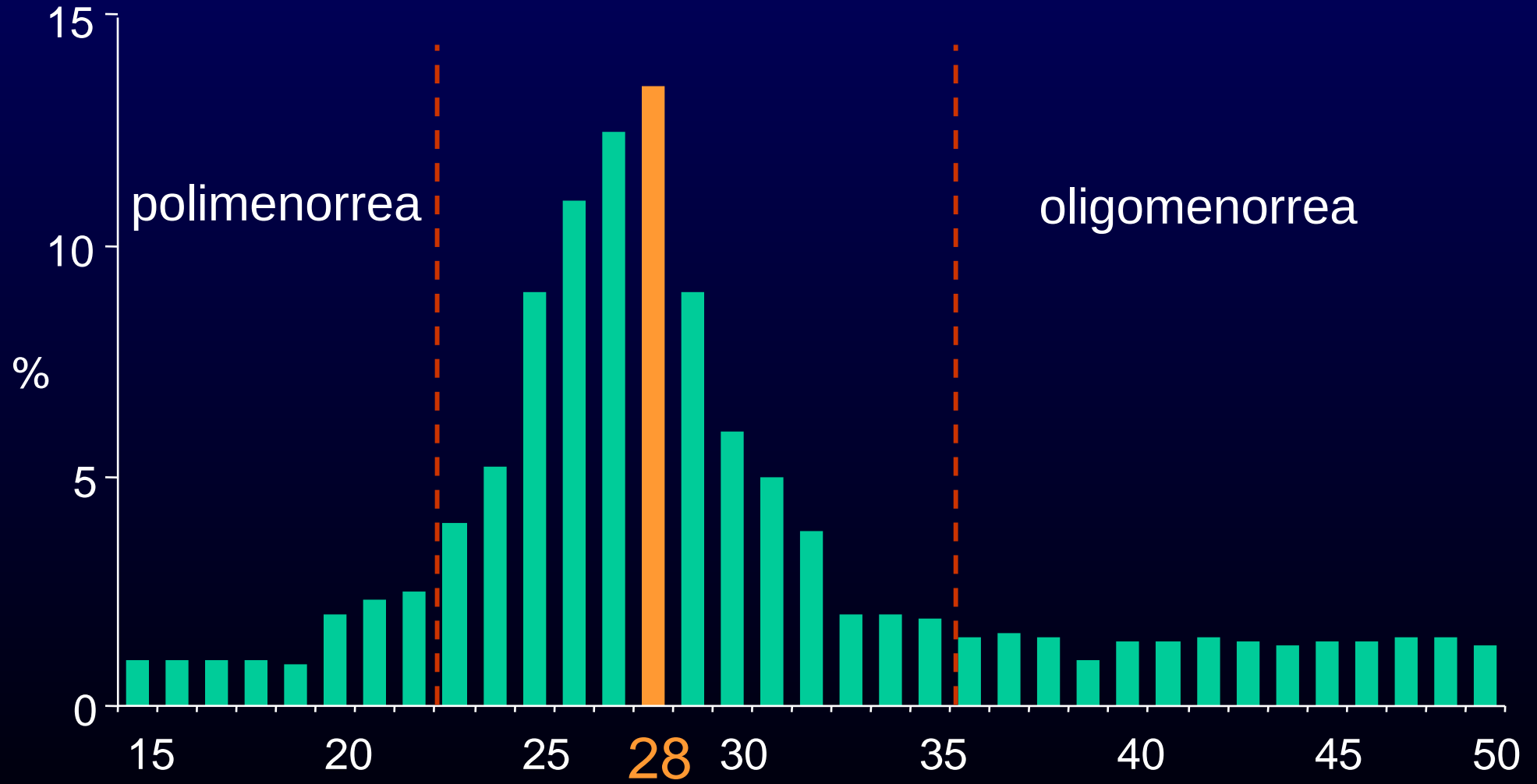
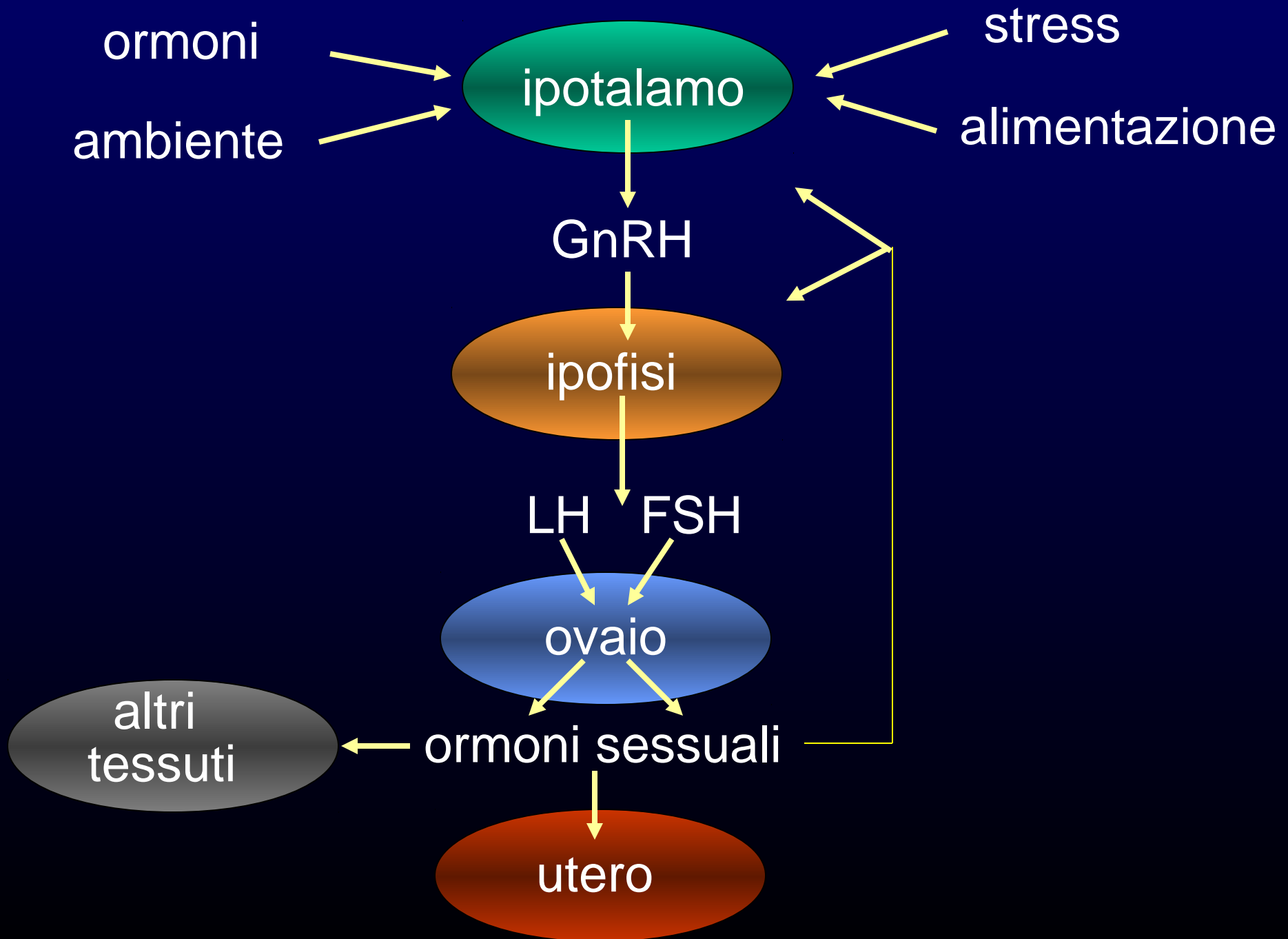
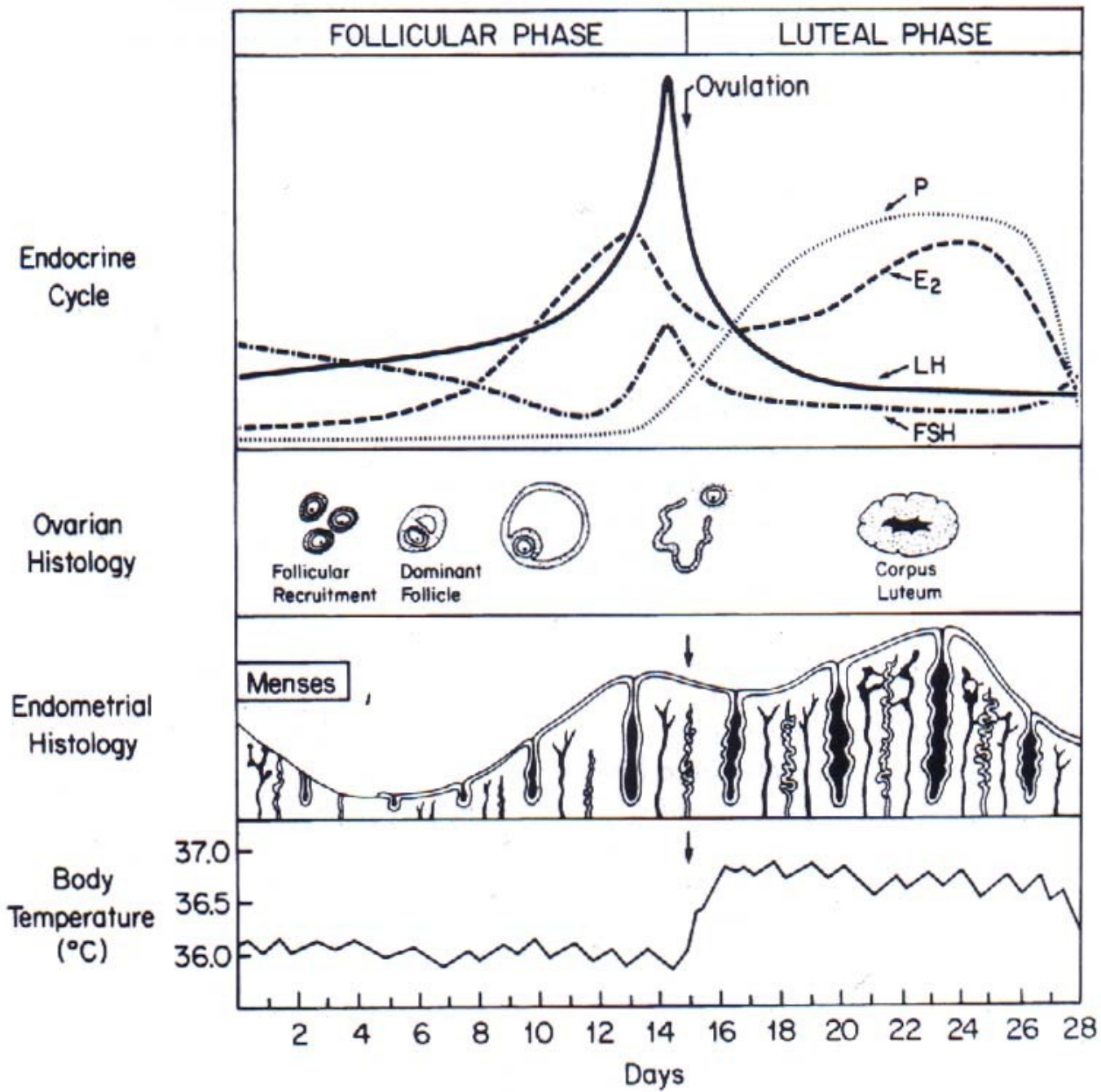


