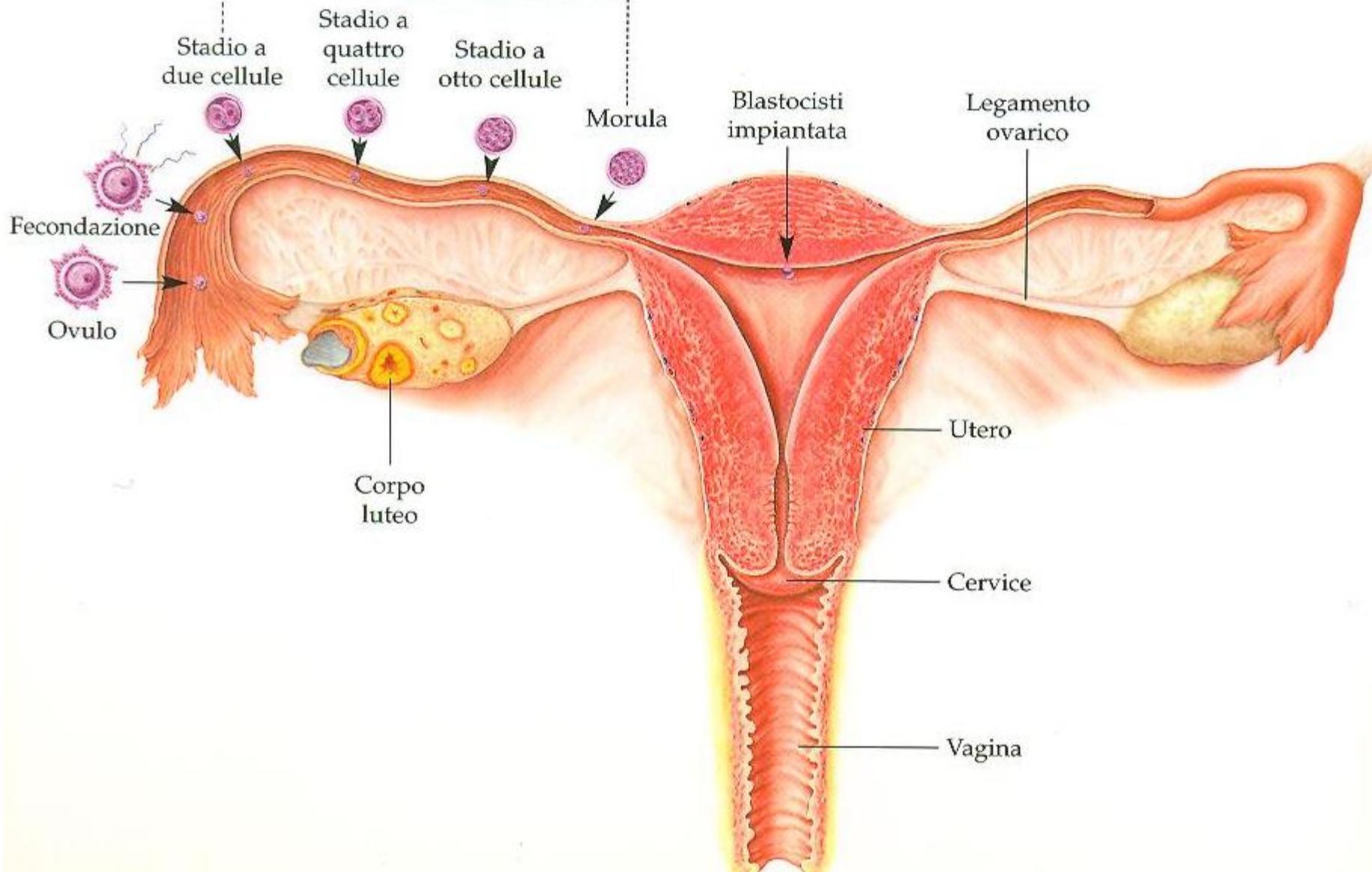
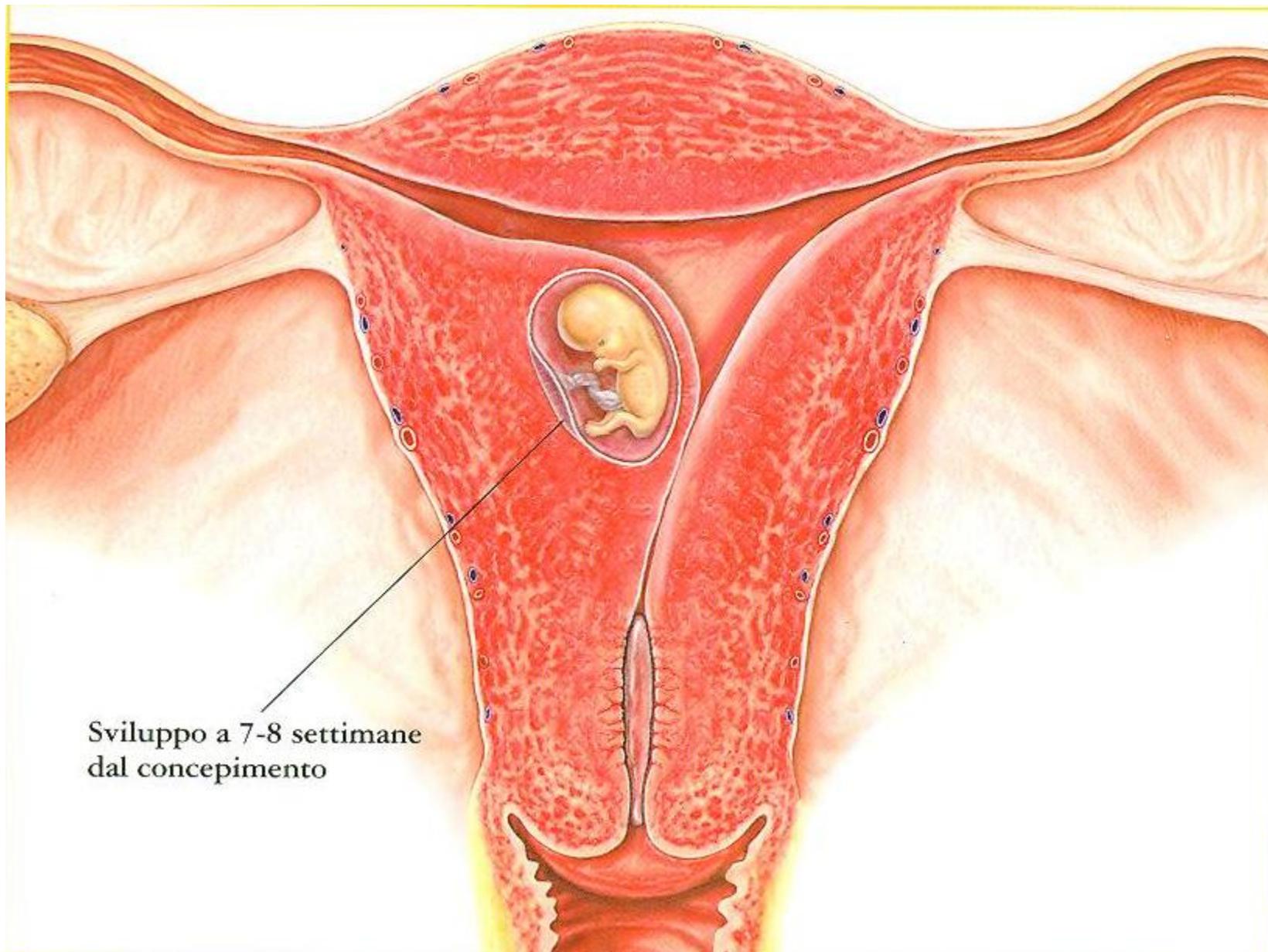


Iniziale divisione cellulare dello zigote





Sviluppo a 7-8 settimane
dal concepimento

FERTILITA'

- Perchè una donna possa rimanere gravida:
 - L'ovulo deve essere liberato da una delle ovaie (ovulazione).
 - Poi deve passare attraverso le tube di Falloppio verso l'utero.
 - Gli spermatozoi devono incontrare l'ovocita nella tuba (fecondazione)
 - L'ovocita fecondato si deve impiantare nella parete uterina.
- L'infertilità può derivare da problemi in ciascuno di questi passaggi.

Cos'è la sterilità?

- Sono sterili le coppie che non sono state in grado di concepire dopo 12 mesi di rapporti sessuali regolari senza utilizzo di metodi contraccettivi.

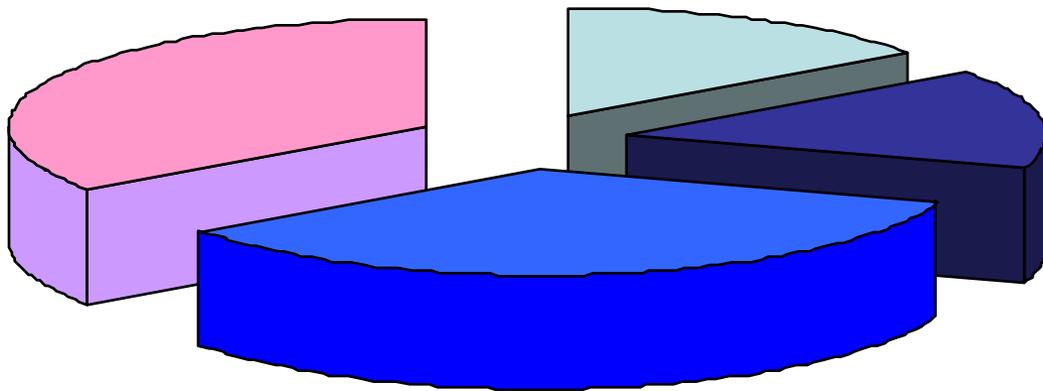
Cos'è l'infertilità?

- Vengono definite infertili le donne che non riescono a portare a termine la gravidanza: i.e. aborti ripetuti.

Cause di sterilità

**Fattore
Femminile 35%**

**Fattori
combinati 15%**



**Fattori
Sconosciuti 15%**

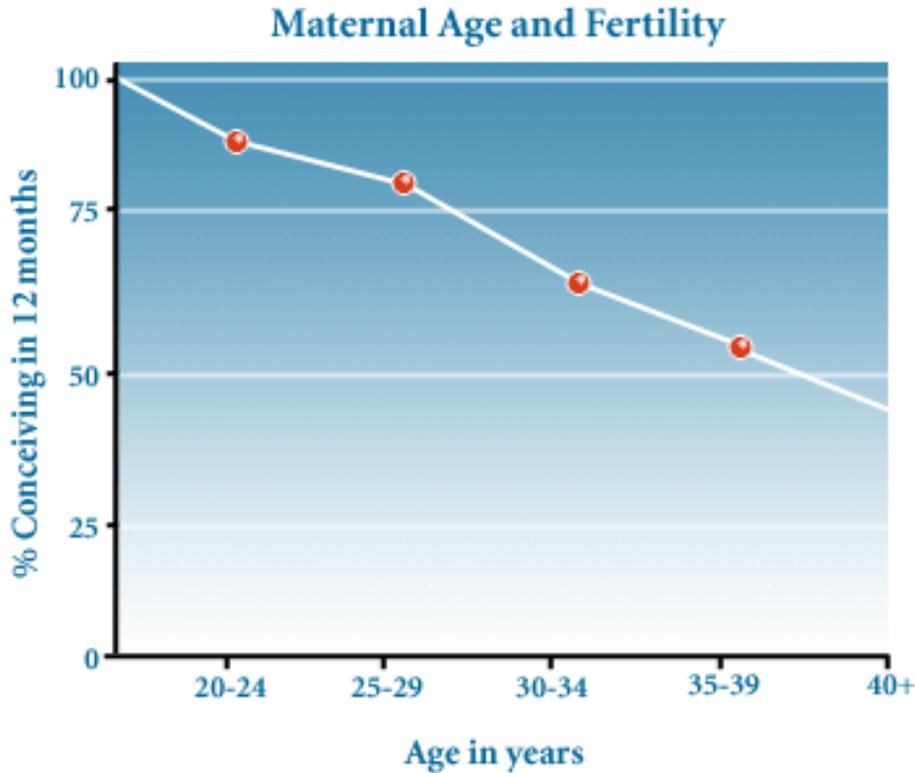
**Fattore
Maschile 35%**

FATTORI CHE POSSONO AUMENTARE IL RISCHIO DI STERILITA'?



- Età
- Stress
- Abitudini alimentari
- Fumo
- Alcool
- Malattie sessualmente trasmesse
- Sovrappeso
- Sottopeso
- Abuso di caffeina
- Eccessiva attività fisica

Il fattore età



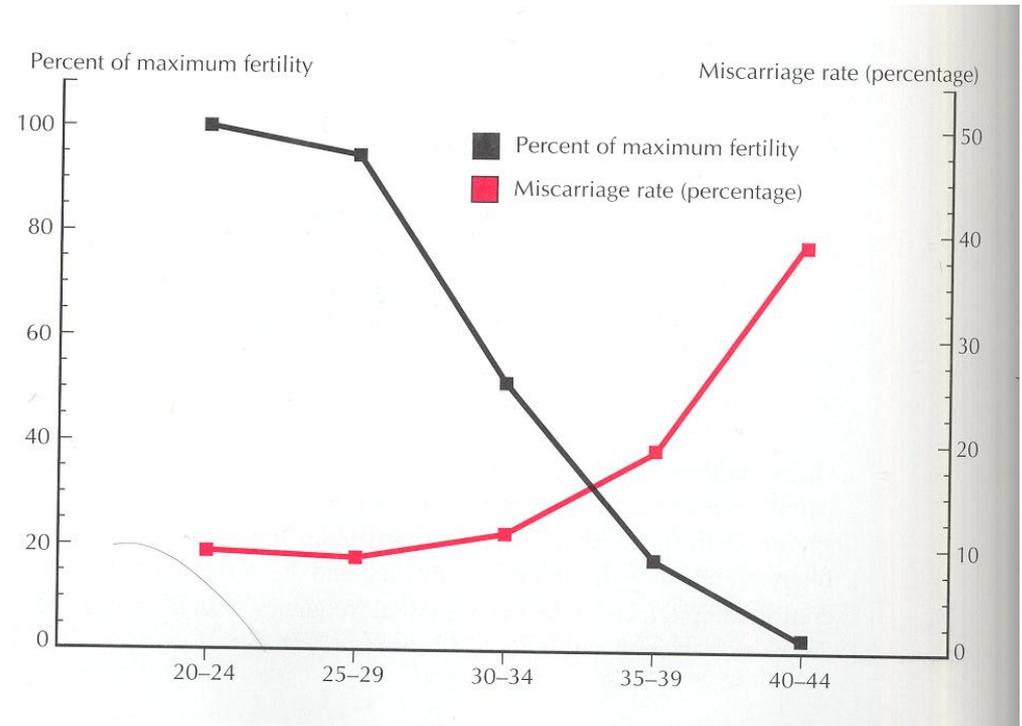
- La fertilità di una donna comincia a diminuire a partire dalla fine dei suoi 20 anni.
- Dopo i 35 anni la fertilità diminuisce rapidamente.
- Il numero di ovociti di una donna è già definito al momento della nascita e con il tempo tale numero va inevitabilmente diminuendo.
- Gli ovociti residui inoltre invecchiano come il resto del corpo.

