

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Scienze Biomediche

Corso di Laurea Triennale in Scienze Motorie

Tesi di Laurea

**AMENORREA IPOTALAMICA FUNZIONALE
NELLE DONNE BODYBUILDERS:
ADATTAMENTI FISIOLÓGICI E STRATEGIE DI ALLENAMENTO**

Relatore: Prof. Martino Franchi

Laureanda: Gloria Bernardi

N° di matricola: 2011720

Anno Accademico 2023/2024

INDICE

INTRODUZIONE.....	3
CAPITOLO I: AMENORREA IPOTALAMICA - UNO SGUARDO FISIOLÓGICO	5
<i>1.1 Sistema ormonale femminile e ciclo mestruale.....</i>	<i>5</i>
<i>1.2 Amenorrea ipotalamica funzionale e alterazioni ormonali associate.....</i>	<i>8</i>
<i>1.3 Asse ipotalamo-ipofisi-gonadi e funzioni cerebrali superiori.....</i>	<i>12</i>
<i>1.4 Possibili cause e fattori di rischio.....</i>	<i>14</i>
<i>1.4.a Cause nutrizionali.....</i>	<i>15</i>
<i>1.4.b Cause fisiche.....</i>	<i>19</i>
<i>1.4.c Cause psicologiche.....</i>	<i>20</i>
<i>1.5 Impatto dello stress sulla funzione riproduttiva.....</i>	<i>21</i>
<i>1.6 Conseguenze sullo stato di salute.....</i>	<i>28</i>
<i>1.6.a Conseguenze sul sistema riproduttivo.....</i>	<i>28</i>
<i>1.6.b Conseguenze sul sistema scheletrico.....</i>	<i>29</i>
<i>1.6.c Conseguenze sul sistema cardiovascolare.....</i>	<i>31</i>
<i>1.6.d Conseguenze sul sistema psicologico.....</i>	<i>32</i>
CAPITOLO II: AMENORREA ED ESERCIZIO FISICO	34
<i>2.1 Benefici ed effetti dell'esercizio fisico sulla salute.....</i>	<i>34</i>
<i>2.2 Impatto dell'esercizio fisico sul ciclo mestruale.....</i>	<i>35</i>
<i>2.3 Triade dell'atleta femmina.....</i>	<i>37</i>
<i>2.3.a Low Energy Availability.....</i>	<i>38</i>
<i>2.3.b Disfunzione mestruale.....</i>	<i>40</i>
<i>2.3.c Densità minerale ossea.....</i>	<i>41</i>
<i>2.3.d Altre alterazioni correlate alla LEA.....</i>	<i>43</i>

CAPITOLO III: AMENORREA NELLE DONNE BODYBUILDERS	45
3.1 <i>Cos'è il Bodybuilding</i>	45
3.2 <i>Come le preparazioni agonistiche influenzano il ciclo mestruale</i>	46
3.3 <i>Importanza dell'approccio mentale nel bodybuilding</i>	50
CAPITOLO IV: PREVENZIONE E TRATTAMENTI	53
4.1 <i>Strategie comportamentali per trattare e risolvere l'amenorrea</i>	53
4.2 <i>Trattamenti e metodi farmacologici</i>	59
4.3 <i>Atteggiamenti e tecniche da adottare per prevenire il disturbo</i>	61
4.4 <i>Allenamento in funzione delle fasi mestruali</i>	63
CAPITOLO V: PERSONAL PERSPECTIVE	66
5.1 <i>La mia esperienza personale</i>	66
CONCLUSIONI	71
BIBLIOGRAFIA	73

INTRODUZIONE

L'argomento centrale della mia tesi di laurea è l'Amenorrea, in particolare una forma di amenorrea secondaria definita Ipotalamica Funzionale (FHA). Si tratta di un disturbo mestruale in cui l'assenza delle mestruazioni persiste per un tempo superiore ai tre mesi e si manifesta comunemente in molte atlete donne praticanti sport in cui l'estetica e il peso corporeo giocano un ruolo rilevante; uno dei quali è il Bodybuilding. Pertanto, la tesi si concentra nell'analizzare dettagliatamente le alterazioni ormonali responsabili della sospensione delle mestruazioni, le possibili cause determinanti il disturbo e le relative conseguenze a lungo termine sullo stato di salute. Inoltre, viene trattata la relazione che intercorre tra l'esercizio fisico e l'amenorrea, con particolare attenzione alla sua maggiore persistenza in occasione delle competizioni agonistiche di Bodybuilding.

L'amenorrea ipotalamica funzionale (FHA) è classificata come ipogonadismo ipogonadotropo, in quanto associata ad una alterazione funzionale dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio, ossia quel sistema di comunicazione e regolazione endocrina che gioca un ruolo fondamentale nel controllo del ciclo mestruale e nella regolazione dell'attività riproduttiva nelle donne. Il fattore provocante l'interruzione delle mestruazioni consiste in una serie di alterazioni ormonali che vedono innanzitutto una compromissione ormonale a livello dell'ipotalamo e che conducono conseguentemente a ipoestrogenismo, anovulazione e infertilità.

Le cause alla base dell'FHA possono essere molteplici, ma complessivamente risultano in una combinazione di stress fisici, nutrizionali e psicologici, che si traducono in una disponibilità di energia insufficiente per sostenere la normale funzione fisiologica.

Il principale fattore responsabile dello sviluppo di FHA è proprio il mantenimento prolungato di una bassa disponibilità di energia e di una conseguente ridotta percentuale di grasso corporeo, dovuta ad uno scarso apporto nutrizionale e abitudini alimentari scorrette, spesso associati ad un aumentato dispendio energetico indotto da un carico eccessivo di attività fisica.

L'elevato tasso di stress metabolico che ne risulta e a cui le donne si sottopongono scaturisce inoltre dalla presenza di un profilo psicologico alterato, che porta a mettere in atto comportamenti disfunzionali e compulsivi nei confronti della dieta e dell'allenamento.

Pertanto, in risposta ad uno stato di stress interno, il corpo sopprime l'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi e simultaneamente promuove l'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA)

e del sistema nervoso autonomo, provocando così l'innescò di adattamenti fisiologici neuroendocrini volti a limitare il dispendio energetico totale e preservare i sistemi vitali.

La persistenza di una condizione di ipoestrogenismo e amenorrea non ha solo un forte impatto sul sistema riproduttivo femminile e sulla fertilità, ma a lungo termine comporta anche conseguenze negative su molti altri sistemi in tutto il corpo, in particolare quello scheletrico, cardiovascolare e psicologico.

Dal momento che si tratta di forma di anovulazione reversibile, il ripristino della condizione fisiologica mestruale può avvenire spontaneamente senza la somministrazione di alcuna terapia farmacologica e richiede una modifica del comportamento e dello stile di vita.

Un elevato rischio di incorrere in FHA si riscontra nelle atlete impegnate nelle competizioni agonistiche di Bodybuilding, in quanto la rigida preparazione volta al raggiungimento di una condizione fisica estrema porta con sé notevoli effetti negativi che hanno un impatto sul piano fisico, sociale e psicologico e che hanno forti implicazioni sul profilo ormonale femminile. Tuttavia, adottare delle strategie di ottimizzazione ed educare le atlete a sostenere un approccio sano e flessibile è la chiave affinché le pratiche della preparazione non compromettano la salute e le prestazioni.

CAPITOLO I

AMENORREA IPOTALAMICA - UNO SGUARDO FISIOLOGICO

1.1 SISTEMA ORMONALE FEMMINILE E CICLO MESTRUALE

La donna è soggetta periodicamente ad una sequenza ciclica di cambiamenti fisiologici che avvengono nell'apparato genitale, definito ciclo mestruale, e necessario per la produzione degli ovociti e la preparazione dell'utero per la gravidanza.

Il termine *mestruazione* indica la perdita periodica dello strato funzionale dell'endometrio, ossia lo strato epiteliale stratificato, squamoso, non cheratinizzato più interno dell'utero, il quale si ispessisce prima delle mestruazioni in seguito alla stimolazione degli ormoni steroidei ovarici.

Il ciclo mestruale è finemente regolato da cambiamenti ormonali e, al suo mantenimento, concorrono diverse strutture strettamente collegate fra loro, tra le quali sistema nervoso centrale, ipotalamo, adenoipofisi e ovaio.

L'interrelazione tra le diverse ghiandole endocrine prende il nome di asse ipotalamo-ipofisi-ovaio, responsabile della produzione degli ormoni steroidei ovarici e della coordinazione della funzione riproduttiva [1].

Il nucleo arcuato dell'ipotalamo è la struttura primaria di questo sistema. Esso agisce come trasduttore integrando una varietà di diversi segnali neuronali prima di convertirli in uno stimolo ormonale che avvia la catena degli eventi che portano all'ovulazione [22]. I terminali neurovascolari ipotalamici rilasciano innanzitutto l'ormone rilasciante la gonadotropina (GnRH), il quale viene trasportato al lobo anteriore della ghiandola pituitaria (adenoipofisi) tramite il sistema microcircolatorio del portale ipotalamo-ipofisario ed è colui che guida la sincronia tra ipotalamo, ipofisi anteriore e gonadi. Il GnRH è il primario determinante della secrezione pulsatile di due ormoni gonadotropici da parte dell'adenoipofisi - l'ormone follicolo-stimolante (FSH) e l'ormone luteinizzante (LH) - i quali, a loro volta, agiscono sulle ovaie promuovendo la produzione degli ormoni steroidei, quali estradiolo e progesterone [15].

La secrezione pulsante di LH e FSH è modulata dall'azione del GnRH sull'ipofisi, ma anche dagli effetti di feedback negativo degli ormoni secreti dalle ovaie [1].

In particolare, l'ormone follicolo-stimolante (FSH) stimola la produzione e la maturazione dei follicoli ovarici, all'interno dei quali maturano le cellule uovo, e promuove la secrezione di estrogeno nell'ovaio, il cui principale è l'estradiolo. L'ormone luteinizzante (LH), invece, regola la secrezione degli ormoni sessuali femminili, l'estrogeno ed il progesterone, ed è il responsabile dell'ovulazione e della luteinizzazione [1].

La principale funzione del β -estradiolo (E2) e del progesterone (P) è legata alle funzioni riproduttive, ma essi ricoprono anche un ruolo nel metabolismo energetico, nella termoregolazione e nell'omeostasi degli elettroliti [15].

I cambiamenti ciclici nella secrezione dei due ormoni gonadotropi dall'adenoipofisi promuovono variazioni nella struttura e nella funzione delle ovaie, a cui si accompagnano cambiamenti ciclici nella secrezione dell'estradiolo e del progesterone, i quali infine provocano mutamenti nell'endometrio uterino durante un ciclo mestruale [1].

La durata del ciclo mestruale è molto variabile, ma in genere è di 28 giorni e inizia a partire dal primo flusso mestruale. Nell'arco di questo periodo si susseguono diverse fasi basate sui cambiamenti che avvengono a livello delle ovaie e dell'endometrio.

A livello delle ovaie si distinguono la fase follicolare, dal primo giorno della mestruazione al giorno dell'ovulazione (giorno 13° del ciclo), e la fase luteale, dall'ovulazione fino al primo giorno della mestruazione successiva.

La fase follicolare inizia in corrispondenza del primo giorno di sanguinamento e dura fino al 4° o 5° giorno; durante questo periodo le secrezioni degli ormoni steroidei ovarici sono al loro minimo. Al termine delle mestruazioni, il livello di FSH aumenta maggiormente rispetto a quello dell'LH, e ciò stimola le cellule della granulosa del follicolo a secernere una quantità crescente di estradiolo, il quale raggiunge la sua massima concentrazione ematica due giorni prima dell'ovulazione, circa al 12° giorno, ed è responsabile della crescita dei follicoli primari. Verso la fine della fase follicolare, il rapido decremento dell'estradiolo promuove l'aumento della frequenza di stimolazione dell'ipotalamo con conseguente aumento della secrezione di LH, che culmina in un picco di LH 24 ore prima dell'ovulazione. Nella fase finale, soltanto un follicolo in un ovaio raggiunge la maturità e diventa un follicolo graafiano.

Con l'inizio dell'ovulazione, intorno al 14°giorno, l'elevata concentrazione di LH provoca la rottura della parete del follicolo graafiano con conseguente rilascio dell'oocita secondario, che dall'ovaio viene mandato verso l'utero. È durante questo tragitto, attraverso le tube di Falloppio, che può

avvenire l'eventuale fecondazione, e successivo impianto dell'uovo fecondato all'interno dell'utero. In seguito all'ovulazione, ha inizio la fase luteale in cui il follicolo vuoto, stimolato dall'LH, diventa un corpo luteo, che a differenza del follicolo, secerne sia l'estradiolo sia il progesterone. Il livello di picco del progesterone che caratterizza la fase luteale, combinato con una quantità inferiore di estradiolo, esercita un effetto inibitorio sulla secrezione di FSH e LH inducendone la diminuzione. Verso il 22° giorno, anche i livelli di estrogeno e progesterone diminuiscono a causa della regressione e lisi del corpo luteo. Questo calo degli steroidi ovarici provoca la mestruazione e consente di iniziare un nuovo ciclo di sviluppo del follicolo.

Anche l'endometrio è sottoposto a dei cambiamenti ciclici che si possono identificare in tre fasi: la fase proliferativa, secretoria e mestruale.

La fase proliferativa avviene mentre l'ovaio è nella fase follicolare, pertanto gli elevati livelli di estradiolo secreto dai follicoli in via di sviluppo stimolano la crescita dello strato funzionale dell'endometrio.

La fase secretoria si verifica quando l'ovaio è nella sua fase luteale. La secrezione combinata di estradiolo e progesterone da parte del corpo luteo stimola lo sviluppo delle ghiandole uterine con conseguente ispessimento e vascolarizzazione dell'endometrio. A questo punto l'endometrio è preparato per l'impianto dell'ovulo fecondato, nel caso in cui avvenisse la fecondazione.

La fase mestruale si verifica in seguito al calo della secrezione degli ormoni ovarici e caratterizzata dalla necrosi e desquamazione dello strato funzionale dell'endometrio che, costringendo le arterie, provoca il sanguinamento mestruale [1, 39].

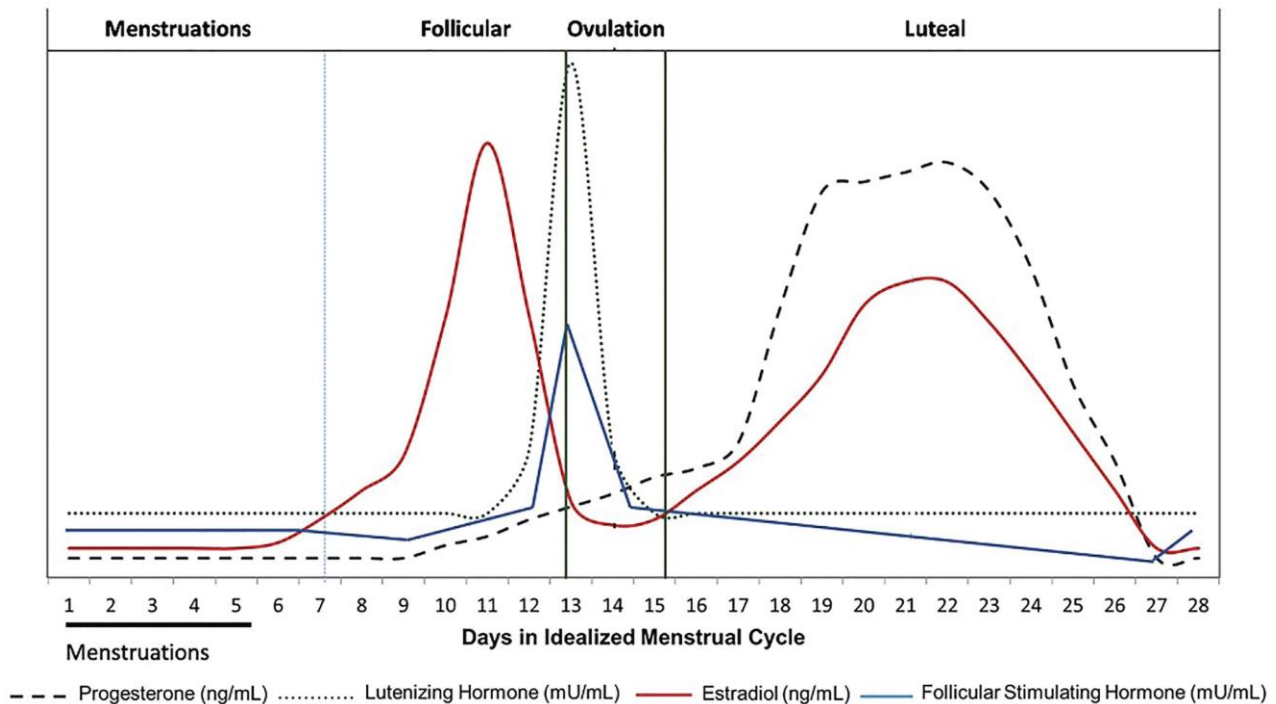


Figura 1. Livelli ormonali in funzione delle fasi del ciclo mestruale.

(Fonte: <https://www.traininglab-italia.com/wp-content/uploads/2021/04/le-sotto-fasi-di-un-ciclo-mestruale-eumenorroico-1-300x158.png>)

1.2 AMENORREA IPOTALAMICA FUNZIONALE E ALTERAZIONI ORMONALI ASSOCIATE

L'assenza o il mancato raggiungimento delle mestruazioni è un disturbo molto comune tra le donne in età fertile, ed è definito con il termine di *Amenorrea* [2].

Essa può essere primaria qualora si assista ad un mancato raggiungimento del menarca, o secondaria quando la cessazione delle mestruazioni persiste per un tempo superiore ai tre mesi in una donna con mestruazioni normali in passato.

A quest'ultimo gruppo appartiene l'Amenorrea Ipotalamica Funzionale (FHA), una sindrome caratterizzata da alterazioni ormonali e anovulazione, ossia la mancanza di rilascio dell'ovocita da parte dell'ovaio. Tali disfunzioni si traducono così nell'assenza delle mestruazioni per un tempo superiore ai tre mesi [1].

La FHA è classificata come ipogonadismo ipogonadotropo in quanto correlata ad un'alterazione

dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio [3]. La diagnosi di FHA si basa sull'esclusione di cause organiche e anatomiche, dal momento che il principale determinante del disturbo è una combinazione di stress psicosociale e metabolico [2].

La cessazione delle mestruazioni è provocata da un'inadeguata stimolazione delle ovaie da parte di FSH e LH, che a sua volta è dovuta al mancato rilascio di GnRH dall'ipotalamo. Pertanto, come conseguenza di una ridotta produzione di estrogeno da parte delle ovaie, non si verifica l'ovulazione. Anche il progesterone, prodotto dalla luteinizzazione delle cellule della granulosa del follicolo ovulatore, è assente in quanto l'ovulazione è bloccata. Questa condizione conduce ad un progressivo deregolamento dell'intero ciclo mestruale, fino a diventare del tutto assente [2].

Il disturbo non è tuttavia associato alle funzioni riproduttive, bensì strettamente correlato con la regolazione dell'intero sistema endocrino e del sistema di neurotrasmettitori. La disfunzione dell'asse ormonale caratteristico dell'amenorrea ipotalamica vede una compromissione nella produzione di GnRH (ormone di rilascio della gonadotropina) e TRH (ormone di rilascio della tireotropina) da parte dell'ipotalamo, che si traduce in una incapacità dell'ipofisi di secernere ormoni quali, FSH e LH (ormoni gonadotropi) e TSH (tireotropina - ormone stimolante la tiroide). Questa condizione influenza negativamente le cellule bersaglio, rispettivamente ovaie e ghiandole tiroidee, compromettendone la secrezione di ormoni specifici per loro. In particolare, nel caso della ghiandola tiroidea, la conversione dell'ormone T4 alla forma metabolicamente attiva di T3 è compromessa; mentre viene convertito nella forma inattiva reverse-T3, la quale viene prodotta in eccesso e blocca i recettori per la T3. L'inibizione dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide (HPT) e la conseguente diminuzione della secrezione dell'ormone stimolante la tiroide (TSH) e degli ormoni tiroidei (fT3 e fT4) è determinata dalla concomitante attivazione del sistema HPA.

Un ruolo chiave nella manifestazione dell'amenorrea ipotalamica è dato infatti anche all'iperattività del sistema ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), responsabile della risposta allo stress e del mantenimento dell'equilibrio endocrino del corpo. Ciò si traduce in un aumento dei livelli di CRH (ormone rilasciante la corticotropina) da parte dell'ipotalamo, il quale a sua volta stimola l'ipofisi a secernere ACTH e altre pro-opiomelanocortina (POMC)-peptidi correlati come la beta-endorfina. Il conseguente aumento della secrezione di glucocorticosteroidi da parte delle ghiandole surrenali, tra i quali il cortisolo, contribuisce ad inibire il rilascio di GnRH e gonadotropine [3]. Questo meccanismo protettivo viene innescato fisiologicamente dall'organismo al fine di impedire l'esaurimento di energia nel corpo [2].

La soppressione della secrezione di GnRH ipotalamico è accompagnata all'alterazione dell'attività di

una serie di neuroormoni e neuropeptidi, che vede da un lato elevati livelli di grelina, a cui sono associati aumenti dei livelli di peptide YY (PYY), neuropeptide Y (NPY), ormone della crescita (GH), glucagone simile peptide 1 (GLP-1), beta-endorfine e cortisolo; e dall'altro lato bassi livelli di leptina, a cui sono associati ridotti livelli di glucosio, insulina, IGF-1 (fattore di crescita simile all'insulina) e kisspeptina [2] [Figura 2].

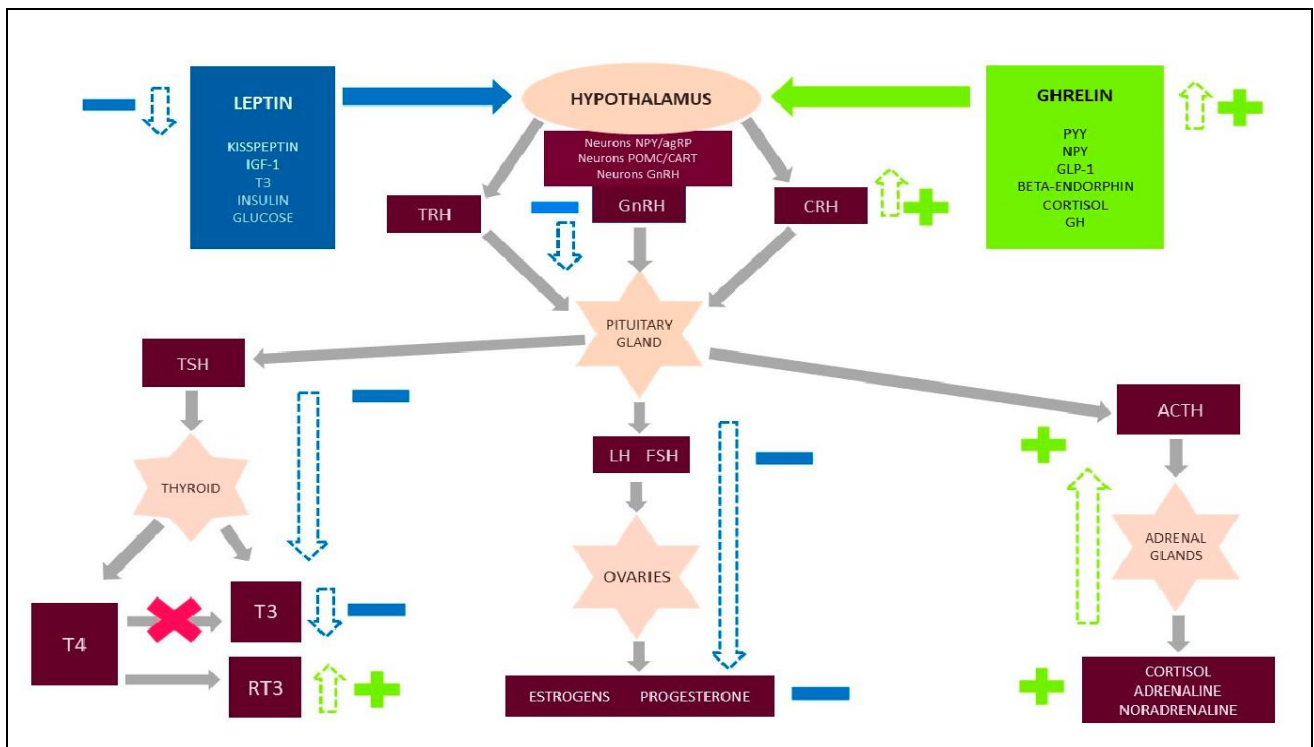


Figura 2. Amenorrea ipotalamica funzionale (FHA) e influenza sul sistema endocrino.

