



Disponible en ligne sur

ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte  
www.em-consulte.com



Revue de la littérature

## Sport intensif et troubles du cycle chez la jeune femme : retentissement sur la masse osseuse



### *Intensive training and menstrual disorders in young female: Impact on bone mass*

L. Maïmoun<sup>a,b,\*</sup>, F. Paris<sup>c</sup>, O. Coste<sup>d</sup>, C. Sultan<sup>c</sup><sup>a</sup> Service de médecine nucléaire, hôpital Lapeyronie, université de Montpellier 1 (UM1), CHRU de Montpellier, 34295 Montpellier, France<sup>b</sup> PhyMedExp, University of Montpellier, Inserm U1046, CNRS UMR 9214, 34295 Montpellier cedex 5, France<sup>c</sup> Unité d'endocrinologie et gynécologie pédiatrique, département de pédiatrie, hôpital A.-de-Villeneuve, UMI, CHRU de Montpellier, 34295 Montpellier, France<sup>d</sup> Direction régionale de la jeunesse, des sports et de la cohésion sociale Languedoc Roussillon/Midi-Pyrénées, France

## I N F O A R T I C L E

## Historique de l'article :

Reçu le 23 août 2016

Accepté le 9 septembre 2016

Disponible sur Internet le 15 octobre 2016

## Mots clés :

Reproduction  
Entraînement intensif  
Troubles du cycle  
Femme  
Adolescent

## R É S U M É

La participation à une activité physique de loisir est largement reconnue pour offrir des avantages importants pour la santé. À l'inverse, un entraînement trop intensif génère de nombreux stress intermittents ou chroniques d'ordres métaboliques et psychologiques associés à un faible poids corporel pour maximiser les performances. Les adolescentes et les femmes sportives sont donc à risque de surentraînement et/ou de troubles du comportement alimentaire qui peuvent avoir plusieurs conséquences sur les fonctions endocriniennes et plus particulièrement sur l'axe hypothalamo-hypophyséogonadique. Les athlètes féminines, en particulier celles qui participent aux sports nécessitant une silhouette mince et un faible poids corporel, présentent une forte prévalence de troubles du cycle avec des manifestations cliniques comme un retard de la ménarche, une oligoménorrhée et une aménorrhée primaire ou secondaire. Néanmoins, une forte variabilité de ces troubles est observée en fonction du type de sport et de l'intensité de la pratique. Durant l'adolescence, les troubles de la fonction de reproduction induite par l'exercice peuvent avoir des conséquences sur la vitesse de croissance, la maturation osseuse et sur l'acquisition de la masse osseuse, tandis que chez l'adulte, elles peuvent entraîner une réduction de la masse osseuse. Des données récentes soulignent le rôle important du tissu adipeux et du bilan énergétique dans la régulation de l'homéostasie et de la fonction de reproduction. Une meilleure compréhension des mécanismes par lesquels l'entraînement intensif affecte les systèmes endocriniens pourrait orienter les recherches pour le développement de stratégies novatrices, probablement fondées sur une approche nutritionnelle individualisée, pour améliorer la prise en charge médicale de ces athlètes féminines et de protéger ainsi leur fonction de reproduction.

© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## A B S T R A C T

Participation in recreational physical activity is widely acknowledged to provide significant health benefits. Conversely, intense training imposes several constraints, such as intermittent or chronic metabolic and psychogenic training stressors and maintenance of very low body fat to maximize performance. Adolescent and adult athletic women are therefore at risk of overtraining and/or poor dietary intake, which may have several consequences for endocrine function particularly on hypothalamic-pituitary-gonadal axis. Female athletes, particularly those participating in sports needing leanness or low body weight, present a high prevalence of menstrual disorders with clinical manifestations ranging from delayed menarche, oligomenorrhea to primary and secondary amenorrhea. A high degree of variability according to the type of sport and the intensity of the practice is however observed. Exercise-related reproductive dysfunction may have some consequences for growth velocity and peak bone mass acquisition during adolescence and bone pathologies in adults. Recent findings highlight the endocrine role of adipose tissue and energy balance in the regulation of homeostasis and

## Keywords:

Reproduction  
Intense training  
Menstrual disorders  
Women  
Adolescent

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : l-maimoun@chu-montpellier.fr (L. Maïmoun).

reproductive function. A better understanding of the mechanisms whereby intense training affects the endocrine systems may orient research to develop innovative strategies probably based on individualized nutritional approach to improve the medical care of these female athletes and protect their reproductive function.

© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## 1. Introduction

La puberté est une période cruciale de la vie au cours de laquelle les modifications endocriniennes sont associées à une croissance accélérée, au développement des caractères sexuels secondaires et à l'acquisition de la capacité de reproduction ainsi que de la masse osseuse [1]. Durant cette période, on admet que la pratique régulière d'une activité physique est susceptible de procurer d'importants bénéfices pour la santé, tels que l'amélioration de l'équilibre psychologique, du statut cardiovasculaire [2,3], l'optimisation du pic de masse osseuse et la protection contre le surpoids et/ou l'obésité [4–7]. À l'inverse, la pratique trop intensive d'une activité physique génère de nombreuses contraintes comme l'augmentation du stress liée à l'entraînement ou à la compétition et est souvent associée à un contrôle strict du poids [8,9]. Ainsi, les athlètes féminines peuvent présenter des risques de surentraînement et/ou de restrictions alimentaires ce qui peut conduire à une carence en œstrogènes et des troubles du cycle [8,9].

Ces troubles du cycle peuvent avoir plusieurs effets délétères durant la période péripubertaire à travers une réduction parallèle de la vitesse de croissance et du pic de masse osseuse [8–10]. Ainsi, une meilleure compréhension des conséquences biologiques du sport de haut niveau pourrait permettre de développer de nouvelles stratégies pour la prise en charge médicale des adolescentes et des sportives adultes. Le suivi médical semble particulièrement pertinent durant la période péripubertaire puisque les troubles du cycle peuvent impacter la fonction gonadique à moyen et long terme.

## 2. Troubles du cycle menstruels

L'axe gonadotrope chez la femme est très sensible au stress et les adolescentes ou les femmes pratiquant une activité physique intensive sont à risque de développer la triade de l'athlète, définie comme l'association de troubles du comportement alimentaire, d'une aménorrhée hypothalamique fonctionnelle et d'une ostéoporose [11,12]. L'expression des troubles menstruels induits par l'exercice est variable et peut aller d'un retard de la ménarche, à une spanioménorrhée jusqu'au développement d'une aménorrhée primaire ou secondaire. Plus particulièrement, l'âge de la ménarche qui est retardé de près de 2 à 3 ans par exemple chez les gymnastes de haut niveau apparaît significativement plus tardif par rapport à leur mère ou à leur sœur, suggérant que l'influence des déterminants génétiques peut être modifiée par une pratique intensive. De plus, il est établi que le retard de ménarche est proportionnel à l'intensité de l'entraînement, le nombre d'année d'entraînement avant la ménarche et l'âge du début de l'entraînement [8,13,14].

L'ensemble de ces troubles du cycle ont été rapportés dans un large éventail d'activités sportives et leur prévalence peut varier de 4 à 66 %, selon le type, l'intensité et la durée de la pratique sportive, avec toutefois une plus forte prévalence observée dans les sports mettant l'accent sur une silhouette mince et un poids corporel bas comme la course d'endurance, la gymnastique et la danse classique [15]. Toutefois, d'autres disciplines sportives ayant moins de contraintes nutritionnelles, comme la natation, sont également touchées [15–17]. Dans une étude récente, notre équipe a mis en évidence dans une population de jeunes nageuses âgées de