Età: aborti

- Clinicamente riscontrati:

- Età 30: 7-15%
- Età 31-34: 17-21%
- Età 35-39: 17-28%
- Età 40: 40-52%

- Non riconosciuti: 60%



Sterilità femminile

Disordini dell'ovulazione:

- Età
- Diminuzione della riserva ovarica
- Patologie endocrine
- Sindrome dell'ovaio policistico (PCOS)
- Premature Ovarian Failure

Fattori tubarici:

- Ostruzione
 - Anamnesi di malattia infiammatoria pelvica (PID)
 - Chirurgia a carico delle tube
 - Pregressa gravidanza ectopica e salpingectomia

Fattori uterini e cervicali:

- Anomalie uterine congenite
- Miomi
- Scarsa qualità/quantità del muco cervicale:
 - Fumo
 - Infezioni

Infertilità maschile

Ipogonadismo primario:

- Radiazioni
- Traumi testicolari
- Varicocele
- Orchite
- Patologie sistemiche

Alterato trasporto degli spermatozoi:

- Assenza od ostruzione dei vasi deferenti
- Assenza od ostruzione degli epididimi
- Disfunzione erettile
- Eiaculazione retrograda

Ipogonadismo secondario:

- Eccesso di androgeni/estrogeni
- Patologie infiltrative (Sarcoidosi, TBC)
- Adenoma ipofisario
- Traumi

Farmaci:

- Antiandrogeni

**Come valutiamo le disfunzioni
ovulatorie?**

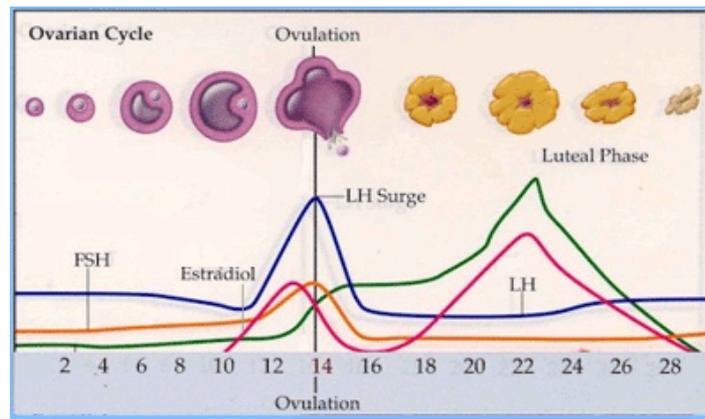
Infertilità: fattori ovarici

- Anamnesi dei cicli mestruali predittiva nel 97.7% dei casi.
- Temperatura basale:
 - Potenziale termogenico del progesterone (0.4-0.8 °C)
 - L'ovulazione si ha 1-5 giorni dopo il picco della temperatura.
 - 12 o più giorni dopo si hanno le mestruazioni
- Progesterone 3-4 ng/mL
 - 7-8 giorni dopo l'ovulazione
 - Fase luteale

Monitoraggio dell'ovulazione

- Secrezione di LH: predizione dell'ovulazione (24 - 48 h)
 - Inizia 2-3 giorni prima del picco di LH
 - Dosaggio nel tardo pomeriggio su urine concentrate
 - Misurarlo fino a due giorni dopo il picco

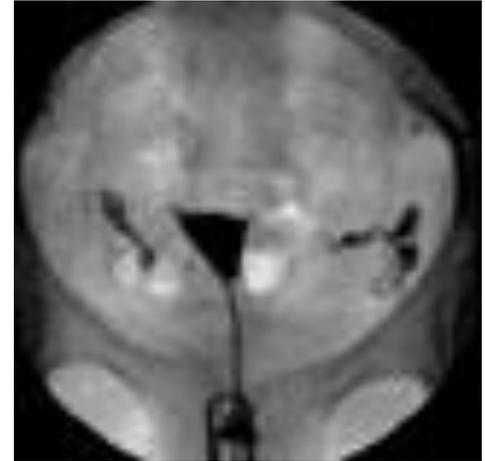
- Ecografia



Come valutiamo i fattori
tubarici?

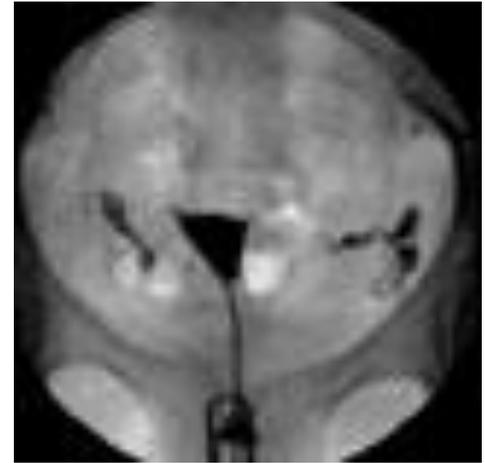
Fattori di rischio tubarici

- PID
- Precedenti gravidanze ectopiche

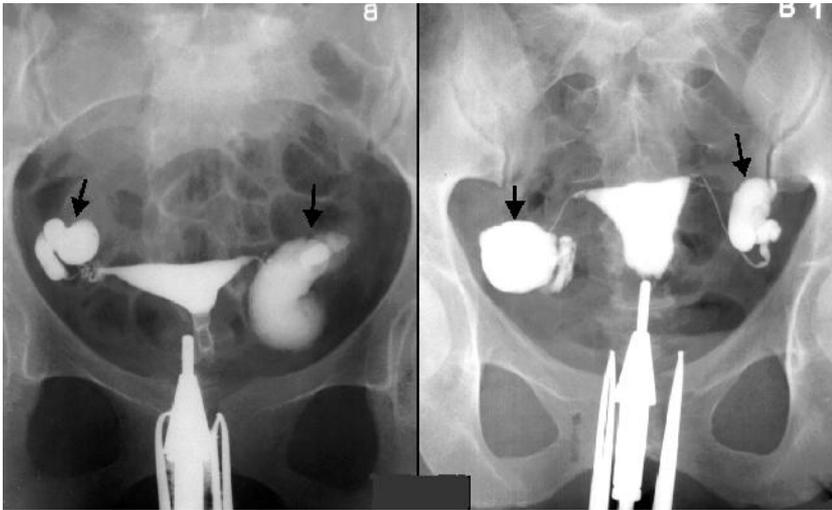


Isterosalpingografia

- 2-5 giorni dopo le mestruazioni
- Incrementa il tasso di gravidanze
- 15/30% di falsi positivi (ostruzione tubarica)



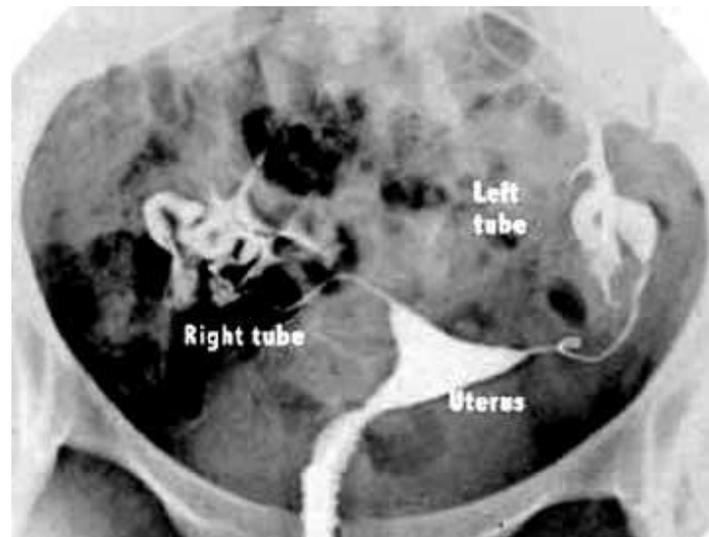
Idrosalpingi



Mioma

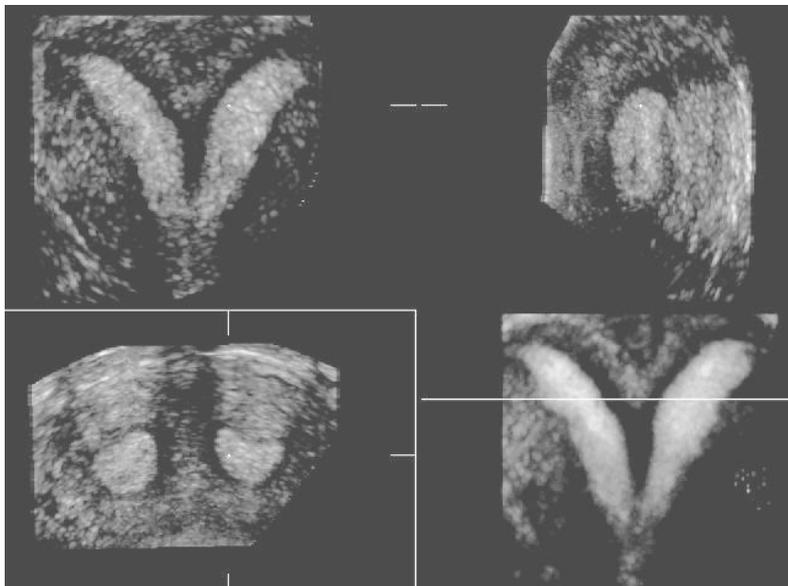


Isterosalpingografia normale



Fattori tubarici: laparoscopia

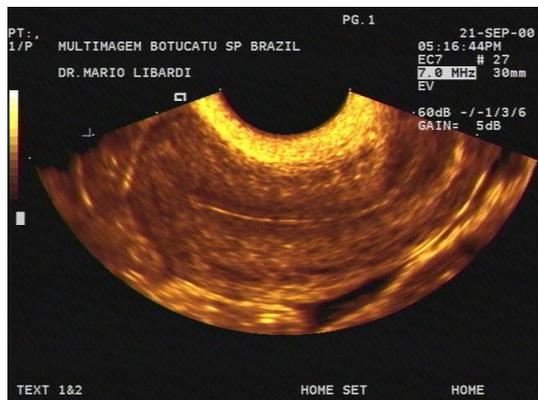
- Con blue di metilene
- Possibilità di trattamento ?
- Chirurgia tubarica: è davvero utile?



Utero bicornue



Polipi



Endometrio proliferativo iniziale



Endometrio proliferativo avanzato

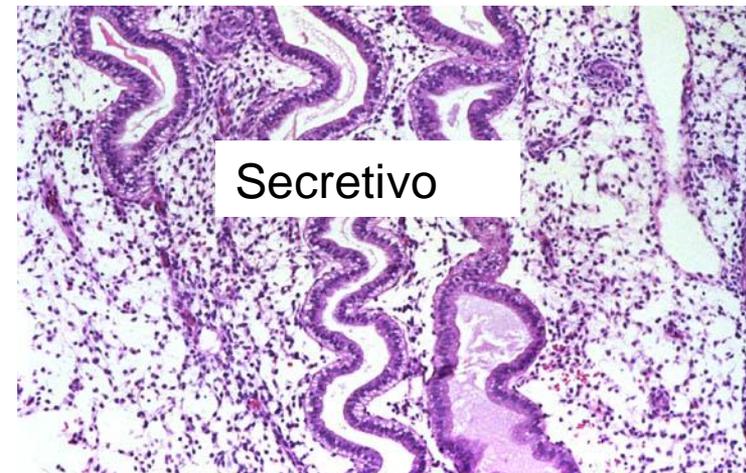


Endometrio secretivo

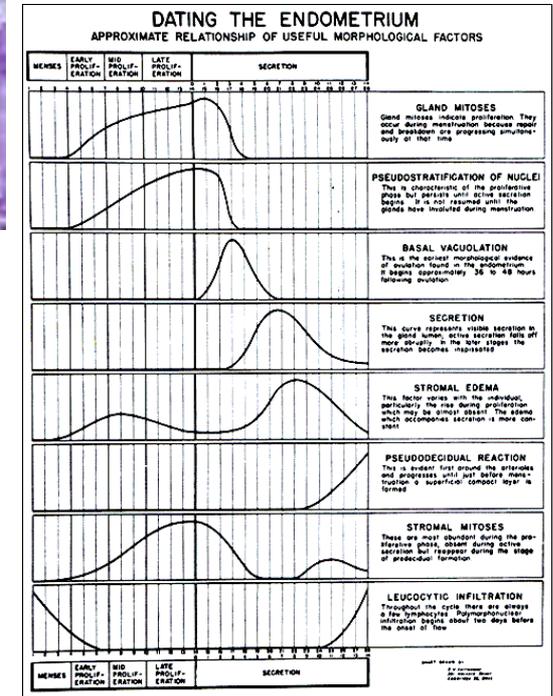
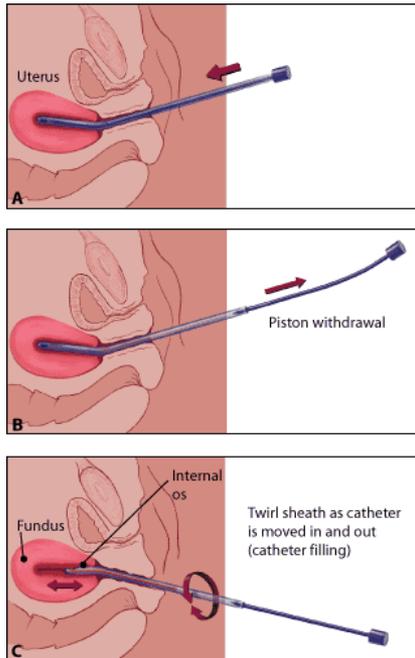
Biopsia endometriale



Proliferativo



Secretivo



Fattori uterini

Malformazioni congenite

Si: i setti

Miomi

Forse: i sottomucosi

Aderenze uterine

Si

Polipi endometriali

Forse

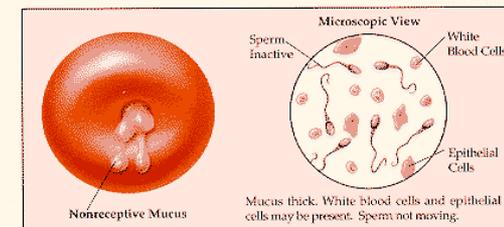
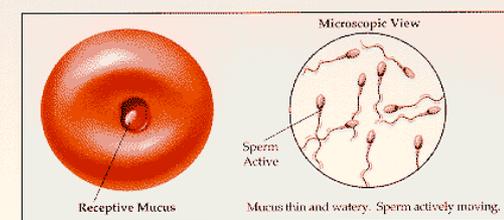
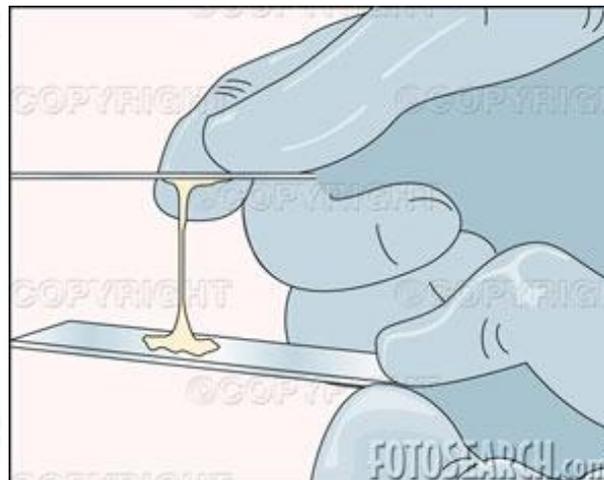
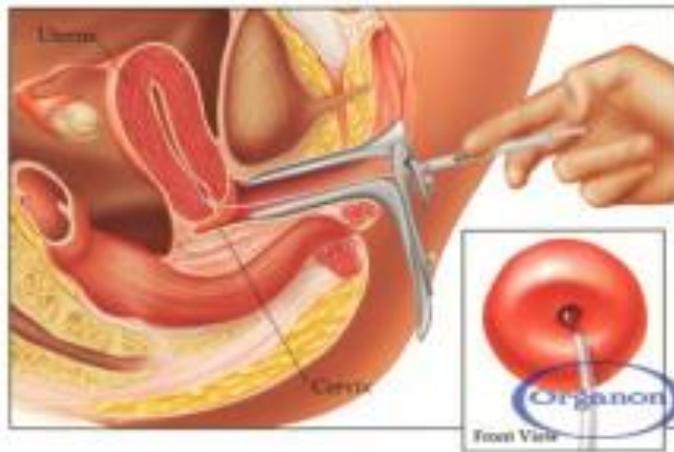
Fattori cervicali

- Test postcoitale (Sims-Huhner)

