

# Amenorrea ipotalamica funzionale e salute dell'osso: assetto fisiopatologico, diagnostico, terapeutico

MARTINA FOSCHI, VERONICA SETTI, MARIA LAURA RUSCE, CELESTE MEDAGLIA, LAURA DE RICCARDIS,  
LAURA SICILIA, CHRISTIAN BATTIPAGLIA, ALESSANDRO D GENAZZANI

CENTRO DI GINECOLOGIA ENDOCRINOLOGICA, CLINICA OSTETRICA GINECOLOGICA,  
UNIVERSITÀ DI MODENA E REGGIO EMILIA

## ABSTRACT

{ITA} L'amenorrea ipotalamica funzionale (FHA) è una forma di anovulazione secondaria alla soppressione reversibile dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio, non dovuta a cause organiche o strutturali. Tale condizione è indotta da uno squilibrio tra apporto calorico e dispendio energetico, stress psicofisico o esercizio fisico intenso, che determinano una ridotta secrezione pulsatile di GnRH ed uno stato di ipogonadismo ipogonadotropo. La conseguenza è uno stato di ipoestrogenismo che, in concomitanza delle alterazioni degli assi tiroideo, surrenale e metabolico, tipici della FHA, determina effetti negativi sulla densità minerale ossea e sulla microarchitettura scheletrica, aumentando il rischio di osteoporosi precoce e fratture. La diagnosi precoce con DEXA e marcatori del turnover osseo (osteocalcina e CTX) è cruciale per prevenire danni irreversibili. Il trattamento si basa sul ripristino del bilancio energetico, il supporto psicologico e la terapia ormonale sostitutiva con estrogeni transdermici e progesterone ciclico. Un approccio multidisciplinare è fondamentale per ripristinare la funzione mestruale e proteggere la salute ossea a lungo termine.

{ENG} Functional hypothalamic amenorrhea (FHA) is a form of anovulation secondary to reversible suppression of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis, not due to organic or structural causes. This condition is induced by an imbalance between caloric intake and energy expenditure, psychophysical stress, or intense exercise, resulting in impaired pulsatile secretion of GnRH and a state of hypogonadotropic hypogonadism. The consequence is a state of hypoestrogenism that occurs together with thyroid, adrenal, and metabolic axes impairments, typical of FHA, results in adverse effects on bone mineral density and skeletal micro-architecture, increasing the risk of early osteopenia/osteoporosis and fractures. Early diagnosis with DEXA and bone turnover markers (osteocalcin and CTX) evaluation is crucial to prevent irreversible damage. Treatment is based on recovery of energy balance, psychological support and hormone replacement therapy with transdermal estrogen and cyclic progesterone. A multidisciplinary approach is essential to restore menstrual function and protect long-term bone health.

## INTRODUZIONE

Per amenorrea ipotalamica funzionale si intende una amenorrea correlata alla soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio e non associata ad alterazioni organiche [1]. L'amenorrea ipotalamica funzionale (FHA) è responsabile in circa il 3 % delle amenorree primarie, ovvero l'assenza della comparsa del menarca dopo i 15 anni o entro i tre anni dalla comparsa di telarca [2,3] e dal 25 al 35 % delle amenorree secondarie, ossia la cessazione del ciclo mestruale precedentemente regolare per almeno tre mesi, oppure l'assenza di mestruazioni precedentemente irregolari per sei mesi [4,5]. In genere le cause di amenorrea possono derivare da disturbi alimentari, allenamento eccessivo o stress psico-fisico. In aggiunta a questi fattori si è riscontrata la presenza di una predisposizione genetica e possibili ricombinazioni epigenetiche che predispongono all'amenorrea ipotalamica funzionale [6,7].

L'amenorrea ipotalamica è una condizione relativamente comune nelle donne che soffrono di anoressia nervosa e in quelle che praticano attività sportiva ad alto livello, con una prevalenza stimata fino al 60% nelle atlete, soprattutto in

quelle impegnate in discipline che enfatizzano la resistenza e un basso indice di massa corporea. In questo contesto, l'amenorrea rappresenta una risposta adattativa alla depravazione energetica cronica, indotta da uno squilibrio tra l'apporto calorico e il dispendio energetico associato all'allenamento intensivo.

Dal punto di vista endocrinologico, l'assenza di ciclo mestruale è determinata da alterazioni nella secrezione dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH) che determina uno stato di ipogonadismo ipogonadotropo funzionale, caratterizzato da bassi livelli sierici di LH e ormone follicolostimolante (FSH). Questo deficit ormonale compromette la folliculogenesi completa, ostacolando l'ovulazione, il rilascio di steroidi ovarici, in primis l'estradiolo, e, di conseguenza, il regolare funzionamento del ciclo mestruale [8,9]. L'amenorrea, in particolare l'amenorrea ipotalamica funzionale, è una condizione che può avere un impatto significativo sulla salute della donna, in particolare sulla salute ossea. Questa condizione è frequentemente associata a una carenza di estrogeni, nota per i suoi effetti negativi sulla densità minerale ossea e

sulla microarchitettura dello scheletro. Inoltre, l'ipoestrogenemia ha ripercussioni sfavorevoli anche sul sistema cardiovascolare, sulla funzione sessuale, sul sistema nervoso centrale e sul benessere psicologico.

## METABOLISMO DELL'OSO E IPOESTROGENISMO

Tra le principali conseguenze dell'amenorrea ipotalamica funzionale emerge con particolare rilievo la compromissione della salute ossea, con quadri dall'osteopenia fino anche all'osteoporosi. Tale condizione è il risultato di una complessa interazione tra fattori endocrini e metabolici, tra cui l'ipoestrogenismo rappresenta l'elemento centrale. La carenza di estrogeni, caratteristica della FHA, altera profondamente il normale equilibrio tra i processi di formazione e riassorbimento osseo. Gli estrogeni esercitano un ruolo fondamentale nel mantenimento dell'integrità dello scheletro: inibiscono l'attività degli osteoclasti, responsabili della degradazione della matrice ossea, e stimolano quella degli osteoblasti, deputati alla formazione di nuovo tessuto. In assenza di un'adeguata produzione estrogenica, questo bilancio si sposta verso un incremento del riassorbimento, con conseguente perdita di densità minerale ossea.