15,2 ans et s'entraînant en moyenne 15,1 heures par semaine, une forte prévalence d'oligomenorrhées (50 %). Parallèlement, une concentration significativement plus élevée ( $p = 0,005$ ) de testostérone chez ces sportives était mise en évidence par rapport à des sujets témoins ( $0,56 \pm 0,20$  vs  $0,39 \pm 0,13$  ng/mL), avec près de 72 % d'entre elles qui présentaient des valeurs  $> 0,5$  ng/mL, caractérisant cette population d'hyperandrogénique. Une augmentation concomitante et significative ( $p = 0,01$ ) du ratio LH/FSH ( $1,5 \pm 0,9$  vs  $0,9 \pm 0,5$ ) était également notée. L'ensemble de ces altérations endocriniennes, en l'absence d'anomalies de synthèse des stéroïdes surrénaliens (17OHP et sDHEA) suggérant un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)-like [16]. Dans une étude portant sur près de 849 athlètes de niveau mondial, Bermon et al. [18] rapportaient des concentrations d'androgènes (testostérone totale et libre) proches des valeurs observées dans la population générale non sportive. La discipline pratiquée ou l'ethnie avaient peu de répercussions sur les niveaux d'androgènes bien que les athlètes d'endurance semblaient avoir des valeurs plus faibles que les athlètes pratiquant des disciplines de force ou de sprint. Les cas identifiés d'hyperandrogénie portaient essentiellement sur des athlètes dopées ( $n = 5$ ) ou des athlètes 46 XY ( $n = 5$ ) présentant une altération de la différenciation sexuelle, ce qui représentait pour cette dernière catégorie, une prévalence 140 fois plus élevée que dans la population générale. Un vrai débat existe actuellement sur le lien pouvant exister entre l'hyperandrogénisme et la performance sportive chez la femme, mais très peu de travaux se sont penchés sur la question. Seule une étude observationnelle a montré que le sous-groupe d'athlètes hyperandrogéniques présentait une composition corporelle différente par rapport aux autres groupes d'athlètes et aux sujets témoins, caractérisée par une augmentation de la masse maigre et une diminution de la masse grasse [19]. Ces « adaptations » corporelles étaient concomitantes d'une amélioration des performances sportives notamment de la  $VO_{2,max}$  [19]. D'autres études doivent confirmer cette hypothèse même si d'autres arguments, notamment une prévalence plus importante des cas de SOPK est retrouvée chez les athlètes participants aux jeux Olympiques par rapport à une population générale (37 % vs 20 %) [20]. Comme attendu, le sous-groupe d'athlètes avec un SOPK présentait des concentrations de testostérone et un index d'androgène libre supérieurs aux athlètes sans SOPK. Cette prévalence plus élevée d'hyperandrogénisme chez les athlètes de très haut niveau suggère que la testostérone pourrait avoir un effet ergogénique.

Le profil hormonal des sportives engagées dans des sports d'endurance ou de sports où il existe un contrôle strict du poids est caractérisé par une hypoestrogénie liée à un dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien (HHO) avec une réduction de la pulsativité du GnRH conduisant à une diminution, voire une abolition, de la pulsativité de LH [15]. Il a été souvent mentionné un lien direct entre le pourcentage de masse grasse et l'altération de la fonction gonadotrope [21]. Plus spécifiquement, la leptine dont les concentrations sont positivement corrélées avec la masse grasse [22] et dont les concentrations sont significativement diminuées chez la plupart des athlètes [23], a une action considérable sur l'axe HPG [24]. Il a été ainsi clairement démontré que l'administration de leptine recombinante active l'axe gonadotrope en restaurant la pulsativité de LH et l'ovulation chez des femmes présentant une aménorrhée hypothalamique [25]. De plus, la leptine a un rôle permissif dans le développement pubertaire et le maintien de la fertilité [26]. Ainsi, la persistance