DISTRIBUZIONE DI FREQUENZA NELLA LUNGHEZZA DEL CICLO MESTRUALE







AMENORREA

Assenza di cicli mestruali
per almeno 3 mesi

AMENORREA DELL'ATLETA

Prevalenza 5-25%

Varia con il tipo di sport e il livello agonistico

Può associarsi a osteoporosi e disturbi del comportamento alimentare

ALTERAZIONI MESTRUALI DELL'ATLETA

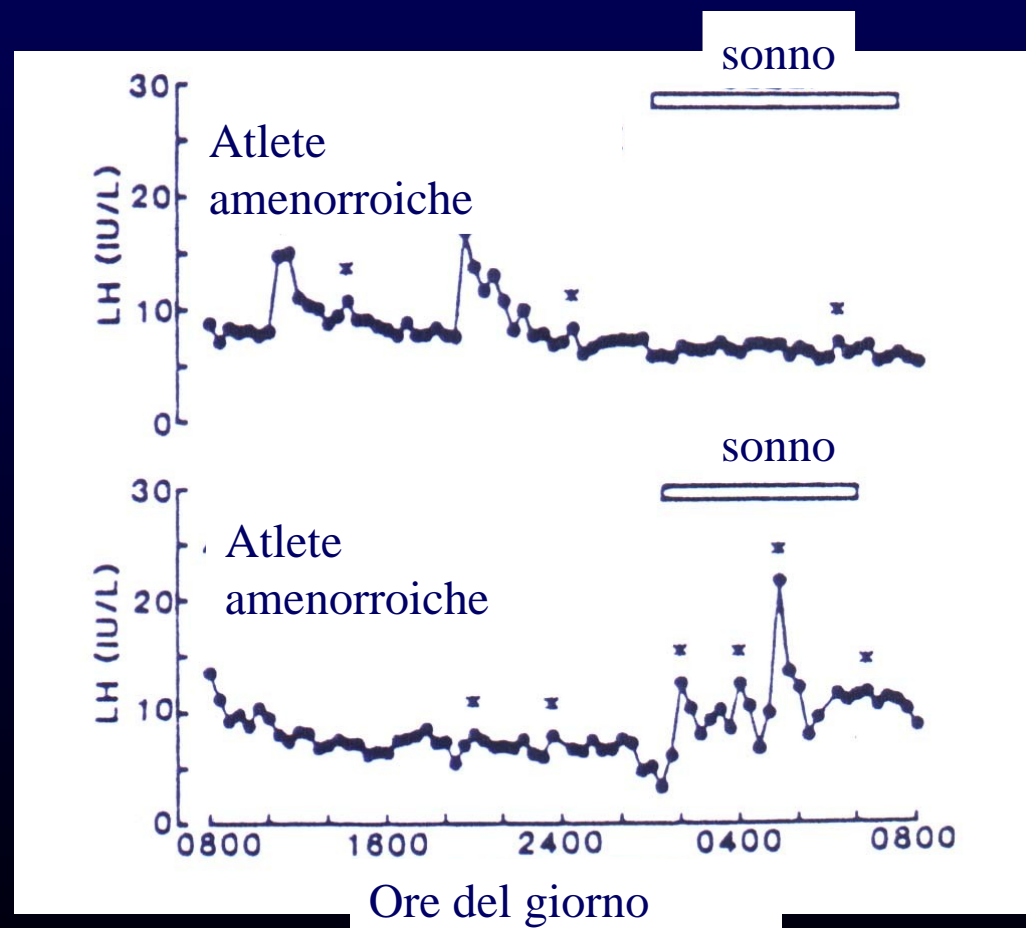
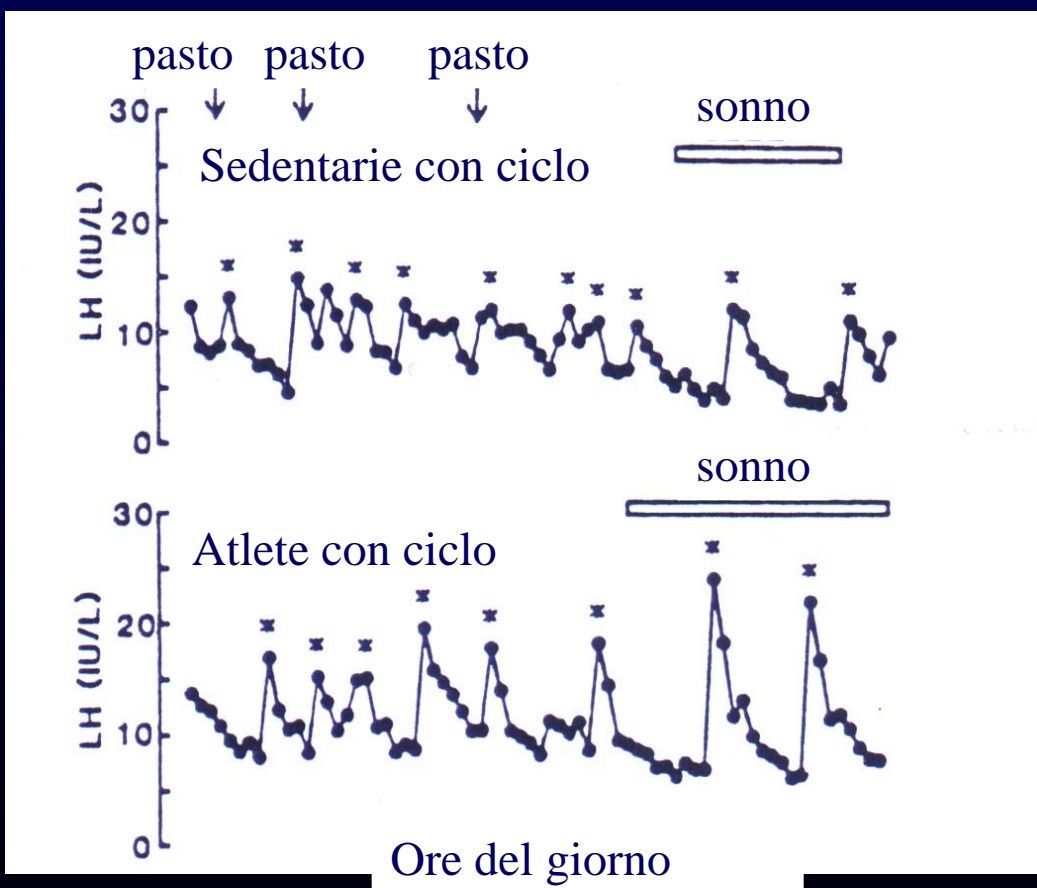
SPETTRO DI ALTERAZIONI CLINICHE