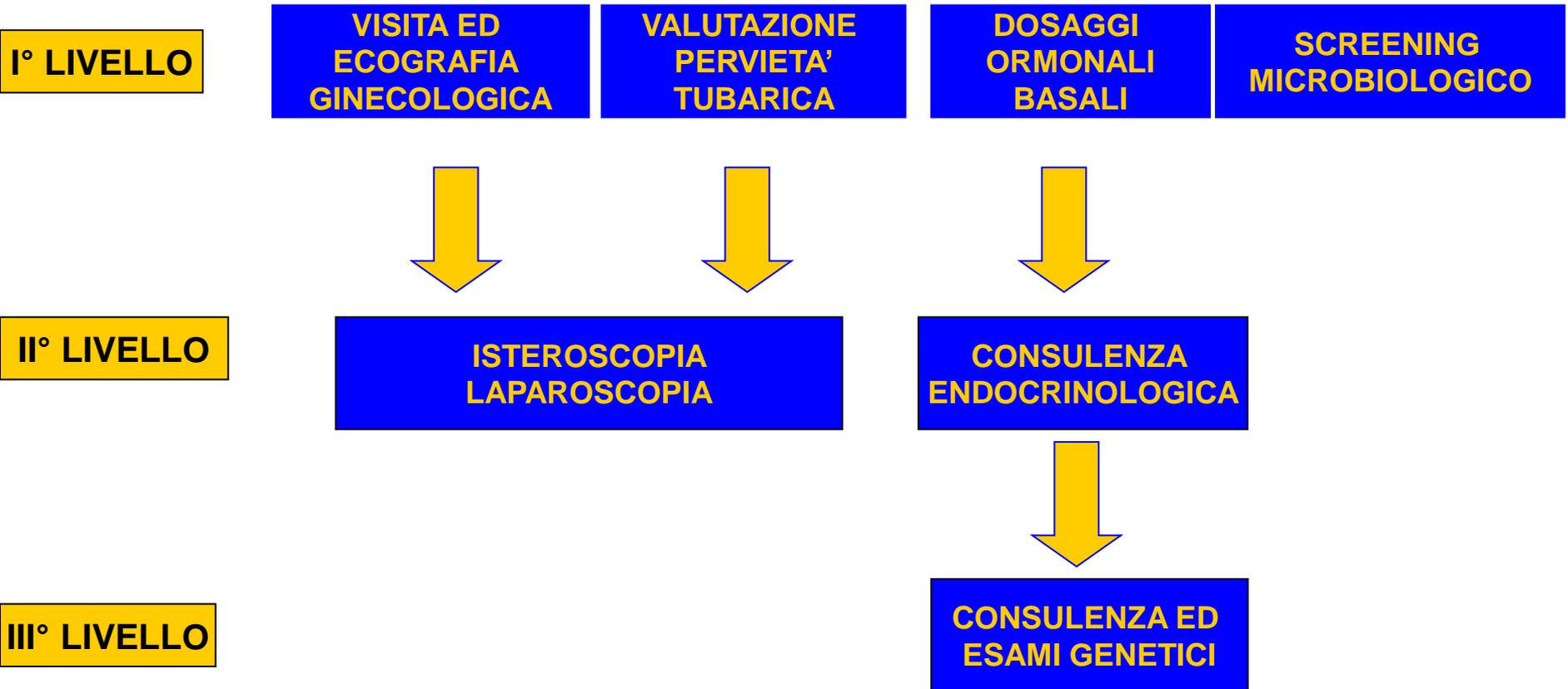
Rapporto sessuale (2-12 ore) prima del test

Valutare: pH, spermatozoi, filanza del muco (Spinnbarkeit Ferning), Cellularità, movimento degli spermatozoi, agglutinazioni spermatiche

Non più molto utile



Iter diagnostico nella donna sterile

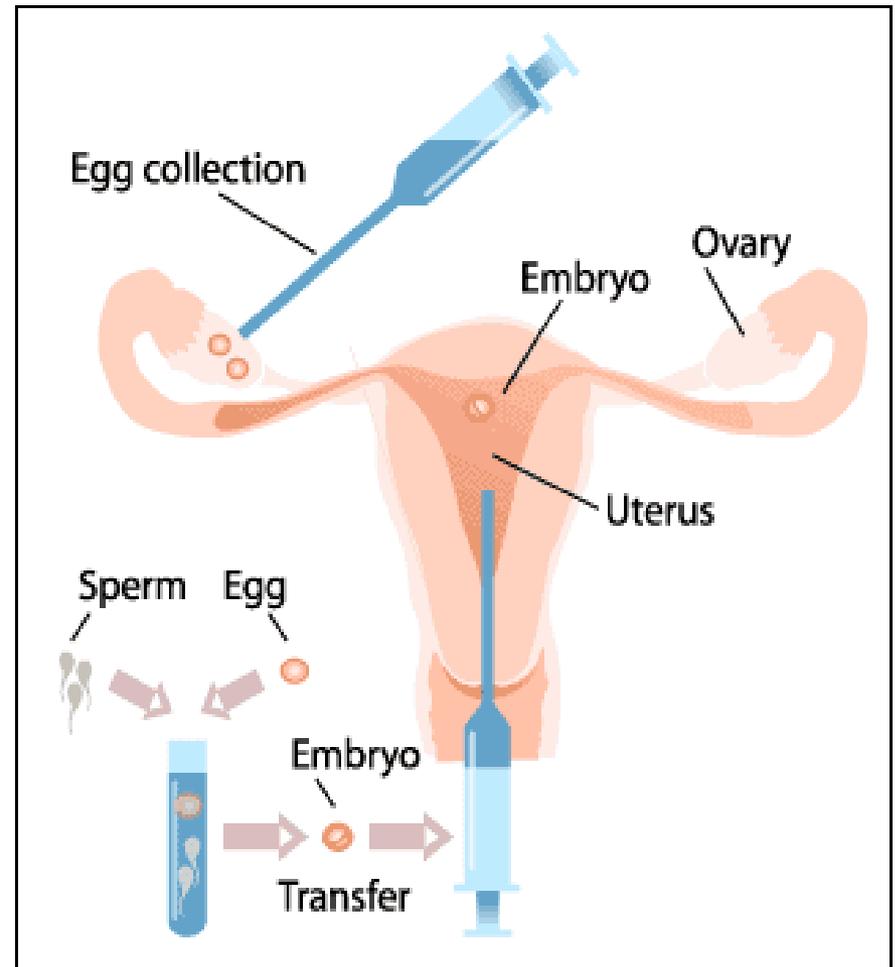


Trattamento

- la sterilità può essere trattata con farmaci, chirurgia, inseminazione o tecniche di riproduzione assistita.
 - Stimolazione dell'ovulazione con tp farmacologiche
- Circa 2/3 delle coppie trattate riesce a concepire.
- Nella maggior parte dei casi, la sterilità può essere trattata con farmaci o chirurgia.

Tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA)

- FIVET (Fertilizzazione in vitro con Embryo Transfer)
 - Efficace
 - Raccomandata quando entrambe le tube sono ostruite
- Si hanno i migliori risultati con le tecniche FIVET quando l'utero è sano, quando le donne rispondono alle terapie farmacologiche.



Procreazione medicalmente assistita



- Stimolazione ovarica
- Disordini endometriali, endometriosi, etc
- Fattori maschili (donatore di spermatozoi)
- Congelamento degli embrioni, donazione di ovociti, utero in affitto
- **Selezione di embrioni per evitare malattie geneticamente acquisite**
- Iniezione intracitoplasmatica dello spermatozoo, azospermia, biopsia testicolare,
- Screening genetico, selezione del sesso
- Maturazione in vitro degli ovociti
- Congelamento degli ovociti, congelamento di tessuto ovarico, tipizzazione HLA.
- Banca degli ovociti
- Coppie dello stesso sesso

Procreazione medicalmente assistita



- Stimolazione ovarica
- Disordini endometriali, endometriosi, etc
- Fattori maschili (donatore di spermatozoi)
- Congelamento degli embrioni, donazione di ovociti, utero in affitto
- Selezione di embrioni per evitare malattie geneticamente acquisite
- **Iniezione intracitoplasmatica dello spermatozoo, azospermia, biopsia testicolare,**
- Screening genetico, selezione del sesso
- Maturazione in vitro degli ovociti
- Congelamento degli ovociti, congelamento di tessuto ovarico, tipizzazione HLA.
- Banca degli ovociti
- Coppie dello stesso sesso

Complicanze

- Gravidanze gemellari multiple
- Sindrome da iperstimolazione ovarica
 - Le ovaie si possono ingrandire causando dolore e gonfiore
 - Le donne con PCOS sono ad alto rischio di iperstimolazione
- Sanguinamento o infezione
- Basso peso alla nascita
- Difetti congeniti



LE AMENORREEE

L'American Academy of Pediatrics e l'American College of Obstetricians and Gynecologists hanno indicato l'averne il ciclo mestruale come un "segno vitale", in considerazione dell'importanza degli estrogeni per l'osso e per gli altri tessuti.

La valutazione non differisce rispetto a quella degli adulti nelle adolescenti che abbiano avuto cicli regolari prima dell'instaurarsi dell'amenorrea.

AMENORREA

- Può essere distinta in primaria e secondaria
- **PRIMARIA:** assenza di mestruazioni in ragazze con più di 16 anni che nelle quali si siano già sviluppati i caratteri sessuali secondari oppure in ragazze di 14 anni senza caratteri sessuali secondari.
- **SECONDARIA** : assenza di mestruazioni per 6 mesi in donne con cicli in precedenza irregolari o prima del completamento del secondo anno dal menarca.
- In donne con cicli in precedenza regolari (21-45gg) l'amenorrea secondaria è definita dall'assenza di mestruazioni per 3 mesi.

Lunghezza dei cicli mestuali



Variazioni della lunghezza dei cicli mestruali possono essere normali!

Table VII. Suggested normal limits for menstrual parameters in the mid-reproductive years

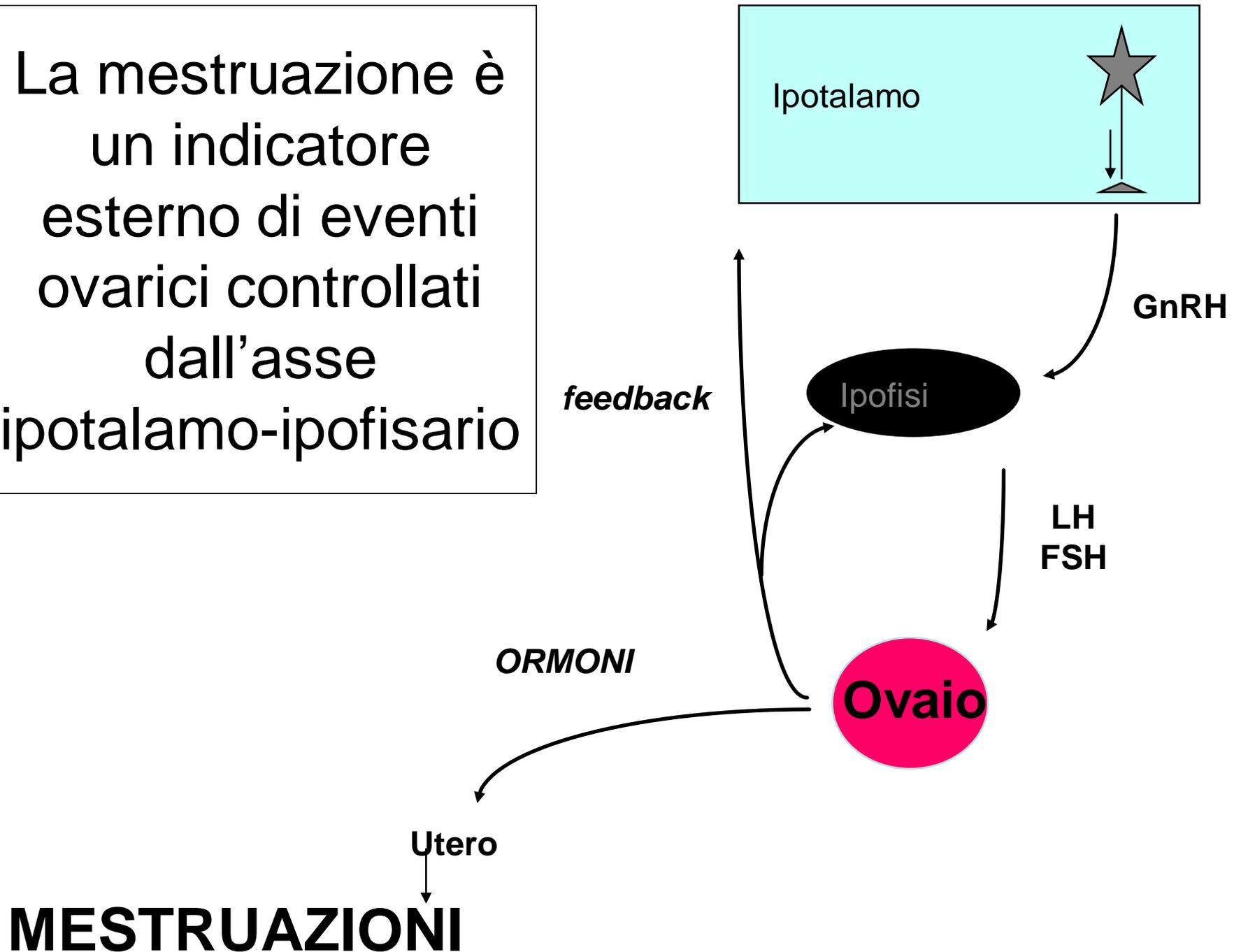
Clinical dimensions of menstruation and menstrual cycle	Descriptive terms	Normal limits (5th–95th percentiles)
Frequency of menses (days)	Frequent	<24
	Normal	24–38
	Infrequent	>38
Regularity of menses (cycle to cycle variation over 12 months; in days)	Absent	—
	Regular	Variation ± 2 to 20 days
	Irregular	Variation greater than 20 days
Duration of flow (days)	Prolonged	>8.0
	Normal	4.5–8.0
	Shortened	<4.5
Volume of monthly blood loss (ml) (Hallberg <i>et al.</i> , 1966)	Heavy	>80
	Normal	5–80
	Light	<5

Based primarily on Hallberg *et al.*, 1966, Treloar *et al.*, 1967, Snowden and Christian 1983, Belsey *et al.*, 1997.



% di cicli

La mestruazione è un indicatore esterno di eventi ovarici controllati dall'asse ipotalamo-ipofisario



CLASSIFICAZIONE DELL'AMENORREA

- amenorrea ipotalamica
- amenorrea ipofisaria
- amenorrea ovarica
- amenorrea “uterina”

CLASSIFICAZIONE DELLE ANOVULAZIONI (WHO)

WHO class 1: Anovulazione ipogonadotropa ipogonadica
(5-10%)

WHO class 2: Anovulazione normogonadotropica
normoestrogenica (70-85%)

WHO class 3: Anovulazione ipergonadotropica ipoestrogenica

Anovulazione dovuta all'iperprolattinemia

Eziologia

- **Amenorrea ipotalamica**
 - **Amenorrea funzionale**
 - **Sindrome di Kallmann**
 - **Amenorrea farmaco-indotta**
 - **Lesione occupante spazio del SNC**

Eziologia

- **Amenorrea ipofisaria**
 - **Tumore ipofisario**
 - **Sindrome della sella vuota**
 - **Sindrome di Sheehan**

Eziologia

- **Amenorrea da causa ovarica**
 - **Disgenesia gonadica**
 - **Sindrome di Turner**
 - **Sindrome di Swyer**
 - **Sindrome dell'ovaio resistente**
 - **Esaurimento ovarico precoce**

Eziologia

- **Amenorrea da causa uterina**
 - Assenza dell'utero (S. di Rokitansky)
 - Sindrome di Asherman

- **Anomalie anatomiche del tratto riproduttivo**
 - Imene imperforato

Focus su amenorrea ipotalamica funzionale



Amenorrea ipotalamica funzionale

particolare vulnerabilità agli eventi stressanti (psichosociali, metabolici o fisici)