Tale alterazione risulta particolarmente critica nelle giovani donne, che si trovano nella fase di acquisizione della massa ossea, un processo che si completa entro il terzo decennio di vita. Come osservato da Heaney [10], il mancato raggiungimento del picco di massa ossea in questa finestra critica rappresenta un importante fattore di rischio per osteoporosi e fratture in età adulta. Studi dimostrano che nei soggetti con FHA, rispetto alle donne normopeso, valutati per stadio puberale di Tanner, si riscontrano valori ridotti sia nei marcatori di formazione ossea (tra cui osteocalcina e fosfatasi alcalina ossea) sia nei marcatori di riassorbimento (come il telopeptide carbossiterminale del collagene di tipo I (CTX), la deossipiridinolina urinaria e il N-telopeptide urinario). Questo quadro indica un turnover osseo globalmente rallentato, che compromette la crescita scheletrica e il consolidamento della massa ossea massima, aumentando il rischio di danni a lungo termine [11,12].

Oltre alla depravazione estrogenica, la FHA è spesso associata a un marcato deficit energetico e a una riduzione della massa magra, condizioni che contribuiscono a una resistenza epatica all'ormone della crescita (GH) e a una conseguente riduzione dei livelli di IGF-1 (Insulin-like Growth Factor 1). L'IGF-1 è un mediatore anabolico cruciale per la sintesi della matrice ossea e l'attività osteoblastica, in sinergia con il GH. Nelle pazienti affette da FHA, i livelli sierici di IGF-1 risultano significativamente ridotti, con effetti negativi evidenti anche sui marcatori del turnover osseo, come l'osteocalcina [13]. Da quanto detto la FHA costituisce pertanto un importante fattore di rischio per lo sviluppo di osteopenia e, nei casi più severi, di osteoporosi precoce. L'insorgenza della disfunzione mestruale durante l'adolescenza amplifica ulteriormente il rischio di fragilità scheletrica, fratture da stress e alterazioni a lungo termine della salute ossea [14].

## RISCHI INDOTTI DALL'IPOESTROGENISMO

A livello cardiovascolare gli estrogeni esercitano un effetto protettivo, contribuendo in particolare alla vasodilatazione e al

mantenimento dell'equilibrio funzionale dell'endotelio vascolare [15]. Essi agiscono anche riducendo la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS), limitando l'ossidazione delle LDL (lipoproteine a bassa densità) e inibendo la proliferazione delle cellule muscolari lisce vascolari, meccanismi considerati protettivi nei confronti dell'aterosclerosi. La funzione vascolare è inoltre modulata da vari ormoni neuroendocrini, tra cui l'adiponectina e il cortisolo, che risultano disegolati nelle donne con amenorrea ipotalamica funzionale e possono contribuire a una maggiore vulnerabilità a disfunzioni vascolari [16].

Sebbene l'amenorrea costituisca il segno clinico più tipico della amenorrea ipotalamica funzionale, molte pazienti giungono all'attenzione clinica solo in seguito a problemi di fertilità. I livelli di ormone antimülleriano (AMH), frequentemente normali o lievemente elevati, indicano una riserva ovarica conservata e suggeriscono che l'infertilità in questi casi sia potenzialmente reversibile. La terapia con GnRH pulsatile si è rivelata una strategia efficace per ristabilire l'ovulazione e migliorare le probabilità di concepimento. Tuttavia, anche in caso di gravidanza, le pazienti con FHA possono presentare maggiore suscettibilità a complicanze ostetriche, in parte legate a condizioni nutrizionali inadeguate, comportamenti alimentari disfunzionali, basso peso corporeo o alterazioni vascolari associate alla carenza estrogenica. Un ulteriore effetto, seppur meno comune, dell'ipoestrogenismo in queste pazienti è rappresentato da seccchezza vaginale e dispareunia. Tali sintomi, quando presenti, tendono a regredire spontaneamente con il ripristino dell'equilibrio energetico e la normalizzazione dei livelli di estrogeni.

La funzionalità neuroendocrina nella FHA è fortemente compromessa e coinvolge ben oltre l'asse riproduttivo. Oltre all'inibizione della secrezione pulsatile del GnRH, che determina anovulazione e ipoestrogenismo, si osserva una complessa disegolazione degli assi tiroideo e surrenalico, con riduzione di T3, leptina, insulina e IGF-1, e aumento di cortisolo, grelina e beta-endorfina. In particolare, la riduzione della kisspeptina, neuropeptide ipotalamico sensibile allo stress e allo stato nutrizionale, rappresenta un nodo centrale nella soppressione dell'attività riproduttiva [17] Fig. 1).