(Fonte: Ryterska, K., Kordek, A., & Załęska, P. (2021). “Has menstruation disappeared? Functional hypothalamic amenorrhea—What is this story about?” In *Nutrients*)

La grelina è un ormone peptidico prodotto principalmente dallo stomaco e coinvolto nella regolazione dell'appetito e dell'omeostasi energetica, la cui funzione principale è quella di stimolare l'appetito. Elevati livelli di grelina possono contribuire all'insorgenza dell'amenorrea ipotalamica in quanto essa inibisce l'asse ipotalamo-ipofisario-gonadico [3].

Un altro peptide coinvolto nella regolazione dell'appetito è il neuropeptide Y (NPY), un neurotrasmettitore peptidico che si trova nel sistema nervoso centrale e nei tessuti periferici. Esso stimola il comportamento alimentare e funge da regolatore di stress, comportamento sessuale e ritmo

circadiano. Livelli elevati di NPY influenzano negativamente l'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio e sopprimono la produzione di gonadotropine, che di conseguenza conducono all'assenza di mestruazioni [3].

La Beta-endorfina è un neuropeptide endogeno, situato nell'ipotalamo e nella ghiandola pituitaria, la quale, anch'essa, gioca un ruolo significativo nell'eziopatofisiologia dell'amenorrea ipotalamica. Essa è implicata nella modulazione di comportamenti, emozioni e processi di apprendimento. La produzione di beta-endorfina è stimolata in caso di stress ed esercizio fisico, e la presenza di elevati livelli di essa compromette la produzione di GnRH; inoltre colpisce direttamente la funzione dei follicoli e del corpo luteo ovarico con conseguente ridotto rilascio di LH [3].

La leptina è un ormone peptidico prodotto principalmente dal tessuto adiposo ed è coinvolta nella regolazione dell'appetito e del metabolismo energetico, la cui funzione principale è quella di stimolare il senso di sazietà. Svolge anche un ruolo nel regolare l'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio (HPO), in quanto modula indirettamente la secrezione di GnRH e, per questo, una sua ridotta produzione, che può essere causata da un basso contenuto di grasso corporeo, può contribuire all'amenorrea ipotalamica [3]. Inoltre, poiché il livello di leptina è proporzionale alla massa di tessuto adiposo, il raggiungimento di un appropriato peso corporeo è critico per il normale sviluppo sessuale e le mestruazioni.

La Kisspeptina comprende una famiglia di ormoni peptidici e viene secreta dai neuroni all'interno dell'ipotalamo. Essa, insieme al suo recettore GPR54, svolge un ruolo importante nella pubertà e nel controllo dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, in quanto stimola direttamente la secrezione di GnRH ipotalamico. È stato identificato il suo ruolo nelle reti comportamentali legate alla riproduzione tra cui l'olfatto, l'udito, la paura, l'ansia, l'umore e l'eccitazione sessuale. Nell'amenorrea ipotalamica si riscontra una diminuzione nella produzione e nel rilascio di kisspeptina, che porta ad una diminuzione del rilascio di FSH e LH [3].

La secrezione di GnRH costituisce il risultato dell'attività sincronizzata di altri neuropeptidi, che agendo come neurotrasmettitori o neuromodulatori, stimolano o inibiscono la secrezione di questo neuroormone. Tra questi i più importanti sono: adrenalina, dopamina, beta-endorfina, NPY, GABA (acido gamma-aminobutirrico) e aminoacidi neuroattivi (glutammato, aspartato) [3].

Anche un ormone gonadico, l'estradiolo, è un importante componente della neuroregolazione, in quanto esercita azione stimolante o effetto inibitorio sulla sintesi e sul rilascio di GnRH in un meccanismo di feedback dipendente dalla sua concentrazione periferica. La concentrazione di estradiolo stimola il rilascio pulsante di GnRH con conseguente secrezione di gonadotropine

ipofisarie, che, a loro volta, stimolano le ovaie a secernere estrogeni. Questo complesso meccanismo di regolazione del sistema ipotalamo-ipofisi-ovaie determina la presenza di ovulazione e regolari cicli mestruali.

Nella patogenesi dell'amenorrea ipotalamica, il rilascio alterato di neurormoni ipotalamici e l'ipoestrogenismo secondario compromette la neuroregolazione del rilascio di GnRH e la funzione gonadica. Come risultato della carenza funzionale delle gonadotropine (LH e FSH), i follicoli ovarici non sono sufficientemente stimolati alla crescita, maturazione, reclutamento e ovulazione. Inoltre, la diminuita concentrazione di estradiolo si riflette in un ritardo nella proliferazione endometriale e perdita graduale delle mestruazioni.

1.3 ASSE IPOTALAMO-IPOFISI-GONADI E FUNZIONI CEREBRALI SUPERIORI

L'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi (asse HPG) è il sistema di comunicazione e regolazione endocrina che gioca un ruolo fondamentale nel controllo del ciclo mestruale e nella regolazione dell'attività riproduttiva nelle donne. Attraverso la secrezione di importanti ormoni, l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi influisce profondamente sviluppo, riproduzione e invecchiamento.

A causa dell'importante azione regolatoria di tale asse, qualsiasi compromissione o disturbo può influire la produzione di ormoni componenti di questo sistema che, a sua volta, può avere enormi implicazioni in tutto il corpo [4].

La principale struttura da cui dipende la funzionalità dell'asse HPG è l'ipotalamo, una ghiandola di dimensioni relativamente ridotte, situata nella regione centrale, alla base del cervello, appena sopra l'ipofisi e coinvolta in una vasta gamma di funzioni essenziali per il mantenimento dell'omeostasi e il regolamento di molte attività del corpo. Una delle funzioni più importanti dell'ipotalamo è il mantenimento dell'omeostasi, ossia un processo fisiologico fondamentale volto a mantenere una stabilità ed un equilibrio interni necessari per la sopravvivenza e il corretto funzionamento [4].

Esso funge da connessione critica tra il sistema endocrino e il sistema nervoso in quanto riceve messaggi dal sistema nervoso, che possono provenire dal cervello o dal sistema nervoso periferico, e conseguentemente, attraverso la produzione di ormoni, svolge una funzione di controllo al fine di regolare tutte le funzioni del corpo [4].

Gli ormoni sono sostanze chimiche che agiscono da messaggeri nel corpo umano. Essi vengono rilasciati da un organo specifico e, viaggiando attraverso il sangue, influenzano direttamente o indirettamente il funzionamento di altri organi.

L'ipotalamo è deputato sia a rilasciare gli ormoni stessi che influenzano direttamente le funzioni del corpo, sia a rilasciare ormoni che stimolano la ghiandola pituitaria a secernere propri ormoni che, a loro volta, influenzano un organo bersaglio [4].

Le principali funzioni dell'ipotalamo includono:

- ❖ controllo e mantenimento dell'equilibrio interno del corpo (omeostasi), mediante la regolazione della temperatura corporea, del bilancio dei liquidi, del consumo di cibo e acqua, del sonno e di altre funzioni vitali;
- ❖ regolazione del sistema endocrino attraverso la produzione di diversi ormoni, tra cui l'ormone rilasciante delle gonadotropine (GnRH), che stimola l'ipofisi per rilasciare ormoni che controllano il sistema riproduttivo;
- ❖ regolazione del ritmo circadiano e dei cicli sonno-veglia;
- ❖ controllo dell'appetito e del peso corporeo grazie alla complessa interazione di diverse aree ipotalamiche e altre parti del cervello. Queste regioni sono sensibili agli ormoni e alle sostanze chimiche che segnalano la sazietà o la fame, come la leptina, l'insulina e la grelina;
- ❖ regolazione delle risposte emotive e comportamentali grazie alla sua connessione con il sistema limbico, una parte del cervello associata alle emozioni e alla memoria emotiva;
- ❖ regolazione della pressione arteriosa e del sistema cardiovascolare.

L'ipotalamo è, pertanto, coinvolto, non solo nella funzione riproduttiva e omeostatica, ma anche nei processi cognitivi superiori oltre che nella regolamentazione emotiva e nel processo decisionale.

L'ipotalamo è inoltre sito dei recettori nucleari degli estrogeni ed è attraverso essi che gli ormoni sessuali agiscono indirettamente per attivare il comportamento sessuale.

Data la presenza di propri recettori in diverse regioni del cervello, ci sono anche altre funzioni e comportamenti cerebrali che vengono influenzati dagli estrogeni, che includono il controllo motorio fine, la coordinazione motoria, la regolazione dell'umore, la funzione cognitiva, la regolazione cardiovascolare e la neuroprotezione. Tali processi coinvolgono aree cerebrali oltre l'ipotalamo, quali midollo spinale, cervelletto, sistema nigrostriatale e mesolimbico, amigdala, ippocampo, corteccia cerebrale e tronco cerebrale, nonché una vasta gamma di sistemi di neurotrasmettitori e

neuromodulatori, compresi quelli colinergici, noradrenergici, serotoninergici, dopaminergici, glutammatergici e oppioidergici.

In particolare, la presenza di recettori per gli estrogeni nell'ippocampo, quali ER α e ER β , influenza diversi aspetti delle funzioni cognitive e del comportamento, la cui attivazione migliora la memoria e l'apprendimento; promuove la plasticità sinaptica, ossia la capacità delle sinapsi (le connessioni tra le cellule nervose) di cambiare in risposta all'esperienza e stimola la neurogenesi, cioè la formazione di nuove cellule nervose. Inoltre, gli estrogeni possono esercitare effetti neuroprotettivi nell'ippocampo, contribuendo a preservare la salute delle cellule nervose e riducendo il rischio di danni cellulari dovuti a fattori come lo stress ossidativo e l'infiammazione. Infine, tali ormoni sono coinvolti anche nella regolazione dell'umore attraverso il loro impatto sull'ippocampo e su altre regioni cerebrali coinvolte nella regolazione emotiva.

Da ciò emerge che il ruolo degli estrogeni non è soltanto limitato al comportamento sessuale in quanto essi hanno un'influenza su una vasta gamma di altre funzioni cerebrali superiori. Pertanto, fluttuazioni ormonali, come quelle che si verificano nel ciclo mestruale, possono compromettere l'equilibrio emotivo e possono essere correlate a sintomi di ansia e depressione [5].

1.4 POSSIBILI CAUSE E FATTORI DI RISCHIO

L'amenorrea ipotalamica è un disturbo che colpisce prevalentemente le ragazze in età puberale e le giovani donne, tuttavia è ugualmente comune nelle donne mature di qualsiasi età.

Il principale determinante del disturbo riguarda una combinazione di fattori psicosociali e metabolici, che includono una bassa disponibilità di energia, carenze nutrizionali e ridotto peso corporeo, attività fisica eccessiva, mancanza di rigenerazione dell'endometrio, inadeguato e insufficiente riposo, tensione emotiva, stress grave o cronico e disfunzione del comportamento [2].

Le cause alla base dell'FHA possono essere complessivamente classificate in tre gruppi principali: cause nutrizionali legate alla perdita di peso e/o sottopeso, cause fisiche legate all'attività sportiva e cause psicologiche legate allo stress [3, 6].

1.4.a Cause nutrizionali

La principale causa che rappresenta la più grande minaccia per l'insorgenza dell'amenorrea ipotalamica riguarda una situazione di scarsità nutrizionale ed energetica e di ridotto peso corporeo. È stato dimostrato che esiste un peso corporeo critico per altezza, associato ad una grassezza indice, necessario per l'avvio ed il mantenimento dei cicli ovulatori. Pertanto, è stata stabilita una stima della percentuale di grasso corporeo al di sotto della quale aumenta la probabilità di sviluppare amenorrea, che prevede circa il 17% di grasso corporeo per raggiungere il menarca e circa il 22% per mantenere il ciclo mestruale [22]. Di conseguenza, una regolarità mestruale è assicurata qualora si mantenga circa la stessa percentuale di grasso corporeo raggiunta al momento del menarca. Tuttavia, questo peso "soglia" è altamente individuale e non costituisce un criterio universale per la popolazione [25]. Nonostante ciò, diverse discipline sportive richiedono il mantenimento di un deficit energetico e di un ridotto peso corporeo a fini prestazionali o estetici che, se accoppiati anche a stress fisico o psicologico, possono interferire con la produzione ipotalamica di GnRH e portare inizialmente a lievi anomalie endocrine, come difetti della fase luteinica, ma, se persistenti, condurre ad amenorrea [22]. Tali disfunzioni si verificano in conseguenza del fatto che una situazione di scarsità di energia e stress viene interpretata dall'organismo come una condizione ambientale avversa per l'avvio di una gravidanza e la nascita della prole; pertanto, al fine di minimizzare il dispendio energetico, il corpo riduce funzioni non strettamente essenziali per la sopravvivenza e ad alta intensità energetica, come il ciclo mestruale. In letteratura, questo processo è stato descritto come un "compromesso riproduttivo", in quanto permette di ostacolare le funzioni riproduttive al fine di offrire protezione per il corpo della donna [2].

La bassa disponibilità di energia, fattore determinante per lo sviluppo di FHA, può essere dovuta ad un mancato adattamento alle esigenze nutrizionali e/o aumentato dispendio energetico legato all'attività fisica, due componenti che spesso si verificano insieme. Questa condizione genera così un deficit di energia che si traduce in uno stress metabolico sul corpo.

Attualmente è difficile stimare gli esatti limiti di energia a cui potrebbero essere associati disturbi mestruali. Ciò è probabilmente dovuto alla moltitudine di fattori che contribuiscono al dispendio e consumo energetico, nonché alla sensibilità individuale di ogni paziente.

Tuttavia, sono state identificate in letteratura alcune soglie che possono essere utilizzate come indicatori di rischio e che dipendono dal concetto di disponibilità di energia (EA). Quest'ultima è

calcolata in base alla quantità di calorie assunte con la dieta al netto del dispendio energetico associato all'allenamento e diviso per la massa magra del corpo [2]. Un range di 30-45 kcal/1 kg di massa magra al giorno è considerato comportare un rischio di ridotta disponibilità di energia dal momento che si tratta di un valore che coincide pressoché con il metabolismo basale, ossia quella quantità di energia necessaria al corpo umano a riposo per sostenere le funzioni vitali fondamentali; ed è quindi consigliato da mantenere solo per un breve periodo per ridurre il grasso corporeo [2].

La ridotta disponibilità di energia nelle donne con FHA riguarda una insufficiente quantità di cibo assunta, spesso legata ad una scorretta ed inadeguata distribuzione individuale di macronutrienti.

Negli studi è stata infatti riconosciuta una assunzione di grassi e carboidrati al di sotto dei livelli raccomandati, una prevalenza del consumo di prodotti a bassa densità energetica e un eccesso di fibre alimentari da parte delle atlete. Anche la quantità di proteine viene generalmente mantenuta alta, rientrando nel limite superiore dello standard o addirittura al di sopra. Queste abitudini scorrette, da un lato, possono derivare da moderne tendenze nutrizionali che promuovono l'eliminazione di alimenti ricchi di carboidrati e che non coincidono necessariamente con i principi di una corretta alimentazione. D'altra parte, tali regimi drastici sono correlati ad atteggiamenti anomali e a conoscenze insufficienti che portano a ritenere che il consumo di una dieta con più fibre, proteine e alimenti con bassa densità energetica siano benefici per la salute di una persona fisicamente attiva [2]. Alcuni studi inoltre suggeriscono che una maggiore assunzione di fibre e proteine alimentari, nonostante apportino una quantità ottimale di energia, potrebbero comunque contribuire ad un deficit energetico crescente.

Ogni macronutriente ha un ruolo individualizzato nel corpo che è cruciale per soddisfare le esigenze nutrizionali, e un loro apporto ottimale è fondamentale per sostenere il sistema endocrino e garantire la corretta funzionalità del ciclo mestruale. Nonostante ciò, la quantità di grassi e carboidrati tende ad essere insignificante nella dieta delle donne con disturbi mestruali.

I carboidrati costituiscono la principale fonte di energia immediata per l'organismo e quindi anche la più importante per la normale pulsatilità dell'LH. Pertanto, si ipotizza che la restrizione dietetica, principalmente associata ad un basso apporto di carboidrati, fornisca un inadeguato carburante per la donna e sia la colpevole dominante nell'amenorrea atletica. Quest'ultima rappresenta così una risposta adattiva al fine di conservare le energie [2, 26].

I grassi, invece, sono i costituenti primari per la sintesi degli ormoni steroidei e una loro sufficiente assunzione permette di fornire acidi grassi della famiglia omega, i quali hanno un ruolo nella

riduzione dell'infiammazione e nel migliorare i disturbi legati al ciclo mestruale. Inoltre, è stato dimostrato che gli Omega-3 contribuiscono a ridurre lo stress e l'ansia, prevenire la depressione ed esercitare effetti benefici sul sistema cardiovascolare e sulla regolazione dei lipidi; tutti fattori che potrebbero essere influenzati in una condizione di amenorrea ipotalamica [2].

Gli studi hanno anche suggerito che non solo la quantità totale di calorie fornite ma anche una distribuzione calorica regolare durante il giorno è importante per la normale pulsazione ormonale, in quanto permette di evitare periodi di carenza, che potrebbero tradursi in deficit orari di disponibilità di energia. Una prolungata mancanza nutrizionale risulta essere correlata a livelli di cortisolo più alti e livelli di T3 e ormoni sessuali più bassi, e può verificarsi particolarmente durante il periodo di allenamento, in cui l'esaurimento delle risorse aumenta notevolmente [2].

Una corretta pianificazione della dieta dovrebbe quindi prevedere una regolare distribuzione dei pasti durante il giorno, nonché un apporto calorico giornaliero adattato alle esigenze individuali.

In una condizione di restrizione energetica, a causa della carente fornitura di energia e macronutrienti, risulta impossibile ottenere un apporto di micronutrienti adeguati a mantenere la buona salute e a garantire il raggiungimento del picco di densità ossea. Pertanto, anche micronutrienti alimentari e vitamine svolgono un ruolo importante nell'FHA [31].

La vitamina D3 risulta essere un componente significativamente carente nelle donne in quanto difficile da integrare con la propria dieta quotidiana. Dal momento che le alterazioni endocrine che caratterizzano l'amenorrea influenzano la densità minerale ossea, si rivela essere indispensabile l'integrazione di vitamina D3 in quanto implicata nell'economia scheletrica e in molte altre funzioni del corpo. Essa, inoltre, riduce l'infiammazione e i livelli di epcidina, contribuendo così ad aumentare l'assorbimento del ferro [2].

Le atlete amenorreiche riportano anche uno scarso apporto di calcio, quale principale minerale coinvolto nella salute scheletrica. Pertanto, una sua insufficiente assunzione è associata ad un aumentato rischio di ridotta densità minerale ossea e fratture da stress.

Il magnesio svolge importanti funzioni nel corpo, è un cofattore in oltre 300 reazioni enzimatiche e contribuisce a migliorare il metabolismo della vitamina D3. Una sua carenza risulta essere correlata a stress, disturbi d'ansia e depressione, sintomi che si osservano spesso nelle donne con FHA. È stato inoltre dimostrato che in risposta ad una situazione di stress acuto o cronico, come nel caso di privazione del sonno, sforzo fisico intenso e mancanza di energia, le risorse di magnesio sono esaurite e la produzione urinaria di magnesio è aumentata [2].

In una condizione di FHA, il sanguinamento mensile non è presente, o è molto raro e lieve, pertanto

le perdite di risorse di ferro sono generalmente ridotte. Tuttavia, si possono comunque riscontrare deficit di ferro che, in primo luogo, possono essere dovuti ad un insufficiente consumo di cibi contenenti ferro nella dieta e/o ad una presenza di ingredienti limitanti l'assorbimento di questo elemento, come la fibra in eccesso e l'acido fitico. In secondo luogo, possono essere dovuti all'aumento dell'attività fisica, e alle elevate perdite nel sudore, nelle urine e nelle feci. Il terzo fattore che può contribuire ad un deficit di ferro è uno stato infiammatorio correlato alla produzione di epcidina, un ormone che blocca l'assorbimento del ferro dal tratto gastrointestinale. Inoltre, la mancanza di questo elemento può aumentare notevolmente l'apatia e gli sbalzi d'umore e diminuire l'allattamento [2].

Un altro nutriente che risulta essere carente e che dovrebbe essere adeguatamente fornito nella dieta delle donne con FHA è il folato, il quale sembra essere implicato nel normale sviluppo e preparazione della gravidanza, nonché avere un effetto benefico sulla regolazione del ciclo mestruale e sull'ovulazione. L'insufficienza di folato può contribuire all'ipometilazione del DNA e allo stress ossidativo e può essere associato ad una minore attività enzimatica, una riduzione degli ovociti e minore sensibilità di questi all'ormone FSH e una ridotta produzione di estradiolo da parte delle cellule granulari [2].

Si è pensato a lungo che il fattore più critico nello sviluppo di FHA fosse l'insufficiente peso corporeo. Tuttavia, il parametro diagnostico più importante appare, invece, essere la composizione del corpo e nello specifico il contenuto di tessuto adiposo. Nelle atlete, infatti, come risultato dello sviluppo di una massa muscolare superiore alla media, anche se il peso del corpo oscilla oltre i limiti normali, i livelli di grasso potrebbero essere inferiori al minimo consigliato. La determinazione di standard chiari però è altamente discutibile e dipende da fattori individuali.

Alcuni marcatori che indicano che in queste donne si riconosce una bassa disponibilità energetica sono: livelli elevati di cortisolo e grelina, livelli ridotti di ormoni sessuali, T3, glucosio, insulina, e leptina. In molti casi, anche il tasso metabolico a riposo è ridotto.

Di fronte a questa situazione, l'organismo deve minimizzare le sue spese e adattarsi, interrompendo la riproduzione [2].

1.4.b Cause fisiche

Un'altra importante causa determinante l'interruzione delle mestruazioni, spesso combinata ai fattori nutrizionali, riguarda la pratica di attività fisica; e in particolare una maggiore prevalenza di amenorrea è stata riscontrata in quelle forme di esercizio in cui l'estetica e il peso del corpo svolgono un ruolo rilevante, come bodybuilding, danza e ginnastica [2].

È stato riscontrato un impatto dell'attività fisica svolta ad elevate intensità sull'ovulazione e sul funzionamento del sistema riproduttivo ed un suo effetto inibitorio sulle concentrazioni di ormoni sessuali, soprattutto quando il proprio BMI è al di sotto della norma, ma anche quando esso rientra in un intervallo adeguato. Inoltre, in risposta ad una sfida di stress, innescata dall'esercizio, si rileva una stimolazione del sistema nervoso simpatico, a cui segue un aumento del cortisolo e una diminuzione della glicemia, che si traducono in un significativo esaurimento delle risorse energetiche [2].

Tuttavia, nonostante l'allenamento stesso sia un fattore di stress per l'organismo, la maggior parte delle ricerche discute sul fatto che esso non sia però sufficiente a condurre ad una deregolazione ormonale. L'attività fisica regolare è infatti essenziale per rimanere in buona salute ed è un ottimo modo per alleviare la tensione e migliorare il proprio stato d'animo [2].

Nella patogenesi dei disturbi mestruali funzionali, lo sport vi può contribuire nel momento in cui viene praticato in una maniera eccessiva, tale da indurre significativi dispendi energetici. È, infatti, frequente nelle donne intendere l'allenamento come mezzo per perdere peso, arrivando quindi a praticarlo al di là delle proprie esigenze [26]. Generalmente tale comportamento può derivare da ignoranza ed errori nella stima delle componenti dell'attività o talvolta da un intenzionale, mal progettato e prolungato programma di riduzione del peso; fattori che possono essere esacerbati dal mantenimento di un significativo deficit energetico, associato ad atteggiamenti alimentari disfunzionali [2].

Ad oggi, risulta difficile definire il livello di attività necessaria a cambiare l'ambiente ormonale a favore dell'irregolarità mestruale [26], tuttavia la generazione di deficit energetici marcati, indotti da un carico eccessivo di attività fisica, è ciò che maggiormente concorre alla manifestazione di FHA.

Lo svolgimento di attività fisica sregolata, spesso, si realizza come conseguenza di una dipendenza compulsiva e fisica verso di essa, per cui la persona sente un costante obbligo di praticare sport indipendentemente dalle sue reali necessità e dal tempo che ha a disposizione. Tale dipendenza si manifesta come una situazione in cui la chimica del cervello ricerca un continuo aumento del carico e della frequenza dell'allenamento, nonostante quel carico sia maggiore di quello che l'individuo possa

gestire, e come una estrema dedizione alla pratica sportiva, ignorando talvolta lesioni fisiche, malattie e partecipazione sociale [2, 25]. Un tale comportamento, protratto nel tempo, può portare al fenomeno del sovrallenamento e delle relative aberrazioni, dipendenza e compulsione che sfociano nell'autodistruzione dei campi mentale, fisico e sociale [2].