**Patologia comportamento alimentare sottosoglia?
(Bomba et al 2007)**

Amenorrea da eccessiva attività fisica

**Amenorrea da perdita di peso
Anoressia Nervosa (DSM-IV-TR criteria)**

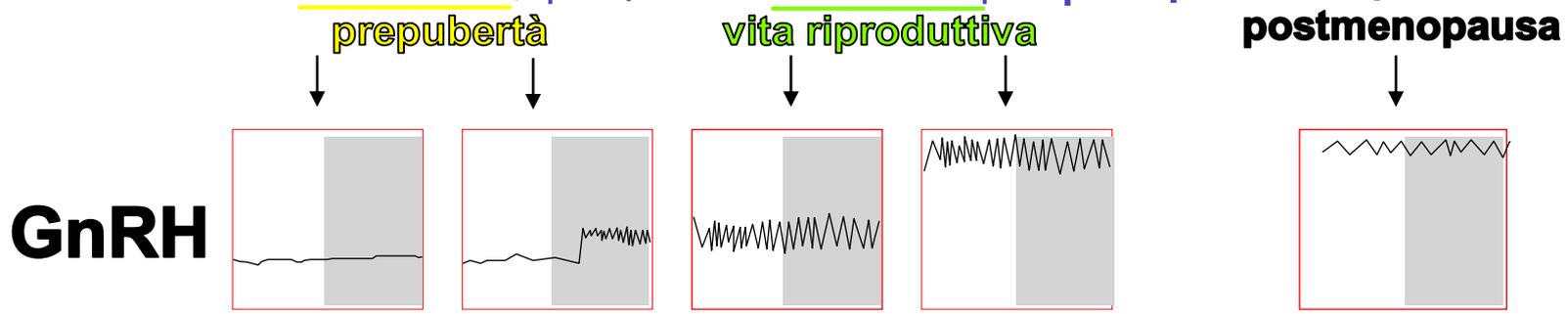
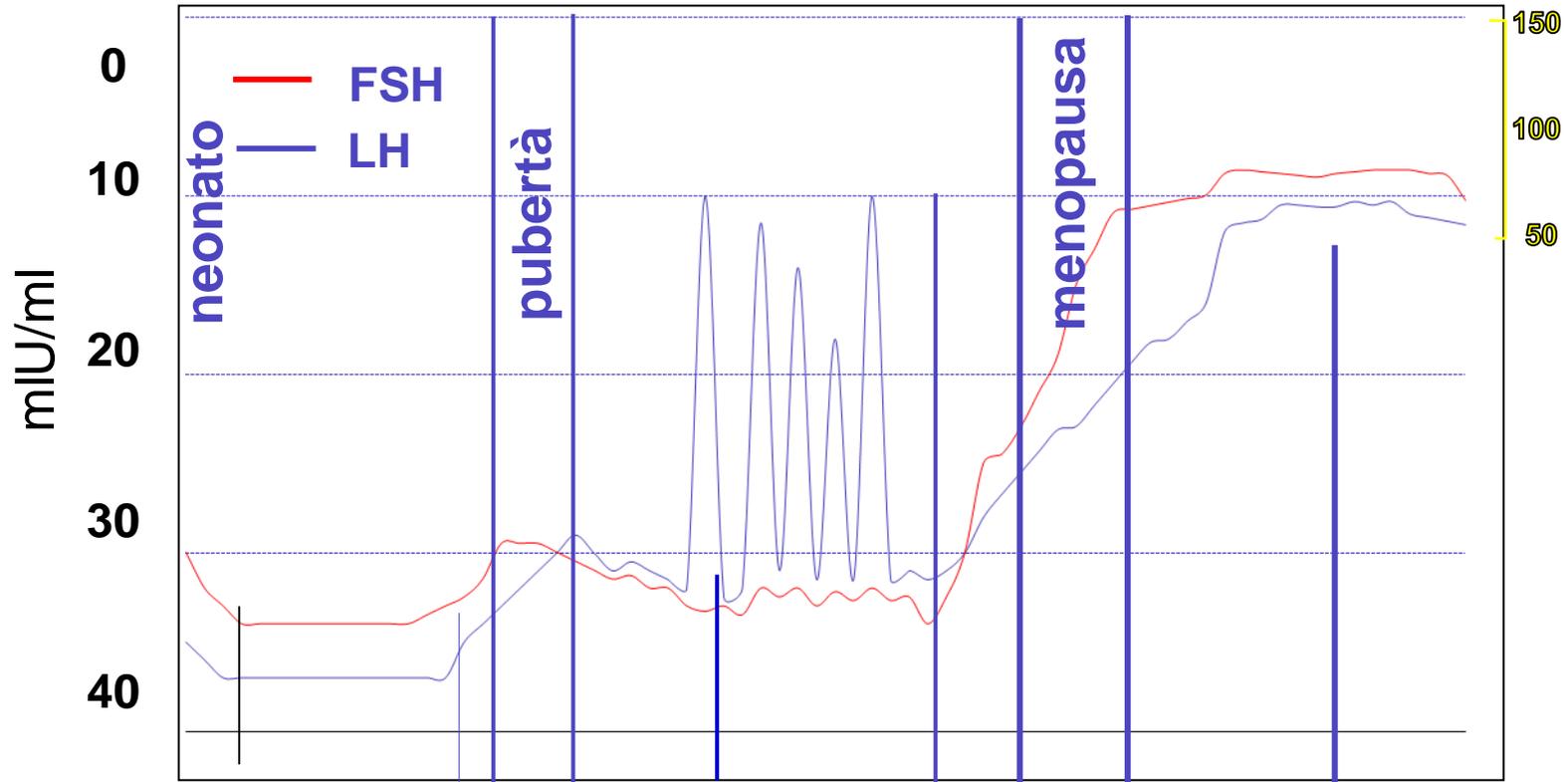
Intensi eventi emotivi

Tale amenorrea ha una frequenza causale simile in tutte le fasi della vita riproduttiva. Tale disturbo infatti non è limitato ad un ristretto intervallo di tempo ma può colpire la donna in qualsiasi momento della sua vita.

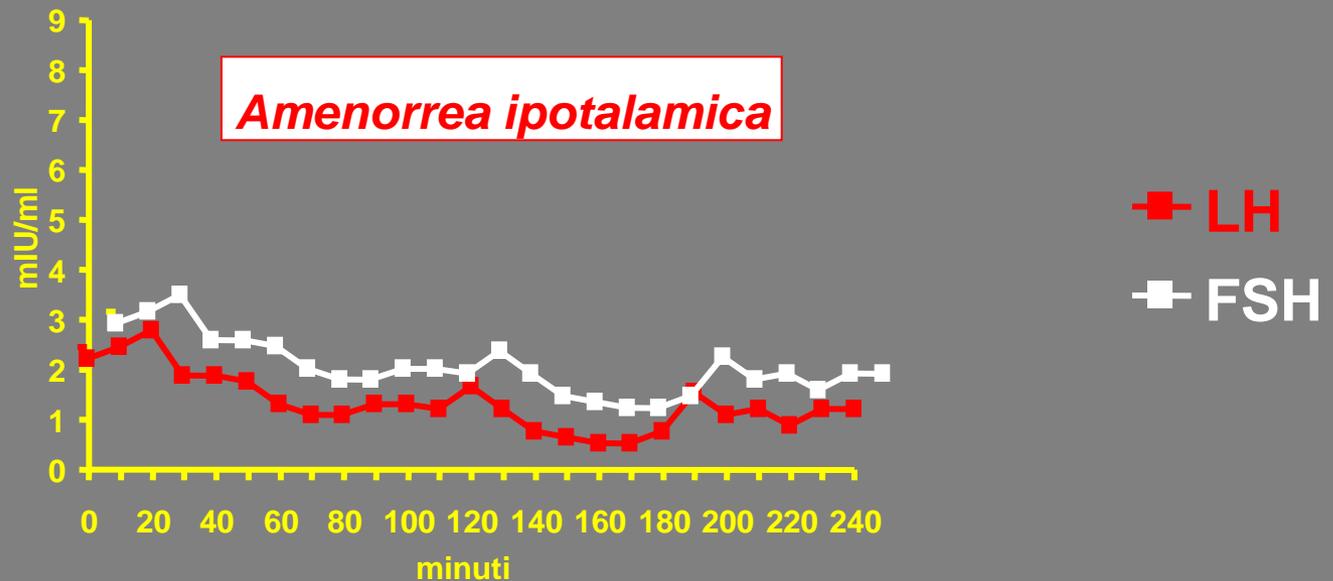
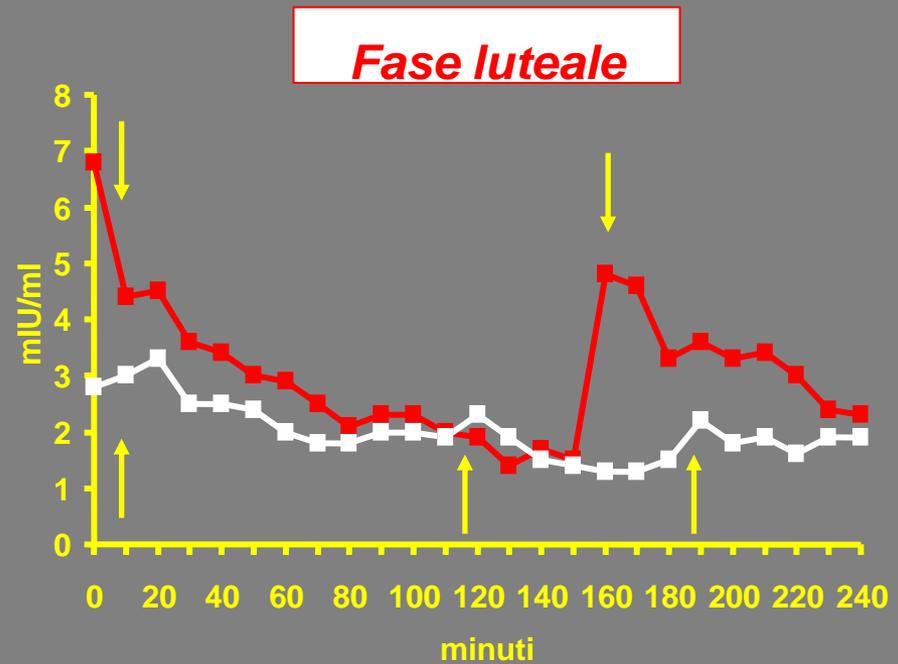
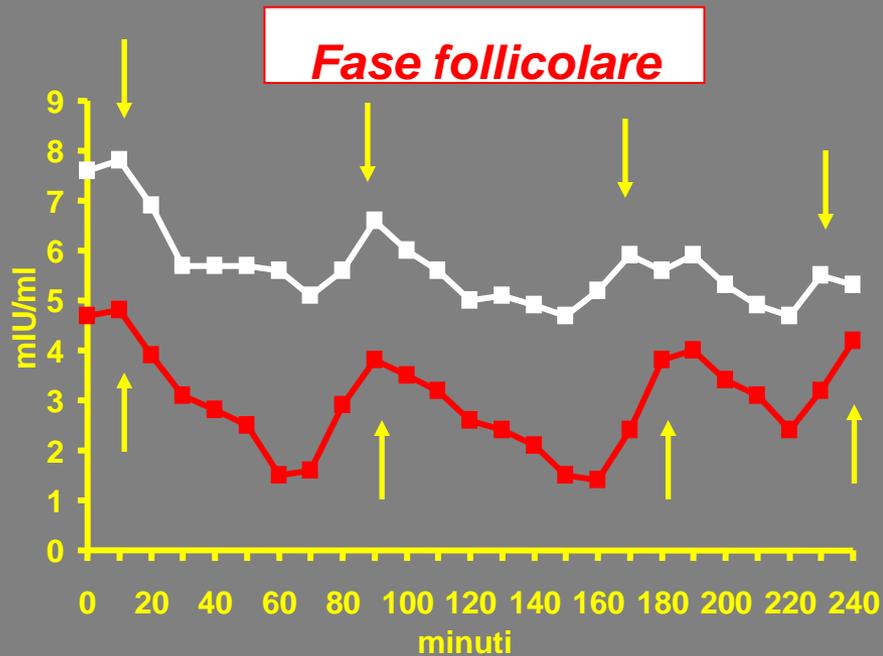
Genazzani AR, 2011

