nelle pazienti con amenorrea ipotalamica non sono stati

osservati effetti della ciproptadina sulla risposta dell'LH allo stimolo con Naloxone [36]. Questo indica che probabilmente l'ipertono oppioide nelle pazienti con amenorrea ipotalamica è in realtà troppo alto per poter essere bloccato utilizzando "normali" dosaggi di naloxone come quelli che si usano per il test diagnostico.

Al contrario nelle donne amenorroiche con normali livelli plasmatici di LH l'utilizzo di sibutamina a breve termine, un inibitore del reuptake di serotonina (SSRI) che attualmente non è più disponibile, induce un aumento dei livelli plasmatici di LH e la risposta dell'LH allo stimolo con naloxone [62]. Questi dati suggeriscono che probabilmente quando l'amenorrea non è caratterizzata da bassi livelli plasmatici di LH (LH > 3 mIU/ml), il tono negativo oppioide può essere bloccato da un ipertono serotoninergico, aumentando così i livelli plasmatici di LH e la risposta dell'LH al naloxone. Tutti questi elementi supportano l'ipotesi che la via serotoninergica vada a modulare l'attività del sistema oppioide sui neuroni secernenti GnRH e che la possibilità di influenzare questa modulazione dipenda principalmente dal tono del sistema oppioide, indirettamente indicato dai livelli plasmatici di LH.

ALTRI ORMONI (PRL, ORMONI TIROIDEI)

Sebbene l'amenorrea ipotalamica sia caratterizzata dall'alterazione della funzionalità ovarica e da una condizione di ipoestrogenismo come conseguenza dell'alterazione del controllo neuroendocrino sulla secrezione gonadotropinica, alcune disfunzioni ipofisarie possono essere indotte anche da altre patologie endocrine.

Condizioni stressanti possono essere in grado di per sé di aumentare i livelli plasmatici di PRL nella maggior parte delle pazienti con amenorrea ipotalamica, anche se in una parte di loro i livelli di PRL sono normali o ai limiti inferiori. Un eccesso di PRL può essere dovuto anche ad un'alterata funzione tiroidea. In generale sia l'eccesso di PRL che le disfunzioni tiroidee possono indurre dal peggioramento al blocco della ciclicità ovarica. Su queste basi diventa evidente che se siamo in presenza di disturbi della tiroide o della PRL questi devono essere corretti. L'ipotiroidismo è una condizione frequente ed è caratterizzato dal rialzo sia del TSH che dei livelli di PRL. È importante valutare entrambi gli ormoni insieme dal momento che l'iperprolattinemia associata a normali livelli di TSH (inferiori a 4,5 μIU/ml) è altamente suggestivo di iperPRL stress-indotta (con PRL inferiore a 30-35 ng/ml) oppure di un microadenoma ipofisario (con PRL maggiore di 40 ng/ml).

Il rialzo di PRL può essere trattato con dosaggi minimi di cabergolina partendo da 0,25 mg fino a 0,50 due volte a settimana. In questi casi la PRL deve essere ricontrollata dopo 3 settimane di trattamento, nel momento in cui i livelli di PRL sono stabili al di sotto di 10 ng/ml il dosaggio di cabergolina può essere ridotto al minimo (0,25 mg 2 volte a settimana). In caso di ipotiroidismo (TSH > 4,5-5 μIU/ml) e iperPRL la cabergolina deve essere associata alla levo-tiroxina partendo da 25 mcg al giorno e correggendo poi il dosaggio in base ai livelli plasmatici di TSH rilevati durante le settimane successive; il dosaggio della tiroxina deve essere incrementato in modo da mantenere i livelli di TSH inferiori a 3 μIU/ml. È importante ricordare che in alcune condizioni le pazienti

con amenorrea ipotalamica presentano la cosiddetta sindrome da bassa T3, una sorta di atteggiamento difensivo che il nostro sistema biologico adotta nel momento in cui sono presenti digiuno cronico, un'alterata alimentazione o allenamento eccessivo. In questi casi il TSH è nella norma, ma i livelli di fT3 sono bassi o molto bassi (inferiori a 2,2 pg/ml). Essendo la sindrome da bassa T3 un sistema di adattamento di difesa dovuto alla carenza energetica non è utile trattare questo tipo di pazienti con L-tiroxina dal momento che la vera terapia è un'alimentazione adeguata e una significativa riduzione dell'attività fisica (corsa, camminata, palestra...) [63].