- Amenorrea primaria (menarca ritardato fino a 20 anni)
- Amenorrea secondaria
- Accorciamento del ciclo mestruale (inadeguata fase luteale)

PREVALENZA DI IRREGOLARITA' MESTRUALI IN DIFFERENTI DISCIPLINE SPORTIVE

Popolazione generale	2-5%
Ginnastica/danza	30-80%
Corsa	25%
Ciclismo	12%
Nuoto	12%

Alterazioni della secrezione di gonadotropine nelle atlete (ballerine)



CARATTERISTICHE DELL'ESERCIZIO FISICO CHE POSSONO FAVORIRE LA COMPARSA DI ALTERAZIONI MESTRUALI

- intensità elevata
- avvio brusco di esercizi ad alta intensità
- superamento soglia del lattato
- durata protratta

MECCANISMI DELL'ALTERATA SECREZIONE DI GnRH NELL'AMENORREA DELL'ATLETA

Iperattività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene

Inadeguato introito calorico

Riduzione depositi adiposi

Eccesso relativo di androgeni
per ridotta conversione in estrogeni

Alterato metabolismo degli estrogeni
(aumento dei catecolestrogeni)

Eccesso assoluto di androgeni

AMENORREA DELL'ATLETA

Il problema della dieta

- In queste donne sono spesso presenti una inadeguata assunzione calorica e un basso peso
- La comparsa dei cicli mestruali richiede una massa adiposa $\geq 17\%$;
il mantenimento dei cicli mestruali richiede una massa adiposa $\geq 22\%$
- L'incremento dell'introito calorico può correggere le alterazioni mestruali

CONSEGUENZE DELL'IPOESTROGENISMO

- Alterazioni funzione riproduttiva (amenorrea, infertilità)
- Alterazioni metabolismo osseo
- Alterazioni trofismo vaginale (vaginiti, dispareunia)

AMENORREA DELL'ATLETA

Manifestazioni cliniche delle alterazioni
del metabolismo osseo

Osteoporosi (mancato raggiungimento
picco massa ossea + perdita di osso)

Fratture da stress

AMENORREA DELL'ATLETA

Cause delle alterazioni ossee

Fattori genetici

Intensità attività fisica

Bilancio energetico negativo

Ipoestrogenismo

RELAZIONI FRA TIPO DI ESERCIZIO E PERDITA OSSEA NELL'ATLETA AMENORROICA

Densità ossea

- Ginnasta =/↑
- Fondista ↓

TERAPIA SOSTITUTIVA NELLE ATLETE AMENORROICHE

E' giustificata dai rischi connessi allo stato di ipoestrogenismo

Non ha effetti avversi sulla performance atletica

Richiede l'esclusione preliminare di altre cause di amenorrea

TERAPIA DELL'AMENORREA DELL'ATLETA

Orientamento dei medici dell'American Society of Sport Medicine

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

ALTERAZIONI MESTRUALI NELLE NUOTATRICI: UN' ENTITA' DISTINTA?

	Nuotatrici	Controlli
- n	69	279
- Età (anni)	15.0	14.8
- Peso (kg)	52.5±1.3	49.7±0.5
- Altezza (cm)	163±1	162±1
- Età menarca (anni)	13.8±0.2	13.0±0.1*
- Irregolarità ciclo (%)	82	40*

*p<0.01

Constantini e Warren 1995

CARATTERISTICHE ENDOCRINE DELLE NUOTATRICI

- Estrogeni =/↑
- Androgeni ↑
- LH ↑

Iperandrogenismo esercizio-indotto o primitivo
(vantaggio selettivo)?

Hyperandrogenism May Explain Reproductive Dysfunction in Olympic Athletes

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

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

Med. Sci. Sports Exerc., Vol. 41, No. 6, pp. 1241–1248, 2009.

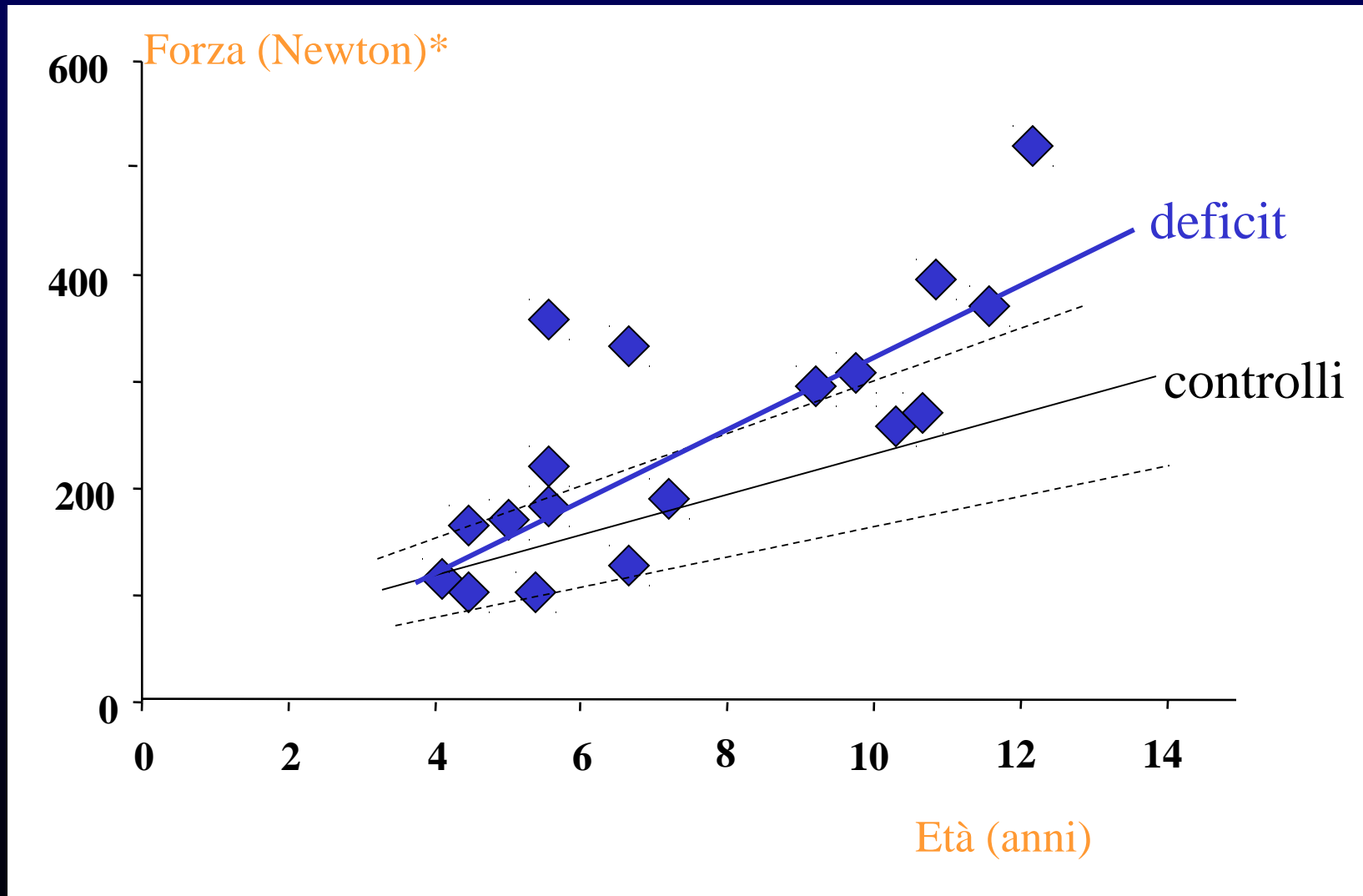
The objective of this study, therefore, was to characterize the menstrual status, body composition, and endocrine balance in female Olympic athletes participating in different disciplines. **Methods:** Ninety Swedish female Olympic athletes

Conclusions: Female Olympic athletes participating in different sports were found to have an anabolic body composition and biomarkers of energy availability within the normal ranges. Most cases of menstrual disturbances observed were due to PCOS. These findings challenge the contemporary concept that reproductive dysfunction in sportswomen is typically a consequence of chronic energy deficiency. **Key Words:** FEMALE ATHLETE TRIAD, POLYCYSTIC OVARY SYNDROME, BONE MINERAL DENSITY,

21-idrossilasi

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

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



* strenght testing chair

Rodda et al 1987

EFFETTI AVVERSI DEGLI ANDROGENI NELLA DONNA

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

ALTERAZIONI METABOLICHE DELLA DONNA IPERANDROGENICA

- Insulinoresistenza
- Aumento prevalenza IGT e diabete tipo 2
- Aumento rapporto colesterolo LDL/HDL
- Ipertrigliceridemia
- Aumento prevalenza ipertensione (?)
- Aumento prevalenza sindrome metabolica

PREVALENZA DELL 'IPERANDROGENISMO NELLA DONNA IN ETA' FERTILE

Da tutte le cause ~10%

- Sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) 6-8%
- Irsutismo idiopatico 1-2%
- Iperandrogenemia idiopatica 1-2%
- Deficit enzimatici ~ 0.3%
- Tumori rari