de faibles taux de leptine pourrait influencer l'âge de la ménarche chez les athlètes qui est retardé de 1 à 3 ans et contribué à l'hypogonadisme. Bien que l'hypothèse d'une action directe de la leptine sur le GnRH est attractive, d'autres arguments ne vont pas dans le même sens. Ainsi, le retour des règles semble également dépendre d'une augmentation du pourcentage de masse grasse plus que de l'augmentation des concentrations de leptine chez des jeunes filles anorexiques (une autre condition d'aménorrhée hypothalamique). De plus, l'administration de leptine recombinante ne permettait un retour de l'ovulation que chez un nombre partiel de femmes présentant une aménorrhée hypothalamique [25]. Il semblerait plutôt que l'axe gonadotrope soit plus sensible à un changement relatif des concentrations de leptine, qu'à un seuil critique de sécrétion [27]. Il apparaît également qu'une des causes principales de ces troubles du cycle soit liée au déficit énergétique (défini comme l'apport énergétique alimentaire moins la dépense énergétique liée à l'exercice physique moins le métabolisme de base), plutôt qu'au stress [28–30] ou à la seule augmentation de la dépense énergétique secondaire à l'exercice [31]. Ainsi, une étude expérimentale chez l'animale a montré qu'une augmentation de l'apport alimentaire chez le singe permettait le retour des cycles sans diminution du niveau d'entraînement [32]. De Souza et al. [33] ont démontré chez la sportive, un continuum des troubles menstruels et hormonaux en fonction du degré de déficit énergétique. Ces différents résultats suggèrent fortement un lien de causalité entre la disponibilité énergétique et les fonctions de reproduction [32,33]. Les conséquences d'une carence en énergie sont donc susceptibles d'entraîner une cascade de changements métaboliques et hormonaux tels que l'altération de la pulsativité du GnRH [15]. D'autres facteurs endocriniens qui reflètent un état de stress, une altération de la composition corporelle et/ou un déficit d'énergie disponible, comme de faibles concentrations basales de leptine et une suppression de sa pulsativité diurne comme déjà évoqués [23,34], des concentrations élevées de ghréline, de cortisol et de PYY, pourraient être également impliqués dans les troubles du cycle [15,22,31,35,23]. D'autres médiateurs, comme la kisspeptine, connus pour réguler l'axe gonadotrope sont vraisemblablement impliqués dans les troubles du cycle chez la sportive, mais n'ont pas encore été étudiés à notre connaissance dans cette population. La kisspeptine est un neuropeptide produit par les neurones hypothalamiques [36,37] localisés dans l'aire préoptique/region périventriculaire et le noyau arqué. Une part importante de ces neurones expriment le récepteur ER $\alpha$  [38] et ces neurones sont donc capables de détecter l'augmentation d'œstradiol produit par le follicule lors de sa maturation. Des connections synaptiques existent ensuite entre les neurones à kisspeptine et ceux à GnRH, ces derniers exprimant le récepteur à la kisspeptine (KISS1R) induisant la libération de GnRH dans le sang porte hypothalamique et la libération secondaire de la LH et la FSH par les cellules gonadotropes hypophysaires [39].

Il est également intéressant de noter que les athlètes présentant des troubles du cycle et un pourcentage de masse grasse faible emploient des stratégies alimentaires particulières pour réduire leur apport énergétique caractérisées par une sélection d'aliments à faible densité énergétique, tels que les boissons non caloriques, les légumes et une absence de lipides [31]. Ces observations suggèrent que les athlètes souffrant de troubles menstruels peuvent présenter un profil psychologique caractéristique [31,40]. L'augmentation de l'apport énergétique plutôt que la diminution de la dépense énergétique potentiellement induite par une réduction de l'entraînement pourrait être une stratégie intéressante pour les athlètes et les entraîneurs car elle ne gêne pas la préparation de la sportive et permettrait une normalisation du cycle.

Les désordres endocriniens peuvent être réversibles et sont observés lors d'un gain pondéral, d'une réduction ou d'une

cessation de l'entraînement et d'un changement favorable des habitudes alimentaires. Cette normalisation est caractérisée par une augmentation des concentrations de la T3 et de la leptine et une diminution des concentrations de la ghréline [41,42]. Cette réversibilité semble également indépendante de la durée de l'aménorrhée [41,42].

Les troubles du cycle peuvent avoir de nombreuses répercussions sur différentes fonctions de l'organisme. Chez l'adolescente sportive en croissance, et plus particulièrement chez la gymnaste artistique qui présente un retard de ménarche de 1,5 à plus de 3 ans, les principaux facteurs qui influencent la taille finale sont le poids, mais plus encore l'âge de la ménarche [43]. Cependant, il est important de noter que l'impact sur la vitesse de croissance, sur le retard de maturation sexuelle et osseuse (1 à 3 ans) est généralement observé chez les gymnastes s'entraînant plus de 15 heures/semaine [44].

### 3. Troubles du cycle et tissu osseux

Ces troubles du cycle peuvent également avoir un effet délétère sur le tissu osseux. Ainsi, chez la jeune fille non sportive, l'irrégularité des cycles ou un retard de la ménarche est associé à un déficit d'acquisition du pic de masse osseuse [45–47]. Les jeunes athlètes qui présentent une forte prévalence de troubles menstruels [8–10] devraient donc présenter une masse osseuse altérée et par conséquent un risque théoriquement plus élevé de développer une ostéoporose sévère [48]. Cependant, les facteurs endocriniens ne représentent qu'un des facteurs de régulation de la masse osseuse, et d'autres composantes, comme les contraintes mécaniques générées par l'activité physique, qui ont quand à elles un effet ostéogénique, doivent être prises en compte. Le résultat final pour la masse osseuse semble être, par conséquent, un subtil équilibre entre ces deux composantes, équilibre, qui sera toutefois fortement influencé par la nature du sport pratiqué et la localisation du site osseux évalué [10].