Sul piano neurologico, l'ipoestrogenismo influisce sulla plasticità sinaptica, in particolare in aree cerebrali come l'ippocampo e la corteccia, con possibili conseguenze cognitive. Inoltre, la modulazione estrogenica su neurotrasmettitori come sero-

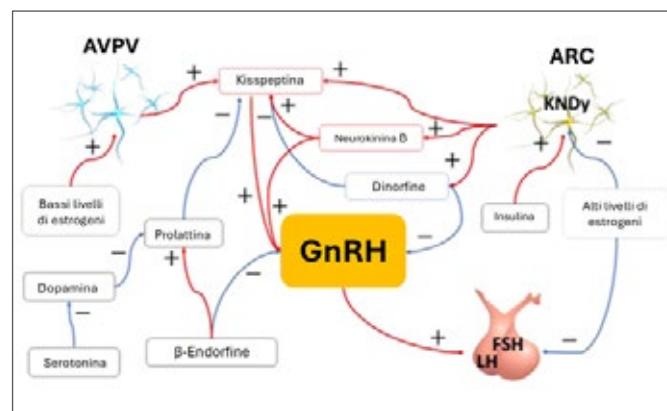


Figura 1 - Interconnessioni tra i neuroni secerenti kisspeptina e la secrezione di GnRH che regolano il rilascio di gonadotropine

tonina e dopamina contribuisce all'aumentata prevalenza di ansia e depressione nelle pazienti con FHA. La relazione tra FHA e disagio psicologico è bidirezionale: lo stress e i disturbi dell'umore possono sia essere causa che conseguenza della disregolazione neuroendocrina, aggravando il quadro clinico e la soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio [20].

## IMPATTO DELL'AMENORREA SULLA DENSITÀ OSSEA

### L'effetto dell'ipoestrogenismo

Come già detto le donne con amenorrea ipotalamica mostrano spesso una densità minerale ossea ridotta, in particolare nel tessuto osseo trabecolare [18]. Studi hanno dimostrato che la densità spinale è significativamente inferiore nelle donne amenorroiche rispetto a quelle con cicli mestruali normali [18,38]. Inoltre, la perdita ossea è più pronunciata nei primi anni dopo l'inizio dell'amenorrea [18].

Come già evidenziato, la carenza di estrogeni rappresenta un determinante fondamentale nella compromissione del metabolismo osseo e svolge un ruolo chiave nella regolazione dell'equilibrio tra formazione e riassorbimento scheletrico. Gli estrogeni, infatti, esercitano un'azione anabolica sul tessuto osseo attraverso la stimolazione degli osteoblasti, cellule deputate alla sintesi della matrice ossea. Questo effetto è mediato, in parte, dall'induzione della produzione di importanti fattori di crescita, quali il fattore di crescita trasformante beta (TGF- $\beta$ ), l'IGF-1 e la proteina morfogenetica ossea 6 (BMP6) [36]. In condizioni di ipoestrogenismo, come accade nella FHA, si osserva una significativa soppressione della formazione ossea indotta dall'apoptosi degli osteoblasti e della conseguente riduzione della sintesi di tali fattori di crescita osteoinduttivi [37]. Contestualmente, l'assenza di estrogeni favorisce l'attivazione degli osteoclasti, ovvero le cellule responsabili del riassorbimento osseo, attraverso meccanismi molecolari ben definiti. Tra questi, si segnala la ridotta espressione del gene dell'osteoprotegerina (OPG), una glicoproteina che in condizioni fisiologiche agisce come "decoy receptor" per il RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand), impedendo così la maturazione degli osteoclasti. La diminuzione dell'OPG, associata a un incremento della produzione di RANKL, del fattore stimolante le colonie macrofagiche (M-CSF), dell'interleuchina-1 (IL-1), dell'interleuchina-6 (IL-6) e del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- $\alpha$ ), determina una marcata attivazione osteoclastica e un ulteriore deterioramento della microarchitettura ossea [14].

L'età di insorgenza della carenza estrogenica riveste un ruolo cruciale, poiché la sua comparsa durante l'adolescenza, fase critica per l'acquisizione della massa ossea, compromette il raggiungimento del picco di massa ossea (PBM). Questa condizione espone le pazienti a un doppio svantaggio: un livello subottimale di massa ossea in giovane età e una successiva agevolazione alla perdita accelerata in età adulta, aggravando il rischio di osteopenia e osteoporosi. [30]. L'amenorrea ipotalamica funzionale quindi insorta in giovane età rappresenta una condizione clinica ad alto impatto sulla salute scheletrica. In tale contesto, la riduzione persistente dei livelli estrogenici determina non solo un calo significativo della densità minerale ossea (BMD) ma anche un deterioramento della qualità ossea. Infatti, la fragilità ossea osservata in queste pazienti non è at-

tribuibile unicamente alla riduzione della BMD, ma coinvolge anche alterazioni qualitative dell'osso, tra cui la compromissione della microarchitettura trabecolare, la geometria, il turnover osseo, il grado di mineralizzazione, l'accumulo di microdanni e la qualità della matrice collagene. Il Trabecular Bone Score (TBS), ottenuto da immagini DEXA della colonna lombare, rappresenta uno strumento utile per una valutazione indiretta della microarchitettura trabecolare. In uno studio condotto su adolescenti con anoressia nervosa e amenorrea, l'11% presentava una microarchitettura ossea gravemente degradata e il 33% parzialmente degradata, nonostante valori di BMD talvolta non francamente patologici [23]. Strumenti di analisi più avanzati, come la Finite Element Analysis (FEA) applicata a immagini da tomografia computerizzata quantitativa (QCT), offrono una stima della resistenza meccanica dell'osso, valutando parametri come il carico di rottura e la rigidità in funzione della distribuzione della massa ossea e delle proprietà biomeccaniche della matrice. Nelle pazienti con anoressia nervosa, le stime FEA effettuate a livello del polso risultano significativamente inferiori rispetto ai controlli sani, anche dopo aggiustamento per la BMD areale del radio distale. Questi risultati suggeriscono che la riduzione del numero di trabecole sia un elemento chiave nella compromissione della resistenza ossea, contribuendo fino al 57% della variabilità osservata nei parametri meccanici [24].