PRIMING CON BASSE DOSI DI ESTROGENI

È ben noto che gli steroidi ovarici (estrogeni e progesterone) giocano un importante ruolo nella modulazione delle funzioni ipotalamiche ed ipofisarie. Ormai 30 anni fa era stato ipotizzato che un trattamento con estrogeni deboli, a basse dosi, potesse essere efficace nell'attivazione della secrezione di LH da parte delle cellule gonadotrope indotta dal GnRH [64]. È stato riportato infatti che l'epimestrolo, un estrogeno debole, ripristina la secrezione di LH nelle donne con oligomenorrea o amenorrea. Recentemente il nostro gruppo ha dimostrato che la somministrazione quotidiana di estriolo al dosaggio di 2 mg al giorno per 8 settimane è efficace nell'indurre sia un aumento dei livelli plasmatici di LH che dell'ampiezza dei picchi di LH [65]. Inoltre la somministrazione di estriolo determina anche un significativo aumento della risposta dell'LH al bolo di GnRH [65]. Questi dati sono significativi in considerazione del fatto che sostengono chiaramente l'ipotesi clinica secondo cui un priming estrogenico con estrogeni deboli, come l'estriolo, induce un miglior funzionamento dell'asse ipotalamo-ipofisi. Probabilmente questi cambiamenti avvengono come risultato di diversi fattori come l'aumento della sensibilità o del numero dei recettori del GnRH nelle cellule dell'ipofisi anteriore [65], la maggior quantità di GnRH rilasciato per ogni picco secretorio ipotalamico, in modo simile a quanto accade durante il ciclo mestruale nella transizione dalla fase follicolare precoce a quella tardiva, e ad una maggior sintesi di LH da parte delle cellule gonadotrope [65]. I dati preliminari del nostro gruppo sembrerebbero confermare questi risultati anche utilizzando dosi infinitesimali di estradiolo, a partire da 1 µg (Beta Estradiolo GUNA D6) somministrato per via sublinguale 2 volte al giorno. Questi dosaggi di estradiolo bassissimi sono però efficaci nel determinare un significativo incremento dei livelli plasmatici di LH dopo 12 settimane di trattamento. Questa terapia con dosi molto basse di estrogeni probabilmente è in grado di indurre un effetto a livello ipotalamico ed ipofisario in modo simile a quanto ipotizzato per la somministrazione di estriolo [65], cioè un au-

mentata sensibilità al GnRH e una maggior espressione dei recettori del GnRH, permettendo così un aumento della sintesi e secrezione di LH.

ALIMENTAZIONE E BILANCIO ENERGETICO (PROTEINE, GLUCOSIO, ALLENAMENTO)

Generalmente le pazienti con amenorrea ipotalamica tengono sotto perfetto controllo alimentazione e forma fisica. Non mangiano come dovrebbero fare normalmente e praticano attività fisica o allenamenti in modo eccessivo. Questa associazione è classicamente l'innesco di tutti i meccanismi metabolici di difesa che vengono adottati dal nostro sistema biologico.

Nell'approccio medico alle pazienti con amenorrea ipotalamica deve essere posta particolare attenzione al regime dietetico e deve essere incoraggiata la riduzione dell'attività fisica al minimo o la sua sospensione. Può essere d'aiuto per queste pazienti, che sono relativamente inconsapevoli del rischio legato al loro comportamento nel lungo periodo, un supporto di tipo psicologico e dietetico [66, 67].