Les études transversales et longitudinales chez les jeunes athlètes ont démontré que seules les disciplines sportives générant de fortes contraintes mécaniques (par exemple, la gymnastique) améliorent la masse et la géométrie osseuse et, par conséquent, la solidité des os [10,49–54]. Il est à noter que le gain osseux chez les gymnastes est observé malgré une prévalence élevée d'aménorrhées secondaires, de spanioménorrhées et d'une ménarche retardée [53–56]. Notre équipe a récemment confirmé l'effet favorable de la gymnastique rythmique au niveau de sites osseux mécaniquement sollicités comme le calcaneum chez des athlètes de classe mondiale s'entraînant plus de 40 heures/semaine et ce indépendamment de leur statut gynécologique (avec ou sans trouble du cycle) [57]. À l'inverse, dans d'autres sports qui génèrent des contraintes mécaniques relativement plus faibles, comme la course d'endurance ou la danse classique, les troubles du cycle sont associés à une diminution de la densité minérale osseuse (DMO) [13,58,59]. Plus précisément, dans ces disciplines, lorsque les athlètes étaient comparés en fonction de leur statut menstruel, celles présentant une aménorrhée (AA) avaient une DMO inférieure, en particulier au niveau du rachis lombaire, par rapport aux athlètes euménorrhéiques (AE) et aux sujets témoins. De plus, le degré de déminéralisation apparaissait principalement corrélé à la durée de l'aménorrhée [29,59]. Fait intéressant, la DMO semblait relativement préservée chez les AA aux niveaux des sites mécaniquement sollicités comme la hanche [29,59]. Ces résultats suggèrent que la carence en estrogènes peut être partiellement compensée au niveau des sites mécaniquement sollicités [53–55]. Les concentrations en estrogènes pourraient également moduler les seuils de sensibilité du « mécanostat » osseux et ainsi modifier la réponse osseuse pour une contrainte mécanique donnée [60–62].

De nouvelles données semblent aller dans le sens d'un lien privilégié entre le tissu adipeux, la dépense énergétique, les troubles du cycle et la masse osseuse. Ainsi, dans une étude récente, Singhal et al. [63] ont démontré, que les concentrations d'irisine, une hormone sécrétée en partie par le tissu adipeux, qui intervient dans la régulation de la thermogenèse, dans l'augmentation de la dépense énergétique et qui a de surcroît une action ostéogénique, étaient diminuées chez les AA par rapport aux AE ou aux sujets témoins. Cette diminution de l'irisine chez les AA, qui ont souvent une dépense énergétique et une masse grasse diminuées pourrait traduire une réponse adaptative à un exercice chronique dans le but de réduire la dépense énergétique. De plus, la diminution des concentrations d'irisine pourrait avoir un impact non négligeable sur la réduction de la masse osseuse chez les AA puisqu'il existe une corrélation positive entre les concentrations d'irisine et la densité minérale osseuse.

Peu d'études se sont intéressées aux effets potentiellement favorables d'un traitement estro-progestatif pour limiter la perte osseuse chez les AA. Toutefois, deux ans d'hormonothérapie chez des danseuses en aménorrhée ne permettaient pas un retour à la normale de la masse osseuse comparée à celle des danseuses normalement réglées [64]. De plus, bien que le retour du cycle menstruel a été associé dans différents sports à une augmentation de la DMO au niveau du rachis lombaire, la normalisation de la DMO n'a pas été démontrée, suggérant que la prise en charge des athlètes présentant un trouble du cycle doit se faire précocement (102,131).

#### 4. Conclusions

Les adolescentes et les femmes pratiquant un entraînement intensif dans des disciplines sportives nécessitant une silhouette mince pour des raisons d'esthétique comme dans la gymnastique ou la danse, ainsi que dans les sports où le contrôle pondéral est une stratégie intégrée de la performance comme dans la course de fond présentent un risque marqué de développer des troubles du cycle. Compte tenu des répercussions possibles à court et long terme de ces troubles gynécologiques sur la fonction de reproduction et sur le tissu osseux [13], ces athlètes doivent faire l'objet d'un suivi médical, gynécologique en particulier. De plus, une approche diététique permettant de rééquilibrer le déficit énergétique devrait permettre de limiter l'importance de ces troubles métaboliques et endocriniens.

#### Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

#### Références

- [1] Ott SM. Attainment of peak bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:1082A–C.
- [2] Hasselstrom H, Hansen SE, Froberg K, Andersen LB. Physical fitness and physical activity during adolescence as predictors of cardiovascular disease risk in young adulthood. *Danish Youth and Sports Study. An eight-year follow-up study. Int J Sports Med* 2002;23(Suppl. 1):S27–31.
- [3] Sakuragi S, Abhayaratna K, Gravenmaker KJ, et al. Influence of adiposity and physical activity on arterial stiffness in healthy children: the lifestyle of our kids study. *Hypertension* 2009;53:611–6.
- [4] Janz KF, Burns TL, Torner JC, et al. Physical activity and bone measures in young children: the Iowa bone development study. *Pediatrics* 2001;107:1387–93.
- [5] Saakslähti A, Numminen P, Varstala V, et al. Physical activity as a preventive measure for coronary heart disease risk factors in early childhood. *Scand J Med Sci Sports* 2004;14:143–9.
- [6] Volgyi E, Lyytikäinen A, Tylavsky FA, et al. Long-term leisure-time physical activity has a positive effect on bone mass gain in girls. *J Bone Miner Res* 2010;25:1034–41.
- [7] Ho M, Garnett SP, Baur LA, et al. Impact of dietary and exercise interventions on weight change and metabolic outcomes in obese children and adolescents: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *JAMA Pediatr* 2013;167:759–68.
- [8] Georgopoulos N, Markou K, Theodoropoulou A, et al. Growth and pubertal development in elite female rhythmic gymnasts. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4525–30.
- [9] Georgopoulos NA, Markou KB, Theodoropoulou A, et al. Growth retardation in artistic compared with rhythmic elite female gymnasts. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3169–70.
- [10] Maimoun L, Coste O, Mura T, et al. Specific bone mass acquisition in elite female athletes. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:2844–50.
- [11] Nattiv A, Loucks AB, Manore MM, et al. American College of Sports Medicine position stand. The female athlete triad. *Med Sci Sports Exerc* 2007;39:1867–70.
- [12] Thein-Nissenbaum J. Long term consequences of the female athlete triad. *Maturitas* 2013;75:107–12.
- [13] Valentino R, Savastano S, Tommaselli AP, et al. The influence of intense ballet training on trabecular bone mass, hormone status, and gonadotropin structure in young women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4674–80.
- [14] Maimoun L, Coste O, Galtier F, et al. Bone mineral density acquisition in peripubertal female rhythmic gymnasts is directly associated with plasma IGF1/IGF-binding protein 3 ratio. *Eur J Endocrinol* 2010;163:157–64.
- [15] Warren MP, Perloth NE. The effects of intense exercise on the female reproductive system. *J Endocrinol* 2001;170:3–11.
- [16] Coste O, Paris F, Galtier F, et al. Polycystic ovary-like syndrome in adolescent competitive swimmers. *Fertil Steril* 2011;96:1037–40.
- [17] Maimoun L, Coste O, Philibert P, et al. Testosterone secretion in elite adolescent swimmers does not modify bone mass acquisition: a 1-year follow-up study. *Fertil Steril* 2013;99:270–8.
- [18] Bermon S, Garnier PY, Hirschberg AL, et al. Serum androgen levels in elite female athletes. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:4328–30.
- [19] Rickenlund A, Carlstrom K, Ekblom B, et al. Hyperandrogenicity is an alternative mechanism underlying oligomenorrhea or amenorrhea in female athletes and may improve physical performance. *Fertil Steril* 2003;79:947–55.