La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS)

Criteri di diagnosi (Rotterdam 2003). Almeno due elementi fra:

- 1) Iperandrogenismo clinico e/o biochimico
 - 2) Oligoanovularietà cronica
 - 3) Evidenza all'ecografia di micropolicistosi ovarica
- Frequenti alterazioni metaboliche: insulinoresistenza e iperinsulinemia, dislipidemia, alterazioni tolleranza ai carboidrati (forma genere-specifica della sindrome metabolica)
-

ASPETTI CLINICI COMUNI NELLA PCOS MA NON INCLUSI FRA I CRITERI DIAGNOSTICI ATTUALI

- insulinoresistenza
- obesità

MANIFESTAZIONI DELLA PCOS

Cliniche

- alterazioni mestruali (66-75%)
- iperandrogenismo (50-70%)
- obesità (40-60%)
- infertilità (33-50%)

Endocrine

- aumento androgeni
- aumento LH
- aumento insulina
- riduzione SHBG

Morfologia ovarica

- ovaie ingrandite e micropolicistiche

Metaboliche

- sindrome metabolica (dislipidemia, iperglicemia, etc)
- aumento colesterolo LDL

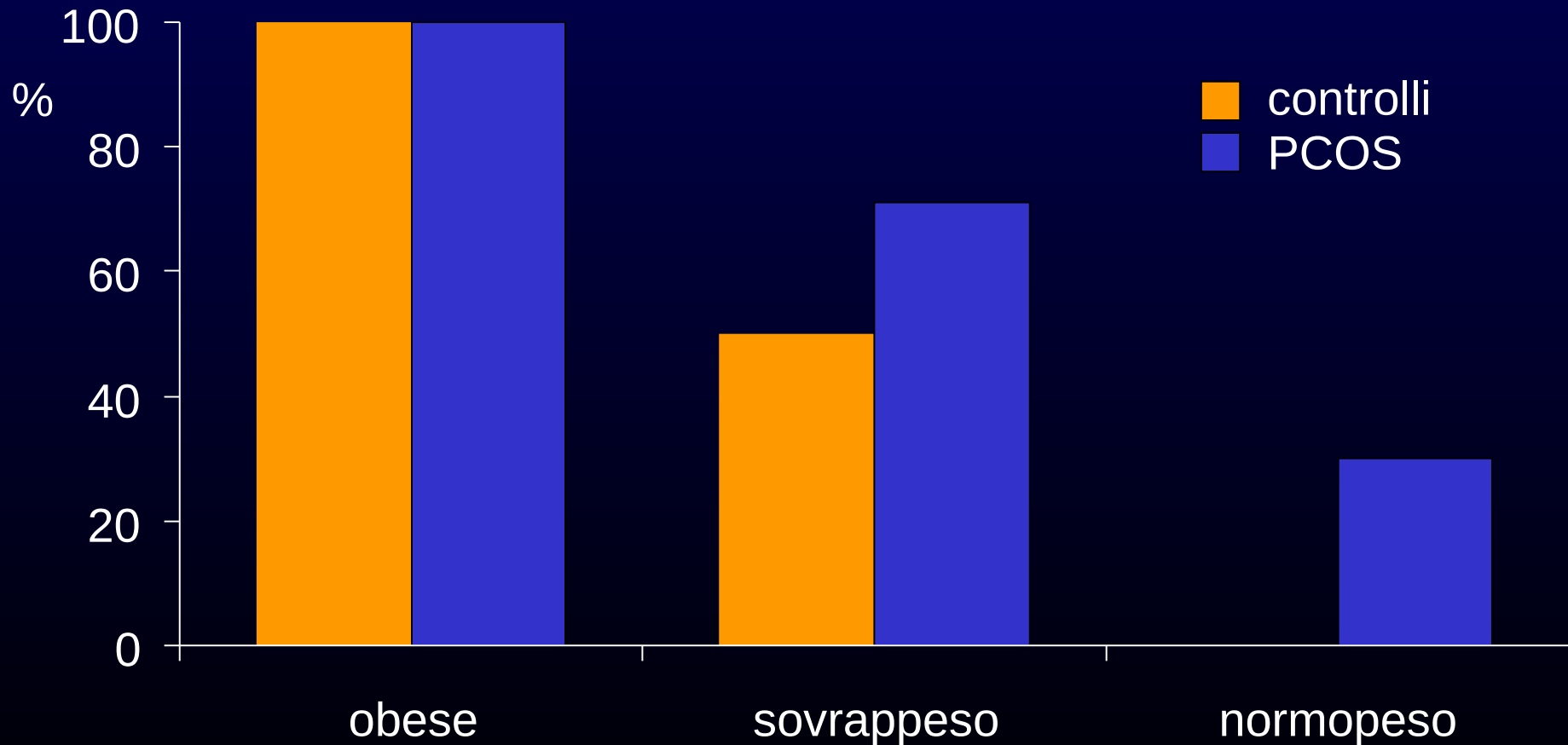
Possibili sequele

- patologia cardiovascolare
- carcinoma endometriale

La presenza di obesità nella PCOS si associa a un quadro clinico più severo

- Marcato aumento del rischio di diabete e degli altri elementi della sindrome metabolica
- Associazione più stretta con marcatori di infiammazione cronica e disfunzione endoteliale
- Iperandrogenismo più severo

Percentuale di controlli e PCOS, suddivisi per categorie di BMI, con aumento del grasso addominale



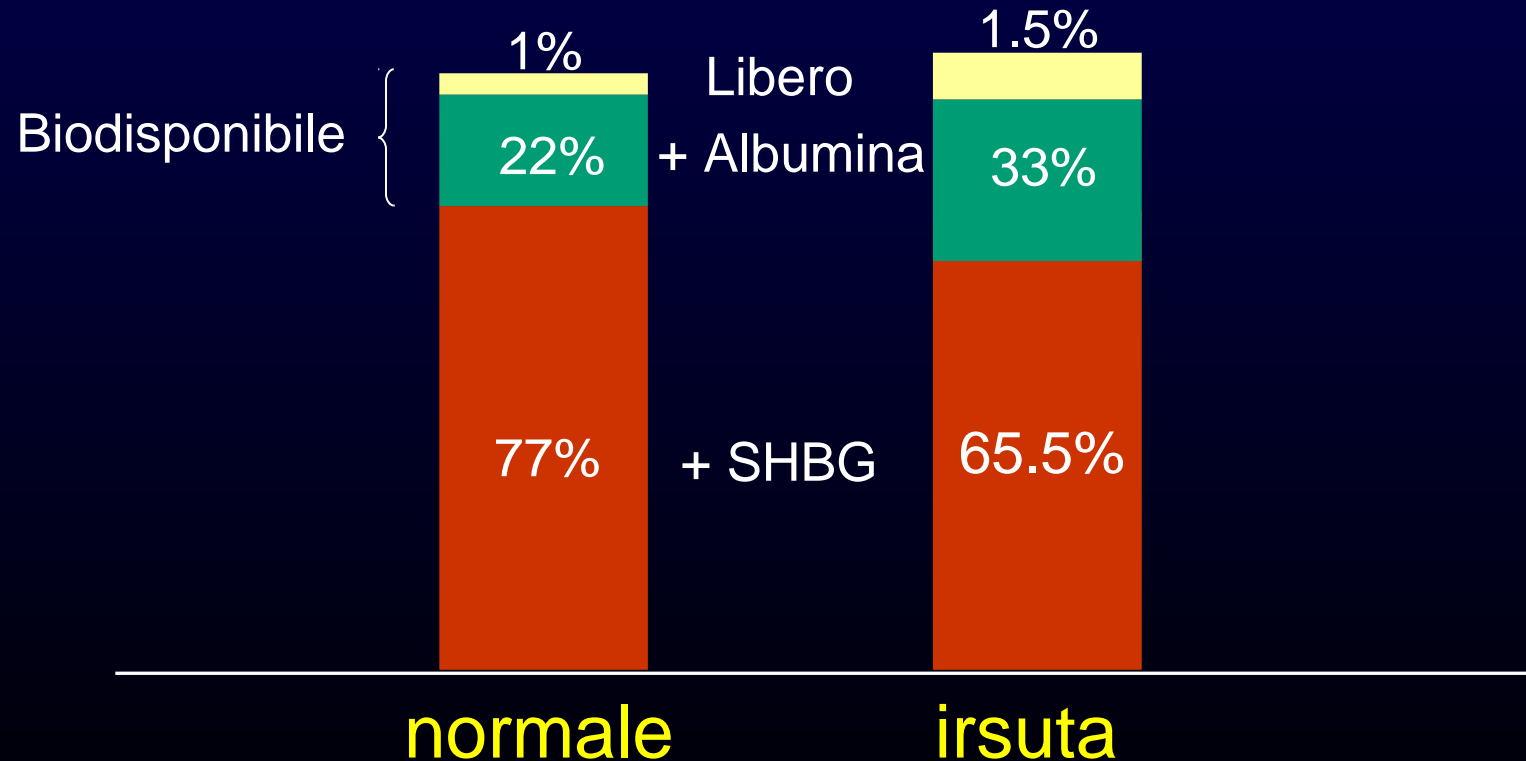
IMPLICAZIONI DELL'INSULINORESISTENZA NELLA PCOS