CONCLUSIONI

L'importanza dello stress nel determinare l'amenorrea è dunque evidente, e rimane di fondamentale importanza assieme al fatto che qualsiasi fattore può essere definito stressante, ed è sempre presente una riduzione dell'apporto di cibo che induce prima o poi un'alterazione della modulazione neuroendocrina dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio. In alcuni casi, come per le atlete e le ballerine, un allenamento eccessivo e/o un'alimentazione controllata o ridotta può portare all'amenorrea più tardi rispetto alle ragazze che non fanno attività fisica. Questo potrebbe dipendere dal fatto che l'allenamento le rende fisicamente più resistenti ai fattori o alle situazioni stressanti. In ogni caso la condizione di amenorrea, specialmente quando si lega alla perdita di peso e alla riduzione della funzionalità ipotalamica, merita attenzione in quanto può essere l'anticamera dell'anorexia o può celare disturbi psicologici o psichiatrici. Il fatto che l'amenorrea è caratterizzata da bassi livelli plasmatici di estradiolo espone le donne in amenorrea a tutti i rischi legati all'ipoestrogenismo come la riduzione della densità ossea fino all'osteopenia, l'aumento del colesterolo totale, alterazioni delle lipoproteine e una riduzione eccessiva degli ormoni tiroidei. Grande attenzione deve essere posta alle giovani ragazze che iniziano attività sportiva, danza o allenamenti di tipo agonistico.

In conclusione l'amenorrea ipotalamica deve essere considerata una patologia complessa che insorge dopo importanti fattori stressanti, psicologici o fisici, i quali sono in grado di compromettere la neuromodulazione dell'asse riproduttivo attraverso la riduzione dell'introito di cibo e/o della disponibilità energetica.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Batrinos ML, Panitsa-Fafli C, Courcoutsakis N, Chatzipavlou V (1990) Incidence, type, and etiology of menstrual disorders in the age group 12–19 years. *Adolesc Pediatr Gynecol* 3:149–153
2. Fourman LT, Fazeli PK (2015) Neuroendocrine causes of amenorrhea – an update. *J Clin Endocrinol Metab* 100:812–824
3. Frisch RE, McArthur JW (1974) Menstrual cycles: fatness as a determinant of minimum weight for height necessary for their maintenance or onset. *Science* 185:949–951