L'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio

Fasi della vita riproduttiva della donna

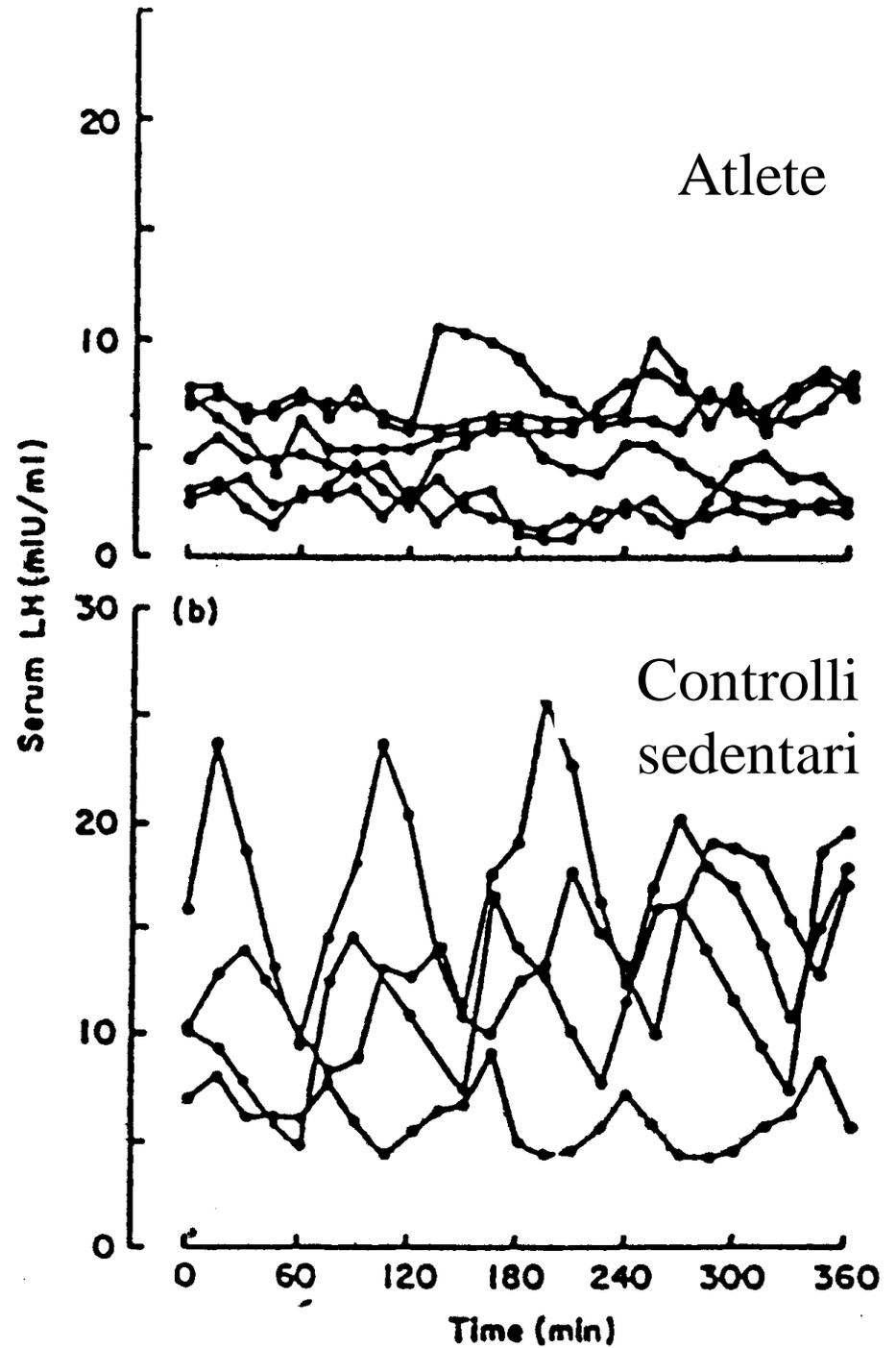


Secrezione pulsatile delle gonadotropine

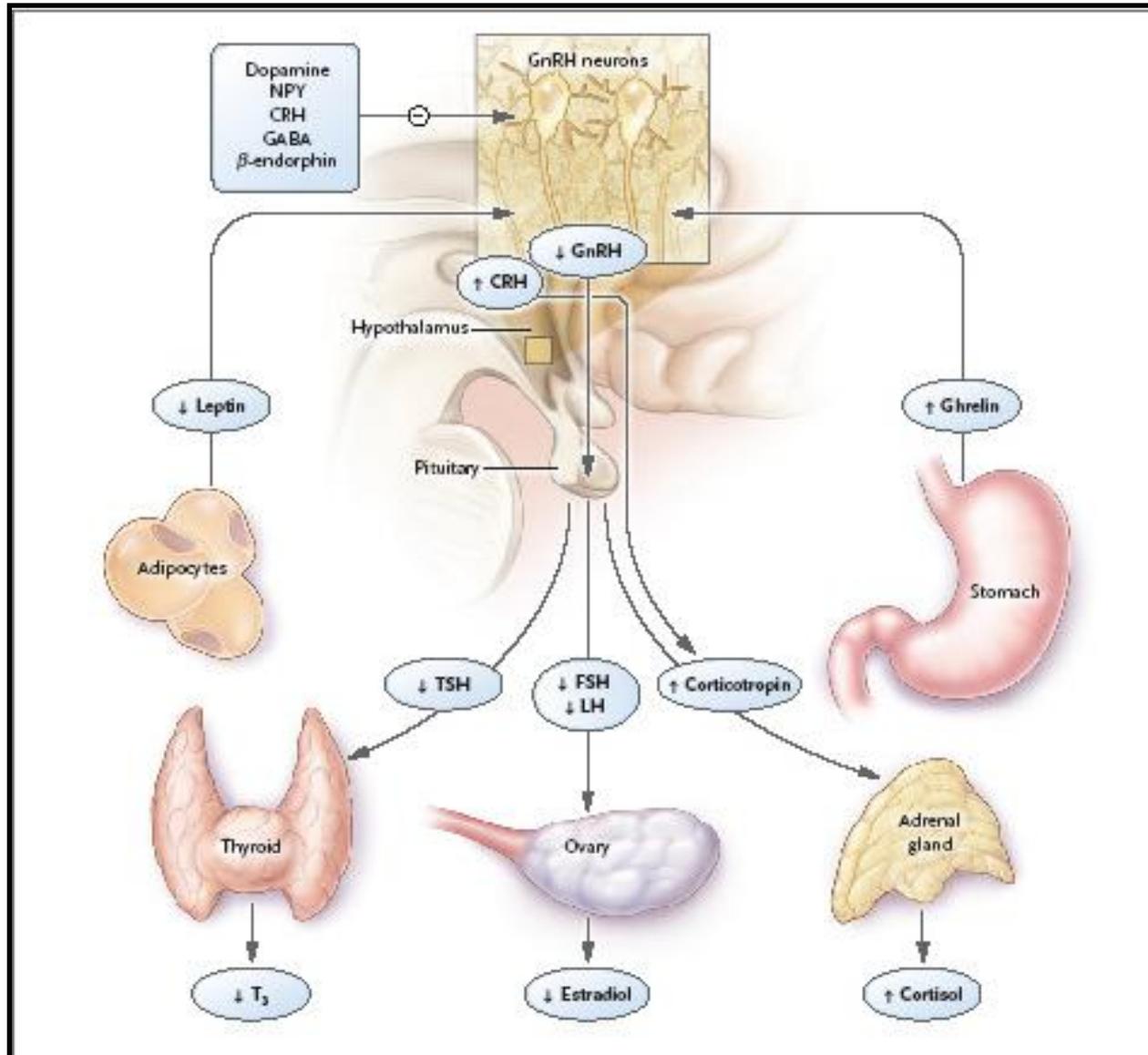


Pulsatilità dell'LH in atlete vs controlli

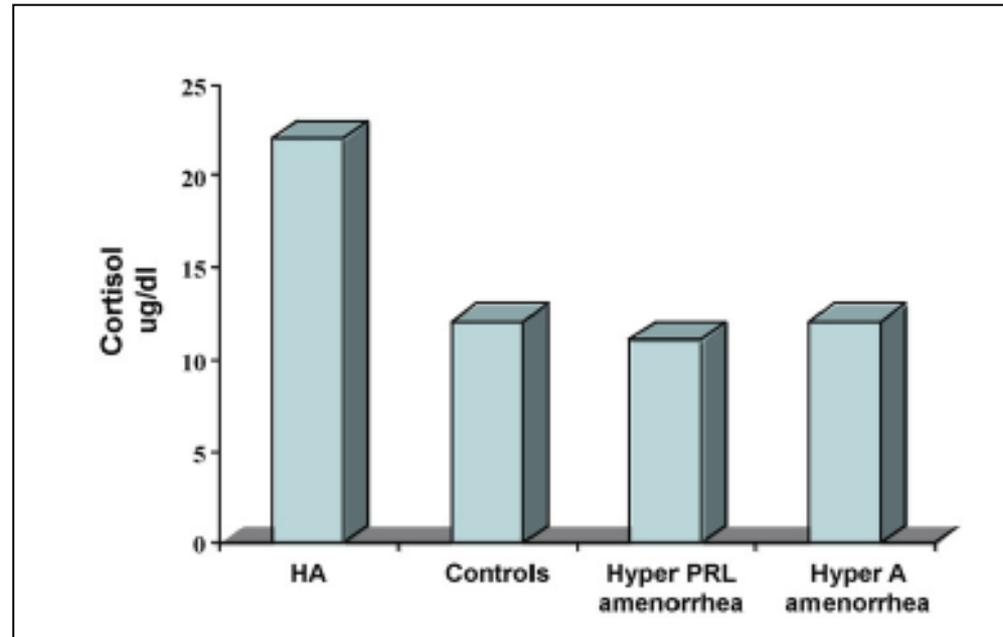
(Cumming et al, 1985)



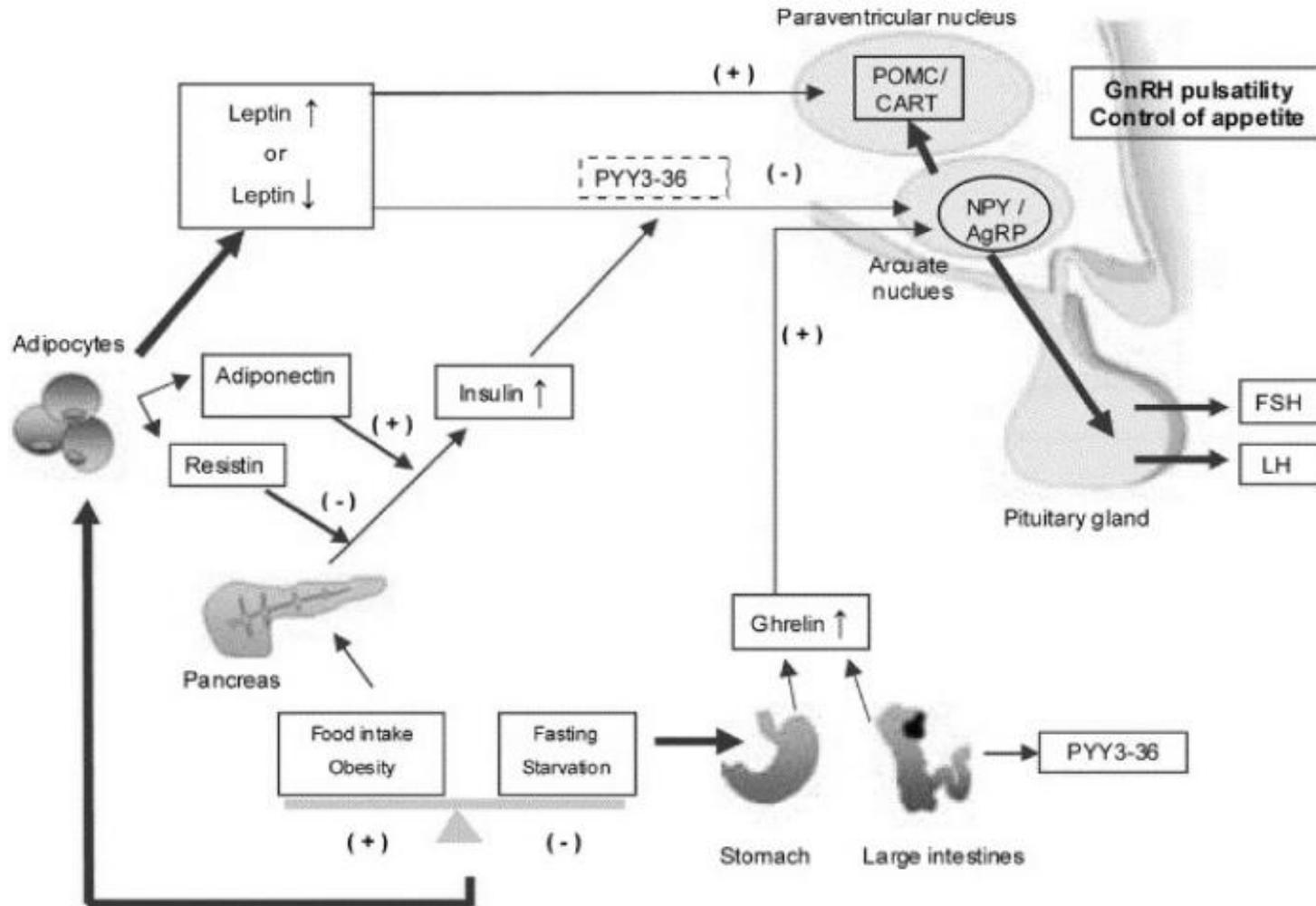
VARIAZIONI ORMONALI IN DONNE CON AMONORREA IPOTALAMICA



La vera amenorrea ipotalamica presenta un tipico incremento del cortisolo plasmatico, ma non necessariamente un'ipercortisolemia. Molto spesso il cortisolo plasmatico sarà ai limiti superiori della normalità. Altre tipologie di amenorrea (iperPRL, amenorrea iper androgenica).



Ormoni derivanti dal tessuto adiposo e dal tratto intestinale



Scimmie di sesso maschile
In deprivazione calorica
+ sol. fisiologica

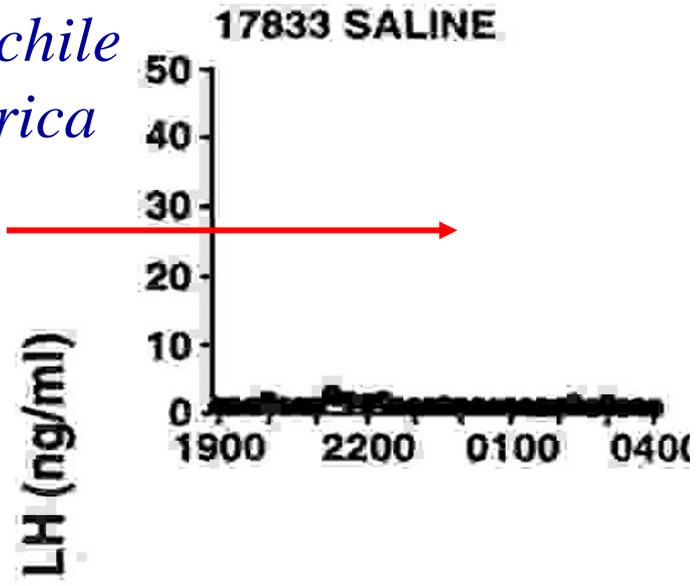
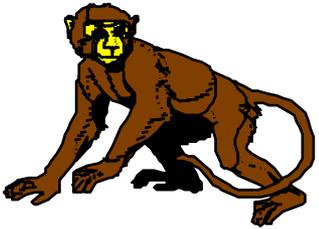
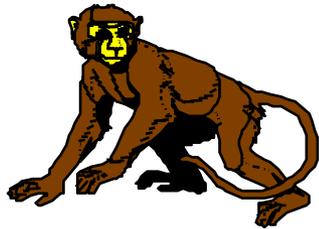


FIG. 1. Plasma LH levels during fasting in two male monkeys. Animals were fasted for two days during which time they received either leptin or saline i.v. infusions. Each animal received both treatments (leptin and saline) on separate occasions. During the evening of the second day of fasting, saline-treated monkeys showed suppression of LH pulses, whereas leptin-treated animals showed clear evidence of LH pulsatility.

Scimmie di sesso maschile
In deprivazione calorica

+ *sol. fisiologica*



LH (ng/ml)

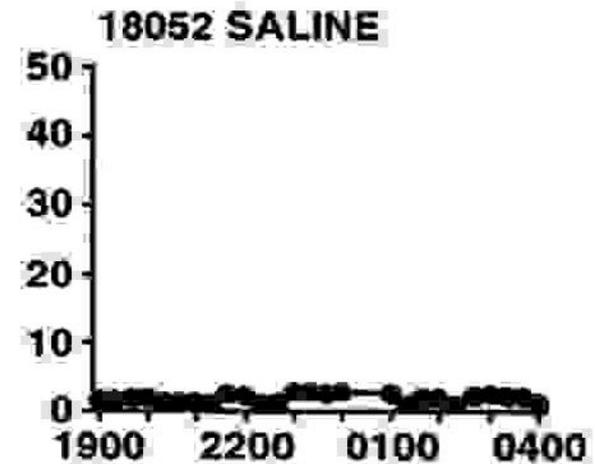
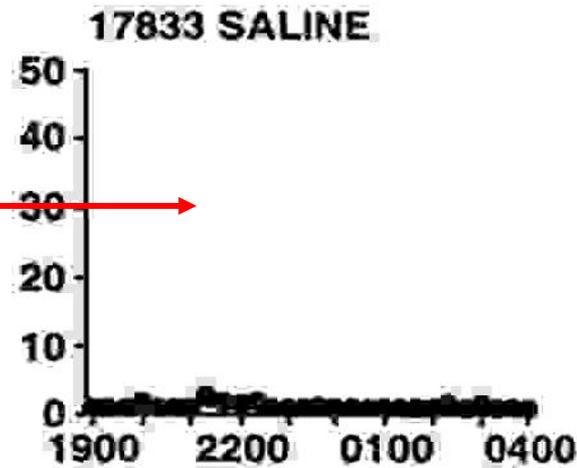
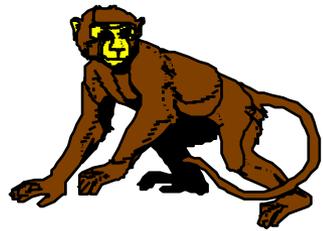


FIG. 1. Plasma LH levels during fasting in two male monkeys. Animals were fasted for two days during which time they received either leptin or saline i.v. infusions. Each animal received both treatments (leptin and saline) on separate occasions. During the evening of the second day of fasting, saline-treated monkeys showed suppression of LH pulses, whereas leptin-treated animals showed clear evidence of LH pulsatility.

Scimmie di sesso maschile
In deprivazione calorica

+ *Sol. Fisologica*



+ *leptina*

LH (ng/ml)

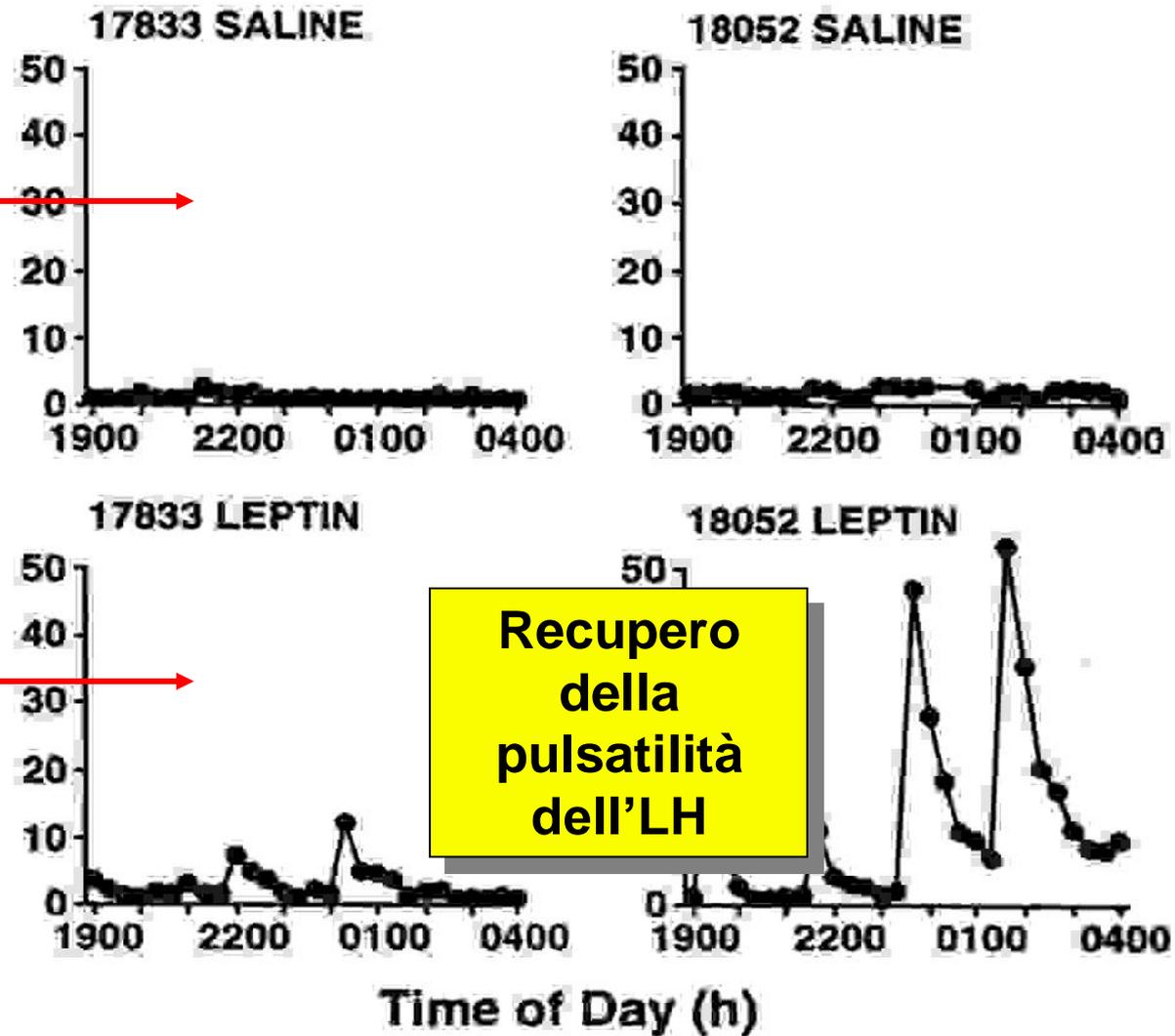
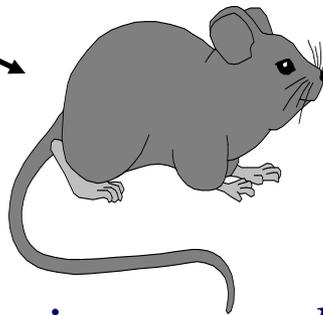
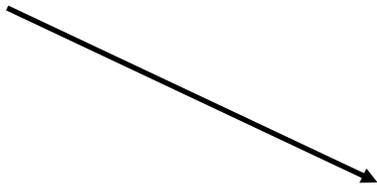


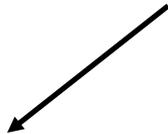
FIG. 1. Plasma LH levels during fasting in two male monkeys. Animals were fasted for two days during which time they received either leptin or saline i.v. infusions. Each animal received both treatments (leptin and saline) on separate occasions. During the evening of the second day of fasting, saline-treated monkeys showed suppression of LH pulses, whereas leptin-treated animals showed clear evidence of LH pulsatility.