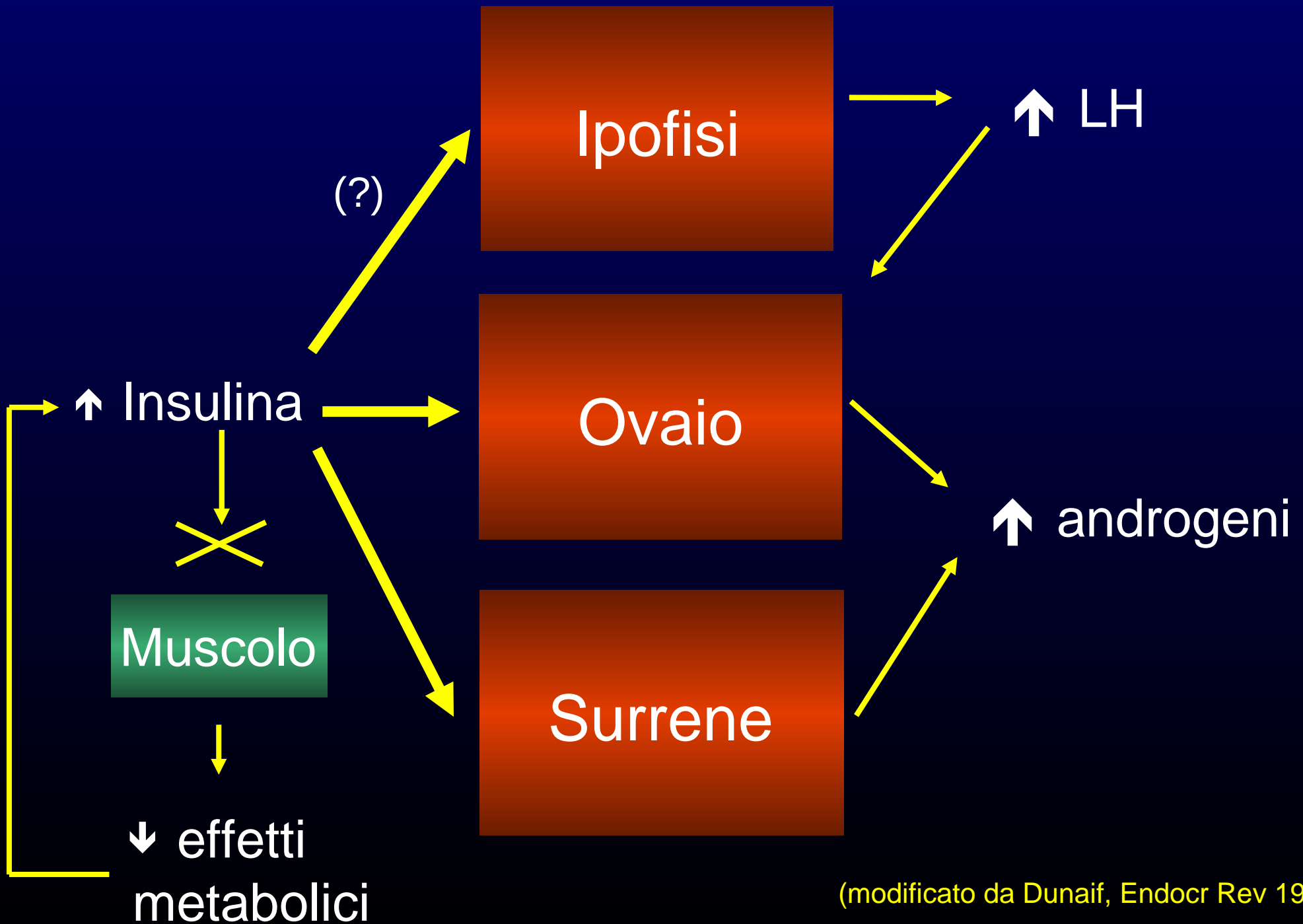
- Potenziale fattore patogenetico
- Caratteristica associata ad aumentato rischio cardiovascolare

MECCANISMI CON CUI L'INSULINA PUO' CAUSARE IPERANDROGENISMO

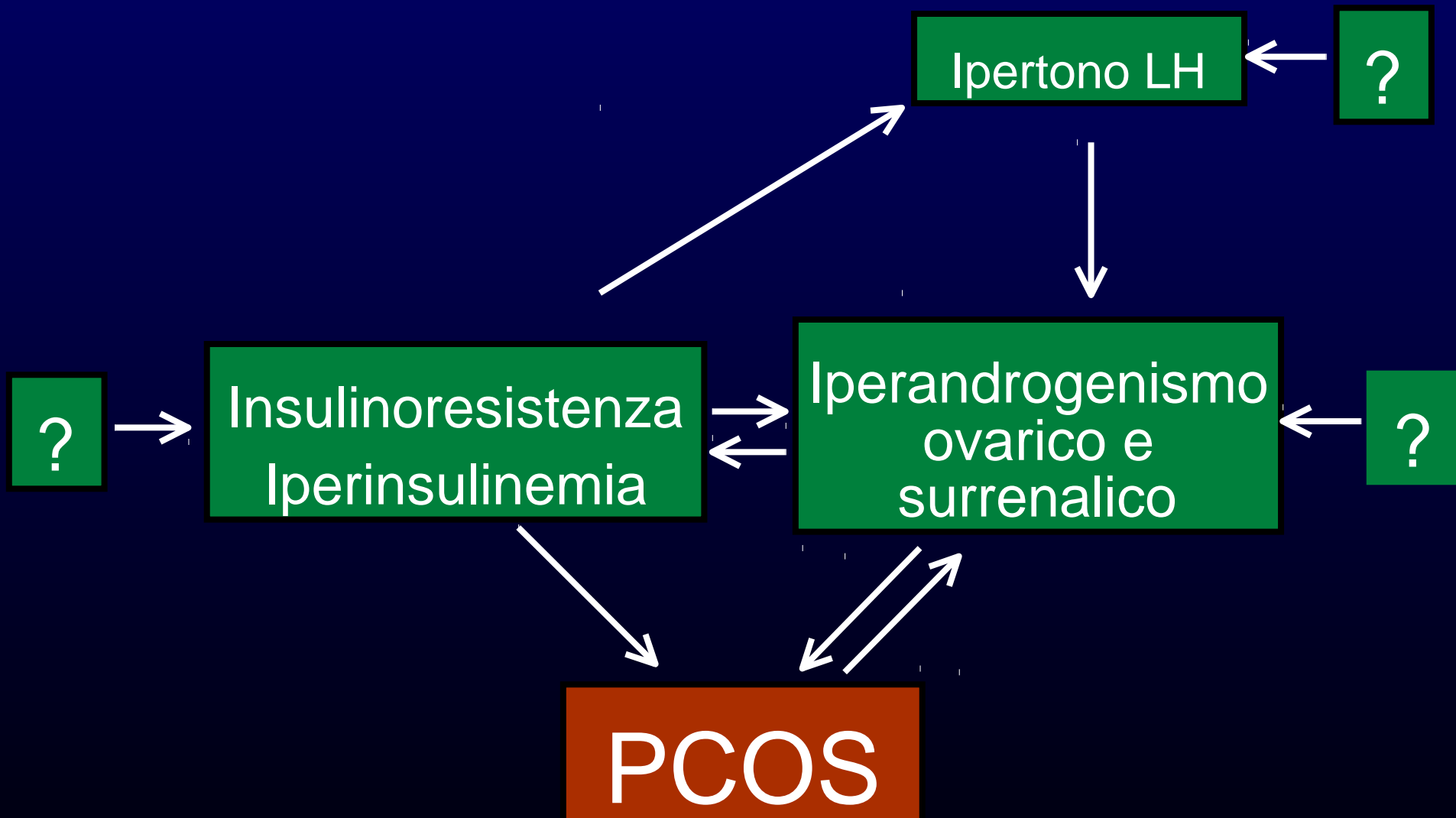
- Stimolazione della secrezione androgenica ovarica (in vitro)
- Aumento secrezione LH
- Riduzione sintesi epatica SHBG (aumento biodisponibilità testosterone)
- Riduzione sintesi epatica IGFBP-1 (aumento biodisponibilità IGF)
- Amplificazione risposta surrenalica all'ACTH

Frazioni del testosterone circolante nella donna





(modificato da Dunaif, Endocr Rev 1997)



Capacità motoria nella PCOS

- ✓ La presenza di un eccesso di androgeni potrebbe costituire per queste donne un vantaggio in termini di prestazione fisica.
 - ✓ Tuttavia, è noto che il massimo consumo di ossigeno correla positivamente con la sensibilità insulinica e la frequente presenza di insulinoresistenza e di un eccesso di grasso viscerale può avere in queste pazienti effetti negativi anche sotto questo profilo
 - ✓ Alcuni autori hanno riportato una marcata compromissione della fitness cardiorespiratoria nelle donne obese con PCOS, associata al grado di insulinoresistenza.
-