4. Veldhuis JD, Evans WS, Demers LM, Thorner MO, Wakat D, Rogol AD (1985) Altered neuroendocrine regulation of gonadotropin secretion in women distance runners. *J Clin Endocrinol Metab* 61:557–562
5. Cameron JL, Helmreich DL, Schreihof DA (1993) Modulation of reproductive hormone secretion by nutritional intake: stress signals versus metabolic signals. *Hum Reprod* 8: 162–167
6. Facchinetti F, Fava M, Fioroni L, Genazzani AD, Genazzani AR (1993) Stressful life events and affective disorders inhibit pulsatile LH secretion in hypothalamic amenorrhea. *Psychoneuroendocrinology* 18:397–404
7. Rivier C, Rivier V, Vale W (1986) Stress-induced inhibition of reproductive functions: role of endogenous corticotropin-releasing factor. *Science* 231:607–609
8. Petraglia F, Sutton S, Vale W, Plotsky P (1987) Corticotropin-releasing factor decreases plasma luteinizing hormone levels in female rats by inhibiting gonadotropin-releasing-hormone release into hypophyseal-portal circulation. *Endocrinology* 120:1083–1088
9. Genazzani AD, Petraglia F, Gastaldi M, Volpogni C, D'Ambrogio G, Facchinetti F, Genazzani AR (1993) FSH secretory pattern and degree of concordance with LH in amenorrheic, fertile and postmenopausal women. *Am J Physiol* 264:E776–E781
10. Petraglia F, Vale W, Rivier C (1986) Opioids act centrally to modulate stress-induced decrease in luteinizing hormone in the rat. *Endocrinology* 119:2445–2450
11. Ringstrom SJ, Suter D, D'Agostino J, Hoestler JP, Schwartz NB (1991) Effects of glucocorticoids on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. In: Genazzani AR, Nappi G, Petraglia F, Martignoni E (eds) *Stress and related disorders from adaptation to dysfunction*. Parthenon Publ, Carnforth, pp 297–305
12. Kamel F, Kubajak CL (1987) Modulation of gonadotropic secretion by corticosterone interaction with gonadal steroids and mechanism of action. *Endocrinology* 121:561–568
13. Gala RR (1990) The physiology and mechanisms of the stress-induced changes in prolactin secretion in rat. *Life Sci* 46:1407–1410
14. Cannavò S, Curtò L, Trimarchi F (2001) Exercise-related female reproductive dysfunction. *J Endocrinol Invest* 24:823–832
15. American Psychiatric Association (1995) *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4th edn. American Psychiatric Association, Washington, DC
16. Genazzani AD, Petraglia F, Fabbri G, Monzani A, Montanini V, Genazzani AR (1990) Evidence of luteinizing hormone secretion in hypothalamic amenorrhea associated with weight loss. *Fertil Steril* 54:222–226
17. Vigersky RA, Andersen AE, Thompson RH, Lauriaux DL (1977) Hypothalamic dysfunction in secondary amenorrhea associated with simple weight loss. *N Engl J Med* 297:1141–1146
18. Berga SL, Mortola SF, Girton L, Suh B, Laughlin G, Pham P, Yen SSC (1989) Neuroendocrine aberrations in women with functional hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 68:301–308
19. Genazzani AD, Petraglia F, Benatti R, Montanini V, Algeri I, Volpe A, Genazzani AR (1991) Luteinizing hormone (LH) secretory burst duration is independent from LH, prolactin, or gonadal steroid plasma levels in amenorrheic women. *J Clin Endocrinol Metab* 72: 1220–1225
20. Genazzani AD, Petraglia F, Gastaldi M, Volpogni C, Surico N, Genazzani AR (1994) Episodic release of prolactin in women with weight loss-related amenorrhea. *Gynecol Endocrinol* 8:95–100
21. Fioroni L, Fava M, Genazzani AD, Facchinetti F, Genazzani AR (1994) Life events impact in patients with secondary amenorrhea. *J Psychosom Res* 6:617–622
22. Quigley ME, Sheehan KL, Casper RF, Yen SSC (1980) Evidence for increased dopaminergic and opioid activity in patients with hypothalamic hypogonadotropic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 50:949–954
23. Petraglia F, Panerai AE, Rivier C, Cocchi D, Genazzani AR (1988) Opioid control of gonadotropin secretion. In: Genazzani AR, Montemagno U, Nappi C, Petraglia F (eds) *Brain and female reproductive function*. The Parthenon Publishing Group, Carnforth, pp 65–72
24. Khoury SA, Reame NE, Kelch RP, Marschall JC (1987) Diurnal patterns of pulsatile luteinizing hormone secretion in hypothalamic amenorrhea: reproducibility and responses to opiate blockade and an α -adrenergic agonist. *J Clin Endocrinol Metab* 64:755–762
25. Petraglia F, D'Ambrogio G, Comitini G, Facchinetti F, Volpe A, Genazzani AR (1985) Impairment of opioid control of luteinizing hormone secretion in menstrual disorders. *Fertil Steril* 43:535–540
26. Quigley ME, Yen SSC (1980) The role of endogenous opiates on LH secretion during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 51:179–181
27. Snowden UE, Khan-Dawood SF, Dawood MY (1984) The effect of naloxone on endogenous opioid regulation of pituitary gonadotropins and prolactin during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 59:292–296
28. Melis GB, Paoletti AM, Gambacciani M, Mais V, Fioretti P (1984) Evidence that estrogens inhibit LH secretion through opioids in postmenopausal women using naloxone. *Neuroendocrinology* 39:60–64
29. Lightman SL, Jacobs HS, Magnuire AK, Mc Garrick G, Jeffcoate SL (1981) Constancy of opioid control of luteinizing hormone in different pathophysiological states. *J Clin Endocrinol Metab* 52:1260–1263
30. Veldhuis JD, Kulin HE, Warner BA, Santner SJ (1982) Responsiveness of gonadotropin secretion to infusion of opiate-receptor antagonist in hypogonadotropic individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 55:649–653