In molti casi, l'elevato sforzo fisico dell'allenamento è accompagnato da altri fattori di stress derivanti dalla quotidianità, tra cui vita frenetica, lavoro e scuola, i quali contribuiscono ad aumentare il dispendio e aggravare la scarsità di risorse.

1.4.c Cause psicologiche

L'elevato tasso di stress metabolico e fisico che ne risulta e a cui le donne si sottopongono scaturisce da una causa ancora ben più profonda, che riguarda la persistenza di un profilo psichico alterato, caratterizzato da stati emotivi negativi quali il perfezionismo, aspettative personali estremamente elevate, bassa autostima, introversione, paura del giudizio, forte bisogno di accettazione sociale, paura della maturità e della sessualità, incapacità di affrontare lo stress quotidiano e incapacità di definire le proprie emozioni e i segnali interni [2, 25]. Questi tratti psicologici caratteristici delle donne amenorreiche sono molto spesso associati a preoccupazioni riguardo alla dieta e al peso corporeo, che includono la paura di aumentare di peso, sentimenti di inadeguatezza e insoddisfazione corporea, insicurezza, controllo ossessivo del cibo e della vita in generale e difficoltà nell'identificare e nel rispondere a sensazioni corporee.

Tali disturbi e atteggiamenti psicogeni, a lungo andare, conducono ad una percezione alterata della realtà e ad una maggiore sensibilità ai fattori di stress, a cui sono anche associati elevati livelli di ansia e umore depresso.

A loro volta, lo stress cronico, l'ansia, la tensione e la conseguente eccessiva stimolazione del sistema nervoso simpatico, sono fattori che favoriscono i disturbi del sonno. La mancanza di rigenerazione quantitativa e qualitativa durante la notte secondo i ritmi circadiani ha numerose implicazioni sulla salute, sia fisica che mentale: dal punto di vista fisico ha un forte impatto negativo sull'intera economia endocrina, in particolare su cortisolo e leptina, mentre dal punto di vista mentale aumenta il rischio di depressione e contribuisce ad una maggiore irritabilità, deterioramento e diminuzione delle capacità e funzioni cognitive [2].

Ciò dimostra come anche una condizione psichica alterata sia responsabile dell'interruzione dell'attività del GnRH a livello ipotalamico e della soppressione della funzionalità dell'asse

ipotalamo-ipofisi-ovaio [2].

In conclusione, intensità dell'allenamento, età giovane, composizione corporea, perdita di peso e stress psicologico sono tra i principali fattori che predispongono le atlete all'irregolarità mestruale e all'amenorrea [25]. Tuttavia, esiste una notevole variabilità nel grado di perdita di peso o sforzo fisico necessario per indurre il disturbo. Si presume quindi che ci sia una certa predisposizione genetica e che mutazioni individuali possano contribuire ad una maggiore o minore suscettibilità delle donne a sviluppare FHA [34].

1.5 IMPATTO DELLO STRESS SULLA FUNZIONE RIPRODUTTIVA

Lo stress è comunemente definito come uno stato di perturbazione o minaccia dell'omeostasi causata da stimoli, noti come fattori di stress. I fattori di stress sono molti e vari e possono includere estremi ambientali, traumi, reazioni infiammatorie, esercizio fisico eccessivo, richiesta metabolica alterata, pressioni psicologiche dovute ad eventi angoscianti, o anche semplicemente il far fronte agli eventi della vita quotidiana. Ognuno di questi fattori ha conseguenze negative a lungo termine sulla funzione riproduttiva, interferendo con la funzione a vari livelli di cervello, ipofisi anteriore, ghiandole e ovaie [7].

Le funzioni riproduttive e i sistemi di regolazione dello stress sono strettamente correlati, perciò l'influenza di diversi tipi di stress sopprime l'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, principalmente inibendo l'attività dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH), il che si traduce in una diminuzione dell'ampiezza e/o della frequenza di impulsi di gonadotropine e conseguentemente in anovulazione. Tali cambiamenti conducono alla soppressione della riproduzione, in quanto non essenziale per la sopravvivenza e altamente dispendiosa dal punto di vista energetico, al fine di mantenere l'omeostasi [9].

L'esposizione allo stress avvia una complessa risposta biologica che vede l'interazione tra i sistemi nervoso, endocrino e immunitario. I due sistemi biologici principali coinvolti nella risposta dell'organismo allo stress sono: l'asse simpatico-surrenale-midollare (SAM), che viene attivato per primo e l'asse limbico-ipotalamico- ipofisi-surrene (LHPA), la cui attivazione avviene in modo

secondario rispetto al sistema precedente. Entrambi i sistemi sono coordinati dall'ipotalamo, il quale riceve segnali direttamente dall'ambiente esterno o attraverso i centri corticali e i nuclei sottocorticali del cervello e attiva le rispettive componenti di risposta allo stress del sistema autonomo ed endocrino [Figura 4].

Il sistema simpatico-surrenale è un componente del sistema nervoso autonomo che innerva gli organi interni ed è responsabile di una risposta rapida allo stress. Come risultato dell'esposizione a un fattore stressante, regioni del cervello simpatico-correlate, quali ipotalamo e tronco encefalico, stimolano il rilascio di catecolamine (adrenalina e noradrenalina) dalle cellule cromaffini della midollare del surrene, le quali interagiscono con i recettori adrenergici distribuiti in tutto il corpo provocando una cascata di reazioni di risposta "lotta o fuga" negli organi terminali. Tale reazione si manifesta come aumento di frequenza cardiaca, gittata sistolica e frequenza respiratoria, dilatazione bronchiale, dilatazione pupillare, deflusso di sangue a muscoli, cuore e cervello e inibizione dei processi digestivi. I corrispettivi cambiamenti comportamentali si verificano al fine di migliorare la vigilanza e prepararsi ad affrontare potenziali minacce.

Il sistema limbico-ipotalamico- ipofisi-surrene è attivato notevolmente più tardi, entro pochi minuti o addirittura ore dopo l'esposizione al fattore di stress; tuttavia, rimane attivato permanentemente in caso di esposizione cronica. L'asse LHPA è un circuito neuroendocrino con complessi meccanismi di feedback che sembra coinvolgere input neuronali provenienti dai nuclei cerebrali catecolaminergici, serotoninergici e possibilmente colinergici. In risposta all'agente stressante, questi ultimi esprimono la produzione e il rilascio di corticotropina (CRH) da parte dell'ipotalamo, il quale, attraverso il sistema portale ipofisario, stimola l'ipofisi anteriore a produrre e rilasciare l'ormone adrenocorticotropo (ACTH). L'ACTH, trasportato in circolo, interagisce con i recettori della corteccia surrenale causando la steroidogenesi e l'aumento di glucocorticoidi plasmatici, tra i quali il cortisolo [8] [Figura 3].

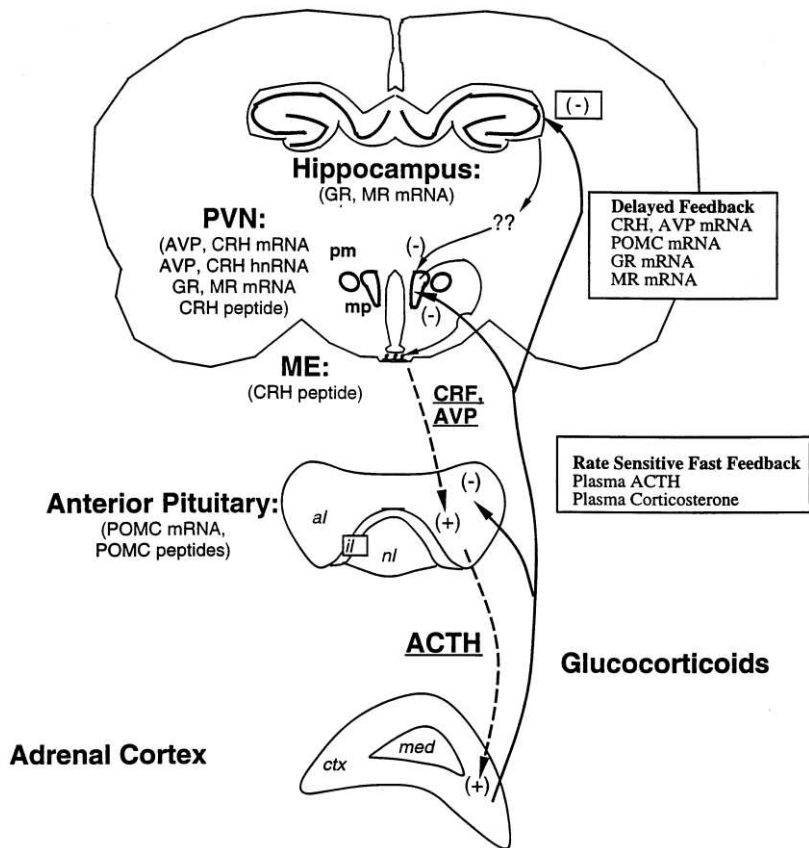


Figura 3. L'asse limbico-ipotalamo-ipofisi-surrene.

Le strutture coinvolte in questo sistema includono: l'ippocampo, il nucleo periventricolare (PVN) dell'ipotalamo, l'ipofisi anteriore e la ghiandola surrenale.

(Fonte: Vázquez, D. M. (1998). Stress and developing Limbic-Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis. In *Psychoneuroendocrinology*)

Il cortisolo, il principale ormone dello stress, è un ormone steroideo che promuove la lipolisi e la degradazione delle proteine, nonché la scissione degli acidi grassi in corpi chetonici. Provoca, inoltre, una risposta pleiotropica in diversi tessuti, incluso promuovere il rilascio di catecolamine, la mobilitazione dei substrati come fonte di energia, il mantenimento dell'approvvigionamento energetico e il mantenimento dell'influenza negativa sul sistema immunitario. Infine, agisce aumentando il tono cardiovascolare e sopprimendo i “sistemi non essenziali”. Senza esposizione a fattori di stress, CRH e di conseguenza ACTH e cortisolo sono secreti in un ritmo circadiano, che vede un picco di uscita al mattino presto [7].

Il ruolo delle strutture cerebrali nel sistema ipotalamo-ipofisi-surrene è dimostrato dalla presenza nel cervello di due tipi di recettori dei corticoidi: recettori di tipo I, che legano i mineralcorticoidi e

recettori di tipo II, distribuiti nei neuroni cerebrali, tra cui l'ippocampo, l'ipotalamo, cellule gliali e cellule ipofisarie, la cui affinità è per i glucocorticoidi [28].

Per la cessazione della risposta allo stress, il segnale di feedback della secrezione di ACTH è promosso dal legame dei glucocorticoidi a recettori specifici nelle strutture limbiche, principalmente l'ippocampo, e dalle connessioni neuronali di quest'ultimo con i neuroni CRH ipotalamici [Figura 3]. L'esposizione a fattori di stress provoca l'attivazione di altre strutture del sistema nervoso centrale, riflettendosi in una maggiore secrezione e concentrazione di peptidi oppioidi endogeni (principalmente endorfine, encefaline e dinorfina) all'interno dell'ipotalamo e della ghiandola pituitaria, che porta ad uno stato di analgesia ed euforia. Altri fattori neuroormonali coinvolti in tale risposta sono dopamina, serotonina e neurotensina e neuropeptidi quali, sostanza P, neuropeptide Y (NPY) e peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP).

In particolare, le elevate concentrazioni di CRH provocano accumuli di beta-endorfina, la quale compromette il rilascio pulsatile di GnRH [Figura 4]; nonché si rilevano incrementi dei livelli di dopamina, catecolamine, cortisolo e testosterone e diminuzioni di serotonina e prolattina.

La presenza di queste alterazioni compromette il rilascio pulsatile di LH e causa una ridotta proliferazione delle cellule della granulosa con conseguente ridotta sintesi e secrezione di estradiolo [8].

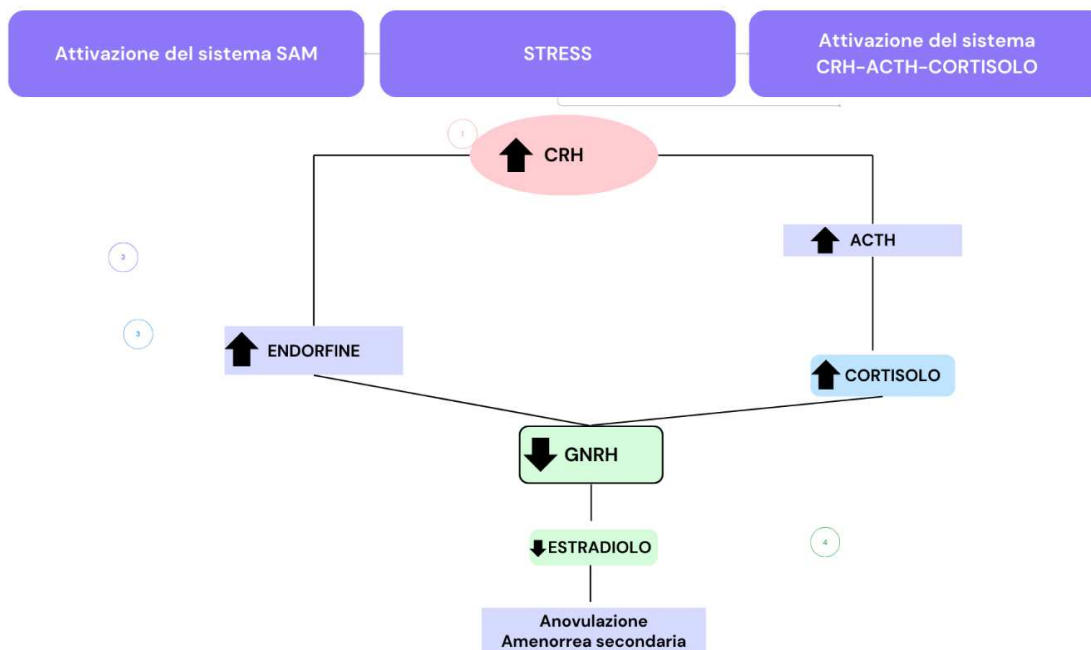


Figura 4. Interazione tra il sistema nervoso ed endocrino durante la risposta allo stress.

Lo stress risulta quindi essere il determinante dell'FHA in quanto la sovrastimolazione dell'asse HPA e le elevate concentrazioni di CRH che ne conseguono contribuiscono ad inibire la frequenza degli impulsi del GnRH a livello ipotalamico, mentre la produzione di cortisolo sopprime la funzione riproduttiva a livello dell'ipotalamo, dell'ipofisi e dell'utero [8, 34].

Degli studi (Breen & Karsch) hanno dimostrato che l'azione del cortisolo, in risposta allo stress psicosociale, sopprime la secrezione di LH riducendo la sensibilità dell'ipofisi anteriore al GnRH e questo effetto è mediato a livello ipofisario dal blocco dei recettori dei glucocorticoidi di tipo II. È inoltre emerso che soltanto in presenza di steroidi gonadici, il cortisolo può agire anche direttamente a livello ipotalamico sopprimendo la secrezione di GnRH. Di conseguenza, la presenza di cortisolo è sufficiente e necessaria per sopprimere la secrezione tonica di LH a livello ipofisario, ma non a livello ipotalamico; in quanto la presenza di steroidi gonadici è necessaria affinché il cortisolo agisca a livello dell'ipotalamo [7, 8].

Sebbene i meccanismi esatti che mediano l'effetto del cortisolo sulla secrezione di GnRH all'interno dell'ipotalamo non siano ancora del tutto determinati, due popolazioni neuronali sembrano essere coinvolte nella modulazione centrale degli effetti inibitori del cortisolo sull'asse riproduttivo, in quanto contenenti i recettori glucocorticoidi di tipo II. Queste sono i neuroni GnIH, ossia neuroni inibitori delle gonadotropine ormonali situati nell'ipotalamo dorsomediale, e i neuroni KNDy, un gruppo di neuroni nell'ipotalamo così denominato per i tre neuropeptidi che esprimono, kisspeptin (KISS), neurochinina B (NKB) e dinorfina (DYN).

Per quanto riguarda il ruolo dei neuroni GnIH, dal momento che contengono nella loro superficie i recettori glucocorticosteroidi, l'esposizione allo stress acuto e cronico aumenta l'espressione dell'mRNA di tali neuroni nell'ipotalamo. Ciò porta alla disregolazione dell'asse HPG, riduzione dell'attività del GnRH e alla soppressione della riproduzione.

Anche i neuroni KNDy svolgono un ruolo centrale nel controllo neuroendocrino della riproduzione. Essi presentano, infatti, assoni che fanno sinapsi direttamente sui neuroni GnRH e grazie a questi contatti ne controllano la secrezione; inoltre, contenendo anch'essi i recettori glucocorticoidi di tipo II, mediano l'effetto inibitorio del cortisolo sulla secrezione pulsatile di LH [Figura 5].

I neuroni KNDy secernenti Kisspeptin si trovano principalmente nell'area preottica e nel nucleo arcuato dell'ipotalamo, con popolazioni più piccole situate nell'amigdala e altre regioni. Kisspeptin indica un gruppo di peptidi codificati dal gene KISS, il quale si trova sul cromosoma 1 (1q32)

costituito da 4 esoni, due dei quali solo parzialmente tradotti. Il gene codifica una proteina precursore di 145 aminoacidi, che viene tagliata nel processo di trasformazione post-traduzionale in una molecola di 54-aminoacidi, denominata metastina, la quale viene ulteriormente troncata dando origine a frammenti COOH-terminali di 10,13 e 14 aminoacidi. Tali peptidi, troncati all'estremo N-terminale, sono le kisspeptine. La kisspeptina è un ligando del recettore accoppiato a proteine G, il GPR54, ed è noto che tale segnalazione kisspeptina-GPR54 svolge un'azione stimolante nella secrezione di GnRH, ed è perciò fondamentale per il normale sviluppo sessuale.

Gli altri due peptidi espressi dai neuroni KNDy, neurochinina B (NKB) e dinorfina (DYN), svolgono un ruolo cruciale nella regolazione della secrezione di kisspeptin. In particolare, NKB è responsabile della stimolazione di KNDy a secernere kisspeptin e, a sua volta, dell'induzione a valle di GnRH; al contrario, i neuroni DYN esercitano un'attività inibitoria volta alla soppressione della secrezione di kisspeptin e, a sua volta, della pulsatilità del GnRH [8, 9].

I neuroni KNDy, inoltre, esprimono anche i recettori degli steroidi gonadici, compresi quelli dell'estradiolo (Era), del progesterone (PR) e del testosterone. Per tale ragione, è stato riscontrato un ruolo di queste cellule nel mediare gli effetti di feedback di estradiolo e progesterone sulla secrezione di GnRH. Data la presenza di questi recettori, gli steroidi ovarici possono modulare l'espressione di KISS1 a livello ipotalamico; a sua volta, kisspeptin è responsabile del rilascio pulsante di GnRH e ne esercita l'azione stimolante necessaria per evocare il picco preovulatorio di LH, influenzando su processi come la steroidogenesi, la maturazione follicolare, l'ovulazione e la senescenza ovarica.

Pertanto, elevati livelli di cortisolo, indotti dallo stress e da un calo dell'equilibrio energetico totale, provocano disregolazione dei nuclei ipotalamici, i quali a loro volta interrompono l'azione dei peptidi NKB e KISS nei neuroni KNDy e conducono ad un aumento significativo dei livelli di mRNA di DYN. L'incremento di quest'ultimo all'interno delle cellule KNDy porta all'inibizione di questa popolazione attraverso le sue interconnessioni reciproche e la soppressione del rilascio di KISS, contribuendo ad un'inibizione complessiva netta della secrezione di GnRH.

Ciò fa comprendere come i neuroni kisspeptin possono svolgere un ruolo di intermediario tra l'asse HPA (sistema di risposta allo stress) e l'asse HPG (sistema di regolazione riproduttiva).

Si ritiene, inoltre, che i neuroni che secernono KISS1, all'interno del nucleo arcuato, siano in contatto sia con i neuroni che inibiscono l'assunzione di cibo, quali neuropeptidi proopiomelanocortinici (POMC) e Cocaine amphetamine related transcript (CART) sia con quelli che stimolano l'assunzione di cibo, quali Neuropeptide Y (NPY) e Peptide correlato alla proteina agouti (AgRP). Questo mostra come ci sia una forte interconnessione tra i diversi sistemi nell'ipotalamo e come tali relazioni si

ripercuotono nell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi.

Altri messaggeri ormonali che agiscono tra i sistemi metabolici e kisspeptin sono grelina, insulino-simile fattore di crescita-1 (IGF-1) e gli ormoni dell'asse HPA. La grelina, la cui secrezione aumenta negli stati di carenza energetica, sopprime l'espressione dell'mRNA di KISS1; al contrario, IGF-1 promuove l'aumento dell'espressione dell'mRNA di KISS1 nel nucleo periventricolare anteroventrale [7, 8].

Sulla base di tali considerazioni, si può desumere come i cambiamenti compensativi indotti dallo stress siano i principali fattori diretti e indiretti che guidano l'inibizione riproduttiva, favorendo la comparsa di Amenorrea Ipotalamica Funzionale.

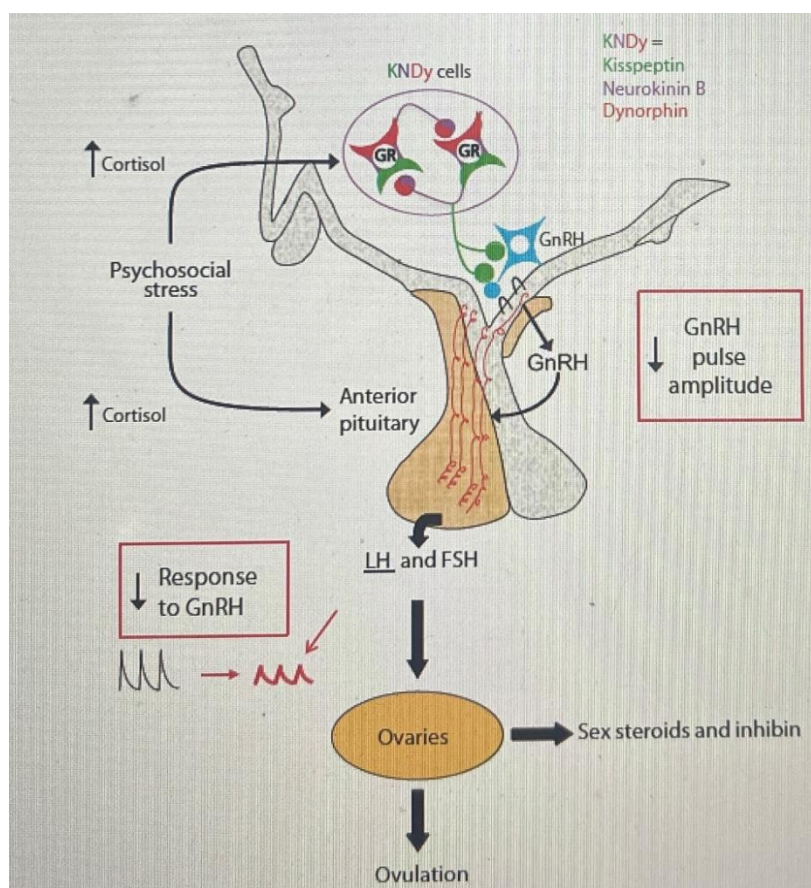


Figura 5. Meccanismi di azione dello stress sulla secrezione pulsante di GnRH e LH.

Il cortisolo agisce nel cervello tramite i recettori glucocorticoidi di tipo II (GR) situati nelle cellule KNDy del nucleo arcuato, portando all'inibizione della funzione sessuale e dell'ovulazione.