CONCLUSIONI

- ✓ Dati preliminari indicano che le donne con PCOS hanno una bassa fitness cardiorespiratoria, correlata all'entità dell'insulinoresistenza e del sovrappeso
 - ✓ Questa numerosa popolazione di giovani donne può rappresentare un target privilegiato per interventi in grado di incrementare la fitness cardiorespiratoria
 - ✓ Ulteriori studi dovranno anche valutare se la PCOS si associa a modificazioni nelle misure di forza.
-

Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome (Review)

Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ

Main results

Six studies were included. Three studies compared physical activity to minimal dietary and behavioural advice or no advice. Three studies compared combined dietary, exercise and behavioural interventions to minimal intervention. There were no studies assessing fertility primary outcomes and no data for meta-analysis on ovulation or menstrual regularity. For secondary outcomes, lifestyle intervention provided benefits when compared to minimal treatment for endpoint values for total testosterone (mean difference (MD) -0.27 nmol/L, 95% confidence interval (CI) -0.46 to -0.09, $P = 0.004$), hirsutism by the Ferriman-Gallwey score (MD -1.19, 95% CI -2.35 to -0.03, $P = 0.04$), weight (MD -3.47 kg, 95% CI -4.94 to -2.00, $P < 0.00001$), waist circumference (MD -1.95 cm, 95% CI -3.34 to -0.57, $P = 0.006$), waist to hip ratio (MD -0.04, 95% CI -0.07 to -0.00, $P = 0.02$), fasting insulin (MD -2.02 $\mu\text{U}/\text{mL}$, 95% CI -3.28 to -0.77, $P = 0.002$) and oral glucose tolerance test insulin (standardised mean difference -1.32, 95% CI -1.73 to -0.92, $P < 0.00001$) and per cent weight change (MD -7.00%, 95% CI -10.1 to -3.90, $P < 0.00001$). There was no evidence of effect of lifestyle for body mass index, free androgen index, sex hormone binding globulin, glucose or lipids; and no data for quality of life, patient satisfaction or acne.

EFFETTI FISIologici DEGLI ANDROGENI

Nell'embione

- differenziazione in senso maschile dei genitali interni ed esterni

Alla pubertà

- sviluppo caratteri sessuali secondari
- aumento masse muscolari
- raggiungimento picco massa ossea
- modificazioni psichiche
- sviluppo vis e libido e funzione spermatica

Nell'adulto

- mantenimento vis e libido
- mantenimento caratteri sessuali secondari
- mantenimento forza muscolare
- mantenimento trofismo cutaneo
- mantenimento massa ossea

EFFETTI DELL'ATTIVITA' FISICA SULLA FUNZIONE GONADICA MASCHILE

- Aumento dei livelli di testosterone nell'esercizio acuto di breve durata
- Riduzione dei livelli di testosterone nell'esercizio acuto di lunga durata
- Tendenza alla riduzione dei livelli di testosterone con l'allenamento

ORMONI COME DOPING

Implicazioni - 1

L 'obiettivo non è correggere un deficit o curare una malattia ma migliorare la prestazione

- uso di dosi non fisiologiche
- frequente ricorso a cocktail di farmaci, per massimizzare il risultato, contrastare effetti indesiderati o mascherare la presenza di altre sostanze
- gli atleti possono essere indotti a sperimentare in anteprima nuove molecole

ORMONI COME DOPING

Implicazioni - 2

L'uso è proibito dalle normative sportive e penali

- spesso la prescrizione non è effettuata da medici
- le informazioni sul farmaco provengono da fonti diverse e non sempre controllate (specie nel mondo amatoriale)
- in genere mancano studi controllati sull'uso di queste sostanze in dosi elevate e in combinazione
- possono essere utilizzate molecole nuove, di cui si ignorano molti effetti e la cui eventuale tossicità non viene resa nota
- l'uso è spesso incostante, per evitarne il riscontro ai controlli nelle gare e per gli effetti collaterali

ANDROGENI E VIE DI SOMMINISTRAZIONE

Testosterone

via orale (somministrazioni multiple giornaliere)

via transdermica (quotidiana)

via intramuscolare (ogni 2-4 settimane)

Altri androgeni (non utilizzati nella terapia sostitutiva)