Sebbene l'ipoestrogenismo rappresenti un fattore centrale nella perdita di massa ossea, non è l'unico elemento coinvolto e i suoi effetti possono variare in base alla sede scheletrica. In particolare, è stata evidenziata una riduzione significativa della BMD a livello della colonna vertebrale, dell'anca e del radio nelle donne affette da anoressia nervosa, mentre nelle donne normopeso con amenorrea ipotalamica la riduzione risultava limitata alla sola colonna vertebrale. Allo stesso modo, le atlete con amenorrea mostrano valori di BMD significativamente ridotti a livello vertebrale rispetto alle loro controparti eumenorroiche, mentre i valori a livello femorale tendono a essere sovrapponibili [20,35]. Queste osservazioni suggeriscono che l'ipoestrogenismo colpisca in misura maggiore l'osso trabecolare, predominante nella colonna vertebrale, mentre altri fattori, tra cui l'indice di massa corporea, la massa magra e il carico meccanico derivante dall'attività fisica, influenzano prevalentemente l'osso corticale, come quello dell'anca [20]. La salute ossea nelle donne affette da amenorrea ipotalamica funzionale risulta gravemente compromessa a causa di un complesso intreccio di alterazioni endocrine che coinvolgono il metabolismo, gli ormoni tiroidei e surrenalici.

## FATTORI E MECCANISMI CONTRIBUTIVI

### Ormoni tiroidei

L'ipotiroïdismo funzionale indotto dalla FHA è una delle componenti più rilevanti. In assenza di un'alterazione del TSH, si osservano concentrazioni ridotte di triiodotironina (T3, Low T3 Syndrome) e tiroxina (T4), che riflettono un adattamento metabolico all'energia ridotta disponibile [42]. Questa condizione, tuttavia, ha conseguenze negative sul turnover osseo: la carenza di ormoni tiroidei riduce fino al 50% la formazione ossea e del 40% il riassorbimento, con una perdita netta di massa scheletrica. [33].

## Cortisol

Accanto a questo quadro si inserisce la disfunzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, che comporta un aumento del cortisolo circolante. Uno studio condotto su 79 donne (19 con FHA, 30 con anoressia nervosa e 30 controlli eumenorroici) ha evidenziato una correlazione inversa tra i livelli urinari di cortisolo libero e l'osteocalcina, marcatore della formazione ossea, confermando il ruolo diretto dell'iper kortisololemia nella perdita di densità minerale ossea ( $p = 0,03$ ) [25]. L'eccesso di cortisolo interferisce ulteriormente con il metabolismo scheletrico in vari modi: riduce l'attività degli osteoblasti, inibisce l'assorbimento intestinale del calcio e induce una maggiore secrezione dell'ormone paratiroideo, alterando l'omeostasi minerale. Inoltre, il cortisolo elevato può compromettere l'efficacia della vitamina D e alterare la regolazione ormonale sistemica, inclusi gli ormoni tiroidei e paratiroidei, aggravando così ulteriormente la compromissione ossea [26,32].

## Leptina

Un ulteriore contributo negativo deriva dallo stato di ipoleptinemia, ormone prodotto dagli adipociti, frequentemente presente nella FHA.

La leptina svolge un ruolo complesso nel metabolismo osseo, agendo sia a livello ipotalamico, sia a livello periferico, sulle cellule del comparto osteo-metabolico. A livello centrale, la leptina modula il tono simpatico, che svolge un'azione inibitoria sull'attività osteoblastica e stimolante su quella osteoclastica, contribuendo così al rimodellamento osseo. A livello periferico, invece, l'ormone promuove direttamente la proliferazione e l'attività degli osteoblasti e inibisce la differenziazione degli adipociti midollari, favorendo la deposizione ossea [46,47].

Numerosi studi hanno documentato livelli di leptina significativamente ridotti nelle donne con amenorrea ipotalamica funzionale rispetto alle coetanee sane, in relazione diretta con la riduzione della massa grassa corporea [44]. Questa condizione si associa a una riduzione della densità minerale ossea (BMD), in particolare a livello della colonna lombare e del femore, con un aumento del rischio di osteopenia e osteoporosi già in giovane età [31,50]. L'ipoleptinemia contribuisce a tale compromissione attraverso vari meccanismi: soppressione dell'attività osteoblastica, incremento dell'attività osteoclastica, ridotta regolazione del sistema RANK/RANKL/OPG. Studi sperimentali condotti con somministrazione di leptina ricombinante umana (metre-leptina) hanno mostrato in pazienti con FHA la ripresa dell'ovulazione, la normalizzazione dei livelli di ormone luteinizzante (LH) e follicolo-stimolante (FSH), un aumento dei marcatori biochimici di formazione ossea, come l'osteocalcina [50] e dopo 6-12 mesi di trattamento si è osservato un incremento della massa ossea a livello vertebrale [50].

Tuttavia, la somministrazione di leptina deve essere attentamente bilanciata per evitare effetti collaterali, in particolare la perdita di peso ulteriore, controindicata in pazienti già sottopeso.

## Ormoni intestinali (ghrelina, GIP, GLP 1, GLP 2, PYY)

Alcuni studi hanno, inoltre, evidenziato il ruolo degli ormoni intestinali, in particolare ghrelina, peptide YY (PYY) e incretine come GLP-1, GLP-2 e GIP, nelle alterazioni del metabolismo osseo osservate nelle amenorree ipotalamiche funzionali. Da un lato i livelli di ghrelina, ormone oreosigeno secreto dal-

lo stomaco, elevati nelle donne con FHA, agiscono sia stimolando la secrezione di GH sia direttamente promuovendo la proliferazione e differenziazione degli osteoblasti, grazie alla presenza del recettore GHS-R sul tessuto osseo [51,52].

Al contrario, il peptide YY, un ormone anoressigeno prodotto dalle cellule L dell'intestino che tende ad essere elevato in stati di restrizione energetica, interferisce negativamente con la formazione ossea tramite recettori Y1, come dimostrato in modelli animali ed in ragazze amenorroiche, in cui concentrazioni aumentate di PYY si associano a riduzione di marcatori di formazione ossea e di BMD [53,54].