31. Remorgida V, Venturini PL, Anserini P, Salerno E, De Cecco L (1990) Naltrexone in functional hypothalamic amenorrhea and in the normal luteal phase. *Obstet Gynecol* 76:1115–1120
32. Genazzani AD, Gastaldi M, Petraglia F, Battaglia C, Surico N, Volpe A, Genazzani AR (1995) Naltrexone administration modulates the neuroendocrine control of luteinizing hormone secretion in hypothalamic amenorrhea. *Hum Reprod* 10:2868–2871
33. Genazzani AD, Petraglia F, Gastaldi M, Volpogni C, Gamba O, Genazzani AR (1995) Naltrexone treatment restores menstrual cycles in patients with weight loss-related amenorrhea. *Fertil Steril* 64:951–956
34. Yen SSC (1984) Opiates and reproduction: studies in women. In: Delitala G (ed) *Opioid modulation of endocrine function*. Raven, New York, pp 191–199
35. Kalra SP, Kalra PS (1984) Neural regulation of luteinizing hormone secretion in the rat. *Endocr Rev* 4:311–351
36. Genazzani AD, Strucchi C, Malavasi B, Tortolani F, Vecchi F, Luisi S, Petraglia F (2001) Effects of cyproheptadine, a serotonin receptor antagonist, on endocrine parameters in weightloss related amenorrhea. *Gynecol Endocrinol* 15:279–285
37. Frisch RE (1984) Body fat, puberty and fertility. *Biol Rev* 59:161–188
38. Reid RL, Van Vugt DA (1987) Weight-related changes in reproductive function. *Fertil Steril* 48:905–13
39. Cameron JL, Nosbich C (1991) Suppression of pulsatile luteinizing hormone and testosterone secretion during short term food restriction in the adult male rhesus monkey (*Macaca Mulatta*). *Endocrinology* 128:1532–1540
40. Cameron JL, Weltzin T, McConaha C, Helmreich DL, Kaye WH (1991) Suppression of reproductive axis activity in men undergoing a 48 hour fast. *J Clin Endocrinol Metab* 73:35–41
41. Genazzani AD, Petraglia F, Volpogni C, Gastaldi M, Pianazzi F, Montanini V, Genazzani AR (1993) Modulatory role of estrogens and progestins on growth hormone episodic release in women with hypothalamic amenorrhea. *Fertil Steril* 60:465–470
42. Genazzani AD, Petraglia F, Gastaldi M, Volpogni C, Gamba O, Massolo F, Genazzani AR (1994) Evidence suggesting an additional control mechanism regulating episodic secretion of luteinizing hormone and follicle stimulating hormone in prepubertal children and postmenopausal women. *Hum Reprod* 9:1807–1812
43. Genazzani AD, Massolo F, Ferrari E, Gandolfi A, Petraglia F, Genazzani AR (1996) Long-term GnRH-agonist administration revealed a GnRH-independent mechanism stimulating FSH discharge in humans. *Eur J Endocrinol* 134:77–83
44. Frish RE, Wyshak G, Vincent L (1980) Delayed menarche and amenorrhea in ballet dancers. *N Engl J Med* 303:17–19
45. Genazzani AD, Petraglia F, Algeri I, Gastaldi M, Calvani M, Botticelli G, Genazzani AR (1991) Acetyl-L-Carnitine as a possible drug in the treatment of hypothalamic amenorrhea. *Acta Obstet Gynecol Scand* 70:487–492
46. Genazzani AD, Lanzoni C, Ricchieri F, Santagni S, Rattighieri E, Chierchia E, Monteleone P, Jasonni VM (2011) Acetyl-L-Carnitine (ALC) administration positively affects reproductive axis in hypogonadotropic women with functional hypothalamic amenorrhea. *J Endocrinol Invest* 34:287–291
47. Biggio G, Sanna E, Serra M, Costa E (1995) GABA_A receptors and anxiety. In: Biaggio G (ed) *Advances in biochemistry and psychopharmacology*, vol 48. Raven, New York
48. Biggio G, Concas A, Corda MG, Giorgi O, Sanna E, Serra M (1990) GABAergic and dopaminergic transmission in the rat cerebral cortex: effect of stress, anxiolytic and anxiogenic drugs. *Pharmacol Ther* 48:121–142
49. Concas A, Serra M, Atsoggiu T, Biggio G (1988) Foot shock and anxiogenic beta-carbolines increase t-[³⁵S]-butylbicyclophosphorothionate binding in the rat cerebral cortex, an effect opposite to anxiolytic and gamma-aminobutyric acid mimetics. *J Neurochem* 51:1868–1876
50. Kalogeras KT, Calogero AE, Kuribayashi T, Khan I, Gallucci WT, Kling MA, Chrousos GP, Gold PW (1990) In vitro and in vivo effects of triazolobenzodiazepine alprazolam and hypothalamic-pituitary-adrenal function: pharmacological and clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 70:1462–1471
51. Imaki T, Vale W (1993) Chordiazepoxide attenuates stress-induced accumulation of corticotropin releasing factor mRNA in paraventricular nucleus. *Brain Res* 623:223–228
52. Imaki T, Xiao-Quan W, Shibasaki Y, Harada S, Chikada N, Takahashi C, Naruse M, Demura H (1995) Chlordiazepoxide attenuates stress-induced activation of neurons, corticotropin-releasing factor (CRF) gene transcription and CRF biosynthesis in the paraventricular nucleus (PVN). *Mol Brain Res* 32:261–270
53. Galzigna L, Garbin L, Bianchi M, Marzotto A (1978) Properties of two derivatives of gammaaminobutyric acid (GABA) capable of abolishing Cardiazol- and bicuculline-induced convulsions in the rat. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 235:73–85
54. Esposito G, Luparini MR (1997) Pivagabine: a novel psychoactive drug. *Arzneimittelforschung* 47:1306–1309
55. Scapagnini U, Matera M (1997) Effects of pivagabine on psychophysical performance and behavioural response in experimental models of stress. *Arzneimittelforschung* 47:1310–1317
56. Serra M, Concas A, Mostallino MC, Chessa MF, Stomati M, Petraglia F, Genazzani AR, Biggio G (1999) Antagonism by pivagabine of stress-induced changes in GABA_A receptor function and corticotropin-releasing factor concentrations in rat brain. *Psychoneuroendocrinology* 24:269–284
57. Genazzani AD, Stomati M, Bersi C, Luisi S, Fedalti M, Santuz M, Esposito G, Petraglia F, Genazzani AR (2000) Pivagabine decreases stress-related hormone secretion in women with hypothalamic amenorrhea. *J Endocrinol Invest* 23:526–532
58. Ferin M (1999) Stress and the reproductive cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 84:1768–1774
59. Cameron JL (1996) Regulation of reproductive hormone secretion in primates by short-term changes in nutrition. *Rev Reprod* 1:117–126