(Fonte: Ralph, C. R., Lehman, M. N., Goodman, R. L., & Tilbrook, A. J. (2016). "Impact of psychosocial stress on gonadotrophins and sexual behaviour in females: Role for cortisol?" In *Reproduction*)

1.6 CONSEGUENZE SULLO STATO DI SALUTE

L'amenorrea ipotalamica funzionale (FHA) è una condizione caratterizzata da ipoestrogenismo e cessazione del ciclo mestruale, il cui meccanismo è dovuto alla soppressione dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH) nell'asse ipotalamo-ipofisi-ovarico e alla conseguente compromissione del sistema di feedback che impediscono alle cellule della granulosa ovarica di ricevere il segnale per produrre estradiolo. Pertanto, l'ispessimento endometriale durante la fase follicolare non si verifica, provocando assenza delle mestruazioni, anovulazione e infertilità in una donna altrimenti sana [10]. La diagnosi di FHA si basa sull'assenza di mestruazioni per almeno 3 mesi consecutivi ed è caratterizzata da valori di estradiolo (E2) <50 pg/ml, FSH<10 mIU/ml e LH<10 mIU/ml, con l'esclusione di altre eziologie anatomiche e patologie come la disfunzione tiroidea, l'iperprolattinemia, l'insufficienza ovarica prematura (POI) e la sindrome dell'ovaio policistico [10]. La persistente privazione di estrogeni non ha solo un forte impatto sul sistema riproduttivo femminile e sulla fertilità, ma a lungo termine comporta anche conseguenze negative su molti altri sistemi in tutto il corpo, in particolare quello scheletrico, cardiovascolare e psicologico [10] [Figura 6].

1.6.a Conseguenze sul sistema riproduttivo

Il sistema riproduttivo rappresenta il bersaglio primario su cui la disfunzione ipotalamica esercita la sua influenza, dal momento che provoca un immediato stato di ipoestrogenismo, anovulazione e infertilità [10].

La mancanza di cambiamenti ciclici delle concentrazioni di estradiolo e progesterone interferisce sulla funzionalità ovarica, per cui l'ovaio non è in grado di stimolare i follicoli, nutrire un ovulo e rilasciarlo dall'ovaio nelle tube di Falloppio per la fecondazione, e ciò rende le pazienti affette incapaci nel rimanere incinte spontaneamente. Anche l'ispessimento dell'endometrio e la sua conseguente rottura vengono impediti, facendo venir meno il sanguinamento mestruale [10].

La diagnosi di FHA, tuttavia, viene spesso trascurata in quanto le giovani donne affette non presentano fastidiosi sintomi e non sono consapevoli delle gravi conseguenze sulla fertilità futura. Sebbene questi disturbi riproduttivi siano reversibili, una condizione di amenorrea non trattata e protratta nel tempo può avere un notevole impatto sulla salute riproduttiva. Essa può portare a cambiamenti atrofici nella mucosa urogenitale e nei muscoli dell'utero, il cui primo segno risulta una diminuzione della lubrificazione vaginale, seguiti da altri sintomi vaginali e urinari che possono

essere esacerbati da un'infezione sovrapposta. L'endometrio assottigliato e l'aumento del livello di pH vaginale predispongono infatti il tratto genito-urinario alle infezioni e alla debolezza meccanica [10]. Nelle donne amenorreiche, nonostante l'anovulazione sia comunemente presente, rimane comunque la possibilità di compimento della fecondazione, a cui però sono associate numerose complicazioni. Essendo che le pazienti soffrono di stress emotivo e presentano un basso indice di massa corporea durante il tentativo di gravidanza, sono soggette ad aumentato rischio di aborto spontaneo e travaglio pretermine, che è riscontrato sia nelle donne che rimangono incinte spontaneamente che dopo un trattamento per la fertilità.

Inoltre, dal momento che la salute psicologica della madre gioca un ruolo fondamentale nello sviluppo del feto, alimentazione inadeguata, forti esperienze stressanti e cattiva salute emotiva sperimentate durante la gravidanza, si traducono direttamente in prematurità e basso peso alla nascita [34].

1.6.b Conseguenze sul sistema scheletrico

In primo luogo, l'FHA esercita un'influenza negativa sul sistema scheletrico e sullo stato di salute delle ossa, legato in larga misura all'impedimento nel raggiungimento del picco di massa ossea (PBM). Il PBM è definito come la quantità di tessuto minerale osseo presente alla fine dell'accrescimento, il cui circa 90% viene formato durante il periodo della pubertà; tuttavia il raggiungimento di questo picco prosegue fino all'età di 30 anni. Nella costituzione del PBM i fattori ormonali e nutrizionali vi contribuiscono per il 40–60%, mentre i fattori genetici per il 60-80%. I principali ormoni coinvolti nel corretto metabolismo osseo sono steroidi sessuali (estrogeni, androgeni), ormone della crescita (GH) e fattore di crescita insulino-simile 1 (IGF1). Di conseguenza, nelle giovani donne con amenorrea, la mancanza di estrogeni è il determinante critico della disfunzione del sistema scheletrico [3].

Gli estrogeni sono ormoni fondamentali nella regolazione del metabolismo osseo, la cui azione comprende: l'attivazione delle unità del rimodellamento osseo, la soppressione del riassorbimento osseo e la stimolazione della formazione ossea. Tali ormoni promuovono l'attività degli osteoblasti, ossia cellule deputate alla costruzione ossea, stimolando la sintesi dei principali fattori di crescita, tra i quali fattore di crescita trasformante beta (TGF-beta), proteina morfogenetica ossea (6-BMP6) e fattore di crescita insulino-simile 1 (IGF-1). Inoltre, gli estrogeni possono contribuire all'inibizione della produzione di RANKL (attivatore del recettore di ligando del fattore nucleare kappa B), il quale stimola la differenziazione degli osteoclasti, e ad un aumento dell'espressione genica

dell'osteoprotegerina, la quale funge da inibitrice degli stessi, quali cellule deputate al riassorbimento osseo. Sono infine responsabili anche della diminuzione della sintesi di citochine pro-riassorbitive, tra le quali fattore stimolante le colonie di macrofagi (M-CSF), interleuchina-6 (IL-6), interleuchina-1, (IL-1) e fattore di necrosi tumorale- α (TNF- α).

Di conseguenza, una condizione di amenorrea e ipoestrogenismo comporta la soppressione della produzione ossea a causa dell'apoptosi degli osteoblasti, provocata dalla diminuzione della produzione di fattori di crescita. Di contro, l'assenza di estrogeni promuove l'attività degli osteoclasti, in quanto la mancata espressione del gene dell'osteoprotegerina si traduce in un impedimento nell'inibizione della loro formazione. A sua volta, l'aumento degli osteoclasti accresce la formazione di RANKL, nonché la sintesi di citochine pro-riassorbitive, contribuendo ulteriormente al deterioramento osseo [3, 10].

L'ipoestrogenismo influisce negativamente anche sull'assorbimento del calcio attraverso l'intestino, provocandone la diminuzione della disponibilità per il riassorbimento osseo. Esso costituisce l'elemento strutturale primario della densità ossea, pertanto una sua mancanza aggrava ulteriormente la perdita ossea portando ad un decremento della densità minerale ossea (BMD). Si stima che la BMD media di una giovane donna con soli sei mesi di ipoestrogenismo sia equivalente a quella di una donna di 51 anni di età [10].

È stato riscontrato che anche gli elevati livelli di cortisolo libero nelle urine, riscontrati nell'amenorrea ipotalamica, influiscono gravemente sulla salute delle ossa, in quanto inversamente correlati all'osteocalcina, un marcatore della formazione ossea. L'ipercolesterolemia è stata inoltre definita la responsabile dello squilibrio dell'assorbimento della vitamina D e degli ormoni metabolici, come gli ormoni paratiroidei e tiroidei, che sono essenziali per il mantenimento della normale densità minerale ossea. Ciò si traduce in un'umentata secrezione dell'ormone paratiroideo, a cui è legata la diminuzione dell'attività degli osteoblasti e l'inibizione dell'assorbimento intestinale del calcio, e in una soppressione degli assi tiroidei e conseguente ipotiroidismo, ulteriore condizione che influisce sul metabolismo osseo compromettendo la formazione ossea e il ritardo della crescita [10].

Nelle giovani donne con FHA, il tasso di formazione ossea risulta diminuito del 50%, mentre il tasso di riassorbimento osseo presenta un aumento del 40%, a cui consegue una perdita della densità minerale ossea e un mancato raggiungimento del picco di massa ossea.

Pertanto, l'ipoestrogenismo prolungato comporta un serio rischio di sviluppare osteopenia e osteoporosi in tenera età e nel corso della vita, associati ad una maggiore probabilità di incorrere in fratture da stress e fragilità scheletrica.

Anche i disturbi metabolici sperimentati dalle atlete amenorreiche, tra cui ipercortisolismo, ipoleptinemia e ipotiroidismo, e dovuti ai deficit energetici, contribuiscono ad aggravare gli effetti immediati e a lungo termine sulla salute delle ossa [10].

1.6.c Conseguenze sul sistema cardiovascolare

Un altro importante sistema compromesso a causa della privazione di estrogeni è il sistema cardiovascolare.

L'estradiolo svolge un ruolo regolatore nella funzione vascolare grazie alla presenza di propri recettori nei vasi periferici e coronarici, ed esercita un effetto positivo e cardioprotettivo attraverso la sua influenza sull'endotelio, sul miocardio e sui parametri metabolici. Gli estrogeni in un vaso sanguigno sano stimolano la produzione di ossido nitrico (NO) di derivazione endoteliale, il quale funge da protettore vascolare promuovendo la vasodilatazione e prevenendo l'aggregazione piastrinica [3, 10, 30]. A livello vascolare, mediano inoltre l'infiammazione e lo stress ossidativo, mentre a lungo termine, aumentano la crescita delle cellule endoteliali e inibiscono la proliferazione delle cellule muscolari lisce [10].

Di conseguenza, la diminuzione della biodisponibilità dell'ossido nitrico endoteliale, associata alla perturbazione della funzione del sistema autonomo, all'eccessiva attivazione del sistema renina-angiotensina e ai cambiamenti negativi nel profilo lipidico, quali alterazioni provocate dall'ipoestrogenismo, possono condurre a disfunzione endoteliale [34].

O'Donnell et al. ha dimostrato che le giovani atlete con ipoestrogenismo cronico presentano una funzione vascolare periferica compromessa legata a pressione sanguigna a riposo e frequenza cardiaca più basse e risposte ischemiche ridotte rispetto alle donne ovulatorie [3].

Inoltre, una concentrazione bassa di T3 e alta di cortisolo, determinate dalla persistenza di un bilancio energetico negativo e di disturbi metabolici, possono provocare profilo lipidico sfavorevole, anomalie nel metabolismo del glucosio, colesterolo totale sierico più elevato, concentrazioni elevate di LDL, apolipoproteina B e trigliceridi, e quindi incidere anch'esse negativamente sulla funzione cardiovascolare [3, 10].

Queste osservazioni confermano l'importanza della funzione ovarica ciclica nel garantire la salute cardiovascolare e dimostrano come l'ipoestrogenismo correlato all'FHA esponga le donne ad un maggior rischio di sviluppare malattie cardiovascolari (CVD) [3, 10].

1.6.d Conseguenze sul sistema psicologico

L'amenorrea ipotalamica ha una forte azione psiconeuroendocrina in quanto la stimolazione del sistema ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) e l'interruzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi (HPG), riflettono la risposta allostatica del corpo allo stress cronico.

Come affrontato in precedenza, i profili psichici caratteristici delle donne amenorreiche includono un'eccessiva preoccupazione per il proprio aspetto fisico e paura di ingrassare, che si traducono nel manifestare atteggiamenti disfunzionali e comportamenti perfezionistici. Oltre a queste preoccupazioni esterne, esse esprimono maggiori sentimenti interni di insicurezza, inadeguatezza e mancanza di controllo sulle loro attività. Tale fissazione psicologica sull'aspetto estetico incide sulle abitudini alimentari e sullo stress, ed è stata correlata allo svilupparsi di un alto tasso di disturbi alimentari, in particolare anoressia nervosa e disturbo da alimentazione incontrollata.

Sebbene lo stress psicologico sia uno tra le principali cause a provocare la FHA, la relazione che intercorre tra i due è bidirezionale, in quanto questa ha, a sua volta, un notevole impatto sullo stato psicologico degli individui colpiti [3, 10].

Lo stress e i relativi elevati livelli di cortisolo fungono infatti da probabili mediatori dei disturbi dell'umore, portando ad un'ampia gamma di sintomi psichiatrici come ansia e depressione. Pertanto, le donne con FHA sono più predisposte a presentare punteggi di depressione significativamente alti, maggiore ansia e maggiore difficoltà ad affrontare lo stress quotidiano rispetto ai soggetti sani.

L'effetto dell'amenorrea sull'umore e sugli altri tratti psicologici è determinato dai bassi livelli di steroidi sessuali, soprattutto di estrogeni, la cui carenza compromette molte strutture del cervello coinvolte nel comportamento cognitivo e nella modulazione dell'umore, tra le quali l'ipotalamo, il cervelletto, il sistema nigrostriatale e mesolimbico, l'amigdala, l'ippocampo, la corteccia cerebrale e il tronco encefalico, e comporta fluttuazioni dell'attività di una varietà di neuropeptidi e neurotrasmettitori a livello cerebrale, tra cui serotonina, acetilcolina, dopamina e norepinefrina, determinando in tal modo disregolazione delle emozioni e della funzione cognitiva, cambiamenti dell'umore e conseguente possibile insorgenza di ansia e depressione [3, 10, 11].

Risulta che, non solo l'insufficienza di estrogeni e androgeni, ma anche gli alti tassi di disturbi dell'umore e sintomi depressivi, possono svolgere un ruolo nella comparsa di disfunzioni sessuali, inclusa la compromissione della ricettività dell'apparato genitale e la diminuzione del desiderio sessuale. Infatti, poiché queste alterazioni sono associate ad autoregolamentazione e autostima inadeguate, la disfunzione psicologica e il senso di inadeguatezza che caratterizzano le donne

amenorreiche possono contribuire all'insorgenza di problemi sessuali [3, 11].



Figura 6. Conseguenze della FHA sulla salute e implicazioni sui diversi sistemi.

CAPITOLO II

AMENORREA ED ESERCIZIO FISICO

2.1 BENEFICI ED EFFETTI DELL'ESERCIZIO FISICO SULLA SALUTE

L'attività fisica è consigliata alla popolazione generale da molte entità mediche – compresi Centri per Controllo e prevenzione delle malattie (CDC) e American College of Sports Medicine (ACSM) – in quanto considerata uno strumento importante per il miglioramento della salute e della qualità della vita, nonché per la prevenzione e il trattamento di diversi tipi di malattie, come malattie cardiache, ipertensione, diabete mellito non insulino-dipendente, osteoporosi e malattie psichiatriche, quali disturbi depressivi e d'ansia. Tuttavia, un carico di attività fisica eccessivo e squilibrato può compromettere la salute mentale [12].

L'esercizio fisico regolare, soprattutto se associato ad una corretta nutrizione, è utile per raggiungere e mantenere un peso corporeo ottimale e diminuire così il rischio di sovrappeso e obesità. I benefici dell'esercizio consistono infatti nella riduzione del grasso viscerale, con conseguente miglioramento di diversi parametri metabolici e cardiovascolari; miglioramento della sensibilità all'insulina al muscolo scheletrico; aumento dell'assorbimento di glucosio e riduzione dei lipidi intramuscolari [15]. Altri effetti positivi dell'attività fisica riguardano un aumento della forza e resistenza, una migliore funzione cognitiva e coordinazione neuromuscolare, un miglioramento dell'aspetto fisico; effetti che promuovono un senso di benessere e una migliore qualità della vita [15].

L'effetto benefico non è tuttavia solo sul corpo ma anche sull'aspetto psicologico [15], in quanto contribuisce al miglioramento di vari altri aspetti come l'autostima, l'umore, la vitalità e la soddisfazione per l'aspetto fisico [12].

Sono stati suggeriti diversi meccanismi psicologici e fisiologici che spiegano gli effetti benefici dell'esercizio fisico sulla salute mentale [13]. Dal punto di vista psicologico, tali benefici risultano dal fatto che l'esercizio è un ottimo mezzo di distrazione, in quanto permette di deviare da stimoli spiacevoli; di autoefficacia, in quanto è concepito come un'attività stimolante [12] che promuove un umore migliore, una maggiore fiducia in se stessi e una maggiore capacità di gestire eventi che mettono alla prova [13]; e infine di interazione sociale, in quanto consente le relazioni sociali e il

sostegno reciproco tra gli individui [12]. Un ulteriore meccanismo psicologico riguarda l'acquisizione di padronanza, ossia di un senso di controllo sul proprio corpo che si traduce nella capacità di raggiungere uno stato di indipendenza e successo [13].

Dal punto di vista fisiologico, l'impatto dell'attività fisica sulla salute mentale è determinato da due meccanismi: in primo luogo l'esercizio promuove l'aumento della trasmissione sinaptica delle monoammine nel cervello (noradrenalina, dopamina e serotonina), sostanze con effetto antidepressivo [12] influenzanti l'eccitazione e l'attenzione [13]; e in secondo luogo promuove il rilascio di endorfine, in particolare β -endorfina, sostanze endogene con effetti inibitori sul sistema nervoso centrale e responsabili della sensazione di calma e del miglioramento dell'umore sperimentati dopo l'esercizio [12]. Di contro, è stato riscontrato un possibile aumento di irritabilità, irrequietezza, nervosismo e sensazione di frustrazione riferito da individui fisicamente attivi quando si ritirano dall'esercizio e dovuto ad uno stato di astinenza da endorfine [12].

2.2 IMPATTO DELL'ESERCIZIO FISICO SUL CICLO MESTRUALE

Se da un lato l'attività fisica apporta molteplici benefici per la salute, dall'altro può risultare controproducente qualora gli individui la facciano divenire un'ossessione manifestando preoccupazione esagerata per l'esercizio e sottoponendosi ad eccessivo allenamento [12].

La pratica di esercizio in maniera eccessiva ed incontrollata, a lungo termine, può tradursi nella cosiddetta Sindrome da Sovrallenamento (OTS), ossia una condizione caratterizzata da uno squilibrio tra allenamento e recupero che si verifica negli atleti quando si sottopongono a volumi ed intensità di allenamento sproporzionati privandosi di un adeguato riposo. Tale condizione conduce a problematiche evidenti quali diminuzione della prestazione, affaticamento persistente, dolore muscolare e articolare, disturbi del sonno, perdita di peso e di appetito, squilibri ormonali, irritabilità, disturbi dell'umore e persino depressione [12]. Oltre a queste manifestazioni, si riscontrano diverse alterazioni fisiologiche, tra le quali vi è l'aumento della frequenza cardiaca a riposo; alterazioni neuroendocrine, come la ridotta escrezione notturna di norepinefrina e cambiamenti nei livelli di testosterone e cortisolo; alterazioni immunologiche; maggiore suscettibilità alle infezioni delle vie aeree superiori e alterazioni di marcatori sierici, come creatinichinasi e urea [12].

L'esercizio rappresenta uno stress fisico per l'organismo, in risposta al quale reagiscono il sistema

nervoso autonomo e l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene al fine di mantenere l'omeostasi [15]; pertanto se intenso e rigoroso può essere associato ad un insieme di rischi per il sistema riproduttivo femminile.

Sebbene i profili ormonali specifici delle atlete possano variare a seconda delle discipline atletiche e del livello di competizione, le anomalie riproduttive associate all'esercizio fisico generalmente derivano dalla disfunzione a livello dell'ipotalamo e dall'interruzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio provocanti ipoestrogenismo [14]. La disfunzione mestruale che ne risulta è tuttavia principalmente associata alla restrizione calorica, ossia una condizione in cui il dispendio energetico, indotto da un allenamento intensivo, supera l'apporto energetico alimentare [14]; ed è, per questo, più comunemente riscontrata nelle atlete praticanti sport che enfatizzano la magrezza e che richiedono il mantenimento di un peso corporeo molto basso al fine di raggiungere una migliore prestazione o aspetto estetico.

Lo stato metabolico del corpo è controllato mediante rilevatori di carburante metabolico che trasmettono le informazioni al cervello, tra i quali, a livello periferico, vi è insulina, leptina, grelina; mentre a livello centrale sono coinvolti il neuropeptide Y, la melanocortina e l'orexina. Pertanto, quando il combustibile ossidabile è insufficiente, tali rilevatori segnalano lo stato di scarsa disponibilità di energia per il funzionamento dell'asse riproduttivo e promuovono l'inibizione del rilascio di GnRH e LH, alterando così la steroidogenesi e la ciclicità riproduttiva [15].

Tra questi, un segnale critico è dato dalla presenza di un basso livello cronico di leptina, quale ormone proteico secreto dagli adipociti e responsabile del mantenimento cellulare, termoregolazione, locomozione, crescita e riproduzione. L'impatto della leptina sulla funzione riproduttiva si basa sul fatto che alcuni suoi recettori sono situati su neuroni ipotalamici coinvolti nella generazione di impulsi del GnRH; pertanto, basse concentrazioni, derivanti da un ridotto grasso corporeo, influenzano la pulsatilità del GnRH ipotalamico e contribuiscono alla soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi. Tale meccanismo viene innescato allo scopo di permettere al corpo di adattarsi ad uno stato cronico di deficit energetico [14].

2.3 TRIADE DELL'ATLETA FEMMINA

In un atleta sano, l'apporto calorico risulta essere sufficiente per il fabbisogno energetico e per le funzioni fisiologiche, qualora consenta un equilibrio tra disponibilità energetica, metabolismo osseo e ciclo mestruale. D'altra parte, in una percentuale considerevole di atlete donne ad alte prestazioni si riscontra uno squilibrio delle tre componenti causato dalla scarsa disponibilità di energia, dovuta a dieta restrittiva, disturbi alimentari e/o lunghi periodi di elevato dispendio energetico, e che porta ad una deregolamentazione multisistemica delle funzioni essenziali dell'organismo. Questo fenomeno viene definito come "Triade dell'atleta femminile" ed è caratterizzato dalla presenza di tre condizioni correlate, quali bassa disponibilità energetica (LEA), disfunzione mestruale e cambiamenti nella densità minerale ossea [16]. Ciascuna delle tre componenti della triade variano in funzione a vari gradi di patologia, e in particolare è richiesta la presenza di almeno una di queste per soddisfare i criteri diagnostici della triade [17]. L'eziologia di tale sindrome è attribuita alla carenza di apporto energetico rispetto al dispendio energetico necessario per sostenere l'omeostasi, i normali processi fisiologici e le attività quotidiane e/o sportive [17].

È stato tuttavia introdotto un approccio più ampio e un termine più completo per descrivere le conseguenze della LEA, noto come "carenza energetica relativa allo sport" (RED-S). Il modello RED-S, a differenza del limitato concetto della triade, considera la carenza energetica/LEA il fattore principale alla base della compromissione della normale capacità riproduttiva e della salute scheletrica, ma anche di molte altre conseguenze fisiologiche e metaboliche [17] [Figura 7].

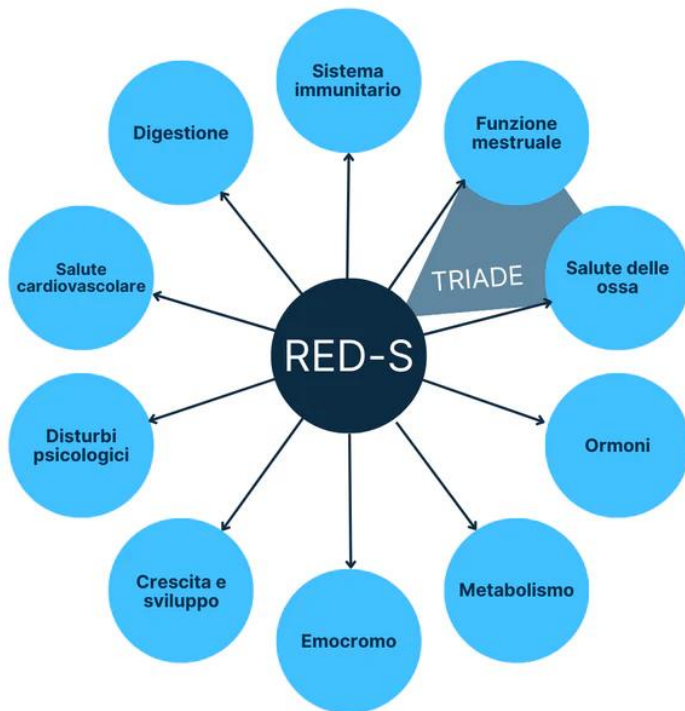


Figura 7. Modello RED-S e conseguenze sulla salute.