Le incretine GLP-1, GLP-2 e GIP, che normalmente sono rilasciate in risposta ai pasti, esercitano effetti antirassorbitali ed in parte anabolici sull'osso. In condizioni di energia insufficiente, come nella FHA, il loro rilascio post-prandiale è attenuato, contribuendo a un bilancio di rimodellamento osseo in senso sfavorevole [55].

## GH e IGF-1

La resistenza al GH e il ridotto IGF 1 caratteristici delle pazienti con amenorrea ipotalamica funzionale, infine, non solo limitano la formazione ossea diretta, ma riducono anche l'azione anabolica della leptina periferica e alterano l'equilibrio tra osteoblastogenesi e adipogenesi del midollo osseo [48,49]. Nel loro insieme tutte le alterazioni endocrine e metaboliche fin qui discusse contribuiscono in modo sinergico alla compromissione della salute scheletrica (Tabella 1).

## DIAGNOSI CLINICO-STRUMENTALE DELLA SALUTE OSSEA

### Densitometria ossea (DEXA)

La densitometria ossea (DEXA) rappresenta il gold standard per la valutazione della densità minerale ossea (BMD) ed è raccomandata per tutte le pazienti con amenorrea ipotalamica funzionale protratta oltre 6 mesi [21].

Le sedi di valutazione della DEXA includono la colonna lombare (L1-L4), sensibile ai cambiamenti ormonali, ed il collo femorale, utile per valutare il rischio di fratture a lungo termine. Per la valutazione della densitometria ossea nelle donne in età premenopausale non si utilizzano i T-score bensì i Z-score, che confrontano la densità ossea rispetto a soggetti della stessa età e sesso. Uno Z-score  $\leq -2.0$  è considerato "al di sotto del range atteso per l'età" ed è indicativo di una possibile compromissione della salute ossea, specialmente se associato a fattori come amenorrea protratta, basso peso corporeo e pregresse fratture [36].

Sebbene la DEXA sia una metodica consolidata, essa non è in grado di cogliere alterazioni precoci del turnover osseo, per cui deve essere sempre integrata da un contesto clinico-anamnestico completo e, quando possibile, affiancata da marcatori biochimici del rimodellamento osseo.

### Marcatori biochimici del rimodellamento osseo: osteocalcina e CTX

I marcatori ossei sono strumenti utili per valutare dinamicamente il bilancio tra formazione e riassorbimento osseo. Sebbene il loro impiego non sia di routine nella pratica clinica ginecologica, questi possono essere impiegati in caso di FHA protratta, per individuare alterazioni subcliniche della salute ossea.

Meccanismo contributivo	Meccanismo Specifico	Effetto sull'osso
Ipoestrogenismo	↓ OPG, ↑ RANKL, TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, M-CSF	↓ BMD, ↑ riassorbimento osseo
Ipotiroidismo Funzionale (Low T3 Syndrome)	↓ T3 e T4	↓↓ formazione ossea ↓ riassorbimento osseo
Ipercortisolemia	↑ cortisolo circolante → ↑ PTH, ↓ assorbimento Ca	↓ formazione ossea,
Ipoleptinemia	↓ leptina centrale e periferica → ↓ regolazione sistema RANKL/OPG	↓ formazione ossea, ↑ riassorbimento osseo
Ghrelina Elevata	↑ GH e osteoblasti	↑ formazione ossea
Aumento Peptide YY (PYY)	Azione anoressigena e inibente osteoblasti	↓ formazione ossea
Riduzione incretine (GLP-1, GLP-2, GIP)	↓ Azione antiriassorbitiva	↓ formazione ossea, ↑ riassorbimento
↓ IGF1- GH Resistenza	↓ IGF1 e ↓ sensibilità a GH	↓ formazione ossea

Tabella 1 - Meccanismi alla base dell'impatto negativo sul metabolismo dell'osso nelle pazienti con amenorrea ipotalamica funzionale.

### Osteocalcina

L'osteocalcina è una proteina prodotta dagli osteoblasti ed è considerata un marcatore della formazione ossea. Nelle pazienti con FHA i livelli possono essere ridotti, coerentemente con un'attività osteoblastica depressa legata al deficit nutrizionale ed estrogenico [41].

### CTX (C-terminal telopeptide of type I collagen)

Il CTX è un marcatore del riassorbimento osseo, rilasciato nel circolo durante la degradazione del collagene di tipo I, il principale costituente della matrice ossea. Nelle pazienti con FHA, i livelli di CTX sono frequentemente aumentati, indicando un catabolismo osseo accelerato dovuto alla carenza estrogenica [28]. I livelli di questo telopeptide, sensibile ai cambiamenti ormonali, sono utili per rilevare alterazioni precoci del metabolismo osseo, anche prima che si abbia una variazione nella BMD e per monitorare la risposta a terapie ormonali.

Il dosaggio combinato di CTX e osteocalcina consente di ottenere un quadro complessivo del turnover osseo: un aumento di CTX con osteocalcina bassa suggerisce un bilancio negativo del rimodellamento scheletrico, tipico della FHA non trattata.

### Impiego clinico combinato dei marcatori biochimici e della DEXA.

La combinazione tra la DEXA e i marcatori biochimici può fornire una valutazione più completa del rischio osseo in pazienti giovani, in particolare quando:

- » La BMD è ai limiti inferiori della norma ma il quadro clinico è preoccupante.
- » Si sospetta un deterioramento scheletrico rapido non ancora evidente alla DEXA.
- » Si vuole monitorare precocemente la risposta a modifiche nutrizionali o a terapie ormonali.