Leptina e pubertà?

Deficit di leptina

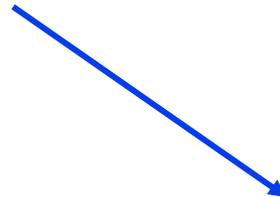
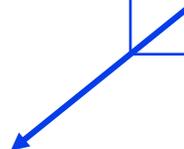


femmina pre-pubere



Obesità
Pubertà ritardata

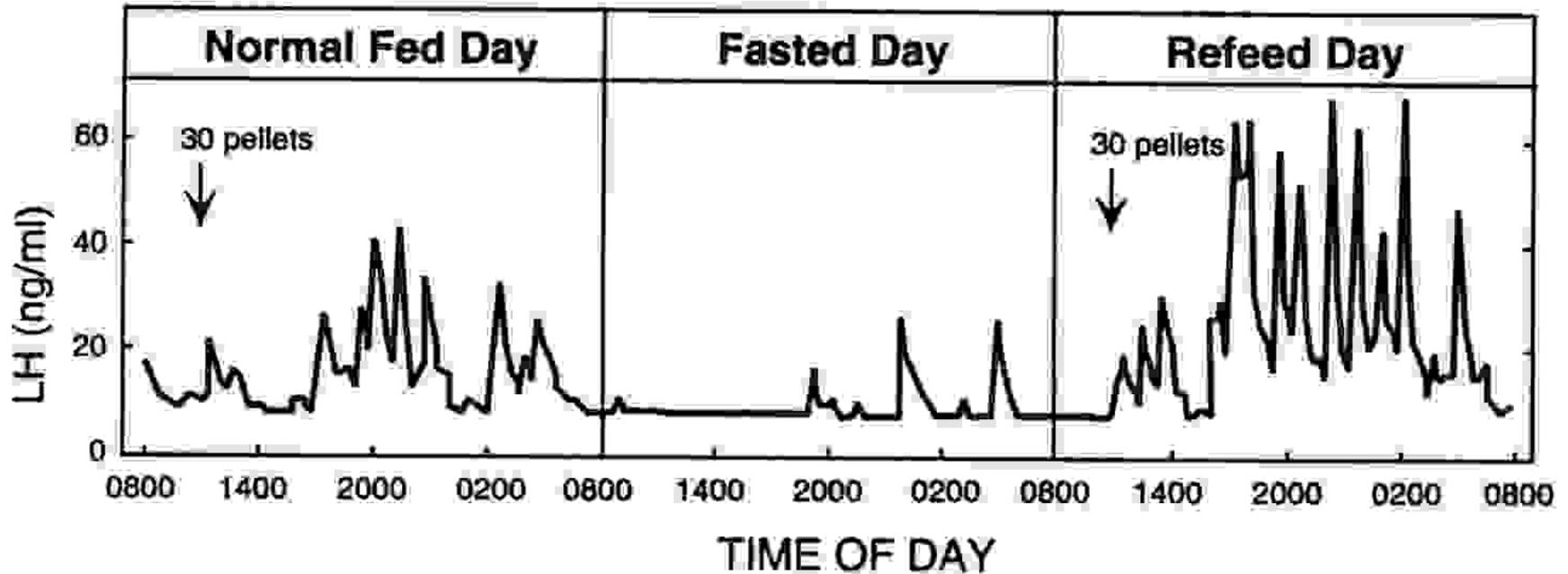
Somministrazione di
leptina



Riduzione del peso
corporeo

*MA anticipo della pubertà
(primo accoppiamento)*

Effetti dell'alimentazione e del digiuno sulla secrezione di LH nelle scimmie rhesus



Focus su amenorrea

ipotalamica



**Amenorrea ipotalamica
funzionale**

**particolare vulnerabilità
agli eventi stressanti
(psichosociali, metabolici
o fisici)**

**Patologia comportamento
alimentare sottosoglia?**

(Bomba et al 2007)

Amenorrea d eccessiva attività fisica

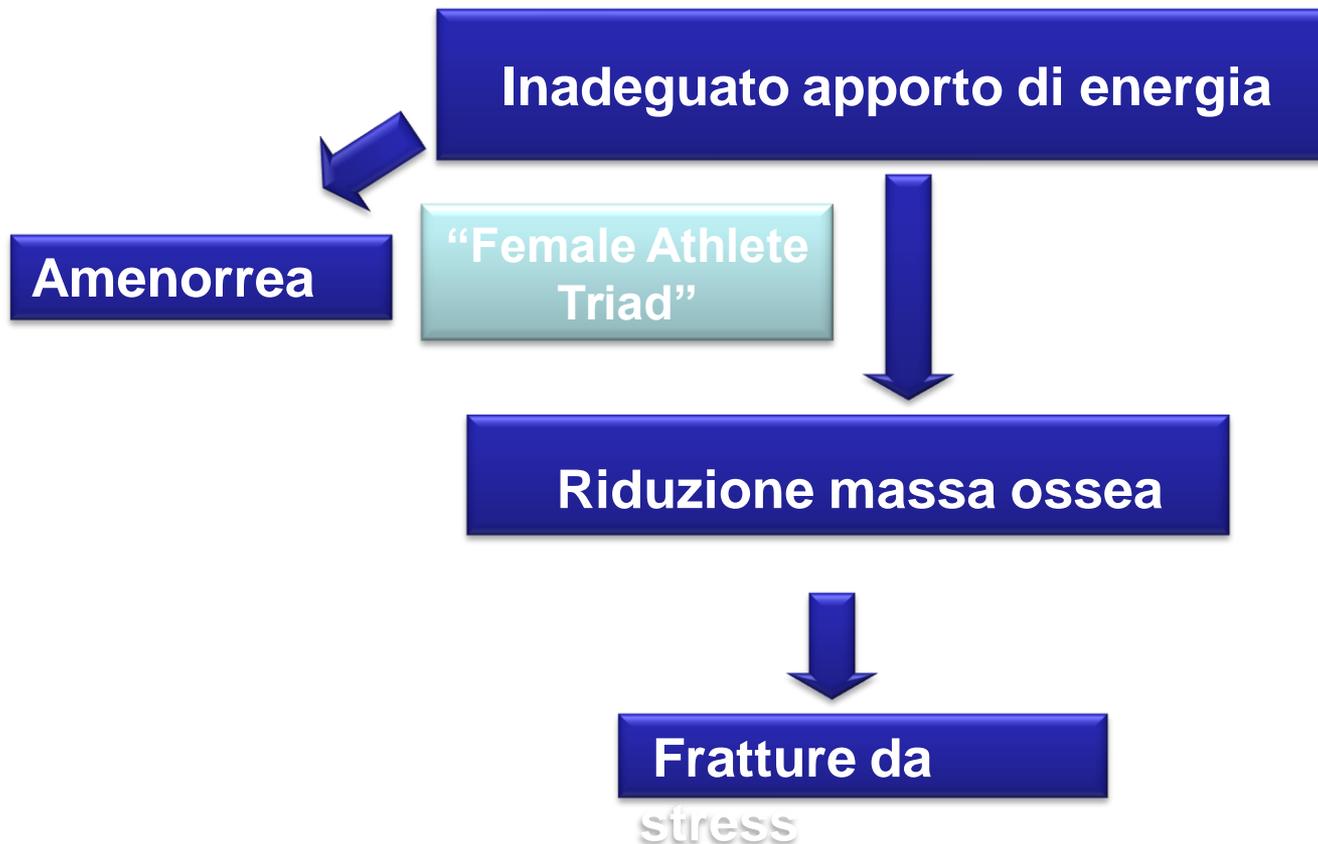
**Amenorrea da perdita di peso
Anoressia Nervosa (DSM-IV-TR criteria)**

Intensi eventi emotivi

Dati sperimentali

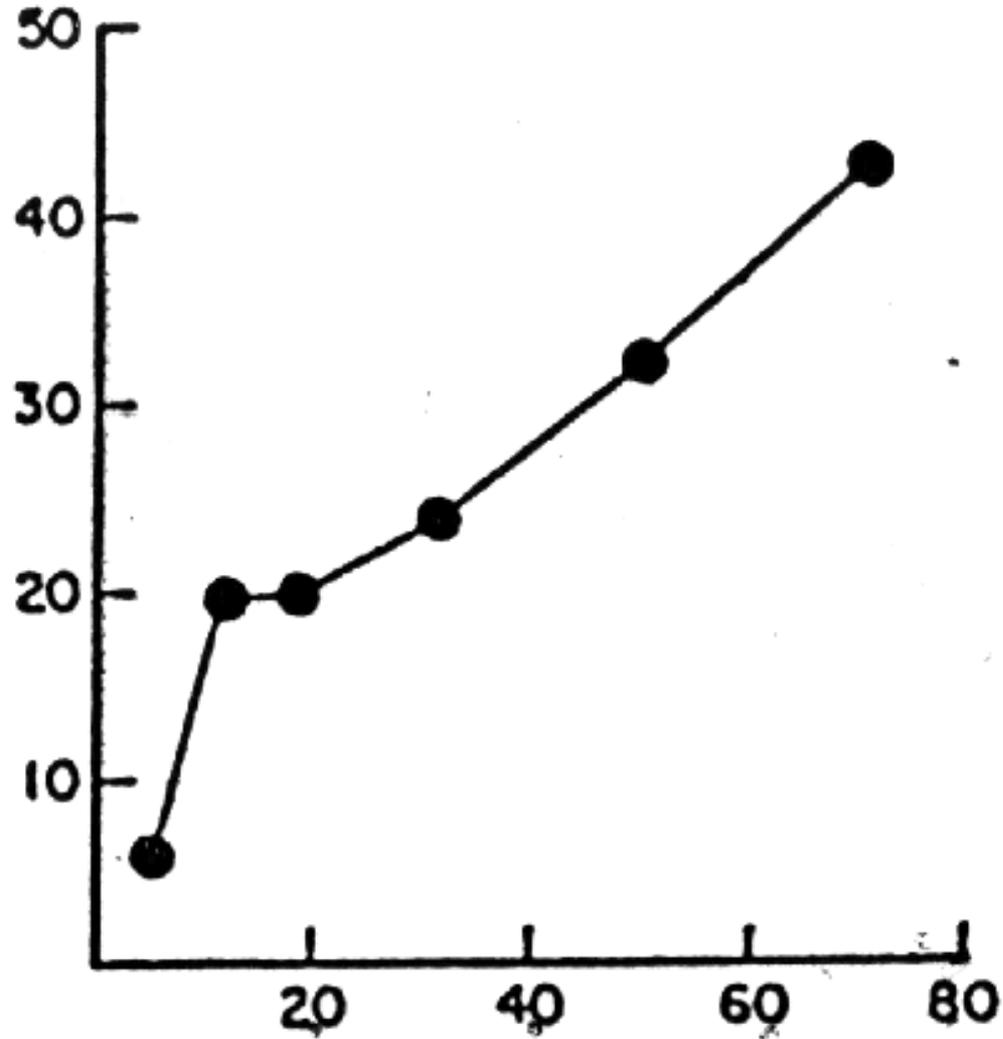
Deprivazione di cibo aumenta la fame, ma non aumenta la fame il deficit di energia prodotto dall'attività fisica, perchè la sensazione di fame è mediata soprattutto da segnali provenienti dalla cavità orale e dall'apparato gastrointestinale più che da ormoni metabolici

(Hubert et al 1998)



Alterazioni mestruali ed esercizio

Incidenza
dell'amenorrea



Km percorsi al giorno

**Donne che non
fanno attività sportiva**



3 mesi di training

**Fino a 15 km/giorno per 5
giorni/settimana**

**Più del 50% presenta delle
alterazioni della funzione
mestruale (ad es. ridotta durata
della fase luteale)**

Ma non tutti gli esercizi sono uguali!

Danza, corsa:

(sport sotto carico associati a dimagrimento)

Elevata incidenza di irregolarità
mestuali (25-79%)



Bicicletta, nuoto:

(Esercizi senza carico, non associati a comportamenti alimentari restrittivi, permettono di acquisire soprattutto forza oltre a magrezza)

Bassa incidenza di irregolarità
mesturali (10-15%).

Prevalenza di

Amenorrea in adolescenti atlete dal **3 al 66%**,
versus **2-4%** popolazione generale

Goodman, 2005; Punpilai, 2005

amenorrea primaria in ginnaste: **22%**

amenorrea sec. in ballerine e atlete che praticano
corsa di lunga distanza: **65-70%**

Nattiv et al, 2007

anovulazione in atlete impegnate nella corsa : **78%**

Nelle atlete la presenza di **amenorrea** spesso si associa a **ridotta disponibilità energetica** (disturbi del comportamento alimentare) , **osteopenia/osteoporosi**, costituendo la cosiddetta **“Female Athlete Triad”**

Le componenti della triade possono non essere presenti simultaneamente

Focus su amenorrea

ipotalamica



**Amenorrea ipotalamica
funzionale**

**particolare vulnerabilità
agli eventi stressanti
(psichosociali, metabolici
o fisici)**

**Patologia comportamento
alimentare sottosoglia?
(Bomba et al 2007)**

Amenorrea da eccessiva attività fisica

**Amenorrea da perdita di peso
Anoressia Nervosa (DSM-IV-TR criteria)**

Intensi eventi emotivi

Fattori di rischio per patologia del comportamento alimentare

- Perfezionismo
- Competizione
- Problemi familiari
- Inizio precoce dell'attività sportiva
- Aumento repentino del carico di lavoro
- Periodi prolungati di allenamento

Patologia alimentare e turn over osseo

La perdita di osso è rapida e interviene relativamente presto (6-12 mesi)

(Audi et al 2002)

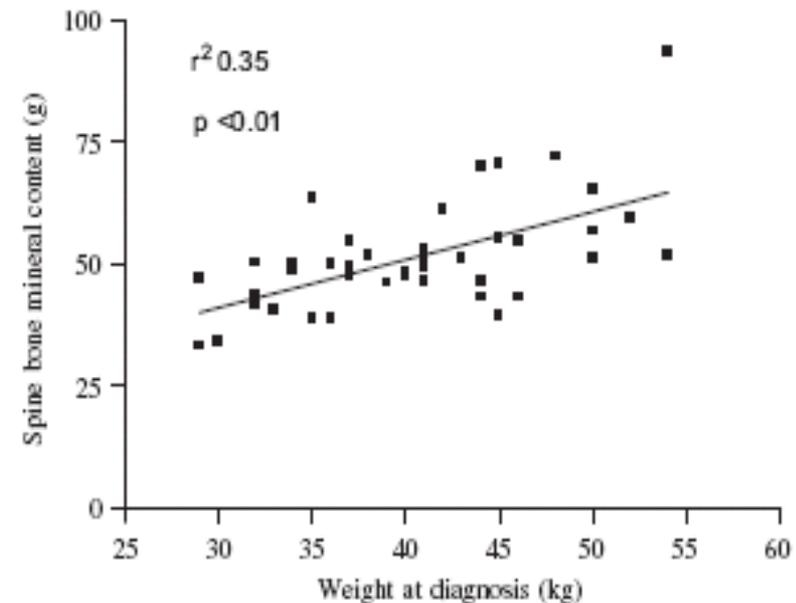


❑ La malnutrizione induce “uncoupling” del turn over osseo con elevato riassorbimento senza concomitante neo formazione