60. Giglioli B, Multinu A, Lai VR (1997) Role of pivagabine in the treatment of climacteric syndrome. *Arzneimittelforschung* 47:1317–1321
61. Barbarino A, Corsello SM, Della Casa S, Tofani A, Sciuto R, Rota CA, Bollanti L, Barini A (1990) Corticotropin-releasing hormone inhibition of growth hormone-releasing hormone-induced growth hormone release in man. *J Clin Endocrinol Metab* 71:1368–1374
62. Genazzani AD, Lanzoni C, Ricchieri F, Campedelli A, Rattighieri E, Santagni S, Jasonni VM (2008) Effect of short term sibutramine on gonadotropin spontaneous pulsatile release in normogonadotropinemic amenorrheic subjects. *J Chin Clin Med* 3:361–369
63. Genazzani AD, Gamba O, Petraglia F (1998) Estrogen replacement therapy modulates spontaneous GH secretion but does not affect GH-RH-induced GH response and low T3 syndrome in women with hypothalamic amenorrhea associated to weight-loss. *J Endocrinol Invest* 21:353–357
64. Genazzani AR, Facchinetti F, De Leo V, Picciolini E, Franchi F, Parrini D et al (1978) Effect of epimestrol on gonadotropin and prolactin plasma levels and response to luteinizing hormone-releasing hormone/thyrotropin-releasing hormone in secondary amenorrhea and oligomenorrhea. *Fertil Steril* 30:654–660
65. Genazzani AD, Meczekalski B, Podfigurna-Stopa A, Santagni S, Rattighieri E, Ricchieri F, Chierchia E, Simoncini T (2012) Estriol administration modulates luteinizing hormone secretion in women with functional hypothalamic amenorrhea. *Fertil Steril* 97:483–488
66. Marcus MD, Loucks TL, Berga SL (2001) Psychological correlates of functional hypothalamic amenorrhea. *Fertil Steril* 76(2):310–316
67. Berga SL, Marcus MD, Loucks TL, Hlastala S, Ringham R, Krohn MA (2003) Recovery of ovarian activity in women with functional hypothalamic amenorrhea who were treated with cognitive behavior therapy. *Fertil Steril* 80(4):976–981