In conclusione, sebbene la DEXA rimanga lo strumento cardine, l'impiego mirato di marcatori del turnover osseo come osteocalcina e CTX può rappresentare un valido complemento diagnostico, soprattutto in pazienti a rischio elevato o in fase adolescenziale, in cui l'intervento precoce può determinare una sostanziale differenza nella futura salute scheletrica.

### Trattamento non farmacologico

Il trattamento non farmacologico rappresenta la prima linea terapeutica per la gestione dell'amenorrea ipotalamica funzionale e delle sue complicanze ossee. Poiché la FHA è una condizione conseguente ad uno squilibrio tra apporto e dispendio energetico, stress psicofisico e disregolazione neuroendocrina, la strategia terapeutica iniziale deve mirare alla correzione delle cause che ne sono alla base.

Nella gestione della FHA e delle sue complicanze ossee è auspicabile un approccio multidisciplinare, che coinvolga ginecologi, endocrinologi, nutrizionisti, psicologi. L'obiettivo è non solo la ripresa del ciclo mestruale, ma anche la prevenzione a lungo termine della perdita ossea, della disfunzione neuroendocrina cronica e delle implicazioni psicosociali associate.

Numerosi studi dimostrano che il ripristino dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi e il recupero della ciclicità mestruale dipendono principalmente dal ripristino dell'adeguato bilancio energetico, ottenuto attraverso l'aumento dell'apporto calorico giornaliero e/o la riduzione dell'attività fisica. L'obiettivo è quello di raggiungere un livello minimo di massa grassa sufficiente a supportare una normale attività riproduttiva e ormonale (generalmente superiore 22% di grasso corporeo, con una variabilità interindividuale) [21,31]. Studi come il trial RE-FUEL hanno, tuttavia, dimostrato che un aumento dell'apporto energetico può non essere sufficiente a migliorare la densità minerale ossea in un periodo di 12 mesi [45].

Nel caso di atlete o donne molto attive, è cruciale riconsiderare i livelli di attività fisica, riducendo gli allenamenti di resistenza ad alta intensità e promuovendo una maggiore attenzione al recupero e al sonno. L'obiettivo non è solo la riduzione del dispendio energetico, ma anche la diminuzione dello stress fisico cronico, uno dei principali fattori inibenti della secrezione di GnRH.

La componente psicologica ha anch'essa un ruolo chiave nella genesi e nel mantenimento della FHA. Spesso le pazienti presentano elevati livelli di stress percepito e talvolta disturbi alimentari veri e propri. In questi casi, l'intervento psicoterapевtico, in particolare la terapia cognitivo-comportamentale, si è dimostrato efficace nel favorire la ripresa dell'ovulazione,

Tipo di Terapia	Intervento	Effetto
Non farmacologica	Aumento apporto calorico + riduzione attività fisica + psicoterapia	↓ stress, ripristino ciclicità mestruale, miglioramento BMD
Calcio e Vitamina D	Ca $\geq$ 1200 mg/die, Vit D 600–1000 UI/die	Prevenzione carenze. Supporto metabolismo osseo
Estrogeni Transdermici + Progesterone ciclico	Cerotto 100 µg 17 $\beta$ -estradiolo 2/settimana + Progesterone orale 12 gg/mese	↑ BMD vertebrale e femorale (2-4% in 12 mesi)
GnRH pulsatile	Somministrazione sottocutanea pulsatile	Ripristino ovulazione, miglioramento BMD
Teriparatide	Somministrazione sottocutanea 1/die	↑ BMD fino al 13% in 2 anni

Tabella 2 - riepilogativa delle misure terapeutiche indicate per la preservazione della salute ossea in pazienti con amenorrea ipotalamica funzionale.

migliorare l'immagine corporea e ridurre i pensieri disfunzionali relativi al controllo del peso e alla performance [19]. Uno studio prospettico randomizzato ha dimostrato che le donne trattate con terapia cognitivo comportamentale avevano una probabilità cinque volte maggiore di ripristino del ciclo mestruale rispetto al gruppo non trattato.

Se questi trattamenti, dopo 6-12 mesi di amenorrea, non riescono a ripristinare la ciclicità mestruale, è necessario integrare delle terapie ormonali di supporto, soprattutto per evitare il danno osseo legato all'ipostrogenismo.

## TRATTAMENTO INTEGRATIVO E FARMACOLOGICO

### Calcio e vitamina D

In caso di carenze documentate di calcio e vitamina D è indicata la supplementazione, che può coadiuvare il recupero osseo, specie nei primi mesi di trattamento. È opportuno assicurare un apporto di calcio  $\geq$ 1200 mg/die e di vitamina D pari a 600–1000 UI/die, utili nell'ottimizzare il metabolismo osseo. [22].

### Terapia ormonale sostitutiva (TOS)

La terapia ormonale sostitutiva più efficace per migliorare la BMD nelle pazienti con FHA è rappresentata dagli estrogeni transdermici in combinazione con progesterone ciclico.

È stato dimostrato che l'impiego del cerotto contenente 100 µg di 17 $\beta$ -estradiolo, applicato due volte a settimana, associato a progesterone orale per 12 giorni al mese, aumenta significativamente la BMD rispetto ai contraccettivi orali o al non trattamento [40], determinando miglioramenti nella BMD vertebrale e femorale tra il 2% e il 4% dopo un anno [27]. Il vantaggio degli estrogeni transdermici risiede nel fatto che evitano il metabolismo epatico di primo passaggio, preservando i livelli di IGF-1 e riducendo l'impatto negativo sul metabolismo osseo [39].

I contraccettivi orali, in particolari quelli contenenti etinile-

stradiolo, nonostante siano spesso prescritti non sono raccomandati per il trattamento della bassa BMD nelle pazienti con amenorrea ipotalamica funzionale. Una metanalisi, in particolare, ha mostrato assenza di miglioramento significativo della BMD lombare dopo 12 mesi di trattamento con COC [27]. Le terapie contraccettive, inoltre, mascherano l'assenza di ovulazione e possono ridurre i livelli sistemici di IGF-1, ostacolando la formazione ossea [39].