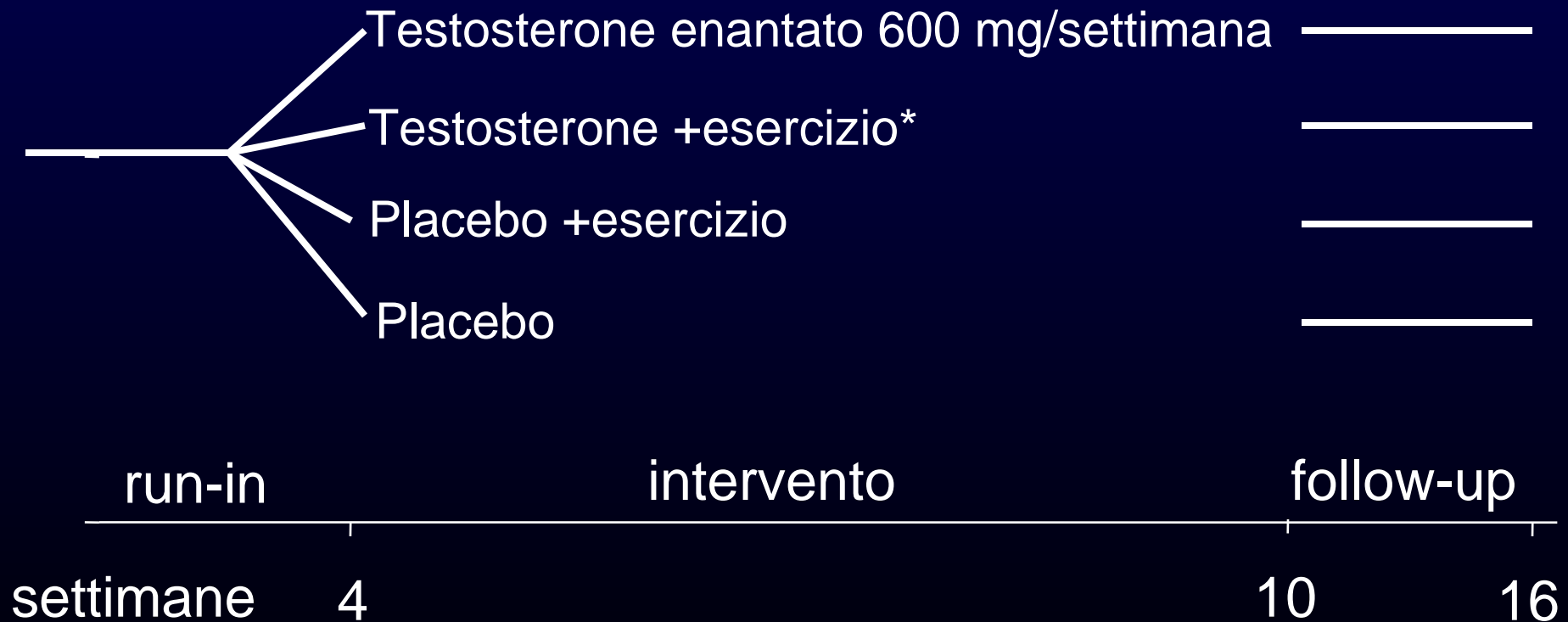
Androstenedione

DHEAS

nandrolone, etc

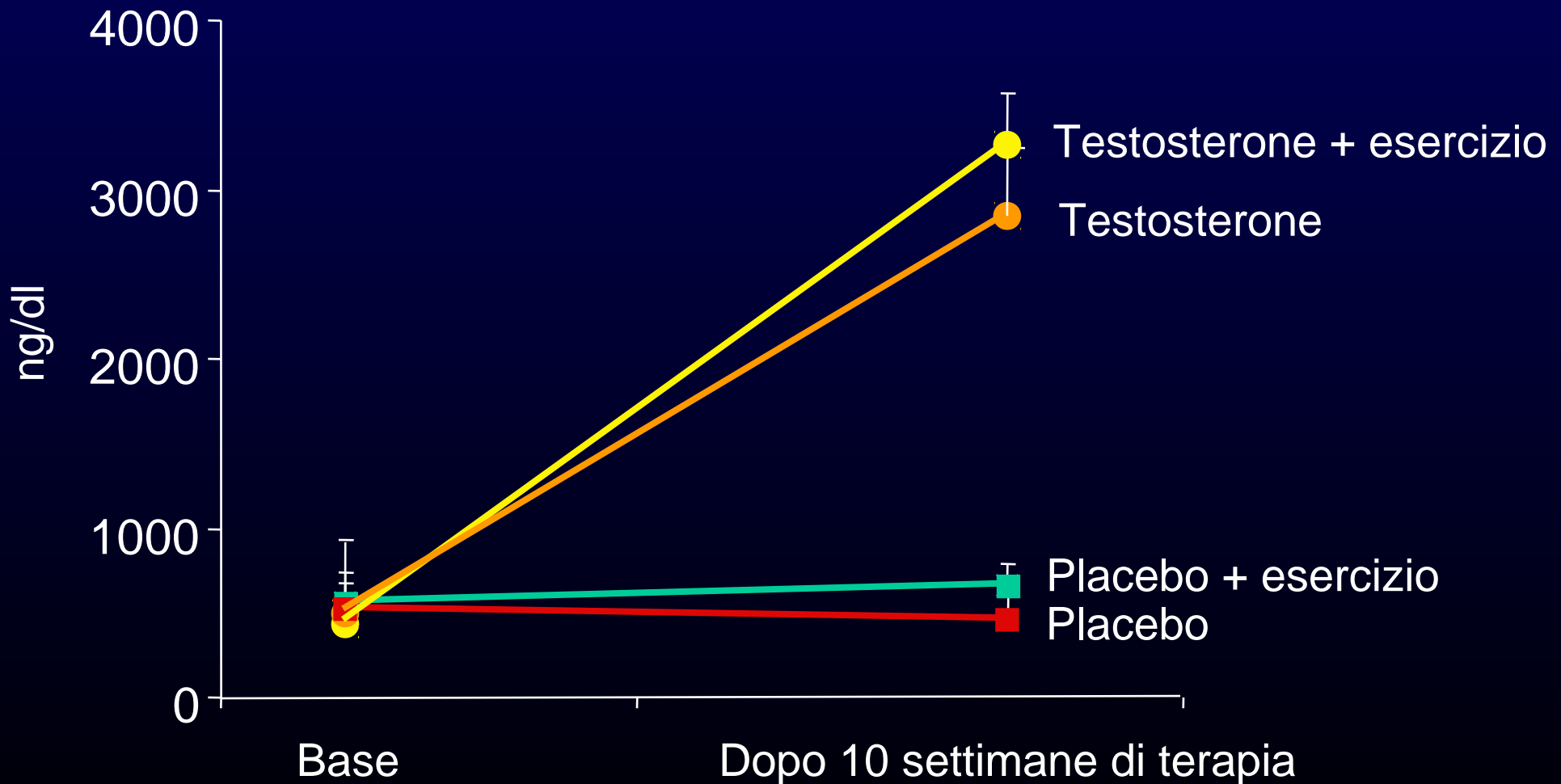
Bashin et al NEJM 1996

Disegno dello studio

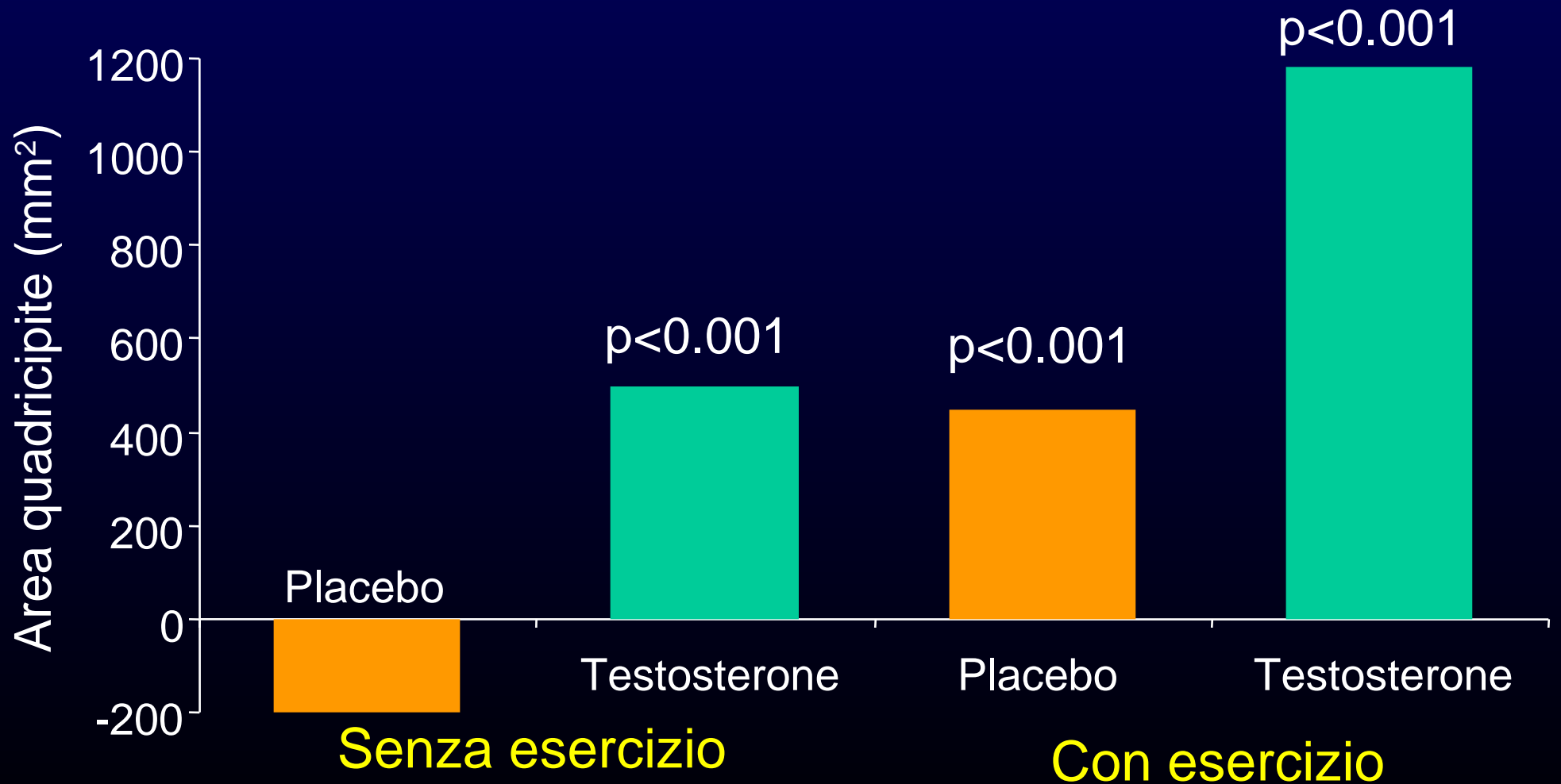


*sollevamento pesi 3 volte/settimana

VARIAZIONE DEI LIVELLI DI TESTOSTERONE TOTALE DOPO SOMMINISTRAZIONE DI TESTOSTERONE ENANTATO (600 mg/settimana) O PLACEBO