(Fonte: https://cdn.shopify.com/s/files/1/0272/0009/4286/files/Conseguenze_di_RED-S_600x600.png?v=1681207199)

2.3.a *Low Energy Availability*

La disponibilità di energia (EA) è definita come la quantità di energia ingerita rimanente per la funzione corporea e i processi fisiologici come crescita, funzione immunitaria, locomozione e termoregolazione, una volta che l'energia richiesta per l'esercizio/allenamento è già stata spesa [30]. Essa riflette la differenza dell'apporto energetico e dispendio energetico dell'esercizio in relazione alla massa magra (FFM) [18] e si calcola sottraendo l'energia consumata (kcal) dall'energia ingerita (kcal) e dividendo questo valore per la massa grassa libera (kg) [16].

$$EA = \frac{\text{energia fornita dalla dieta (kcal)} - \text{dispendio energetico durante allenamento (kcal)}}{\text{massa magra del corpo (kg)}}$$

Una EA ideale dovrebbe supportare le funzioni di base che consentono una salute sana e prestazioni adeguate e si ritiene essere >45 kcal/kg di massa magra/giorno [16]. Una disponibilità energetica che varia tra 30-45 kcal/kg di massa magra/giorno è suggerita come ridotta o subclinica, ma tollerabile per atleti che mirano alla perdita di peso come parte di un regime di dieta ed esercizio fisico ben strutturati in un breve periodo di tempo [30]. Una disponibilità energetica ≤ 30 kcal/kg è considerata la soglia al di sotto della quale si verificano cambiamenti fisiologici sfavorevoli per la salute e le prestazioni e viene perciò dichiarata uno stato di LEA (Low Energy Availability) [17].

Il mancato raggiungimento di una disponibilità energetica ottimale può essere il risultato di un atteggiamento intenzionale, involontario o psicopatologico. Può quindi essere causato, per esempio, da una restrizione energetica dovuta a disturbi alimentari; perdita di peso intenzionale senza disturbi alimentari; perdita di peso involontaria derivante dalla mancanza di conoscenza riguardante la quantità e il tipo di alimenti che dovrebbero essere consumati per sostenere l'allenamento di un'atleta; consumo di diete a bassa densità energetica; e/o eccesso di attività fisica [17].

Un'elevata prevalenza di LEA si riscontra nelle atlete coinvolte in sport che richiedono limitazioni di peso con enfasi su una percentuale di grasso corporeo ridotta, mantenuta al fine di migliorare le prestazioni e l'aspetto estetico, che sono inoltre concomitanti con l'elevata energia richiesta dal regime di allenamento. Tuttavia, la ridotta disponibilità energetica non è limitata agli atleti d'élite o professionisti, ma può risultare un rischio anche per gli individui ricreativamente attivi che intenzionalmente tendono a limitare l'apporto energetico o eseguire prestazioni eccessive con lo scopo di perseguire determinati obiettivi estetici [17].

Inizialmente, il LEA porta ad un bilancio energetico negativo e quindi alla perdita di peso, poiché le riserve energetiche del corpo (ad esempio, tessuto adiposo e tessuto muscolare) tendono a diminuire. Tuttavia, a lungo termine, una scarsa disponibilità di energia, essendo riconosciuta come stato di stress interno, determina la sovrastimolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) e del sistema nervoso autonomo, che, a loro volta, provocano adattamenti metabolici e fisiologici, innescati allo scopo di limitare il dispendio energetico totale per prevenire un'ulteriore perdita di peso e preservare i sistemi vitali, permettendo al corpo di raggiungere un nuovo stato stazionario di equilibrio energetico [18]. Tra i cambiamenti fisiologici neuroendocrini che si verificano, si individuano: diminuzione della leptina, ormone anoressigeno secreto dagli adipociti e regolato dallo stato energetico e dal livello di grasso corporeo con impatto negativo sulla secrezione del GnRH e aumento della grelina, ormone secreto dalle cellule ossintiche gastriche che influenza anch'essa negativamente la secrezione di GnRH. Si tratta di due contrapposte risposte adattative innescate per incoraggiare

l'assunzione di cibo in condizioni di malnutrizione. Inoltre, si riscontrano aumento del peptide YY, che agisce sopprimendo il rilascio di GnRH e gonadotropine; diminuzione dell'insulina con aumento della sua sensibilità, la quale ha un'influenza negativa sulla segnalazione del GnRH; diminuzione del fattore di crescita insulino-simile 1 (IGF-I), a cui è associata una compromissione nella funzione degli osteoblasti e nella formazione ossea; resistenza al GH, quale peptide necessario per l'anabolismo muscolare e osseo e per il metabolismo di carboidrati, proteine e lipidi; diminuzione della funzione tiroidea; incremento del cortisolo basale, associato all'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) [16].

Quando la disponibilità di energia non corrisponde all'energia spesa a riposo, i sistemi fisiologici del corpo si adattano, promuovendo il risparmio energetico per funzioni essenziali, quali mantenimento cellulare, termoregolazione e locomozione. Al contrario, processi energetici non indispensabili per la sopravvivenza a breve termine, come la riproduzione o il turnover osseo, potrebbero quindi essere interrotti e soppressi [17].

Le principali problematiche legate alla LEA e alla conseguente manifestazione di FHA includono una fertilità compromessa, quale conseguenza a breve termine, e una ridotta densità minerale ossea (BMD), conseguenza invece a lungo termine [18].

2.3.b Disfunzione mestruale

Come spiegato in precedenza, la funzione riproduttiva risulta compromessa, non tanto dall'esercizio in sé, quanto invece dall'impatto che l'esercizio ha sulla disponibilità energetica, e dipende quindi esclusivamente dall'EA. Pertanto, gli adattamenti fisiologici indotti da una prolungata LEA, quali aumento del cortisolo e della corticotropina in risposta allo stress e diminuzione della leptina, incidono negativamente sul rilascio di GnRH con riduzione della frequenza e della pulsatilità di FSH e LH, i quali a loro volta conducono a cambiamenti nella follicologenesi e nella funzione ovulatoria, con conseguente abbassamento dei livelli di estradiolo e progesterone [Figura 8].

Tale condizione si traduce nelle atlete donne nell'accorciamento della fase luteale fino alla completa assenza del ciclo mestruale che, se perdura per oltre 3 mesi, determina l'insorgenza di amenorrea ipotalamica funzionale [16].

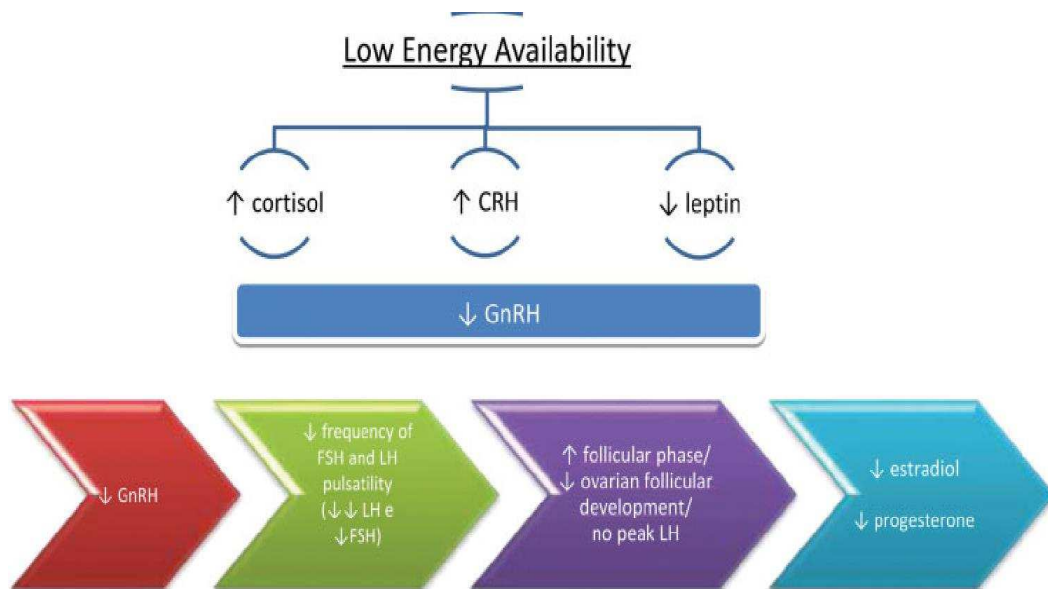


Figura 8. Influenza della bassa disponibilità energetica (LEA) sulla funzione riproduttiva.

(Fonte: Coelho, A. R., Cardoso, G., Brito, M. E., Gomes, I. N., & Cascais, M. J. (2021). “The Female Athlete Triad/Relative Energy Deficiency in Sports (RED-S)”).

2.3.c Densità minerale ossea

Sebbene l'attività fisica e la nutrizione siano parametri importanti per la salute delle ossa, poiché il carico meccanico induce il rafforzamento dell'osso, l'attività fisica eccessiva, soprattutto quando combinata ad un basso apporto energetico, può ridurre la resistenza ossea e, a lungo termine, comportare una riduzione della densità minerale ossea.

La carenza energetica, in particolare quando l'EA scende al di sotto di 30 kcal/kg FFM/giorno, esercita un effetto soppressivo sulla formazione ossea, mentre la carenza di estrogeni che ne consegue contribuisce alla sovraregolazione del riassorbimento osseo dovuta alla promozione dell'attività degli osteoclasti; quindi, entrambi contribuiscono indipendentemente e sinergicamente alla perdita ossea [30].

Il metabolismo osseo risulta compromesso anche a causa della diminuzione di altri ormoni che svolgono un ruolo importante nello sviluppo del picco di massa ossea. Tra questi, alcuni coinvolti sono l'insulina, la quale regola la formazione ossea legandosi agli osteoblasti che esprimono insulina-recettori, per cui ridotti livelli di essa raggiunti con la restrizione calorica possono causare un minor

accumulo di minerali ossei [17]; GH e IGF-1, i quali stimolano l'osteoblastogenesi e promuovono la formazione ossea; leptina e T3, coinvolti nella proliferazione degli osteoblasti [16].

Il picco di massa ossea è un importante determinante della salute delle ossa e del rischio di fratture in età avanzata, il cui 90%, negli esseri umani, si raggiunge entro i 18 anni di età. L'adolescenza è infatti caratterizzata da un aumento dei livelli di GH e IGF-1, fattori che regolano la crescita dell'apparato scheletrico e che stimolano il turnover osseo e la formazione ossea endocorticale. Durante questo periodo, le elevate concentrazioni di estrogeni, inoltre, diminuiscono il riassorbimento osseo e consentono una modellazione ossea positiva [17]. Pertanto, le giovani atlete amenorreiche presentano un maggiore rischio di perdita di massa ossea con potenziale incapacità di raggiungere il picco osseo [16].

Il tessuto osseo è considerato un ricevente degli input ormonali da parte del cervello e delle gonadi, ed è infatti stata riscontrata un'interazione tra questi tre sistemi. Il cervello e le gonadi agiscono come potenti regolatori dell'omeostasi scheletrica; a loro volta, le ossa influenzano le funzioni cerebrali attraverso il rilascio di molecole segnale, come l'osteocalcina e il fattore di crescita dei fibroblasti-23, che hanno la capacità di attraversare la barriera emato-encefalica e di regolare il rilascio di neurotrasmettitori. L'osso infatti agisce come un organo endocrino secernendo osteocalcina, un ormone derivato dalle ossa che regola il metabolismo energetico, e promuovendo la secrezione di insulina dalle Cellule β del pancreas e di adiponectina dagli adipociti. A sua volta, l'adiponectina esercita due influenze opposte sulle ossa: da una parte, diminuisce la formazione ossea, la massa ossea e la circolazione di osteocalcina agendo localmente negli osteoblasti; dall'altra maschera gli effetti sopra indicati inibendo, con azione centrale, l'attività del sistema nervoso simpatico, favorendo quindi l'aumento della formazione e massa ossea e riducendo il dispendio energetico e la pressione sanguigna [17]. Questa interazione tra cervello, organi endocrini periferici e ossa dimostra come la carenza di energia, non solo colpisce ciascuno di questi organi, ma fa sì che questi sistemi interagiscono, alterando ulteriormente la funzione cerebrale e la riproduzione [17].

L'esercizio con i pesi o di resistenza esercita uno stimolo meccanico sull'osso efficace per l'incremento della densità ossea; tuttavia, una disponibilità energetica cronicamente ridotta provoca la riduzione dei livelli circolanti di estrogeni e degli ormoni correlati, impedendo così gli effetti positivi indotti dall'esercizio fisico sulla salute delle ossa [17].

Questa condizione porta alla perdita dei normali meccanismi di riparazione e al decremento nella formazione ossea e nel turnover osseo, compromettendo così lo sviluppo della densità minerale ossea,

con conseguente rischio più elevato di incorrere in lesioni e fratture e di sviluppare osteoporosi in età avanzata [16].

2.3.d Altre alterazioni correlate alla LEA

Lo squilibrio nel dispendio energetico non ha solo un impatto sul ciclo mestruale e sulla salute delle ossa, ma può anche comportare altre alterazioni fisiologiche che influenzano la salute cardiovascolare, il tasso metabolico, la sintesi proteica, la crescita e sviluppo, l'immunità e la salute emotiva [17].

I livelli di estrogeni svolgono un ruolo importante nel sistema cardiovascolare in quanto regolano la funzione vascolare attivando l'endotelio ossido nitrico sintasi, responsabile della vasodilatazione arteriosa e fondamentale nel contrastare lo sviluppo dell'aterosclerosi [17]. Le atlete amenorreiche sono, perciò, inclini a manifestare disfunzione endoteliale; nonché aumento della resistenza vascolare; aumento del colesterolo totale, dei trigliceridi, LDL e HDL; riduzione della pressione arteriosa sistolica, a causa di interruzioni nella normale risposta renina-angiotensina-aldosterone [16]. Pertanto, disturbi del ciclo mestruale, associati al LEA, sono correlati ad un maggior rischio di sviluppo di malattie cardiovascolari [17].

Una bassa disponibilità di energia è stata associata ad una diminuzione del tasso metabolico a riposo (RMR), che si manifesta a causa della riduzione di triiodotironina (T3), quale ormone tiroideo coinvolto nella regolazione dei processi metabolici; ma anche a problemi gastrointestinali; ad alterazioni del sistema immunitario e ad alterazioni del benessere psicologico, che possono precedere oppure essere causati dal LEA e che includono perfezionismo, esercizio compulsivo, fissazione di un peso specifico [18].

La soppressione della normale risposta immunitaria risulta essere correlata ad una varietà di fattori quali, apporto insufficiente di nutrienti, carenza del sonno, stress psicologico e ambientale, periodi prolungati di esercizio ad alta intensità. In risposta a tali agenti stressogeni, l'interruzione della funzione dei neutrofili, la produzione di specie reattive dell'ossigeno e l'aumento dell'attività fagocitaria rappresentano il meccanismo compensatorio innescato al fine di mantenere l'omeostasi immunologica. Di conseguenza, date le ridotte difese immunitarie, le atlete amenorreiche sono più suscettibili agli agenti infettivi.

Infine, il mantenimento della restrizione dietetica per un lungo periodo sembra influenzare negativamente le prestazioni sportive attraverso meccanismi indiretti, quali l'insufficienza di

recupero; la compromissione della massa e della funzione muscolare ottimali [18]; l'interferenza sulle riserve di glicogeno e sulla sintesi proteica [16]; l'aumento del rischio di infortuni e malattie [18]. Inoltre, le atlete con FHA potrebbero manifestare declino della prestazione neuromuscolare, associata ad elevati livelli di cortisolo e livelli più bassi di estrogeni, glucosio nel sangue, T3; nonché diminuzione della risposta all'allenamento, diminuzione della coordinazione e della concentrazione, giudizio compromesso, irritabilità e depressione [18]. Uno stato di LEA può contribuire a provocare anche anomalie elettrolitiche e disidratazione, associate a dolore muscolare, crampi e/o riduzione della massa magra, le quali compromettono l'espressione di forza muscolare [30]. Questi risultati rivelano come il mantenimento di una disponibilità di energia insufficiente rispetto alle richieste metaboliche possa, a lungo termine, influenzare negativamente le prestazioni e la salute [18].

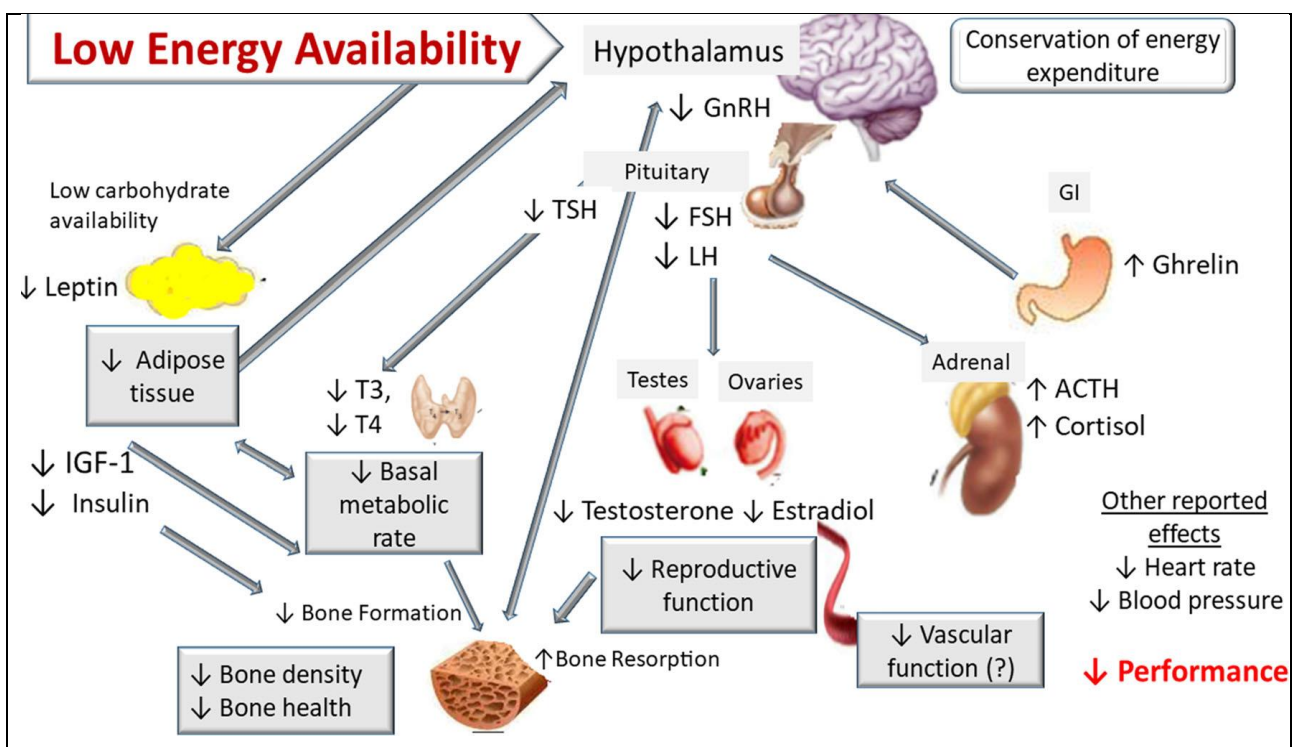


Figura 9. Alterazioni neuroendocrine che vengono attivate in risposta ad una bassa disponibilità energetica (LEA) per conservare il dispendio energetico.

(Fonte: Diplá, K., Kraemer, R. R., Constantini, N. W., & Hackney, A. C. (2000). "Relative energy deficiency in sports (RED-S): elucidation of endocrine changes affecting the health of males and females.

CAPITOLO III

AMENORREA NELLE DONNE BODYBUILDERS

3.1 COS'È IL BODYBUILDING

Il Bodybuilding (traducibile come “costruzione del corpo”), o in italiano Culturismo, è una disciplina di fitness che si concentra sullo sviluppo della massa muscolare e sulla definizione conseguibile attraverso una combinazione di allenamenti con i pesi, dieta, integrazione e riposo. Le persone che praticano Bodybuilding vengono chiamate “bodybuilders”, ed il loro obiettivo principale è quello di creare un corpo ben definito e muscoloso, spesso per scopi estetici e competitivi.

Tale disciplina è stata tradizionalmente considerata un'attività prettamente maschile, tuttavia, verso la fine degli anni '70 anche le donne sono diventate sempre più interessate alla formazione di un corpo più atletico e muscoloso e alla partecipazione nelle competizioni di bodybuilding femminile [23].

Per quanto riguarda l'allenamento, gli esercizi in palestra possono essere mirati a gruppi muscolari specifici o possono coinvolgere l'intero corpo, e vengono eseguiti a corpo libero oppure mediante l'utilizzo di macchinari. Parametri quali l'intensità, il volume, l'effort, il carico e la frequenza dell'allenamento variano in base agli obiettivi personali, ma ciò che non deve mai variare è la corretta forma dell'esercizio.

Nello specifico i termini appena utilizzati vengono definiti nel seguente modo:

- *Intensità*: indica lo sforzo per unità di tempo associato ad un certo esercizio, il quale viene portato vicino al limite fisico dell'atleta;
- *Volume*: indica la quantità di allenamento, sotto forma di serie e ripetizioni, che l'atleta esegue;
- *Effort*: consiste nella capacità di generare intensità in ogni singola serie;
- *Carico*: indica la quantità di peso che si carica per un dato esercizio (sul bilanciere, manubri o macchine);

- *Frequenza*: indica il numero di allenamenti alla settimana o al giorno;
- *Forma*: indica la modalità di esecuzione del gesto atletico, la postura con la quale lo si esegue.

Oltre agli allenamenti, un bodybuilder deve seguire un regime alimentare personalizzato e mirato verso il suo obiettivo, composto da un'adeguata quantità di proteine, carboidrati e grassi sani, e fondamentale per sostenere la crescita muscolare e ridurre al minimo il grasso corporeo. Il controllo delle calorie e il monitoraggio delle quantità di alimenti sono importanti al fine di raggiungere i risultati desiderati. Nonostante la sana alimentazione, ci sono alcuni nutrienti che risulta difficile reperire in quantità sufficienti dalla sola alimentazione, come per esempio le vitamine e i minerali; pertanto vengono assunte esternamente sotto forma di integratori.

L'ultima componente da gestire, di pari importanza a dieta e allenamento, è il riposo ed il recupero. L'allenamento costituisce uno stress per il corpo, il cui stimolo crea un danno che, se sufficiente e applicato in maniera progressiva, a sua volta crea degli adattamenti e delle risposte fisiche. Ciò avviene in maniera efficace solo se al corpo viene dato il giusto tempo per recuperare e rigenerarsi al fine di garantire la ripresa muscolare. Il sonno di qualità, la gestione dello stress e le tecniche di rilassamento, come il massaggio e lo stretching possono contribuire ad assicurare un recupero ottimale. Nel Bodybuilding è importante adottare un approccio equilibrato e sicuro, ascoltare il proprio corpo e lavorare con un professionista qualificato, per raggiungere i propri obiettivi nel modo più sano possibile.

3.2 COME LE PREPARAZIONI AGONISTICHE INFLUENZANO IL CICLO MESTRUALE

Le competizioni agonistiche di bodybuilding sono eventi atletici unici in cui gli atleti vengono giudicati in base all'aspetto estetico e alla capacità di posa piuttosto che alle prestazioni fisiche [19]. Per prepararsi con successo alla competizione, vengono quindi apportate notevoli modifiche alla dieta e alle attività fisiche, con lo scopo di raggiungere un fisico complessivamente simmetrico e proporzionato che mostra sia la dimensione che la definizione muscolare, ottenibile attraverso il mantenimento di una bassa percentuale di grasso corporeo [20]. Pertanto, l'arduo allenamento e la

dieta rigorosa rendono questo sport uno dei più fisicamente e mentalmente impegnativi [32]. Innanzitutto, i bodybuilder dividono il loro periodo di allenamento in due fasi, “fuori stagione” e “pre-gara”. In bassa stagione, si persegue una fase di ipertrofia, che dura la maggior parte dell'anno, il cui scopo è quello di costruire massa muscolare grazie ad un'adeguata programmazione di allenamento intenso e dieta ipercalorica [20, 32]. Il volume totale e la frequenza dell'allenamento varia ampiamente tra gli atleti e, generalmente, viene utilizzata una combinazione di pesi liberi (bilancieri e manubri) e macchine di resistenza, la cui proporzione dipende dalle preferenze personali [32]. In preparazione alle gare, invece, i concorrenti mirano a ridurre al minimo il grasso corporeo sottocutaneo preservando la massa magra e migliorando la definizione muscolare attraverso un programma che prevede restrizione calorica prolungata, allenamento contro resistenza ed esercizio aerobico [19]. Oltre all'esercizio fisico, la preparazione include l'ottimizzazione dell'atteggiamento mentale e della nutrizione [24].

Al termine della stagione agonistica, segue un periodo di recupero, nel corso della quale viene aumentato l'apporto energetico riportandolo al livello di base [21], e che vede il ripristino della condizione originaria fisiologica.

Tuttavia, è stato dimostrato come la denutrizione prolungata, associata ad un basso contenuto di massa grassa e un ridotto contenuto minerale osseo, nonché ad altri cambiamenti fisiologici e psicologici, possa comportare conseguenze negative sul sistema ormonale femminile; e come il recupero da tale condizione possa essere molto lento e difficile [21].