- [20] Hagmar M, Berglund B, Brismar K, Hirschberg AL. Hyperandrogenism may explain reproductive dysfunction in olympic athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2009;41:1241–50.
- [21] Frisch RE. Pubertal adipose tissue: is it necessary for normal sexual maturation? Evidence from the rat and human female. *Fed Proc* 1980;39:2395–400.
- [22] Ackerman KE, Slusarz K, Guereca G, et al. Higher ghrelin and lower leptin secretion are associated with lower LH secretion in young amenorrheic athletes compared with eumenorrheic athletes and controls. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012;302:E800–6.
- [23] Maimoun L, Coste O, Jaussant A, et al. Bone mass acquisition in female rhythmic gymnasts during puberty: no direct role for leptin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72:604–11.
- [24] Ahima RS, Dushay J, Flier SN, Prabakaran D, Flier JS. Leptin accelerates the onset of puberty in normal female mice. *J Clin Invest* 1997;99:391–5.
- [25] Welt CK, Chan JL, Bullen J, et al. Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med* 2004;351:987–97.
- [26] Clayton PE, Gill MS, Hall CM, et al. Serum leptin through childhood and adolescence. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;46:727–33.
- [27] Corr M, De Souza MJ, Toombs RJ, Williams NI. Circulating leptin concentrations do not distinguish menstrual status in exercising women. *Hum Reprod* 2011;26:685–94.
- [28] Loucks AB. Energy availability, not body fatness, regulates reproductive function in women. *Exerc Sport Sci Rev* 2003;31:144–8.
- [29] West SL, Scheid JL, De Souza MJ. The effect of exercise and estrogen on osteoprotegerin in premenopausal women. *Bone* 2009;44:137–44.
- [30] Loucks AB, Verdun M, Heath EM. Low energy availability, not stress of exercise, alters LH pulsatility in exercising women. *J Appl Physiol* 1998;84:37–46.
- [31] Reed JL, Howell JL, Hill BR, et al. Exercising women with menstrual disturbances consume low energy dense foods and beverages. *Appl Physiol Nutr Metab* 2011;36:382–94.
- [32] Williams NI, Helmreich DL, Parfitt DB, Caston-Balderrama A, Cameron JL. Evidence for a causal role of low energy availability in the induction of menstrual cycle disturbances during strenuous exercise training. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5184–93.
- [33] De Souza MJ, Lee DK, VanHeest JL, et al. Severity of energy-related menstrual disturbances increases in proportion to indices of energy conservation in exercising women. *Fertil Steril* 2007;88:971–5.
- [34] Laughlin GA, Yen SS. Hypoleptinemia in women athletes: absence of a diurnal rhythm with amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:318–21.
- [35] Russell M, Stark J, Nayak S, et al. Peptide YY in adolescent athletes with amenorrhea, eumenorrheic athletes and non-athletic controls. *Bone* 2009;45:104–9.
- [36] de Roux N, Genin E, Carel JC, et al. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:10972–6.
- [37] Seminara SB, Messenger S, Chatzidakis EE, et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med* 2003;349:1614–27.
- [38] Franceschini I, Lomet D, Cateau M, et al. Kisspeptin immunoreactive cells of the ovine preoptic area and arcuate nucleus co-express estrogen receptor alpha. *Neurosci Lett* 2006;401:225–30.
- [39] Irwig MS, Fraley GS, Smith JT, et al. Kisspeptin activation of gonadotropin releasing hormone neurons and regulation of KiSS-1 mRNA in the male rat. *Neuroendocrinology* 2004;80:264–72.
- [40] Gibbs JC, Williams NI, Mallinson RJ, et al. Effect of high dietary restraint on energy availability and menstrual status. *Med Sci Sports Exerc* 2013;45:1790–7.