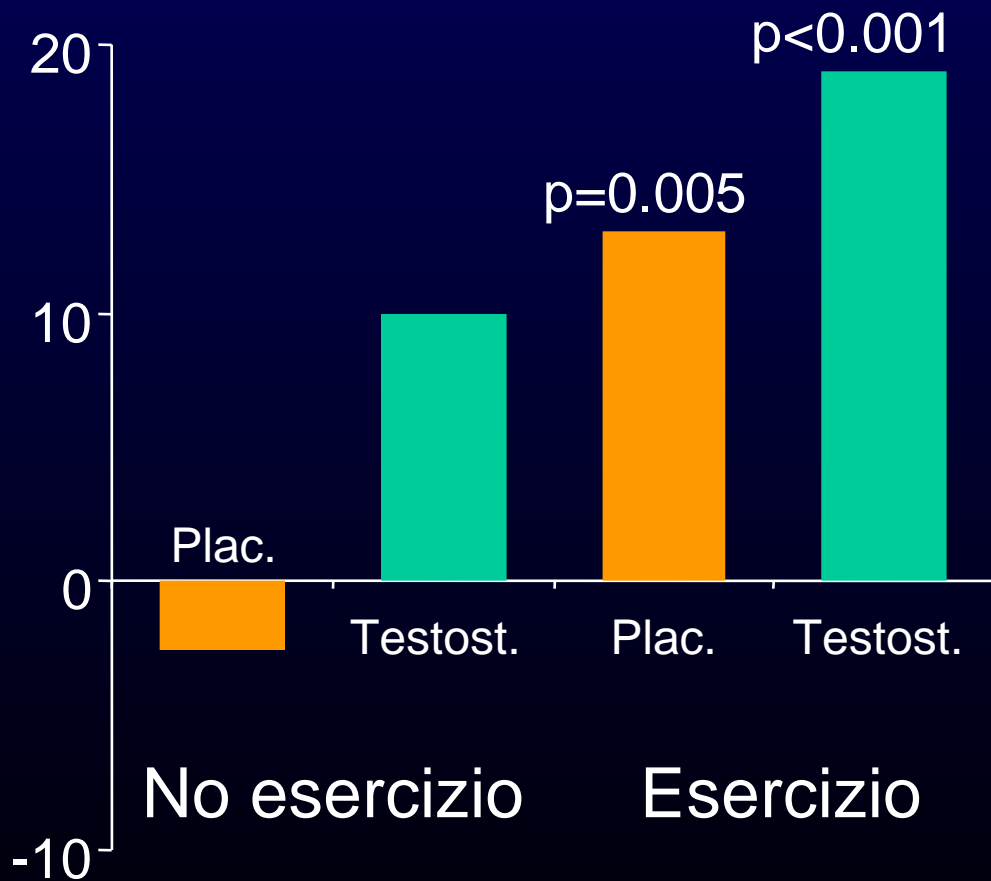


EFFETTO SULLA MASSA MUSCOLARE DELLA SOMMINISTRAZIONE DI TESTOSTERONE, CON O SENZA ESERCIZIO FISICO, IN MASCHI NON ATLETI

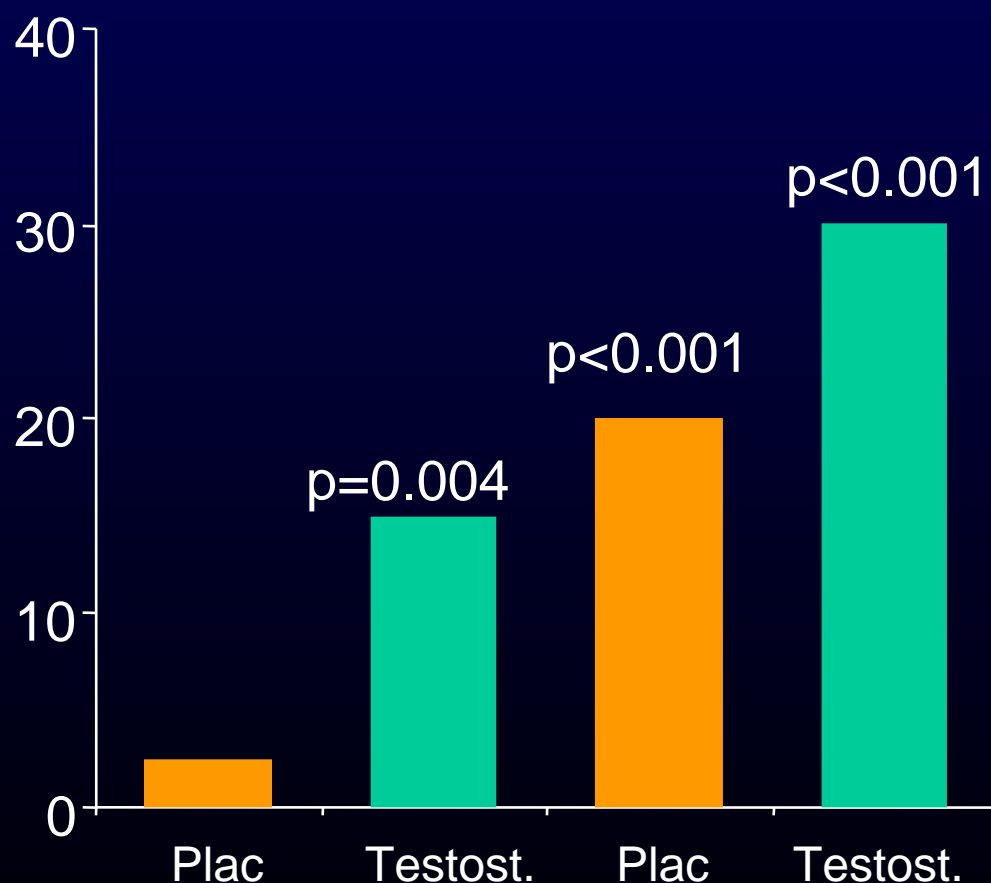


EFFETTO SULLA FORZA MUSCOLARE DELLA SOMMINISTRAZIONE DI TESTOSTERONE, CON O SENZA ESERCIZIO FISICO, IN MASCHI NON ATLETI

Bench-Press (variazione kg)



Squatting (variazione kg)



Bhasin et al NEJM 1996

STIME DI PREVALENZA DELL'USO DI STEROIDI ANABOLIZZANTI FRA SPORTIVI NON PROFESSIONISTI

Studenti maschi scuole superiori/università USA e UK

1-10%

Popolazione generale 14-25 anni Scandinavia

1-2%

Giocatori football americano licei Indiana (USA)

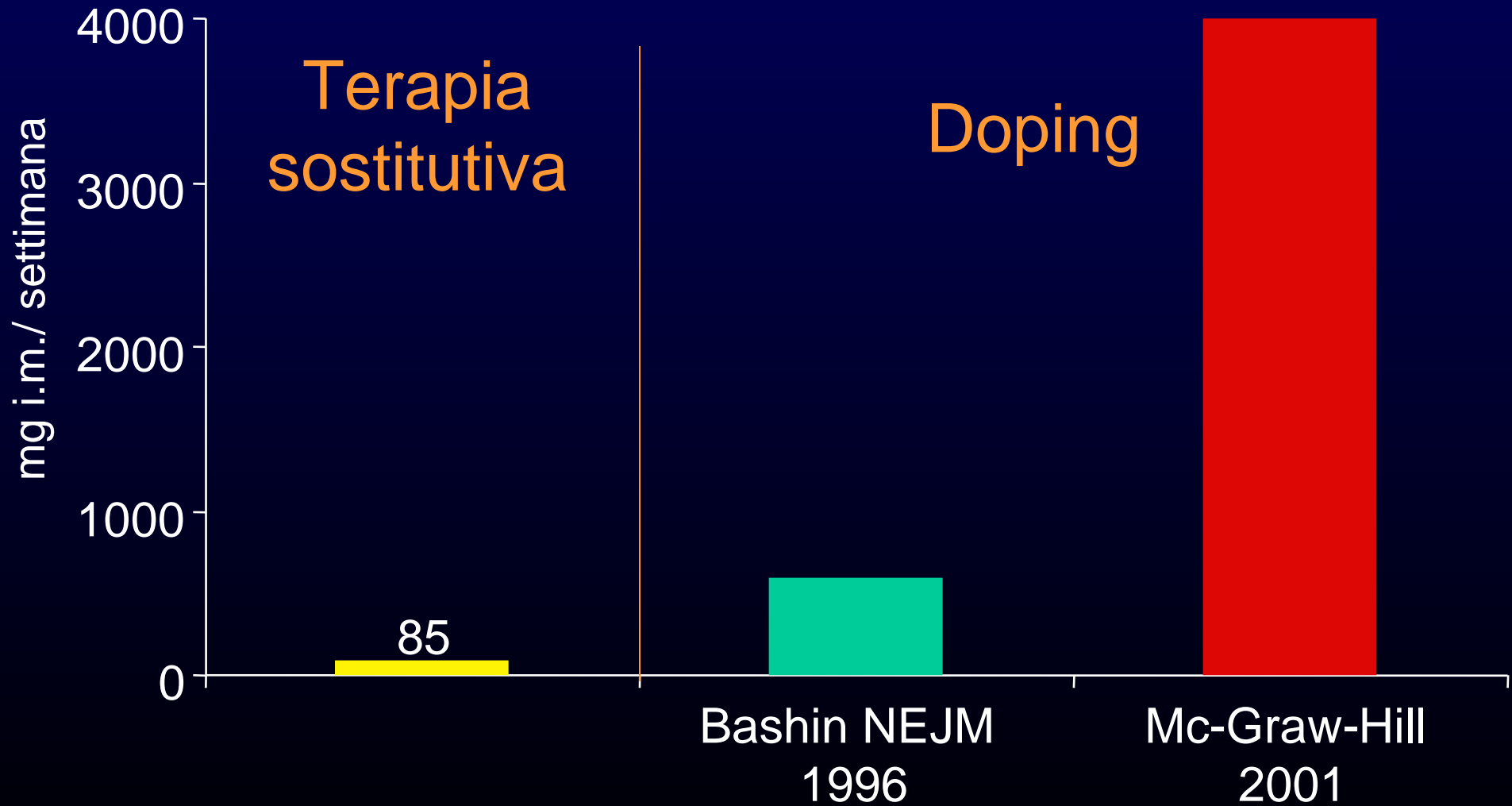
6%

(di questi: 50% <14 anni; 15% <10 anni)

Frequentatori palestre private UK

40%

DOSI TERAPEUTICHE E DOPANTI DEGLI ANDROGENI NEL MASCHIO



EFFETTI AVVERSI DELL'ECCESSO DI ANDROGENI NEL MASCHIO - 1

- Soppressione della funzione riproduttiva (contraccezione maschile), riduzione volume testicolare
- Ginecomastia
- Ipertrofia prostatica/aumentato rischio di neoplasie prostatiche
- In epoca prepubere: pseudopubertà precoce, accelerazione saldatura cartilagini di accrescimento

EFFETTI AVVERSI DELL'ECCESSO DI ANDROGENI NEL MASCHIO - 2

- Poliglobulia
- Alterazioni profilo lipidico (aumento colesterolo LDL, riduzione colesterolo HDL)
- Alterazioni emocoagulative
- Riduzione sensibilità insulinica
- Ipertensione arteriosa
- Aumento rischio cardiovascolare (?)
- Disturbi psichici (specie con uso discontinuo):
depressione, disturbi del comportamento,
disturbi maniacali, psicosi
- Epatotossicità (con androgeni 17α -alchilati)