La fase di preparazione alla competizione generalmente comincia dai 2 ai 5 mesi prima dell'evento competitivo e prevede una graduale diminuzione dell'apporto energetico iniziale e il mantenimento di un regime alimentare ipocalorico. L'assunzione alimentare viene monitorata quotidianamente e in maniera molto accurata mediante dispositivi digitali per pesare gli alimenti e apposite applicazioni di registrazione e conteggio delle calorie [19].

Dal punto di vista della distribuzione dei macronutrienti, il deficit calorico si basa su una diminuzione dell'assunzione di carboidrati e grassi e un aumento del quantitativo di proteine. Nello specifico, l'apporto di carboidrati tende ad essere inferiore alle raccomandazioni nutrizionali nello sport che vedono l'assunzione di 3–12 g/kg/giorno a seconda del volume/intensità dell'allenamento e degli obiettivi di composizione corporea, mentre l'apporto di proteine superiore alle raccomandazioni che ne prevedono l'assunzione di 1,2–2,0 g/kg/giorno. Durante un periodo di perdita di peso, l'elevato apporto proteico, in media 3 g/kg/giorno, risulta efficace nel tentativo di preservare la massa

muscolare. A causa della restrizione calorica, viene generalmente promosso un elevato apporto di alimenti fibrosi ricchi di nutrienti e a basso contenuto energetico, come frutta e verdura, al fine di garantire una maggiore sensazione di pienezza e permettere agli atleti di aderire alla dieta, nonché di soddisfare il loro fabbisogno di micronutrienti [19].

L'allenamento fisico consiste in un programma di allenamento contro resistenza ad alto volume di 4/5 giorni/settimana mirato a lavorare tutti i principali gruppi muscolari della parte superiore e inferiore del corpo, combinato a quantità modeste di esercizio aerobico a bassa intensità della durata di 30/60 minuto utile ad incrementare il dispendio energetico. Tuttavia, sembra che le alterazioni della massa corporea e della composizione si verifichino principalmente come conseguenza del ridotto apporto energetico e non tanto dell'aumento dell'esercizio aerobico [19].

Generalmente, i cambiamenti nel peso corporeo sono piuttosto lenti, e viene in media raccomandato un calo di 0,4 g/kg a settimana per le atlete donne, al fine di minimizzare la perdita di massa magra [21].

L'ultima settimana antecedente alla competizione, definita "peak week", è un periodo di maturazione durante il quale il carico di allenamento totale viene leggermente diminuito, mentre l'apporto di carboidrati e di energia totale vengono aumentati verso i livelli di base, al fine di ricostituire le riserve di glicogeno muscolare e raggiungere la migliore condizione possibile di pienezza e definizione muscolare il giorno della gara [21].

Dall'inizio della preparazione agonistica, l'obiettivo è quello di raggiungere una composizione corporea che vede un maggior contenuto di massa magra e un livello di grasso corporeo estremamente ridotto, i cui valori risultano inferiori alle raccomandazioni sulla percentuale di grasso essenziale per le donne [19]. Le donne necessitano, infatti, di una percentuale di grasso più elevata rispetto agli uomini, necessaria per la corretta funzione del sistema endocrino al fine di garantire l'ovulazione e il mantenimento di massa ossea; di conseguenza il mantenimento di un peso ridotto per un periodo prolungato può comportare rischi per la salute riproduttiva [21].

In risposta alla carenza energetica e alla diminuzione della massa grassa, la concentrazione di leptina si riduce notevolmente comportando un minor senso di sazietà, e questo è probabilmente uno dei motivi per cui mantenere un basso apporto energetico per molto tempo risulta essere psicologicamente molto difficile [21]. A ciò si accompagna una diminuzione dei livelli sierici dell'ormone T3, a cui è associato ad un rallentamento del metabolismo, e una diminuzione della frequenza cardiaca e della pressione sanguigna.

Nel corso di questa fase, l'EA delle atlete inevitabilmente scende al di sotto dei livelli raccomandati di 30 kcal/kg di FFM [19], e tale restrizione segnala all'asse ipotalamo-ipofisi di diminuire la secrezione di GnRH e, a sua volta, di ormoni sessuali, quali l'estradiolo, interrompendo temporaneamente l'ovulazione e il ciclo mestruale, a scopo di risparmio energetico [21].

Un regime di allenamento intensivo aggravato da una dieta ipocalorica prolungata e da una repentina perdita di peso rappresenta un grande stress fisiologico per il corpo; pertanto le atlete impegnate in questa disciplina sono maggiormente a rischio di incorrere in amenorrea ipotalamica e in danni associati alla salute ossea e metabolica [19, 25].

Tuttavia, nonostante un ritorno ai livelli basali di apporto energetico, EA e massa grassa al termine della competizione, la ripresa delle mestruazioni può non essere immediata e può richiedere un fabbisogno energetico e una composizione corporea superiori ai valori basali per un periodo di tempo prolungato [19]. Nella maggior parte delle donne, l'alterazione del sistema endocrino viene ripristinata dopo un periodo di recupero di 3–4 mesi; tuttavia, in alcune di esse questo periodo può non essere abbastanza lungo per un recupero completo [21]. Per questo, le atlete che intendono gareggiare annualmente, potrebbero non avere un tempo adeguato tra i cicli di preparazione per la ripresa del ciclo mestruale [19].

Dal punto di vista psicologico, il duro allenamento fisico e le rigorose pratiche dietetiche intraprese conducono ad una serie di stati mentali positivi, che includono sentimenti di forza mentale e fisica, di realizzazione e crescita personale, e acquisizione di comprensione e controllo sul piano personale e sociale, come risultato della capacità di realizzare cambiamenti così formidabili al fisico [23].

Nonostante ciò, una preparazione altamente restrittiva porta con sé notevoli effetti negativi che hanno un impatto sul piano sociale e psicologico. Primo fra tutti emerge la difficoltà nel mantenere le attività e gli impegni sociali, a causa del tempo dedicato alla preparazione, al bisogno di riposo sufficiente e all'aderenza al regime dietetico. Pertanto, per queste ragioni, nonché per evitare tentazioni di cibi e bevande al di fuori da quelli consentiti dalla dieta, la maggior parte degli atleti tende deliberatamente ad allontanarsi dalle situazioni sociali. Tale comportamento risulta avere così una forte incidenza sui rapporti interpersonali [23]. Inoltre, mentalmente, mantenere un deficit energetico protratto nel tempo può alterare lo stato psicologico; infatti è comune tra gli individui il manifestarsi di sbalzi d'umore, inattività, affaticabilità, depressione [24]; e tale situazione accentua ulteriormente la necessità di riposo e distacco dalla vita sociale [22].

Oltre a ciò, nonostante il potenziale per le donne di sviluppare massa muscolare sia molto inferiore

rispetto a quello degli uomini, le atlete bodybuilder si trovano spesso soggette a forti pressioni sociali, scarso supporto e giudizio negativo da parte di persone non condividenti la medesima disciplina, che suscitano in merito alle pratiche in cui si impegnano e ai conseguenti cambiamenti nel loro fisico. Ciò può nascere a causa del fatto che, all'interno del dominio pubblico tradizionale, alcune persone trovano la muscolosità delle concorrenti di bodybuilding femminile come sgradevole, fino addirittura ad etichettarle come “strane”. Tali esperienze di stigma e il basso supporto sociale potrebbero potenzialmente incidere sulla salute fisica e mentale di queste donne [23, 32].

Un altro effetto psicologico negativo della preparazione agonistica riguarda la tendenza da parte della maggior parte degli atleti a sperimentare alcuni sbalzi d'umore e sentimenti di depressione, che nascono in particolare dopo il completamento della competizione a causa dell'inevitabile aumento di peso una volta riprese le normali abitudini alimentari. Questo stato si riscontra più frequentemente e in maniera più marcata nelle atlete donne, le quali faticano ad accettare il ritorno ad una condizione più naturale e “morbida”, ma che sicuramente è più sostenibile e fisiologica, e a vedere come i loro corpi magri e muscolosi possano alterarsi [23].

Pertanto, se da un lato questi problemi sociali e psicologici risultino insignificanti rispetto al risultato finale e ai più importanti benefici di realizzazione, forza e crescita personale, e siano percepiti quindi come parte integrante del percorso; dall'altro lato tali effetti negativi possono contribuire ad instaurare una situazione stressante con forti implicazioni sul profilo ormonale femminile [23].

Emerge quindi l'importanza di monitorare gli stati d'animo nel corso della preparazione, incoraggiando l'atleta a confidarsi e a discutere circa le difficoltà incontrate e adattando quotidianamente gli interventi nutrizionali al suo stato psicologico [32].

3.3 IMPORTANZA DELL'APPROCCIO MENTALE NEL BODYBUILDING

È evidente che lo stile di vita di molti bodybuilder è molto diverso, non solo da quello della popolazione generale, ma anche da quello della maggior parte degli altri atleti; e richiede disciplina, perseveranza e dedizione. Tuttavia, se non condotto con un sano ed equilibrato approccio mentale, può condurre a diversi stati psicologici alterati.

Se da un lato la trasformazione corporea e l'aumento della forza muscolare, conseguiti attraverso un allenamento adeguato e un'attenzione alla dieta, contribuiscano a migliorare significativamente

l'autostima e a vedere se stessi in modo più favorevole, e questo aspetto sia chiaramente positivo; dall'altro lato alcuni individui iniziano a fare affidamento esclusivamente sulla propria fisicità per sentirsi bene con se stessi. Pertanto, tali individui mostrano in realtà bassa autostima ed insicurezze nella maggior parte o in tutte le aree della loro vita, che li portano a concepire il tempo che trascorrono in palestra come l'unico momento in cui avvertono un alto grado di autoefficacia.

È sulla base di ciò che un primario "sano entusiasmo per il bodybuilding" può con il tempo tradursi in una vera e propria dipendenza per l'esercizio, che sfocia nell'adozione di comportamenti ossessivi nei confronti della disciplina. Ciò si manifesta sotto forma di un desiderio intenso di attività fisica nel tempo libero che si traduce nello svolgimento di esercizio fisico eccessivo e incontrollato associato a sintomi fisiologici (ad esempio tolleranza, astinenza) e/o sintomi psicologici (ad esempio, ansia, depressione) [35]. I comportamenti caratteristici includono lunghe ore dedicate all'allenamento arrivando a considerarlo una priorità sopra qualsiasi altra attività, eccessiva attenzione alla dieta e ossessione per le calorie consumate, controllo morboso del peso e della forma fisica, rabbia se l'esercizio viene impedito, cancellazione o evitamento di responsabilità sociali o lavorative per dedicarsi all'esercizio e centratura quotidiana di programmi e pensieri relativi al bodybuilding [32, 33]. Pertanto, un tale approccio può essere dannoso a livello fisiologico, psicologico e sociale [35].

Questa mentalità è maggiormente comune negli uomini, ma anche in molte donne che, iniziando ad approcciarsi a questo sport, mostrano una forte determinazione nel tentativo di realizzare il fisico dei loro sogni, che però è generalmente associata ad una costante insoddisfazione e preoccupazione per la propria immagine corporea. Tale determinazione può quindi facilmente diventare un'ossessione e condurre ad atteggiamenti compulsivi nei confronti dell'allenamento e della dieta, che, a lungo termine, possono risultare quei fattori stressanti scatenanti l'interruzione della funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio [32].

Chiaramente, la mentalità di molti bodybuilder si rivela essere controproducente in quanto può condurre al sovrallenamento e all'eventuale burnout, impedendo così all'individuo di raggiungere il proprio potenziale nello sport. Le principali problematiche correlate possono essere lesioni da uso eccessivo nei muscoli e nelle articolazioni, sistema immunitario indebolito, affaticamento cronico e persino atrofia muscolare.

È evidente come un ruolo determinante venga dato all'approccio mentale, e come questo possa avere una forte influenza nelle prestazioni degli atleti. Pertanto, adottare abilità psicologiche adeguate è fondamentale al fine di ottimizzare i risultati nel bodybuilding, nonché di promuovere un benessere generale.

Da qui emerge la necessità di incoraggiare l'atleta, anche mediante consulenze con professionisti dello sport, ad adottare uno stile di vita ben bilanciato che veda un sano equilibrio tra allenamento, dieta e sufficiente riposo. Il consulente dovrebbe sottolineare che non c'è nulla di sbagliato nel voler sviluppare un fisico muscoloso, ma allo stesso tempo dovrebbe condurre l'atleta a collocare il bodybuilding nella giusta prospettiva, tale da concepirlo come parte importante ma non totalizzante della vita, dando spazio anche ad impegni lavorativi e familiari, ad altri interessi gratificanti e attività di svago.

Un altro aspetto da considerare riguarda la definizione di obiettivi specifici come strumento utile per focalizzare l'individuo su ciò che deve fare, programmare comportamenti idonei e massimizzare i progressi nel bodybuilding. Gli obiettivi prefissati dovrebbero essere innanzitutto realistici e proporzionali alle capacità e al potenziale dell'atleta, in quanto se troppo ambiziosi potrebbero generare frustrazione e motivazione ridotta, ma anche orientati nel tempo e flessibili. Pertanto, è importante sottolineare al cliente che il raggiungimento dei risultati non è immediato, bensì richiede una pianificazione nel lungo periodo, pazienza e perseveranza; nonchè incoraggiarlo ad accettare che eventi inaspettati, come cambiamenti nelle circostanze personali e lesioni, potrebbero influenzare ed ostacolare il progresso verso gli obiettivi.

Al fine di monitorare i progressi e garantire il perseguimento degli obiettivi, è consigliata la compilazione di un registro personale, che dovrebbe includere dettagli completi di ogni allenamento, come la quantità di peso sollevato su ciascuno esercizio, il numero di serie e ripetizioni eseguite, informazioni riguardanti motivazione, stanchezza, concentrazione. Questo strumento è utile anche per tenere traccia dello stato fisico e mentale dell'atleta e per apportare le eventuali modifiche necessarie all'allenamento e/o alla dieta, qualora l'obiettivo non corrisponda a quello desiderato.

Sulla base di quanto detto, si evince come una salute psicologica ottimale sia il presupposto per un progresso sano ed efficace nel bodybuilding, e come tale deve essere promossa [32].

CAPITOLO IV

PREVENZIONE E TRATTAMENTI

4.1 STRATEGIE COMPORTAMENTALI PER TRATTARE E RISOLVERE L'AMENORREA

L'amenorrea ipotalamica funzionale (FHA) è una forma di anovulazione reversibile, il cui ripristino della condizione fisiologica mestruale può avvenire attraverso un intervento di modifica dello stile di vita, necessario per realizzare la riduzione di stress nutrizionali, fisici e psicologici [26]. Degli studi indicano che più lunga è la persistenza del problema, più lungo è il tempo necessario per recuperare, e più gravi potranno essere le conseguenze [2].

Nell'elaborare un piano di trattamento per la donna con amenorrea ipotalamica, è necessario tenere conto della natura multifattoriale della problematica, per cui anche il piano deve essere tale e deve prevedere l'adozione di strategie e modifiche comportamentali inerenti le diverse componenti, quali disponibilità energetica, esercizio fisico e stress psicologico [26]. Il fine ultimo è quello di ristabilire spontaneamente un ciclo mestruale ovulatorio regolare, senza la prescrizione di alcuna terapia farmacologica [9].

Il primo passo dovrebbe essere sempre quello di consultare un ginecologo endocrino e ottenere una visita approfondita per escludere eventuali malattie e controllare lo stato attuale del corpo. Successivamente, dovrebbe essere effettuata una revisione dettagliata della dieta e delle abitudini alimentari del paziente, del livello di attività fisica, della sensazione di stress, del sonno, degli atteggiamenti nei confronti dell'alimentazione, nonché del profilo psicologico. È inoltre importante annotare la storia mestruale completa dell'atleta, compresa la comparsa del menarca e il corrente stato mestruale [15]. Sulla base di questi dati, è possibile identificare le principali cause determinanti l'interruzione delle mestruazioni e conseguentemente stilare un piano di trattamento personalizzato che si concentri sulla risoluzione dei problemi comportamentali [2].

Innanzitutto, occorre valutare lo stato nutrizionale e le abitudini alimentari dell'individuo, e, essendo l'inadeguato apporto calorico a soddisfare il fabbisogno energetico dell'atleta la radice del problema, l'intervento primario riguarda il ripristino del bilancio energetico [2, 26].

Per attuare ciò, è importante comprendere che quest'ultimo viene raggiunto dall'equilibrio tra apporto

energetico, ossia l'energia fornita dagli alimenti introdotti con la dieta, e produzione energetica, ossia quella consumata; ed è il parametro che permette il mantenimento del peso stabile o l'innescare di sue variazioni. Tuttavia, alla spesa energetica giornaliera totale (TDEE) non contribuisce soltanto l'energia consumata con l'esercizio fisico, bensì a generarla concorrono complessivamente quattro componenti, che includono il tasso metabolico a riposo (BMR), l'effetto termico dell'alimentazione (TEF), l'effetto termico da attività non associabile all'esercizio (NEAT) e l'effetto termico dell'attività (TEA) [26].

- Il metabolismo a riposo (BMR) riflette l'energia richiesta per sostenere le funzioni vitali del corpo e, in base al livello di attività dell'individuo, può contribuire dal 60% al 75% alla spesa energetica giornaliera totale.
- L'effetto termico dell'alimentazione (TEF) consiste nell'energia necessaria al conseguimento dei processi metabolici e digestivi degli alimenti ingeriti e rappresenta circa il 10% della spesa energetica totale.
- L'effetto termico da attività non associabile all'esercizio (NEAT) riguarda il dispendio energetico indotto da tutte quelle attività fisiche che si svolgono quotidianamente al di fuori dell'esercizio fisico.
- L'effetto termico dell'attività (TEA) riguarda il dispendio energetico dato dall'esercizio fisico; è la componente più variabile dell'equazione e può essere pari al 15% del TDEE negli individui sedentari o fino al 50% negli atleti di alto livello.

Sulla base di ciò, l'obiettivo primario per il trattamento dell'FHA è portare l'atleta ad un bilancio energetico positivo, che vede il colmare delle carenze caloriche e nutrizionali attraverso l'assunzione di una quantità di calorie sufficienti a compensare il TDEE, e supportato dall'assistenza di un dietista o nutrizionista e ad una corretta educazione alimentare. Il piano alimentare prevede un aumento calorico settimanale da 300 a 600 kcal, che vede il consumo proporzionato di carboidrati, grassi e proteine distribuiti durante tutta la giornata, a cui è associato un aumento graduale del peso corporeo, che vada dal 5 al 10% ogni mese [16]. Per gli sportivi, è raccomandato un apporto proteico più elevato, che si aggiri da 1,2 a 1,4 g proteine/kg di peso corporeo, rispetto a quello raccomandato dall'Indennità dietetica (RDA) (0,8 g di proteine/kg di peso corporeo), al fine di supportare la massa magra. La maggior parte delle atlete donne necessita di un minimo di 5g di carboidrati/kg di peso corporeo per mantenere e ricostituire le riserve di glicogeno utilizzate durante l'allenamento. Se l'intensità e la durata dell'esercizio sono elevati e l'allenamento avviene su base giornaliera, il

fabbisogno di carboidrati può aumentare ed essere compreso tra 6 e 8 g di carboidrati/kg peso corporeo. È quindi importante incoraggiare le atlete a scegliere alimenti contenenti una quantità massima di carboidrati, ad esempio frutta, verdura e cereali prima e dopo l'esercizio. L'assunzione di grassi deve, invece, ricoprire almeno il 15% dell'energia, al fine di garantire un apporto adeguato di acidi grassi essenziali (acido linoleico e acido α -linoleico), ottenibili attraverso il consumo di oli vegetali, frutta secca e prodotti a base di pesce (ad es. salmone) [31]. Un diario alimentare, inoltre, può essere uno strumento utile per tenere traccia delle calorie giornaliere assunte in modo da assicurare il raggiungimento dell'apporto energetico prescritto.

In risposta ad un aumento della disponibilità energetica, si riscontrano così miglioramenti dei marcatori dello stato nutrizionale, quali incrementi di T3 e leptina e diminuzione di grelina e cortisolo, che consentono un graduale recupero dell'equilibrio e delle corrette funzioni dell'organismo e la conseguente ripresa delle mestruazioni [2].

L'intervento nutrizionale dovrebbe affrontare non solo la quantità totale di apporto calorico, ma anche assicurare una distribuzione regolare dell'energia nell'arco delle 24 ore, adattata ai bisogni del paziente e alle esigenze del periodo di allenamento, al fine di massimizzare la disponibilità di micro e macronutrienti e di evitare un deficit latente [2, 18].

Dal momento che l'eccesso di stress, l'attività fisica e l'infiammazione ad essi associata porta ad un aumento della spesa e della richiesta di nutrienti, è comune, nelle atlete, riscontrare un'insufficienza di risorse nutritive, la quale contribuisce ad esercitare uno stress metabolico sull'organismo che può ostacolare i processi vitali di base. Pertanto, viene raccomandato il raggiungimento di un adeguato apporto di minerali e vitamine, e particolare importanza viene data alla vitamina D3 e al calcio. La soluzione migliore è affrontare la carenza attraverso la propria dieta, utilizzando alimenti ad alto potenziale nutritivo; tuttavia in caso di deficit significativi o difficoltà nel soddisfare i propri fabbisogni alimentari, è necessario prendere in considerazione l'integrazione [2].

Il compromesso sviluppo della densità minerale ossea, provocato dallo squilibrio ormonale indotto dall'FHA, rende particolarmente efficace la supplementazione di calcio, in quanto minerale che promuove la mineralizzazione e l'integrità strutturale dell'osso. La dose giornaliera raccomandata è di 1000 mg al giorno per gli adulti e di 1300 mg per gli adolescenti e giovani adulti. Dal momento che poche donne riescono a raggiungere questo livello tramite la loro dieta, vengono comunemente prescritti integratori di calcio per garantirne un sufficiente apporto. Questi ultimi variano in termini di costo, quantità di calcio elementare, sale legante associato e biodisponibilità. Il carbonato di calcio, per esempio, è il più comunemente prescritto e contiene la più alta percentuale di calcio elementare

(40%); dovrebbe essere assunto durante i pasti per garantirne un adeguato assorbimento e generalmente è ben tollerato. Tuttavia, l'assorbimento del calcio non è ottimale senza un apporto adeguato di vitamina D e livelli normali di estrogeni nel sangue. Pertanto, gli studi hanno dimostrato che questo intervento da solo non sia sufficiente a migliorare la densità minerale ossea, ma risulta comunque benefico per le atlete con amenorrea al fine di minimizzare la perdita ossea [26].

Affiancato al calcio, infatti, viene consigliata l'integrazione di vitamina D3, fondamentale per il corretto funzionamento dell'organismo, la cui dose raccomandata deve essere adattata alle esigenze individuali e generalmente è compresa tra 800-1.000 UI. Essa svolge un ruolo importante nell'assorbimento del calcio, ne favorisce il trasporto sia nell'intestino tenue che in quello crasso ed un suo uso più efficiente da parte del sistema scheletrico [2, 16, 26]. La carenza di vitamina D3, probabilmente dovuta ad un suo ridotto apporto, ad insufficiente esposizione alla luce solare e/o a diminuzione della capacità della pelle di sintetizzarla, è un fattore predisponente l'osteoporosi; per cui la sua supplementazione può contribuire a diminuire il rischio di fratture da stress nelle atlete amenorreiche [26].

Un altro minerale che sembra essere benefico per le donne con disturbi mestruali è il magnesio, dati i notevoli effetti positivi che esercita sull'organismo. In particolare, esso promuove il miglioramento dell'umore, facilita l'adattamento alle condizioni stressanti, riduce l'irritabilità e favorisce l'inizio e la qualità del sonno. Anche vitamine del gruppo B, in particolare acido folico, zinco e antiossidanti non dovrebbero essere trascurati nella dieta, in quanto necessari per il corretto funzionamento dell'organismo e predominanti nella produzione di energia, sintesi dell'emoglobina, adeguata funzione immunitaria e costruzione e riparazione del tessuto muscolare [2, 31].

Infine, sarebbe opportuno includere anche alimenti più "ricreativi" e "piacevoli" nel piano alimentare, ovvero alimenti leggermente più elaborati e con una elevata densità energetica, e invitare le atlete a concedersi pasti liberi non pianificati nella dieta. In primo luogo, questa misura permette di aumentare la quantità di calorie assunte in modo relativamente semplice; in secondo luogo, potrebbe influenzare positivamente la psiche e soddisfare piaceri, esigenze ed occasioni sociali. La rimozione di restrizioni nutrizionali aiuterebbe infatti a migliorare le relazioni nutrizionali, incoraggiare buone abitudini alimentari e facilitare l'aderenza alla dieta [2].