La somministrazione pulsatile di GnRH a livello sottocutaneo si è dimostrata utile nel ripristino della ciclicità mestruale e dell'ovulazione, grazie alla riattivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio, e secondariamente nel migliorare il quadro osseo [21, 29]. Appare chiaro che questo intervento terapeutico è più mirato alla ricerca della gravidanza pur determinando un'augmentata funzionalità ormonale ovarica.

La teriparatide, farmaco anabolico usato per l'osteoporosi grave, ha mostrato in alcuni studi aumenti della BMD fino al 13% in due anni in pazienti con amenorrea ipotalamica funzionale e severa osteoporosi [43]. Tuttavia, il suo impiego è limitato a casi selezionati per via dei costi elevati, della modalità di somministrazione e del limite temporale d'uso.

L'uso di bisfosfonati e del denosumab è sconsigliato nelle donne in età fertile per il rischio di teratogenicità e la lunga emivita ossea. [34].

## CONCLUSIONI

L'amenorrea ipotalamica funzionale è una condizione clinica reversibile ma con potenziali conseguenze a lungo termine sulla salute ossea, con un rischio aumentato di fratture da stress e osteoporosi in età avanzata. La diagnosi precoce e l'intervento tempestivo sono fondamentali. La combinazione di terapia nutrizionale, psicologica e ormonale (con estrogeni transdermici) rappresenta l'approccio più efficace per prevenire la perdita di massa ossea e ulteriori ricerche sono necessarie per definire strategie di trattamento sempre più efficaci e sostenibili.

## BIBLIOGRAFIA

1. CM, G. (s.d.) Functional hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med* (2010).
2. Herman-Giddens ME, S. E. (s.d.). Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the pediatric research in office settings network. *Pediatrics*. 1997;99(4):505–512.
3. Opinion, A. C. (2015;). menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. *Obstet Gynecol*. 126(6):e143–e146.
4. Klein DA, P. M. (s.d.). Amenorrhea: an approach to diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2013;87(11):781–788.
5. Medicine., P. C. (s.d.). Current evaluation of amenorrhea. *Fertil Steril*. 2008; 90(5 suppl)S219–S225.

6. Caronia LM, M. C. (s.d.). A genetic basis for functional hypothalamic amenorrhea. Harvard Center for Reproductive Endocrine Sciences and Reproductive Endocrine Unit and the Department of Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, USA.: N Engl J Med. 2011;364(3):215.
7. Delaney A, B. A.-W. (s.d.). Increased Burden of Rare Sequence Variants in GnRH-Associated Genes in Women With Hypothalamic Amenorrhea. J Clin Endocrinol Metab. 2021;106(3):e1441
8. Berga SL, M. J. (s.d.). Neuroendocrine aberrations in women with functional hypothalamic amenorrhea. Department of Reproductive Medicine, School of Medicine, University of California-San Diego, La Jolla 92093.
9. Santoro N, F. M. (s.d.). Hypogonadotropic disorders in men and women: diagnosis and therapy with pulsatile gonadotropin-releasing hormone. Endocr Rev. 1986;7(1):11.
10. Heaney RP, A. S.-H. (s.d.). Peak bone mass. Osteoporos Int 2000;11(12):985–1009. (In eng). DOI: 10.1007/s001980070020.
11. Ostrowska Z, Z. K.-P. (s.d.). RANKL/RANK/OPG system and bone status in females with anorexia nervosa. Bone 2012;50:156–60.
12. Soyka LA, M. M. (s.d.). Abnormal bone mineral accrual in adolescent girls with anorexia nervosa. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:4177–85.
13. Mancini, A. D. (s.d.). Hypothalamic amenorrhea and bone metabolism: The role of hormonal replacement therapy. Endocrine, 65(1), 20–26.
14. Indirli, R. A. (s.d.). Bone loss and osteoporosis in hypothalamic amenorrhea: from pathophysiology to clinical management. Frontiers in Endocrinology, 13, 835625.
15. Shufelt CL, T. T. (s.d.). Hypothalamic Amenorrhea and the Long-Term Health . Semin Reprod Med 2017;35(3):256–262.
16. Iorga A, C. C. (s.d.). The protective role of estrogen and estrogen receptors in cardiovascular disease and the controversial use of estrogen therapy. Biol Sex Differ 2017;8(1):33.
17. Karina Ryterska, A. K. (s.d.). Has Menstruation Disappeared? Functional Hypothalamic. Nutrients 2021, 13, 2827.
18. Biller BMK et al. (1991; Volume 78, Issue 6, pp. 996–1001). Osteopenia in women with hypothalamic amenorrhea: a prospective study. *Obstetrics & Gynecology*.
19. Michopoulos V, Berga SL. Cognitive behavioral therapy restores ovarian function in women with functional hypothalamic amenorrhea. *Fertil Steril*. 2009;92(3):947–951.
20. Chrisandra L. Shufelt, M. M. (s.d.). Hypothalamic Amenorrhea and the Long-Term Health . Semin Reprod Med. 2017 May ; 35(3): 256–262. doi:10.1055/s-0037-1603581.
21. Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, et al. Functional hypothalamic amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(5):1413–1439.
22. Warren MP, Brooks-Gunn J, Hamilton LH, Warren LF, Hamilton WG. Scoliosis and fractures in young ballet dancers. N Engl J Med. 1986;314(21):1348–1353.
23. Donaldson AA, F. H. (s.d.). Spinal bone texture assessed by trabecular bone score in adolescent girls with anorexia nervosa. . J Clin Endocrinol Metab 2015;100:3436–42.
24. Faje AT, K. L. (s.d.). Adolescent Girls With Anorexia Nervosa Have Impaired Cortical and Trabecular Microarchitecture and Lower Estimated Bone Strength at the Distal Radius. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 98, Issue 5, 1 May 2013, Pages 1923–1929.
25. Grinspoon S, M. K. (s.d.). Severity of Osteopenia in Estrogen-Deficient Women with Anorexia Nervosa and Hypothalamic Amenorrhea 1. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1999;84:2049–2055..
26. Hahn TJ, H. L. (s.d.). Altered mineral metabolism in glucocorticoid-induced osteopenia. Effect of 25-hydroxyvitamin D administration. Journal of Clinical Investigation. 1979;64:655.
27. Martyn-St James M, Carroll S. Estrogen therapy and bone mineral density in functional hypothalamic amenorrhea: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2021;106(10):e4045–e4056.
28. Szulc P, Naylor K, Hoyle NR, Eastell R, Leary ET. Use of CTX-I and PINP as bone turnover markers: National Bone Health Alliance recommendations. Clin Chim Acta. 2017;467:14–34.
29. Lee NR, Hall JE. Where Have the Periods Gone? J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2019;11(Suppl 1):15–23.
30. Biller BM, S. V. (s.d.). Mechanisms of osteoporosis in adult and adolescent women with anorexia nervosa. J Clin Endocrinol Metab (1989) 68(3):548–54.
31. Misra M, Klibanski A. Endocrine consequences of anorexia nervosa. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2(7):581–592.
32. Lawson EA, D. D. (s.d.). Hypercortisolemia is associated with severity of bone loss and depression in hypothalamic amenorrhea and anorexia nervosa. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2009;94:4710–4716.
33. M, T. D. (s.d.). The influence of thyroid dysfunction on bone metabolism. Thyroid research. 2014;7:1.
34. Bilezikian JP, et al. Bisphosphonate use in premenopausal women. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(2):324–336.
35. Meczekalski B, P.-S. A. (s.d.). Hypoestrogenism in young women and its influence on bone mass density. Gynecological Endocrinology. 2010;26:652–657.
36. De Souza MJ, et al. 2014 Female Athlete Triad Coalition Consensus Statement. Br J Sports Med. 2014;48(4):289.
37. Misra, M. M. (s.d.). Effects of hormonal replacement therapy on bone outcomes in adolescents with anorexia nervosa. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 96(1), 123–131.