❑ La riduzione della formazione ossea, presente nelle situazioni più gravi, è correlata alla soppressione degli ormoni metabolici

(Bolton et al 2005, Seibel 2007, Legroux-Gérot et al 2007)

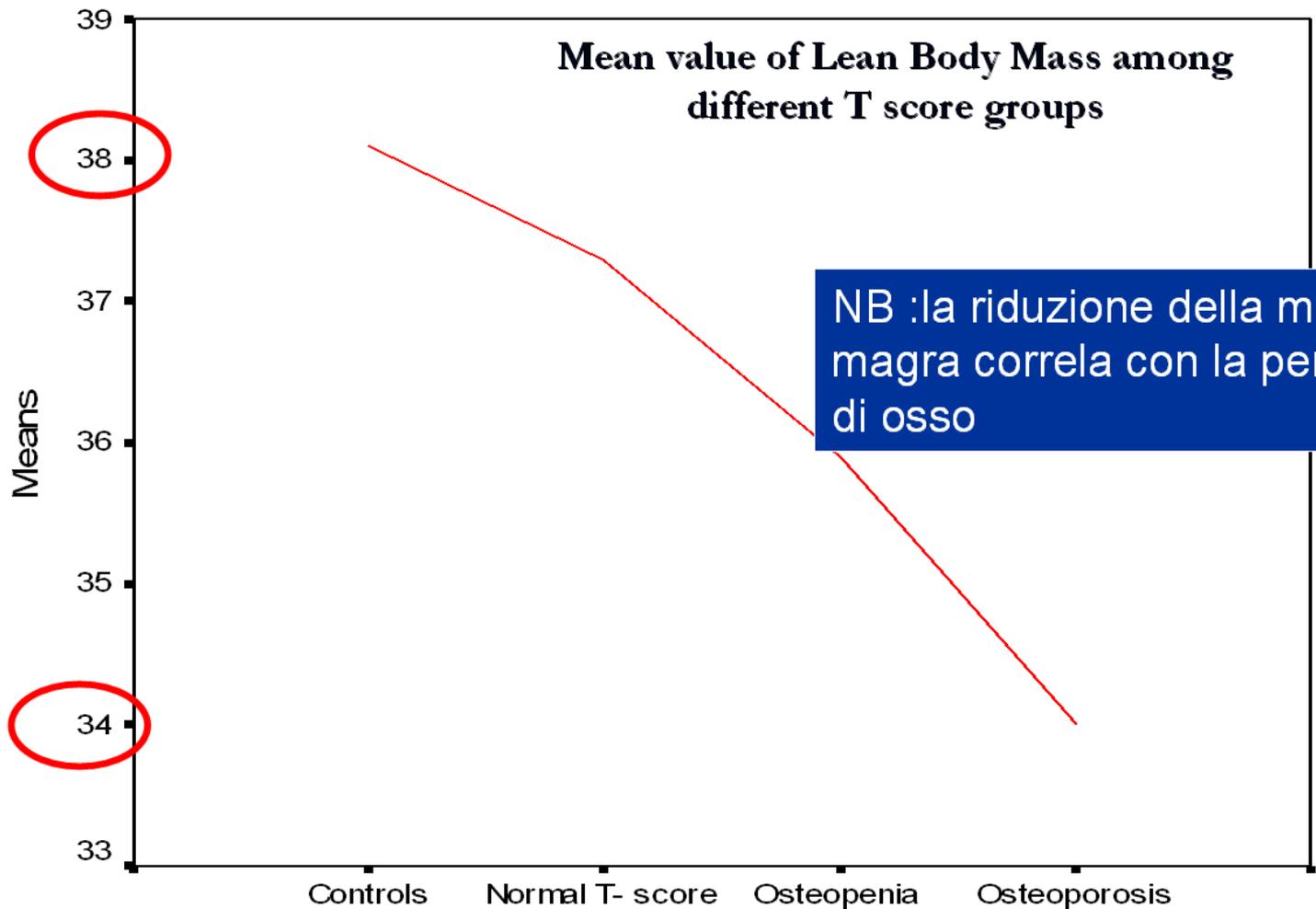
❑ La colonna lombare (a prevalente osso trabecolare, più attivo metabolicamente di osso corticale) è particolarmente vulnerabile al basso intake calorico



(Diamanti et al 2006)

(Bruni et al 2006)

Correlazione tra BMD e massa magra in giovani donne con DCA



NB :la riduzione della massa magra correla con la perdita di osso

STRATEGIE DI TRATTAMENTO

- *Incremento di peso corporeo e riduzione dell'attività fisica*
- *Approccio psicosociale*
- *Interventi per ridurre la perdita di massa ossea*
- *Trattamenti per l'infertilità*

Incremento del peso corporeo e riduzione dell'attività fisica

Non è ancora chiaro quale sia il peso corporeo da raggiungere o se esista una percentuale di grasso corporeo ottimale per ottenere il ripristino dell'ovulazione e della regolarità mestruale.

Uno studio longitudinale durato 2 anni che ha coinvolto 100 adolescenti con anoressia nervosa ha valutato tale ipotesi.

In questa casistica, è stata ripristinata la regolarità mestruale raggiungendo un peso corporeo medio pari al 91.6 ± 9.1% del peso corporeo ideale.

In circa 6 mesi dal raggiungimento di tale peso, la regolarità mestruale viene ripristinata nell'86% delle ragazze.

Tuttavia, non sono state riscontrate significative differenze di peso, BMI o percentuale di grasso tra il gruppo di ragazze che ha recuperato la regolarità mestruale in un anno e quelle che non l'hanno recuperata.

Anche in altri studi, la maggior parte delle pazienti che ha incrementato il proprio peso corporeo ha ripreso a menstruare.

Warren MP, 2011

Approccio psicosociale

?

Pochi studi e non ben strutturati

Interventi volti a ridurre la perdita di massa ossea

- Contraccettivi orali/TOS
- DHEA
- Testosterone
- Bifosfonati
- IGF-1

Effetti dei COC o TOS sulla densità di massa ossea in adolescenti con disturbi del comportamento alimentare

Trial	Autori	n	Terapia	Measure	Results
randomizzato controllato	Strokosh et al 2006	112	THR vs 35 mcg EE	Femore e colonna lombare	Non variazioni significative
randomizzato controllato	Gordon et al 2002	61	20 µg EE + LNG vs DHEA	Femore e colonna lombare	Non variazioni significative (dopo correzione per peso corporeo)
randomizzato controllato	Grinspoon et al 2002	60	35 µg EE + NET vs rIGF-1 + OC vs placebo	Femore, colonna lombare, total body e radio	Non variazioni significative nel gruppo che ha assunto solo OC

La soppressione del riassorbimento osseo inibisce la funzione degli osteoblasti quando gli ormoni trofici per l'osso sono a bassi livelli.

L'effetto anabolico della terapia con estrogeni diventa evidente solo quando l'introito calorico è adeguato.

(Warren et al 2005)

L'atleta amenorroica ed il BMD

↓ Massa Grassa

↑ Lean Body Mass

Possibile riduzione BMD,
soprattutto a livello
lombare

(Christo et Al 2008)

Le sollecitazioni da carico
meccanico possono
modificare composizione
corporea



Il riassorbimento osseo
aumenta quando la
disponibilità energetica è
bassa al punto da
sopprimere i livelli di
estrogenici

La formazione ossea si
riduce in base al deficit
energetico in proporzione
alla soppressione di
insulina, FT3, IGF-1,
leptina

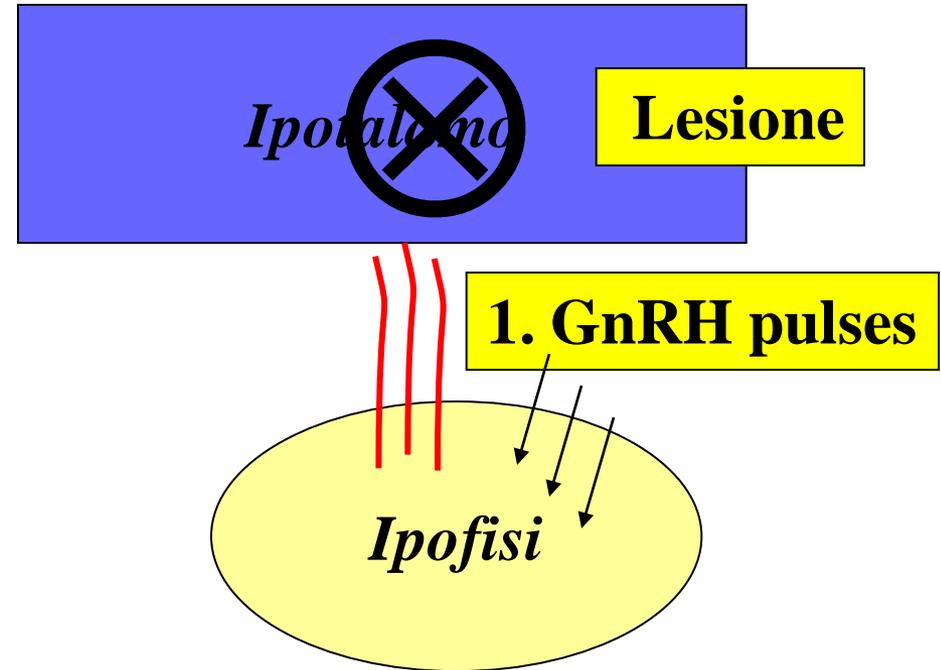
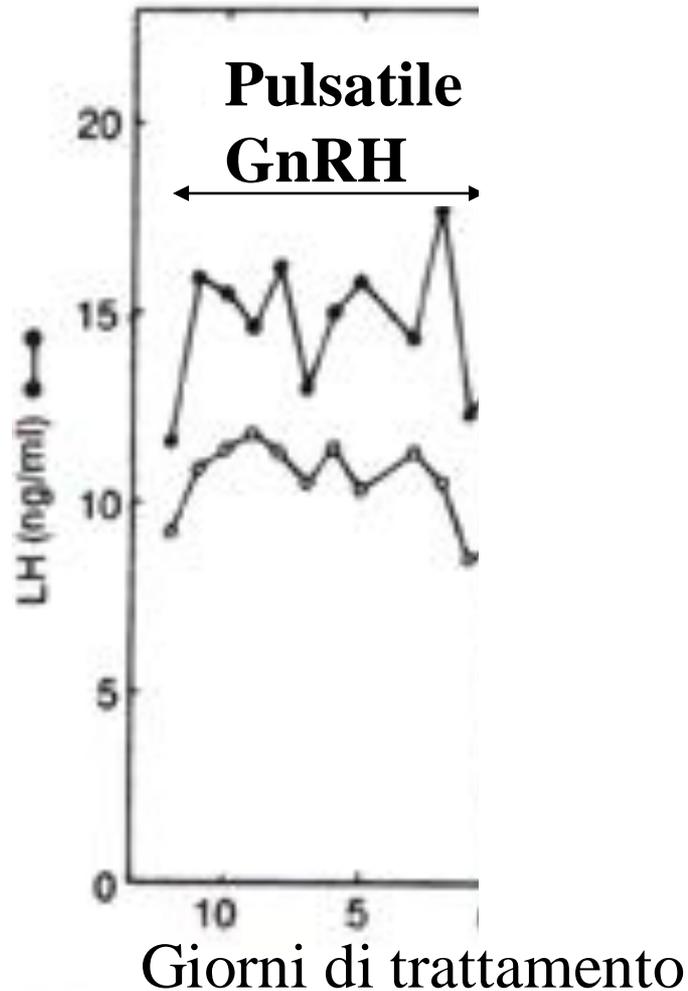
**La situazione metabolica basale spiega la diversa
risposta agli estroprogestinici: miglioramento BMD in
soggetti ipoestrogenici ma con normale stato
metabolico** ,

(Gibson et al 1999 Hergenroeder et al 1997, Braam et al 2003,
Rickenlund et al 2004, Warren 2003 ,Cobb 2007)

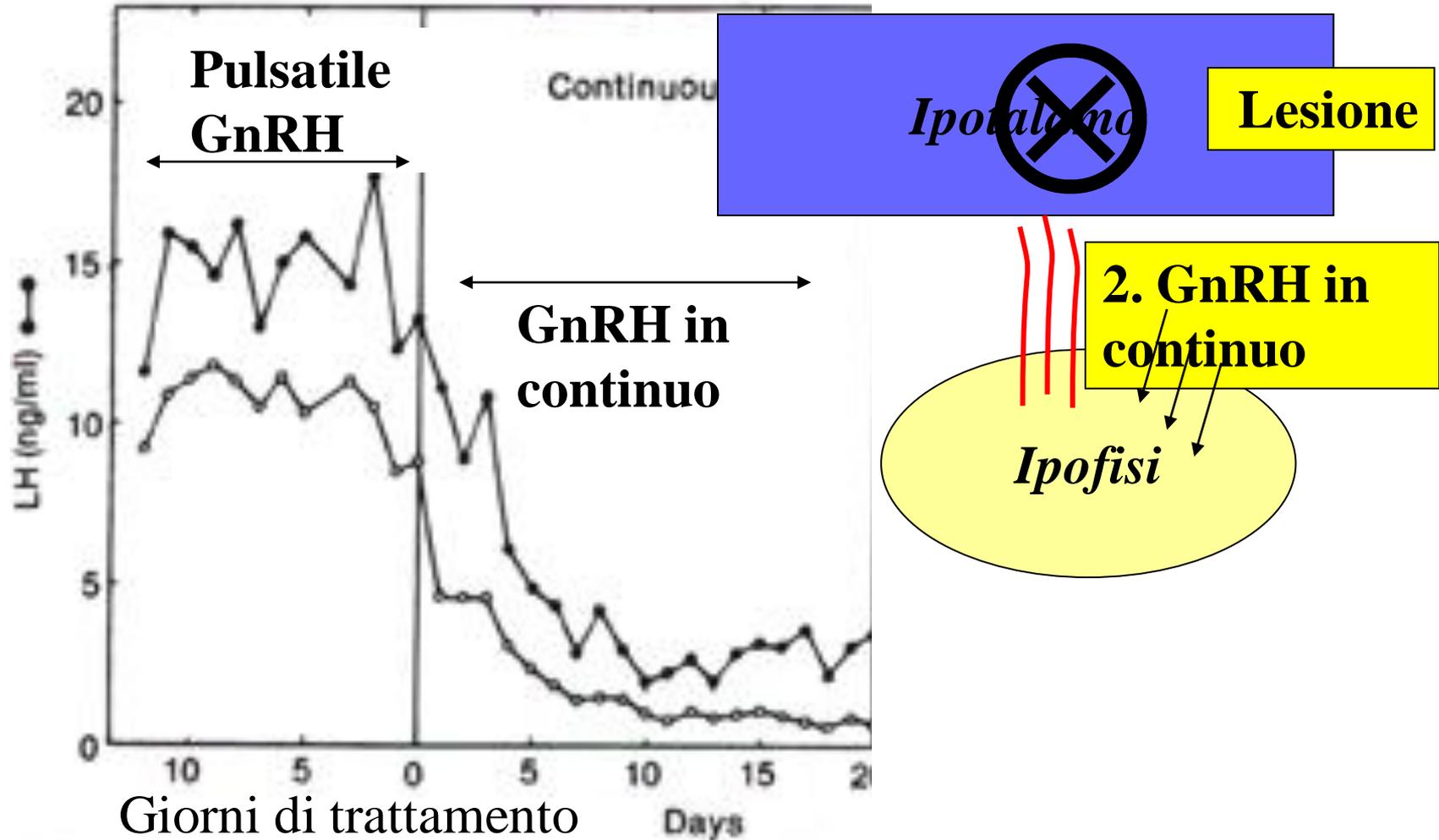
(Inie et al 2004)