Tuttavia, questi interventi risultano essere efficaci nel ripristino della funzione mestruale ma non del tutto sufficienti, in quanto l'imposizione di altri fattori può favorire la persistenza dei problemi della FHA [2].

Nel trattamento dell'amenorrea, un altro elemento cruciale da considerare è la riduzione dei fattori di

stress, e l'attività fisica, soprattutto se svolta in maniera eccessiva, è uno di questi. Il suo ripristino può richiedere una modifica del livello di attività, e ciò risulta particolarmente necessario qualora l'apporto calorico dell'atleta sia inadeguato a soddisfare le esigenze energetiche del suo regime di allenamento [2, 26].

L'evitamento totale delle attività pianificate, tuttavia, non sembra essere una soluzione ottimale, in quanto, se considerate una routine quotidiana, la loro interruzione potrebbe contribuire a generare stress ed ansia e a sostenere ulteriori comportamenti distruttivi. È quindi sufficiente una riduzione compresa tra il 10% e il 20%, che si può realizzare modificando alcune variabili dell'allenamento, ad esempio riducendo il volume, l'intensità e/o la frequenza, oppure introducendo tempi di rigenerazione più lunghi [2, 26].

La combinazione di un apporto calorico leggermente aumentato ad una lieve riduzione del dispendio energetico risulta efficace al fine di avviare un processo di aumento del grasso corporeo, indispensabile per il miglioramento del profilo ormonale e la ripresa delle mestruazioni [26].

Di conseguenza, risulta fondamentale individuare la dose e il carico di allenamento ottimale in funzione delle necessità ed esigenze della persona, e monitorare accuratamente altri importanti aspetti correlati, quali la pianificazione di una dieta che tenga conto del consumo di un numero sufficiente di calorie, il consumo di macronutrienti, vitamine e sali minerali, una adeguata e sufficiente rigenerazione e una corretta idratazione.

Nelle donne che presentano FHA, la concentrazione di GnRH cronicamente ridotta risulta dall'effetto combinato di stress metabolici, ma anche psicogeni. Pertanto, la soppressione dei disturbi metabolici, della sovrastimolazione dell'asse limbico-ipotalamo-ipofisi-surrene (LHPA) e degli atteggiamenti disfunzionali contribuenti lo sviluppo di uno stato di stress, richiede la progettazione di un intervento comportamentale mirato al miglioramento di tali alterazioni [27].

Un'opzione terapeutica di successo nel trattamento dell'amenorrea si rivela, quindi, essere la terapia cognitivo-comportamentale (CBT), finalizzata a correggere atteggiamenti e pensieri compulsivi legati a dieta, esercizio fisico e immagine corporea; migliorare gli stati psicologici; aiutare a gestire e ridurre adeguatamente lo stress [2, 6].

Questa terapia si mostra un intervento valido per affrontare e migliorare l'intera costellazione di concomitanti neuroendocrini e metabolici dell'FHA, quali l'ipercortisolismo, l'ipoleptinemia e l'ipotiroidismo. Alcuni studi [27] dimostrano come tale trattamento contribuisca ad abbassare i livelli di cortisolo, grazie al miglioramento dell'asse LHPA, ed aumentare i livelli di leptina e TSH (ormone

stimolante la tiroide). In particolare, durante il recupero dallo stato di stress, la riduzione del cortisolo cambia la sensibilità al feedback ipotalamico in modo che successivamente l'ipotalamo interpreti i livelli di T3 e T4 come troppo bassi; e tale rilevazione presumibilmente aumenta la spinta ipotalamica del TRH ad aumentare la produzione di TSH. L'aumento di quest'ultimo indica perciò un recupero parziale dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide e un'ottimizzazione del metabolismo [27]. La rimozione, tramite la CBT, dei costituenti fisiologici e comportamentali dello stress potrebbe così invertire il deficit energetico e ripristinare il profilo ormonale.

Le donne a cui viene sottoposto questa terapia risultano, inoltre, essere più resilienti allo stress quando si sperimentano nuove sfide in futuro.

Una modifica dello stile di vita, che si realizza attraverso la combinazione degli interventi nutrizionale, sportivo e psicologico, concorre, a lungo termine, a ripristinare i livelli di estradiolo e progesterone ed abbassare i livelli di cortisolo, ristabilendo così la funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi. Grazie all'adozione di un approccio non farmacologico è possibile stimolare la ripresa spontanea della normale attività mestruale e ovulatoria [6, 9], e conseguentemente favorire un migliore funzionamento cardiovascolare, scheletrico e neurologico [27]. Tuttavia, il recupero può non essere immediato e richiedere diversi mesi, e talvolta può non essere completo. In quest'ultimo caso, alcune atlete potrebbero mantenere la follicologenesi e la fase luteinica alterata per anni, associata a spotting premestruale o cicli brevi dovuti alla ridotta secrezione di progesterone [16].

Alcune strategie che dovrebbero essere attuate al fine di identificare e mantenere un peso corporeo sano per lo sport sono le seguenti [31]:

1. Perseguire la salute personale, la prestazione fisica e il benessere, piuttosto che un obiettivo di peso arbitrario.
2. Prestare meno attenzione alla bilancia e focalizzarsi su abitudini più sane, quali gestire adeguatamente lo stress, fare buone scelte alimentari, mangiare pasti regolari.
3. Stabilire un obiettivo di peso realistico con il quale si ottengano buone prestazioni e si mantenga una buona salute.
4. Segnare i progressi monitorando i cambiamenti nelle prestazioni fisiche e nel livello di energia, la prevenzione degli infortuni, la normale funzione mestruale e il benessere generale.

Alcuni comportamenti alimentari che dovrebbero essere adottati al fine di ottimizzare la dieta e migliorare il proprio rapporto con il cibo sono i seguenti [31]:

1. Non privarsi costantemente dei cibi preferiti e non stabilire regole o linee guida dietetiche irrealistiche.
2. Non stilare elenchi di cibi “buoni” e “cattivi”, ma ricordare che tutti gli alimenti possono rientrare in uno stile di vita sano; tuttavia, è opportuno scegliere preferibilmente alimenti ricchi di nutrienti e consumare i cibi più densi meno frequentemente (es. dolci, cibi ricchi di grassi...).
3. Non saltare i pasti e non farsi sentire troppo affamati.
4. Promuovere una corretta idratazione durante il giorno e soprattutto in prossimità dell'allenamento.
5. Stabilire una dieta adatta alle proprie esigenze e che si sia in grado di mantenere per un lungo periodo.
6. Se la preparazione prevede una fase di riduzione del peso, è necessario ridurre l'apporto energetico apportando delle modifiche dietetiche, come ad esempio optare per alimenti a bassa densità calorica e ad alto potere saziante; consumare cibi integrali, frutta e verdura; mantenere una dieta e un approccio flessibile.

4.2 TRATTAMENTI E METODI FARMACOLOGICI

Alla maggior parte delle donne che si presentano al medico con una diagnosi di FHA viene consigliata una terapia farmacologica ormonale come trattamento per ristabilire le mestruazioni, con lo scopo di ripristinare l'ambiente ipoestrogenico endogeno e preservare la salute scheletrica [9, 29].

Alcuni farmaci che vengono comunemente prescritti in caso di amenorrea sono i contraccettivi orali, ossia una combinazione di estrogeni e progestinici che agiscono interferendo con i meccanismi che portano all'ovulazione e provocando alterazioni a livello endometriale e nel muco cervicale, al fine di impedire la risalita degli spermatozoi e l'impianto dell'ovulo. Devono essere assunti ogni giorno alla stessa ora per 21 giorni consecutivi, seguiti da una sospensione di 7 giorni, durante i quali avviene la mestruazione. In realtà, quella che si verifica non è una mestruazione naturale, bensì un

sanguinamento vaginale che deriva dallo sfaldamento della mucosa dovuto alla sospensione mensile del contraccettivo. Inoltre, gli effetti collaterali legati all'assunzione di estrogeni esogeni comprendono tensione mammaria, nausea e vomito, sanguinamento vaginale da rottura e macchie scure alla pelle. Alcuni pazienti lamentano anche vertigini, mal di testa, irritabilità, sbalzi d'umore, malessere e gonfiore [26].

La prescrizione di tali farmaci può risultare la strategia più "semplice" ed "immediata", tuttavia, dal momento che inducono un sanguinamento fittizio e promuovono la persistenza dell'anovulazione, non sono destinati a supportare la ripresa della normale attività ormonale endogena e a risolvere a fondo le cause provocanti l'alterazione dell'asse ipotalamica. Pertanto, gli studi [9] dimostrano che i contraccettivi ormonali non dovrebbero essere considerati un'opzione terapeutica efficace per prevenire un'ulteriore perdita ossea o per restituire mestruazioni sane.

Un altro approccio farmacologico che spesso viene somministrato alle donne per il trattamento della FHA consiste nella terapia ormonale sostitutiva (TOS), ossia farmaci a base di ormoni sessuali femminili, mirati a sopperire alla ridotta sintesi di questi ormoni e a prevenire l'insorgenza di osteoporosi e fratture da stress correlate. La terapia sostitutiva con estrogeni è il metodo di prevenzione particolarmente indicato per l'osteoporosi postmenopausale, il cui effetto principale sull'osso è antiriassorbitivo; ma viene anche utilizzata nelle pazienti con riduzione della densità minerale ossea causata da altri stati ipoestrogenici, come quello dell'amenorrea ipotalamica [26].

Tuttavia, la ricerca [11] suggerisce che tale strategia è di beneficio limitato per migliorare lo squilibrio ormonale nelle atlete con FHA, poiché anche questo trattamento non ripristina il sano funzionamento del sistema riproduttivo, essendo utile solo per sostituire la carenza di estrogeni.

Sulla base di quanto detto, il trattamento farmacologico non è raccomandato in quanto potrebbe mascherare una possibile normalizzazione mestruale fisiologica e dare falsa fiducia all'atleta; inoltre mira a trattare semplicemente il sintomo ma non a risolvere l'eziologia e i concomitanti psiconeuroendocrinologici sottostanti il disturbo. Un'ulteriore conferma della non indicazione alla sua prescrizione, è data dalla mancanza di efficacia degli estrogeni orali nel recupero della densità minerale ossea e nella correzione di ipercortisolismo in atto e disturbi metabolici associati [18, 27]. Questo è giustificato dal loro "effetto di primo passaggio" epatico, con potenziale soppressione della produzione epatica di IGF-1 e conseguente interruzione dell'effetto trofico sull'osso [16].

Riconoscendo le sue basi psiconeuroendocrine, la FHA è un semplice disturbo di ridotta secrezione di GnRH e quindi, in quanto tale, la terapia più funzionale per la ripresa delle mestruazioni consiste nel miglioramento dello stato energetico attraverso strategie nutrizionali, che si traducono in un

aumento del peso e del grasso corporeo. In risposta a questo, oltre ai cambiamenti benefici sulla funzione riproduttiva e sul turnover osseo, si osserva un incremento dell'energia spesa a riposo, di IGF-1, di leptina e di ormoni tiroidei, e una diminuzione di cortisolo e grelina [29]. Poiché la paura di aumentare di peso e/o il presunto impatto negativo sulla prestazione atletica può dissuadere alcune donne dall'abbracciare una strategia nutrizionale che comporta un aumento dell'apporto energetico, è indispensabile affrontare anche i fattori psicologici e comportamentali sottostanti, al fine di provvedere al potenziamento della salute psicologica [27, 29].

Qualora le mestruazioni non dovessero riprendere spontaneamente dopo un periodo tra i 6 e i 12 mesi con gli interventi di aumento dell'apporto calorico e diminuzione dell'attività fisica, è possibile prendere in considerazione la terapia ormonale sostitutiva per neutralizzazione le conseguenze dell'ipoestrogenismo [6, 27, 28]. Attualmente, in caso di necessità di sostituzione ormonale, l'approccio più accettato consiste nella terapia transdermica con estradiolo (E2), in quanto, non avendo un "effetto di primo passaggio" epatico, non influisce sulla secrezione di IGF-I, a cui viene associato un progestinico orale ciclico per un breve periodo [16]. Altre strategie utilizzate possono essere IGF-1 ricombinante e leptina ricombinante, quali stimolatori del turnover metabolico, riproduttivo e osseo [29]. In particolare, la terapia sostitutiva con leptina può favorire la crescita follicolare e l'ovulazione, nonché l'aumento dell'estradiolo circolante, dell'LH e dell'ormone tiroideo [9, 16]. Il potenziale di associare gli agenti ormonali con le modifiche nell'apporto alimentare e nell'energia spesa potrebbe quindi fornire un maggiore stimolo al miglioramento della salute delle ossa e al ripristino della funzione ovarica; anche se la sicurezza e l'efficacia di queste terapie farmacologiche è ancora oggetto di studio [29].

4.3 ATTEGGIAMENTI E TECNICHE DA ADOTTARE PER PREVENIRE IL DISTURBO

Sebbene una disponibilità energetica (EA) ottimale sia fondamentale per garantire la salute riproduttiva e supportare le prestazioni, le atlete impegnate in sport agonistici potrebbero necessitare di periodi di bassa disponibilità energetica (LEA) al fine di raggiungere determinati obiettivi fisici richiesti dalla disciplina sportiva. Tuttavia, un qualsiasi programma mirato al perseguimento di una condizione fisica estrema deve tenere conto delle esigenze fisiologiche, assicurando che ciò non comprometta la salute e le prestazioni e impedendo la comparsa di un possibile disturbo mestruale [18].

La prevenzione della FHA, quindi, si concentra sull'adozione di strategie non farmacologiche volte ad ottimizzare la nutrizione e l'EA e a contrastare squilibri ormonali che potrebbero essere indotti dalle restrizioni della preparazione sportiva.

Nel corso della stagione agonistica, è suggerito un tasso di perdita di peso graduale dello 0,5–1% per settimana al fine di preservare massa magra, ormoni sessuali e funzione riproduttiva. La perdita di peso è necessario che sia attentamente pianificata e limitata nel tempo, mediante una dieta e un regime di allenamento che garantiscano una LEA subclinica per ridurre il rischio di esiti negativi delle prestazioni.

La preparazione deve essere stabilita seguendo una linea temporale personalizzata della durata di almeno 6-8 settimane e deve prevedere una restrizione calorica moderata (-300 kcal/giorno), associata ad adeguato apporto proteico (2,0–2,5 g/kg/giorno), limitata assunzione di cibi ad alta densità energetica (dolci, grassi) e ridotto apporto di carboidrati.

Sebbene una bassa disponibilità di carboidrati sia collegata a prestazioni ridotte e livelli più bassi di ormone luteinizzante, T3 e leptina, questa risulta un parametro inevitabile per la perdita di peso e l'ottimizzazione della composizione corporea, soprattutto nel contesto di una preparazione agonistica di bodybuilding. Tuttavia, una periodizzazione della disponibilità energetica e una ciclizzazione della quantità di carboidrati in giorni o settimane può essere un'utile strategia per ottimizzare i risultati della preparazione, in quanto aumenti periodici della EA contrastano la termogenesi adattativa, promuovendo un'ulteriore perdita di peso [18].

Le iniziative di prevenzione ruotano anche attorno a programmi educativi destinati ad atleti, allenatori e dirigenti sportivi che si concentrino sull'apprendimento di linee guida sicure ed efficaci per un piano di trattamento nutrizionale e sulla consapevolezza delle conseguenze sulla salute e sulle prestazioni della LEA [17, 18]. Tuttavia, educare esclusivamente gli atleti sulla nutrizione non sempre si traduce in cambiamenti comportamentali che ottimizzano l'EA, ma è raccomandato un intervento nutrizionale individualizzato in combinazione con un'adeguata programmazione di allenamento fisico forniti da una figura professionale.

4.4 ALLENAMENTO IN FUNZIONE DELLE FASI MESTRUALI

Gli ormoni sessuali femminili sono i principali regolatori della fertilità e della riproduzione, la cui secrezione varia durante il ciclo ovarico. Considerati i diversi effetti fisiologici di natura sistemica che hanno gli estrogeni e il progesterone, è stato rilevato come anche le fluttuazioni ormonali associate al ciclo mestruale possano influenzare parametri cardiovascolari, respiratori, neuromuscolari, neurocognitivi e metabolici, e, a loro volta, modulare l'idoneità fisica, le risposte all'allenamento, l'adattabilità e le prestazioni. Sebbene questi cambiamenti siano minimi, dovrebbero essere presi in considerazione nelle atlete, dal momento che l'obiettivo a cui aspirano è quello di ottenere la migliore prestazione negli eventi competitivi [36].

Le fluttuazioni ormonali caratterizzanti il ciclo mestruale vengono distinte in tre fasi in relazione alla differente concentrazione degli ormoni, quali:

- FASE I (follicolare iniziale), rappresentata da bassi livelli di estrogeni e di progesterone e compresa tra il primo giorno di sanguinamento e il quinto giorno;
- FASE II (follicolare tardiva), caratterizzata da un marcato aumento di estrogeni fino a raggiungere un loro picco che segna l'inizio dell'ovulazione;
- FASE III (luteale), in cui sono evidenti elevate concentrazioni sia di estrogeni che di progesterone.

È stato evidenziato come, nelle donne, gli estrogeni siano collegati positivamente alla forma fisica e abbiano effetti anabolici, quali l'aumento dell'assorbimento e dello stoccaggio del glicogeno. Il muscolo scheletrico esprime, infatti, recettori funzionali per gli estrogeni, suggerendo che questi favoriscono la proliferazione e differenziazione dei mioblasti scheletrici e influenzano il rilascio dell'ormone della crescita (GH), fattore di crescita-1 insulino simile (IGF-1) e insulina, che apparentemente sono correlati positivamente con la massa muscolare. Pertanto, gli estrogeni potrebbero esercitare un ruolo nella regolazione dei processi di crescita muscolare. Di conseguenza, le fasi naturali del ciclo mestruale potrebbero provocare variazioni a livello di forma fisica del corpo, composizione, dolore e sensibilità [36, 38].

In primo luogo, è stato scoperto che il peso, il BMI e la percentuale di grasso risultano essere più alti nella fase I del ciclo mestruale naturale rispetto alle altre fasi, in quanto gli estrogeni sono significativamente inferiori, mentre la percentuale di acqua e di massa muscolare non subisce variazioni. Dal momento che questi cambiamenti nel peso corporeo possono influenzare il VO₂max,

sembra che la fase I sia caratterizzata da valori inferiori di quest'ultimo, e quindi da una diminuzione dell'idoneità cardiorespiratoria.

In secondo luogo, si riscontrano una soglia sensoriale e una soglia del dolore più basse nella fase I rispetto alla fase II, le quali portano ad affermare come le atlete mostrino una maggiore sensibilità ed una minore tolleranza al dolore durante le mestruazioni, e di conseguenza avvertino un aumento di fatica e debolezza. Sembra che la diminuzione di tali soglie sia correlata al calo dei valori del VO₂max e che quindi contribuisca ad influenzare la predisposizione delle donne ad un intenso esercizio fisico durante questa fase. Di contro, nelle fasi II e III la soglia del dolore risulta significativamente più alta, il che predispone le atlete a raggiungere livelli più elevati di fitness cardiorespiratoria [36].

Oltre a determinare variazioni sul piano fisico, il ciclo mestruale ha una forte influenza sulla condizione mentale delle donne; infatti la maggior parte di esse lamenta sintomi durante il periodo premestruale e mestruale, che includono irritabilità, sentimenti di depressione, sbalzi d'umore, mal di schiena, aumento dell'appetito e ritenzione idrica. La percezione di tali sintomi si traduce in una maggiore difficoltà nello svolgere compiti della vita quotidiana, che si estende anche nella difficoltà ad allenarsi, arrivando così ad incidere sulla prestazione sportiva e sulla motivazione [36].

Per quanto riguarda la flessibilità e la forza, invece, non sono state segnalate differenze significative tra le fasi del ciclo, e, dal momento che queste non subiscono variazioni, anche la rigidità muscolo-tendinea e l'estensibilità muscolare rimangono costanti.

Alcuni studi indicano che il catabolismo proteico aumenta maggiormente durante il periodo luteale rispetto a quello follicolare del ciclo mestruale. D'altra parte, è stato osservato che la sintesi della proteina miofibrillare aumenta in modo simile in tutte le fasi dopo un acuto esercizio. Inoltre, la secrezione di GH e di IGF-I in risposta all'esercizio contro resistenza è maggiore durante la fase preovulatoria e luteale rispetto alla follicolare iniziale, suggerendo una reazione anabolica potenzialmente più forte in tali fasi. Nonostante ciò, si ritiene che le fluttuazioni degli estrogeni non siano in grado di influenzare l'ipertrofia muscolare e non abbiano un impatto significativo sulla forza esplosiva [36, 38, 39].

Sulla base di quanto detto finora, si ritiene che la frequenza e il volume di allenamento possano essere selezionati indipendentemente dalle fasi del ciclo mestruale, dal momento che non hanno alcuna incidenza sull'ipertrofia muscolare [38]. Tuttavia, è stata comunque suggerita la possibilità di adattare le sessioni di allenamento in funzione alla capacità e volontà delle atlete ad allenarsi. Apportare degli aggiustamenti durante le fasi in cui le donne si sentono meglio o peggio, tra i quali diminuzione

dell'intensità e/o del volume o cambiamento del tipo di esercizio, potrebbe quindi contribuire a rendere più sostenibile e confortevole l'allenamento ed a ottimizzare le prestazioni.

Pertanto, sembra che la fase luteale tardiva e quella follicolare precoce, corrispondenti al periodo premestruale e mestruale, in cui gli ormoni sono al loro minimo, siano le fasi in cui si manifesta maggiore difficoltà ad allenarsi, a causa della prevalenza di sintomi fisici e psicologici; il follicolare tardivo, invece, è considerato il periodo più vantaggioso ed efficiente dato il rapporto estrogeno-progesterone più elevato e le migliori capacità fisiche e cognitive. Ciò porta a suggerire l'utilizzo di intensità più elevate durante quest'ultima fase, mentre un'intensità inferiore nella fase luteinica tardiva e in quella follicolare iniziale. In ogni caso è raccomandato eseguire esercizio fisico, in particolare aerobico, durante il periodo mestruale in quanto risulta un metodo efficace per alleviare i sintomi del ciclo e migliorare l'umore [36].

Tuttavia, un approccio unico per tutte è impossibile da individuare poiché le atlete spesso rispondono in modo diverso ad un dato stimolo allenante e carico di allenamento, a cui corrisponde un differente adattamento. Pertanto, un qualsiasi programma personalizzato e finalizzato alla preparazione richiede, oltre alle competenze tecniche, metodi adattati alle necessità di ogni caso [39].

Di grande importanza, al fine di soddisfare le esigenze delle atlete, è una buona e aperta comunicazione con i propri allenatori, tale da permettere di esprimere propri stati d'animo e sensazioni. Gli allenatori, venendo così a conoscenza di come si sentono gli atleti, possono apportare modifiche alle sessioni di allenamento per renderle più confortevoli e produttive [37].

CAPITOLO V

PERSONAL PERSPECTIVE

5.1 LA MIA ESPERIENZA PERSONALE

Per la mia tesi di Laurea ho scelto di trattare un argomento che mi riguarda in prima persona e di cui io stessa ho avuto esperienza, con l'obiettivo di comprendere le diverse componenti sottostanti il disturbo e venire a conoscenza di possibili cause, rischi sulla salute e strategie per risolverlo.

Personalmente, trattare e approfondire questo argomento mi ha permesso di immedesimarmi in diversi comportamenti, capire l'importanza di prendere atto e parlare della situazione e mettere in pratica alcuni cambiamenti volti alla risoluzione.

Al giorno d'oggi, è una problematica sempre più diffusa tra le giovani donne sportive e non, eppure molto spesso viene trascurata a causa dell'inesistenza di sintomi o dolori evidenti e dell'inconsapevolezza delle conseguenze sulla fertilità futura. Le cause alla base della sua insorgenza sono molteplici e può manifestarsi in varie forme; tuttavia, attraverso presa di coscienza, forza di volontà e duro lavoro con se stesse, è possibile trovare via d'uscita, e la mia esperienza ne è un esempio.

Mi presento, sono Gloria, ho 22 anni e sono un'atleta agonista di Bodybuilding, nonché grande appassionata dello sport in generale. Ho sofferto di Amenorrea Ipotalamica Funzionale per ben due anni e tutto è cominciato da quando mi sono immersa nel mondo del fitness.

Fin da quando ero piccola ho sempre praticato diversi sport, tuttavia sono sempre stata una ragazza molto insicura e insoddisfatta del proprio aspetto fisico, con aspettative verso se stessa piuttosto alte, ma dal momento in cui ho messo piede in palestra e ho iniziato ad ottenere maggiori cambiamenti fisici, mi sono sempre più sentita a mio agio nel mio corpo.