- [41] Dueck CA, Matt KS, Manore MM, Skinner JS. Treatment of athletic amenorrhea with a diet and training intervention program. *Int J Sport Nutr* 1996;6:24–40.
- [42] Mallinson RJ, Williams NI, Olmsted MP, et al. A case report of recovery of menstrual function following a nutritional intervention in two exercising women with amenorrhea of varying duration. *J Int Soc Sports Nutr* 2013;10:34.
- [43] Georgopoulos NA, Theodoropoulou A, Roupas NA, et al. Growth velocity and final height in elite female rhythmic and artistic gymnasts. *Hormones (Athens)* 2012;11:61–9.
- [44] Erlandson MC, Sherar LB, Mirwald RL, Maffulli N, Baxter-Jones AD. Growth and maturation of adolescent female gymnasts, swimmers, and tennis players. *Med Sci Sports Exerc* 2008;40:34–42.
- [45] Chevalley T, Bonjour JP, Ferrari S, Rizzoli R. Deleterious effect of late menarche on distal tibia microstructure in healthy 20-year-old and premenopausal middle-aged women. *J Bone Miner Res* 2009;24:144–52.
- [46] Gilsanz V, Chalfant J, Kalkwarf H, et al. Age at onset of puberty predicts bone mass in young adulthood. *J Pediatr* 2011;158:100–5 [105].
- [47] Jackowski SA, Erlandson MC, Mirwald RL, et al. Effect of maturational timing on bone mineral content accrual from childhood to adulthood: evidence from 15 years of longitudinal data. *Bone* 2011;48:1178–85.
- [48] Hernandez CJ, Beaupre GS, Carter DR. A theoretical analysis of the relative influences of peak BMD, age-related bone loss and menopause on the development of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003;14:843–7.
- [49] MacKelvie KJ, Khan KM, Petit MA, Janssen PA, McKay HA. A school-based exercise intervention elicits substantial bone health benefits: a 2-year randomized controlled trial in girls. *Pediatrics* 2003;112:e447.
- [50] Mackelvie KJ, McKay HA, Khan KM, Crocker PR. A school-based exercise intervention augments bone mineral accrual in early pubertal girls. *J Pediatr* 2001;139:501–8.
- [51] Taaffe DR, Snow-Harter C, Connolly DA, et al. Differential effects of swimming versus weight-bearing activity on bone mineral status of eumenorrheic athletes. *J Bone Miner Res* 1995;10:586–93.
- [52] Courteix D, Lespessailles E, Peres SL, et al. Effect of physical training on bone mineral density in prepubertal girls: a comparative study between impact-loading and non-impact-loading sports. *Osteoporos Int* 1998;8:152–8.
- [53] Maimoun L, Coste O, Mariano-Goulart D, et al. In peripubertal girls, artistic gymnastics improves areal bone mineral density and femoral bone geometry without affecting serum OPG/RANKL levels. *Osteoporos Int* 2011;22:3055–66.
- [54] Maimoun L, Coste O, Philibert P, et al. Peripubertal female athletes in high-impact sports show improved bone mass acquisition and bone geometry. *Metabolism* 2013;62:1088–98.
- [55] Robinson TL, Snow-Harter C, Taaffe DR, et al. Gymnasts exhibit higher bone mass than runners despite similar prevalence of amenorrhea and oligomenorrhea. *J Bone Miner Res* 1995;10:26–35.
- [56] Kirchner EM, Lewis RD, O'Connor PJ. Bone mineral density and dietary intake of female college gymnasts. *Med Sci Sports Exerc* 1995;27:543–9.
- [57] Maimoun L, Coste O, Georgopoulos NA, et al. Despite a high prevalence of menstrual disorders, bone health is improved at a weight-bearing bone site in world-class female rhythmic gymnasts. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4691–9.
- [58] Drinkwater BL, Bruemner B, Chesnut 3rd CH. Menstrual history as a determinant of current bone density in young athletes. *JAMA* 1990;263:545–8.
- [59] Christo K, Prabhakaran R, Lamparello B, et al. Bone metabolism in adolescent athletes with amenorrhea, athletes with eumenorrhea, and control subjects. *Pediatrics* 2008;121:1127–36.
- [60] Schiessl H, Frost HM, Jee WS. Estrogen and bone-muscle strength and mass relationships. *Bone* 1998;22:1–6.
- [61] Frost HM. On the estrogen-bone relationship and postmenopausal bone loss: a new model. *J Bone Miner Res* 1999;14:1473–7.
- [62] Devlin MJ, Stetter CM, Lin HM, et al. Peripubertal estrogen levels and physical activity affect femur geometry in young adult women. *Osteoporos Int* 2010;21:609–17.
- [63] Singhal V, Lawson EA, Ackerman KE, et al. Irisin levels are lower in young amenorrheic athletes compared with eumenorrheic athletes and non-athletes and are associated with bone density and strength estimates. *PLoS One* 2014;9:e100218.
- [64] Warren MP, Brooks-Gunn J, Fox RP, et al. Persistent osteopenia in ballet dancers with amenorrhea and delayed menarche despite hormone therapy: a longitudinal study. *Fertil Steril* 2003;80:398–404.