38. Nelson ME, F. E. (s.d.). Diet and bone status in amenorrheic runners. *American Journal of Clinical Nutrition*, Vol 43(6): 910–916.
39. Zanker CL, Hind K. The effect of oral versus transdermal estrogen therapy on bone in FHA. *Endocr Connect*. 2018;7(6):578–589.
40. Ackerman KE, et al. Estradiol replacement improves bone outcomes in adolescent oligo-amenorrheic athletes: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(9):3590–3598.
41. Vanderschueren D, et al. Bone markers in clinical practice: use and limitations. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32(5):657–671.
42. SL, P. S. (s.d.). Athletic amenorrhea: energy deficit or psychogenic challenge? . *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010;1205:33–38.
43. Moyer-Mileur LJ, et al. Bone health in FHA: teriparatide in severe osteoporosis. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2013;26(6):e139–e142.
44. Warren MP, B. G. J. (s.d.). Osteopenia in exercise associated amenorrhea using ballet dancers as a model: a longitudinal study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2002 Jul; 87(7): 3162–3168.
45. De Souza MJ, Ricker EA, Mallinson RJ, Allaway HCM, Koltun KJ, Strock NCA, Gibbs JC, Kuruppumullage Don P, Williams NI. Bone mineral density in response to increased energy intake in exercising women with oligomenorrhea/amenorrhea: the REFUEL randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2022 Jun 7;115(6):1457–1472.
46. Thomas T, Burguera B, Bredella M, et al. Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. *Endocrinology*. 1999;140(4):1630–1638.
47. Hamrick MW, Ferrari SL. Leptin and the sympathetic connection of fat to bone: a novel mechanism regulating bone mass. *J Bone Miner Res*. 2005;20(6):994–1001.
48. Misra M, Miller KK, Almazan C, et al. United States doctors and scientists: effects of anorexia nervosa on serum leptin levels, body composition, and bone density. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(4):1292–1297.
49. Vescovi JD, Jamal SA, de Souza MJ. Adipokines, menstrual status, and bone density in female athletes with amenorrhea, eumenorrhea, and polycystic ovary syndrome. *Osteoporos Int*. 2008;19(5):465–478.
50. Sienkiewicz E, Magkos F, Aronis KN, Brinkoetter M, Chamberland JP, Chou S, Arampatzis KM, Gao C, Koniaris A, Mantzoros CS. Long-term metreleptin treatment increases bone mineral density and content at the lumbar spine of lean hypoleptinemic women. *Metabolism*. 2011 Sep;60(9):1211–21.
51. Schneider LF, Warren MP. FHA is associated with elevated ghrelin and disordered eating. *Fertil Steril*. 2006;86(6):1744–9.
52. Fukushima N, Hanada R, Teranishi H, et al. Ghrelin directly regulates bone formation. *J Bone Miner Res*. 2005;20(5):790–8.
53. Wong IPL, Driessler F, Khor EC, Baldock PA. PYY regulates bone remodelling in mice. *PLoS ONE*. 2012;7(7):e41567.
54. BMC Endocr Disord. Ghrelin & PYY association with BMD in women. *BMC Endocr Disord*. 2013;13:35.
55. Liu Y, Xiao L, Lin J, et al. Effects of gut hormones (GIP, GLP 1, GLP 2, PYY) on bone metabolism. *Bone Res*. 2024;12:31.