Mi alleno in palestra da cinque anni e pratico esclusivamente sollevamento pesi. Oltre ad essere uno sport prettamente estetico che mira a rimodellare la forma fisica in funzione degli obiettivi, è una disciplina che coinvolge primariamente l'aspetto mentale, in quanto richiede costanza, dedizione e una grande capacità di percepire sensazioni corporee. Ciò che più mi affascina del Bodybuilding è la

sua inclinazione a mettermi costantemente di fronte ai miei limiti e a sfidarmi nel riuscire a superarli, dimostrandomi in tal modo quanto potenziale il corpo riserva per raggiungere traguardi sempre maggiori.

Il primo approccio alla sala pesi è stato all'età di 17 anni e cominciato con un periodo di autogestione in merito ad allenamento e dieta, il cui primario scopo era quello di dimagrire e ottenere un corpo più tonico e asciutto. Tuttavia, le insufficienti conoscenze nel settore di allora e la determinata volontà di raggiungere l'obiettivo tanto atteso in breve tempo, mi hanno portato ad eseguire elevati volumi di attività fisica e a condurre una dieta restrittiva sia dal punto di vista calorico sia della scelta degli alimenti. Come conseguenza del deficit energetico così generato, ho iniziato a riscontrare le prime irregolarità e riduzioni del flusso mestruale.

Dopo un anno di abitudini non del tutto funzionali, ho deciso di affidarmi ad un preparatore atletico specializzato per intraprendere un serio percorso personalizzato in vista di una futura competizione agonistica di Bodybuilding. Il programma prevedeva una prima fase incentrata sulla costruzione di massa muscolare, conseguita attraverso la pratica di intensi allenamenti in sala pesi quattro volte alla settimana, sostenuti da un regime alimentare ipercalorico stilato in funzione dell'attività. È stato un periodo che mi ha permesso di recuperare dal deficit energetico dal quale provenivo e riprendere la normale attività mestruale, nonché periodo in cui ho iniziato ad appassionarmi sempre di più alla disciplina intrapresa e ampliato le mie conoscenze personali.

Tuttavia, il forte entusiasmo che nutrivo verso l'allenamento e l'estrema dedizione nel raggiungere i miei obiettivi estetici, presto mi hanno portato a considerare il tempo dedicato al bodybuilding una priorità sopra qualsiasi altra attività e occasione, tanto da indurmi ad una vera e propria dipendenza dall'esercizio fisico. Da allora, ho adottato diversi atteggiamenti e pensieri ossessivi e malsani nei confronti di dieta e allenamento, tra i quali rientrano il bisogno incontrollato di eseguire attività in palestra e altre attività extra (come per esempio l'imposizione ad arrivare ad un numero preciso di passi giornalieri); rabbia se l'esercizio veniva ostacolato; eccessiva aderenza alla dieta e controllo ossessivo delle calorie consumate; cambiamenti di umore in funzione della forma fisica ed estrema fissazione sul peso corporeo; privazione delle situazioni sociali al fine di evitare tentazioni di cibi e bevande più "palatabili" non rientrabili nel regime alimentare prescritto; sensi di colpa in caso di trasgressione dalla dieta. Nel tempo ho maturato una tale mentalità arrivando a considerarla addirittura "normale" e "sana", non accorgendomi di quanto stress psicologico e stati di ansia mi stessi arrecando.

Nel frattempo, il percorso agonistico è proseguito con una fase di definizione muscolare, nel corso

della quale l'obiettivo era quello di ridurre la massa grassa corporea e raggiungere una condizione estetica estrema in vista di una gara di Bodybuilding. La preparazione è durata circa sei mesi e prevedeva il mantenimento di un regime alimentare ipocalorico associato ad intensi allenamenti in palestra ed esercizio aerobico, con lo scopo di creare un marcato deficit calorico. Si tratta di un periodo altamente impegnativo dal punto di vista mentale, in quanto, a causa dell'estrema aderenza al piano, della scarsità di energie e della persistente stanchezza, emerge la difficoltà di portare avanti le normali abitudini quotidiane e lavorative e di mantenere gli impegni sociali; ed è frequente che determinati atteggiamenti restrittivi vengano notevolmente accentuati. Tutti gli sforzi e i sacrifici conseguiti, tuttavia, vengono ripagati dalla soddisfazione del risultato finale.

Già dopo i primi mesi, lo stress fisico e psicologico indotto dalla presente rigidità della preparazione, mi hanno condotto ad una totale interruzione delle mestruazioni che è persistita per l'intera stagione agonistica.

Inizialmente ritenevo che la soppressione della funzionalità ormonale fosse causata esclusivamente dalla bassa disponibilità energetica alla quale ero sottoposta e dalla ridotta percentuale di grasso alla quale ero arrivata; entrambi fattori non fisiologici ma funzionali al fine di competere alla gara di Bodybuilding. Pertanto, una volta terminata la fase ed essere tornata ad una condizione più sostenibile, mi aspettavo che il ciclo ripartisse regolarmente.

Il periodo successivo alla competizione si è incentrato innanzitutto su un programma volto al rialzo calorico, aumento del peso e recupero dagli allenamenti, seguito poi da una nuova fase di costruzione muscolare. Dal punto di vista psicologico, però, è stata una fase delicata in quanto faticavo ad accettare il cambiamento del corpo verso una forma più "morbida"; e ciò ha contribuito a farmi continuare a nutrire quei pensieri e comportamenti ossessivi che mi conducevano a monitorare rigorosamente le calorie consumate e a focalizzarmi eccessivamente sul peso e sulla forma fisica, senza concedermi una sana flessibilità e privandomi di momenti di "svago".

Pertanto, nonostante il ripristino della disponibilità energetica, la situazione mestruale non si è risolta, anzi si è tradotta in uno stato di amenorrea persistito per due anni. Di fronte a ciò, ho innanzitutto consultato una ginecologa ed effettuato una visita approfondita per escludere eventuali patologie ma, una volta accertata la negatività, non riuscivo a trovare altra causa e possibile soluzione al problema. Dal momento che la mancanza di ciclo non è mai stata per me una sofferenza in quanto non presentavo alcun sintomo e non ero a conoscenza di possibili ripercussioni sulla salute, il disturbo è stato così erroneamente trascurato per diversi mesi e non trattato tempestivamente.

Con il passare dei mesi è sorta in me la fermezza nel trovare una via d'uscita: ho iniziato ad

informarmi ed affidarmi alla competenza di professionisti e successivamente a mettere in discussione i comportamenti scorretti maturati prima della gara e che continuavo ad adottare.

Grazie al sostegno riscontrato, sono giunta alla conclusione che la sola causa responsabile dell'amenorrea non era la preparazione alla gara e la pratica del bodybuilding in sé; ma, anche se fattori che hanno contribuito ad aggravare momentaneamente il disturbo, ciò che più ne ha determinato la persistenza è stato l'approccio mentale e psicologico con cui ho affrontato l'intero percorso.

Da quel momento in poi ho così intrapreso un percorso di crescita in cui ho lavorato dentro di me e ho modificato la mia mentalità nei confronti della disciplina. Ho quindi smesso di accanirmi contro me stessa accettando la mia forma fisica in ogni sua fase e accogliendo ogni tipo di emozione per darmi la possibilità di capire ciò di cui il mio corpo aveva realmente bisogno. La soluzione al problema non consisteva quindi nella totale interruzione della pratica sportiva, bensì nel fatto di proseguire il programma di allenamento e dieta prescritto dal preparatore atletico, ma con un approccio più sereno e flessibile. Nella pratica, le modifiche che ho apportato al mio stile di vita sono state: eseguire il giusto carico di esercizio in palestra, assicurandomi un sufficiente recupero; mantenermi attiva durante la giornata senza impormi di portare a termine a tutti i costi una quantità predefinita di passi; avere la flessibilità di adattarmi e modificare i programmi in base agli imprevisti, come per esempio avere la capacità di posticipare o annullare un allenamento; rispettare la dieta e monitorare le calorie giornaliere senza troppa fissazione; dedicare più tempo a me stessa, ai rapporti interpersonali e ad altri svaghi ed interessi; dare spazio alle occasioni sociali come momento di convivialità e spensieratezza godendomi pasti liberi e alimenti più appaganti senza sensi di colpa nell'aver "trasgredito" al piano alimentare.

Sono stati semplici ma efficaci e indispensabili cambiamenti, che, nel giro di pochi mesi, mi hanno permesso di ristabilire spontaneamente un regolare ciclo mestruale, ma soprattutto di trovare una certa serenità mentale.

Ad oggi, la mia mentalità nei confronti del Bodybuilding è notevolmente cambiata: ho compreso che questo sport ricopre una parte importante ed essenziale della mia vita, ma non più totalizzante, imparando a dare spazio anche ad altre attività ed interessi. Se prima, il fatto di seguire il piano di allenamento e di dieta era prioritario rispetto ad un'uscita o una cena fuori, ora ho maturato la capacità di sacrificarli serenamente per dedicare del tempo a me stessa e ai miei svaghi.

Il cambiamento avvenuto al mio stile di vita e al mio modo di pensare è stato il solo intervento

necessario per il ripristino della regolarità mestruale, e ciò dimostra quanto il benessere mentale giochi un ruolo primario nella corretta funzionalità dell'organismo.

La capacità di saper dosare equilibratamente determinazione per la disciplina, riposo e vita sociale è il presupposto per un sano percorso nel Bodybuilding; e grazie alla mia forza di volontà sono riuscita a trovarne un giusto compromesso.

Questa esperienza mi ha insegnato l'importanza di vivere con serenità ogni fase del percorso e a godermi ogni singolo momento che la vita offre come unico e irripetibile, perché quando la mente è sana il corpo risponde di conseguenza.

CONCLUSIONI

Considerando la patogenesi complessiva dell'FHA, è noto come il sistema riproduttivo femminile sia estremamente sensibile allo stress fisiologico in tutte le sue forme. Si riconoscono, pertanto, come cause del disturbo limitazioni del consumo calorico, che conducono a perdita di peso, la pratica di sport intenso ed eccessivo e il verificarsi di forti tensioni psicologiche. Queste situazioni hanno un forte impatto sulla corretta funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, che si traduce nella compromissione di quest'ultima e nella conseguente insorgenza di disturbi mestruali più o meno gravi.

Le atlete agoniste che praticano sport in cui è richiesta una corporatura snella, come quelle impegnate nel Bodybuilding, mostrano una maggiore probabilità di sviluppare Amenorrea Ipotalamica Funzionale, a causa del dispendio energetico elevato e dello scarso apporto energetico a cui sono sottoposte per conseguire obiettivi estetici. Pertanto, è raccomandato il mantenimento di una disponibilità energetica subclinica solo per il breve periodo della stagione agonistica, e una volta terminata, è necessario l'immediato ristabilimento di EA e peso ottimali, al fine di minimizzare gli esiti avversi sulla funzione riproduttiva. Di contro, un prolungato e marcato stato di LEA porta a conseguenze potenzialmente dannose sulla salute e sulle prestazioni, con complicanze irreversibili sul sistema scheletrico, cardiovascolare e psicologico.

Un qualsiasi intervento di restrizione calorica per ottenere un fisico specifico per lo sport richiesto deve quindi essere monitorato da un dietista sportivo, il quale attua le opportune strategie di periodizzazione della disponibilità di energia e di carburante in base all'andamento della preparazione e allo stato fisico e mentale dell'atleta.

Non solo lo stato nutrizionale, ma anche e soprattutto l'atteggiamento mentale contribuisce ad instaurare una condizione stressante e a provocare così l'interruzione delle mestruazioni. È stato infatti evidenziato come i fattori psicologici abbiano un impatto considerevole sulla salute riproduttiva, nonché sui progressi nel bodybuilding. Pertanto, date le estreme esigenze fisiche e mentali che questo sport impone, gli psicologi dello sport possono dare un contributo all'ottimizzazione delle prestazioni intervenendo sulla modifica di comportamenti disfunzionali.

L'approccio che è stato dimostrato essere vincente nel trattamento di FHA è quello di combinare il potenziamento dello stato nutrizionale con un adeguato carico di attività fisica e un lavoro psicologico quotidiano volto al consolidamento di un mindset positivo. Trattandosi di un approccio interdisciplinare, esso richiede la collaborazione di più figure professionali, quali ginecologo,

endocrinologo, psicologo/psichiatra, preparatore sportivo e dietista.

I presenti studi dimostrano che più lungo è il tempo di decadimento, maggiore è il tempo necessario per regolare l'asse ipotalamico. Pertanto, è fondamentale adottare degli interventi personalizzati che tengano presente la sensibilità del soggetto e mantenere in modo continuo e coerente i cambiamenti avviati.

Il trattamento farmacologico può, in determinati casi, essere integrato per contrastare molte conseguenze dannose, ma non deve essere considerato come la sola ed unica soluzione.

Dagli studi emerge che non esiste alcuna controindicazione nel praticare sollevamento pesi in palestra durante una condizione di amenorrea o in qualsiasi altra fase del ciclo mestruale, di conseguenza non risulta una scelta ottimale una sua interruzione completa al fine di risolvere il disturbo. Anzi, l'esercizio fisico deve essere parte integrante della terapia e della vita in generale del soggetto in quanto efficace nel migliorare la salute fisica e mentale, l'umore e nel contrastare disturbi, quali ansia e depressione. Un monitoraggio del volume e dell'intensità è però la chiave al fine di ripristinare e preservare la funzione riproduttiva.

L'obiettivo primario sul quale si è strutturata la tesi è stato quello di individuare l'impatto del Bodybuilding e della preparazione agonistica sul ciclo mestruale. La conclusione a cui si è giunti è che la determinazione e la rigidità richiesti dalla disciplina, anche se fattori che possono determinare l'avvio di amenorrea in prossimità di una competizione, non sono in realtà da ritenere le uniche responsabili; in quanto ciò che maggiormente aggrava e provoca la persistenza del disturbo riguarda l'approccio mentale e psicologico con cui viene affrontato l'intero percorso. Pertanto, ciò che permette la realizzazione di un progresso sano ed efficace è la capacità di trovare un giusto equilibrio tra passione per la disciplina, riposo e vita sociale.

Dal momento che è stato dimostrato che il Bodybuilding in sé non ha alcun impatto negativo sul sistema ormonale femminile e non può quindi essere considerata la sola causa responsabile dell'insorgenza di amenorrea, la tesi si è focalizzata, successivamente, nel comprendere se una eventuale modifica dell'allenamento in base alle fasi del ciclo mestruale possa influenzare gli adattamenti a lungo termine e le prestazioni. A riguardo non sono giunte conclusioni chiare, tuttavia è emerso che è possibile apportare aggiustamenti di volume e/o intensità in base alla fase e allo stato d'animo delle donne cosicché da garantire un percorso sano e sostenibile nel lungo periodo.

BIBLIOGRAFIA

1. Stuart Ira Fox, “Fisiologia Umana”, Padova, Piccin Nuova Libreria S.p.A, 2020
2. Ryterska, K., Kordek, A., & Załęska, P. (2021). Has menstruation disappeared? Functional hypothalamic amenorrhea—What is this story about? In *Nutrients* (Vol. 13, Issue 8). MDPI AG. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8401547/>
3. Meczekalski, B., Katulski, K., Czyzyk, A., Podfigurna-Stopa, A., & Maciejewska-Jeske, M. (2014). Functional hypothalamic amenorrhea and its influence on women’s health. In *Academic Psychiatry* (Vol. 37, Issue 11, pp. 1049–1056). Springer Science and Business Media, LLC. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25201001/>
4. Zheng, C. Y., Yu, Y. X., Cao, S. Y., & Bai, X. (2023). Epigenetics of inflammation in hypothalamus pituitary gonadal and neuroendocrine disorders. In *Seminars in Cell and Developmental Biology*. Elsevier Ltd. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37142487/>
5. McEwen, B. S., Akama, K. T., Spencer-Segal, J. L., Milner, T. A., & Waters, E. M. (2012). Estrogen effects on the brain: Actions beyond the hypothalamus via novel mechanisms. *Behavioral Neuroscience*, 126(1), 4–16. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22289042/>
6. Sowińska-Przepiera, E., Andrysiak-Mamos, E., Jarzabek-Bielecka, G., Walkowiak, A., Osowicz-Korolonek, L., Syrenicz, M., Kędzia, W., & Syrenicz, A. (2015). Functional hypothalamic amenorrhoea — diagnostic challenges, monitoring, and treatment. In *Endokrynologia Polska* (Vol. 66, Issue 3, pp. 252–268). Via Medica. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26136135/>
7. Ralph, C. R., Lehman, M. N., Goodman, R. L., & Tilbrook, A. J. (2016). Impact of psychosocial stress on gonadotrophins and sexual behaviour in females: Role for cortisol? In *Reproduction* (Vol. 152, Issue 1, pp. R1–R14). BioScientifica Ltd. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27069009/>
8. Meczekalski, B., Niwczyk, O., Bala, G., & Szeliga, A. (2022). Stress, kisspeptin, and functional hypothalamic amenorrhea. In *Current Opinion in Pharmacology* (Vol. 67). Elsevier Ltd. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36103784/>
9. Iwasa, T., Matsuzaki, T., Yano, K., Mayila, Y., & Irahara, M. (2018). The roles of kisspeptin and gonadotropin inhibitory hormone in stress-induced reproductive disorders (Vol. 65, Issue 2). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29375085/>
10. Shufelt, C. L., Torbati, T., & Dutra, E. (2017). Hypothalamic Amenorrhea and the Long-Term Health Consequences. *Seminars in Reproductive Medicine*, 35(3), 256–262. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6374026/>
11. Dundon, C. M., Rellini, A. H., Tonani, S., Santamaria, V., & Nappi, R. (2010). Mood disorders and sexual functioning in women with functional hypothalamic amenorrhea. *Fertility and Sterility*, 94(6), 2239–2243. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20206928/>

12. Aurélio, M., Peluso, M., Helena, L., & Guerra De Andrade, S. (2005). Physical activity and mental health: the association between exercise and mood. In *CLINICS* (Vol. 60, Issue 1). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15838583/>
13. Paluska, S.A., Schwenk, T.L. (2000) Physical Activity and Mental Health. *Sports Med* 29, 167–180 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10739267/>
14. Warren, M. P., & Perloth, N. E. (2001). HORMONES AND SPORT The effects of intense exercise on the female reproductive system. In *Journal of Endocrinology* (Vol. 170). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11431132/>
15. Orio, F., Muscogiuri, G., Battista, G., & Sala, L. (n.d.). Effects of physical exercise on the female reproductive system *ONCOLOGIC IMAGING View project Environment, pollution and human health View project*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24126551/>
16. Coelho, A. R., Cardoso, G., Brito, M. E., Gomes, I. N., & Cascais, M. J. (2021). The Female Athlete Triad/Relative Energy Deficiency in Sports (RED-S). *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia*, 43(5), 395–402. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34077990/>
17. Dipla, K., Kraemer, R. R., Constantini, N. W., & Hackney, A. C. (2000). Relative energy deficiency in sports (RED-S): elucidation of endocrine changes affecting the health of males and females. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32557402/>
18. Melin, A. K., Heikura, I. A., Tenforde, A., & Mountjoy, M. (2019). Energy availability in athletics: Health, performance, and physique. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 29(2), 152–164. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30632422/>
19. Halliday, T. M., Loenneke, J. P., & Davy, B. M. (2016). Dietary intake, body composition, and menstrual cycle changes during competition preparation and recovery in a drug-free figure competitor: A case study. *Nutrients*, 8(11). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27879627/>
20. G.E van der Ploeg, G. E., Brooks, A. G., Withers, R. T., Dollman, J., Leaney, F., & Chatterton, B. E. (2001). Body composition changes in female bodybuilders during preparation for competition. *European Journal of Clinical Nutrition*, 55(4), 268–277. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11360131/>
21. Hulmi, J. J., Isola, V., Suonpää, M., Järvinen, N. J., Kokkonen, M., Wennerström, A., Nyman, K., Perola, M., Ahtiainen, J. P., & Häkkinen, K. (2017). The effects of intensive weight reduction on body composition and serum hormones in female fitness competitors. *Frontiers in Physiology*, 7(JAN). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28119632/>
22. Reid, R. L., & Van Vugt, D. A. (1987). Weight-related changes in reproduction function. *Fertility and sterility*, 48(6), 905–913. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3315749/>
23. Aspridis, A., O’Halloran, P., & Liamputtong, P. (2014). Female Bodybuilding: Perceived Social and Psychological Effects of Participating in the Figure Class. *Women in Sport and Physical Activity Journal*, 22(1), 24–29. <https://journals.humankinetics.com/view/journals/wspaj/22/1/article-p24.xml>

24. Newton, L. E., Hunter, G., Bammon, M., & Roney, R. (1993). Changes in psychological state and self-reported diet during various phases of training in competitive bodybuilders. *The Journal of Strength & Conditioning Research*, 7(3), 153-158. https://journals.lww.com/nsca-jscr/abstract/1993/08000/changes_in_psychological_state_and_self_reported.5.aspx
25. Walberg, J. L., & Johnston, C. S. (1991). Menstrual function and eating behavior in female recreational weight lifters and competitive body builders. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 23(1), 30–36. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1997810/>
26. Fagan K. M. (1998). Pharmacologic management of athletic amenorrhea. *Clinics in sports medicine*, 17(2), 327–341. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9580845/>
27. Michopoulos, V., Mancini, F., Loucks, T. L., & Berga, S. L. (2013). Neuroendocrine recovery initiated by cognitive behavioral therapy in women with functional hypothalamic amenorrhea: a randomized, controlled trial. *Fertility and sterility*, 99(7), 2084–91.e1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23507474/>
28. Vázquez D. M. (1998). Stress and the developing limbic-hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Psychoneuroendocrinology*, 23(7), 663–700. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9854741/>
29. Vescovi, J. D., Jamal, S. A., & De Souza, M. J. (2008). Strategies to reverse bone loss in women with functional hypothalamic amenorrhea: a systematic review of the literature. *Osteoporosis International*, 19, 465-478. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00198-007-0518-6>
30. Logue, D., Madigan, S. M., Delahunt, E., Heinen, M., Mc Donnell, S. J., & Corish, C. A. (2018). Low Energy Availability in Athletes: A Review of Prevalence, Dietary Patterns, Physiological Health, and Sports Performance. In *Sports Medicine* (Vol. 48, Issue 1, pp. 73–96). Springer International Publishing. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28983802/>
31. Manore, M. M. (2002). Dietary Recommendations and Athletic Menstrual Dysfunction. In *Sports Med* (Vol. 32, Issue 14). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12427050/>
32. Smith, D. (2006). Psychology and bodybuilding. *The Sport Psychologist's Handbook: A guide for sport-specific performance enhancement*, 617-639. <http://ndl.ethernet.edu.et/bitstream/123456789/24900/1/23.pdf.pdf#page=647>
33. Emini, N. N., & Bond, M. J. (2014). Motivational and psychological correlates of bodybuilding dependence. *Journal of Behavioral Addictions*, 3(3), 182–188. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4189312/>
34. Podfigurna, A., & Meczekalski, B. (2021). Functional Hypothalamic Amenorrhea: A Stress-Based Disease. *Endocrines*, 2(3), 203–211. <https://www.mdpi.com/2673-396X/2/3/20/pdf>
35. Hale, B. D., Diehl, D., Weaver, K., & Briggs, M. (2013). Exercise dependence and muscle dysmorphia in novice and experienced female bodybuilders. *Journal of Behavioral Addictions*, 2(4), 244–248. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25215207/>
36. Recacha-Ponce, P., Collado-Boira, E., Suarez-Alcazar, P., Montesinos-Ruiz, M., & Hernando-

- Domingo, C. (2023). Is It Necessary to Adapt Training According to the Menstrual Cycle? Influence of Contraception and Physical Fitness Variables. *Life*, 13(8). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37629621/>
37. Righi, I., & Barroso, R. (2022). Do Recreationally-Trained Women of Different Ages Perceive Symptoms of the Menstrual Cycle and Adjust Their Training According to Phases? *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(21). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9657339/>
38. Sakamaki-Sunaga, M., Min, S., Kamemoto, K., & Okamoto, T. (2016). Effects of Menstrual Phase-Dependent Resistance Training Frequency on Muscular Hypertrophy and Strength. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 30(6), 1727–1734. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26554551/>
39. Meignié, A., Duclos, M., Carling, C., Orhant, E., Provost, P., Toussaint, J. F., & Antero, J. (2021). The Effects of Menstrual Cycle Phase on Elite Athlete Performance: A Critical and Systematic Review. In *Frontiers in Physiology* (Vol. 12). Frontiers Media S.A. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8170151/>