Trattamenti per l'infertilità

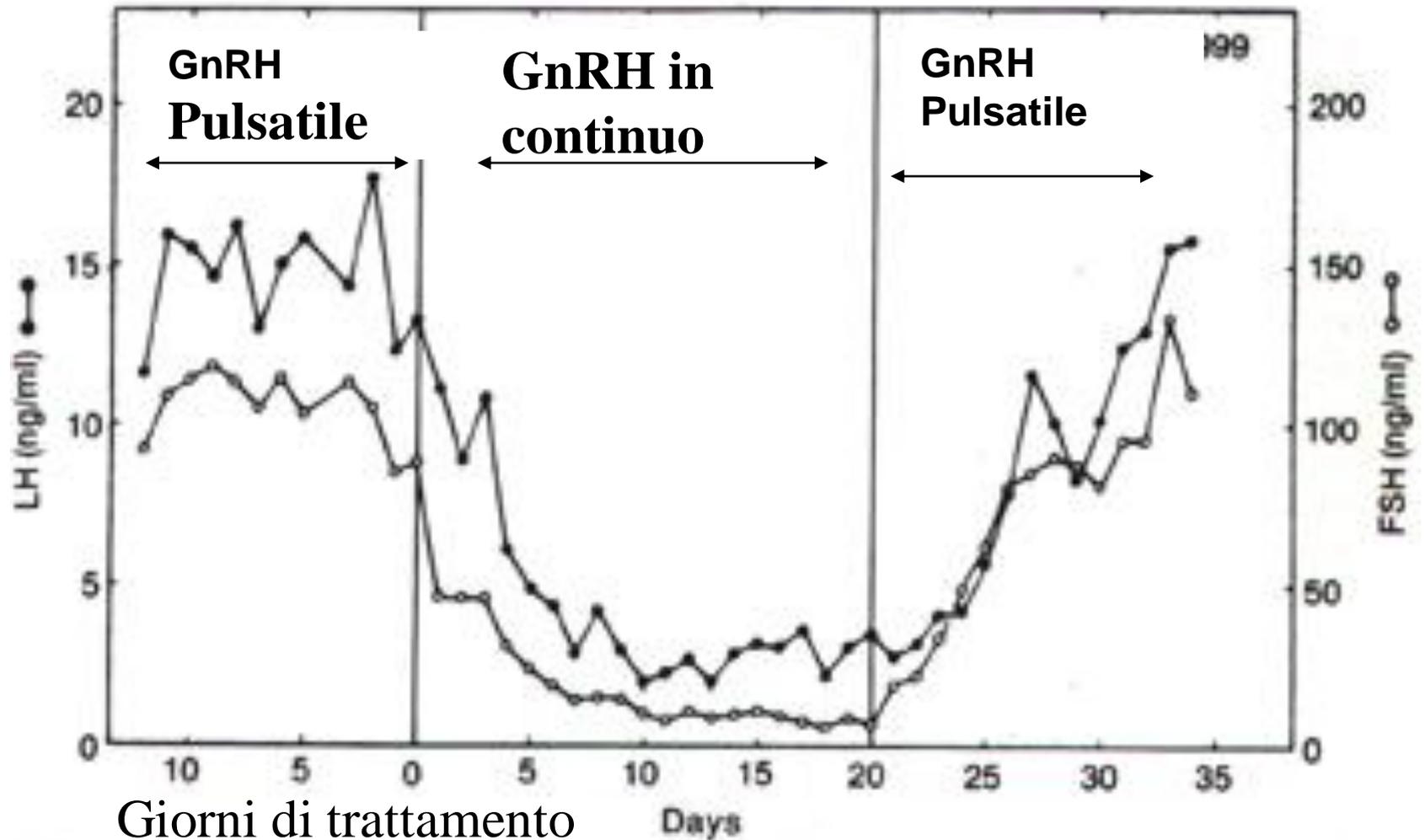
GnRH pulsatile

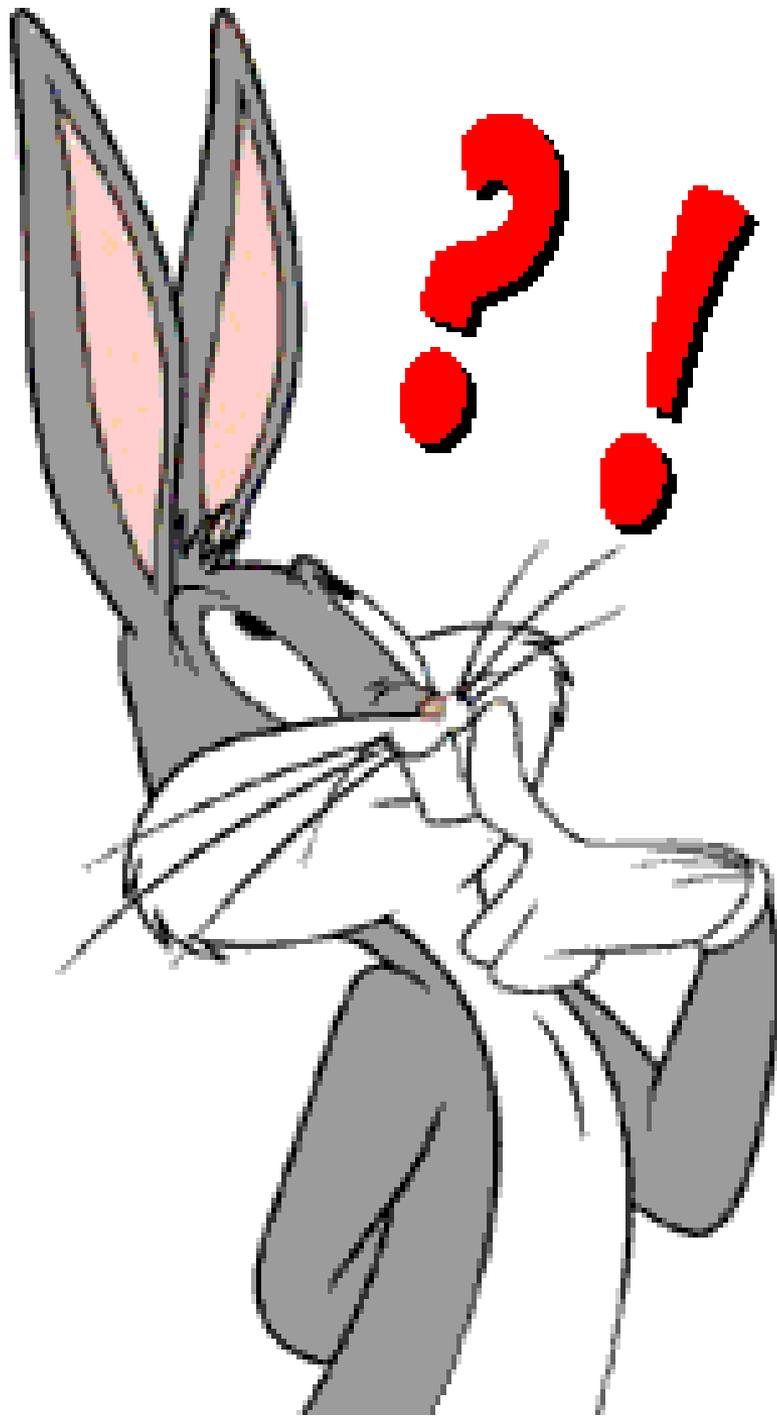


Desensibilizzazione dopo somministrazione di GnRH in continuo



Desensibilizzazione dopo somministrazione di GnRH in continuo





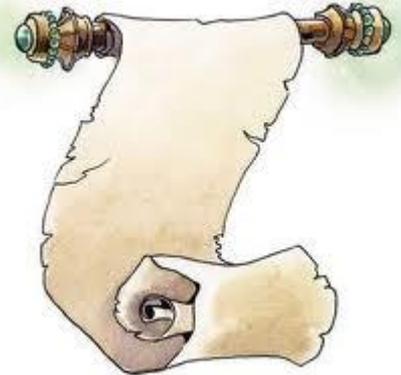
domande?

Sindrome dell'Ovaio Policistico



Sommario

- - Definizioni e diagnosi
- - Patogenesi
- - Clinica
- - Epidemiologia
- - Complicanze
- - Fertilità spontanea



Sindrome dell'ovaio policistico (PCOS)

Overview

- Si tratta di una patologia endocrina complessa che colpisce donne in età fertile ed è caratterizzata da un incremento della produzione di androgeni e da alterazioni dell'ovulazione.
- E' la principale causa di infertilità anovulatoria e di irsutismo.
- Le donne con PCOS presentano un incrementato rischio di aborto spontaneo, di insulino resistenza, diabete di tipo 2, patologie cardiovascolari e di cancro endometriale.

PCOS e la sindrome di Stein-Leventhal

- É stata per la prima volta descritta da Stein e Leventhal nel 1935
- Hanno descritto un gruppo di donne obese, infertili e con ovaie ingrossate e con numerose cisti.
- Poche di queste caratteristiche vengono tuttora considerate abituali nelle donne con PCOS.

PCOS

Caratteristiche

PCOS: Criteri diagnostici del National Institutes of Health

- Presenza di disfunzione ovulatoria, polimenorrea, oligomenorrea o amenorrea.
- Evidenza clinica di iperandrogenismo e/o iperandrogenemia
- Escludere altre endocrinopatie (Sindrome di Cushing, iperplasia surrenalica a late onset)

Criteri diagnostici secondo la Consensus di Rotterdam (2003)

Presenza di almeno 2/3 dei seguenti criteri:

1. Oligo- o anovulazione
2. Segni clinici e/o biochimici di iperandrogenismo
3. Ovaie policistiche

Dopo aver escluso altre eziologie

Aspetti clinici: irregolarità mesturali

- Possono evidenziarsi alla pubertà con menarca tardivo seguito da mestruazioni irregolari o come comparsa di mestruazioni irregolari dopo un periodo di cicli regolari.
- L'anovulazione è solitamente cronica e si presenta con oligomenorrea o amenorrea.

Duncan S. *Epilepsia*. 2001;42(suppl 3):60-65.

Ernst CL, et al. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(suppl 4):42-55.

Lobo RA, et al. *Ann Int Med*. 2000;132:989-993.

Aspetti clinici: iperandrogenismo

- I sintomi possono includere: irsutismo, acne, alopecia e/o distribuzione corporea della peluria simile a quella degli uomini.



irsutismo



Acne

Diversa etnia: diverso fenotipo

- **Asiatiche:** lieve iperandrogenismo, alta prevalenza di DM2 e Sd. Metabolica; BMI spesso non attendibile: valutare circ. vita e acanthosis nigricans.
- **Afroamericane:** maggiore rischio cardiovascolare.
- **Ispaniche:** maggiore rischio di DM2 e Sd. Metabolica.
- **Mediorientali e Mediterranee:** maggiore irsutismo, minore rischio di diabete.

Anomalie endocrine comuni

- Elevati livelli di LH
- Elevato rapporto LH/FSH
- Elevati livelli di androgeni
- Ridotti livelli di SHBG (sex hormone binding globulin)

Anomalie metaboliche

- Iperinsulinemia e insulino-resistenza
- L'insulino resistenza potrebbe essere indipendente dall'obesità.
- La ridotta sensibilità periferica all'insulina e la conseguente iperinsulinemia giocano un importante ruolo nella patogenesi della PCOS.

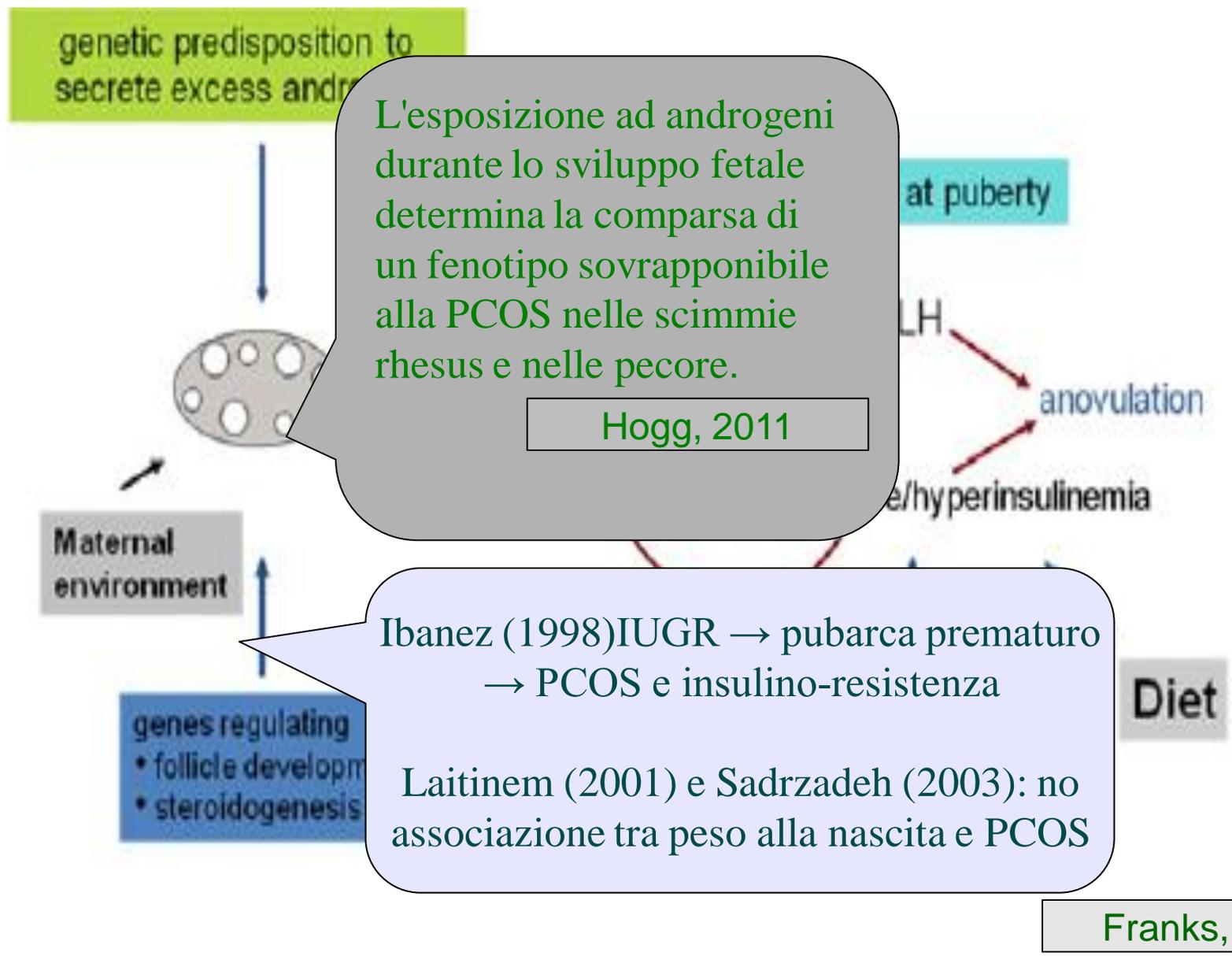
Anomalie dei lipidi e delle lipoproteine

- Elevati livelli di colesterolo LDL
- Elevati livelli di trigliceridi
- Diminuiti livelli di colesterolo HDL
- Diminuiti livelli di apolipoproteina A-I
- Alterata attività fibrinolitica

Lobo RA, et al. *Ann Int Med.* 2000;132:989-993.
Hopkinson ZE, et al. *BMJ.* 1998;317:329-332.

Conseguenze sulla riproduzione

- La PCOS è generalmente associata a variabili livelli di infertilità
- Tale condizione si instaura poco dopo il menarca e perdura per la maggior parte della vita riproduttiva.



PCOS: complex genetic trait



- Concordanza gemelli monozigoti: 71% vs dizigoti: 38%.
- Familiari di 1° grado: 20-40% PCOS

Vink, 2006

- Loci coinvolti: - 2p16.3 LH/hCG-R

Accepted: 16-Feb-2012

The 312N variant of the luteinizing hormone/choriogonadotropin receptor gene (*LHCGR*) confers up to 2.7-fold increased risk of polycystic ovary syndrome in a Sardinian population.

Capalbo, 2012

Goodarzi, 2012; Azziz, 2011

Prevalenza



- Varia in base ai criteri impiegati e alla popolazione studiata
- Studi di popolazione più ampi sfruttano i criteri NIH
- Secondo i criteri NIH: 6,5-12% della popolazione generale; secondo i criteri di Rotterdam: 17,8%.
- Prevalenza aumentata in alcuni gruppi: donne con infertilità anovulatoria, obese, diabetiche, adrenarca precoce, donne in tp antiepilettica.

Gravidanza

- Aumentato rischio di:
- aborto spontaneo
- diabete gestazionale (40-50%)
- Ipertensione (5%)
- IUGR (10-15%)

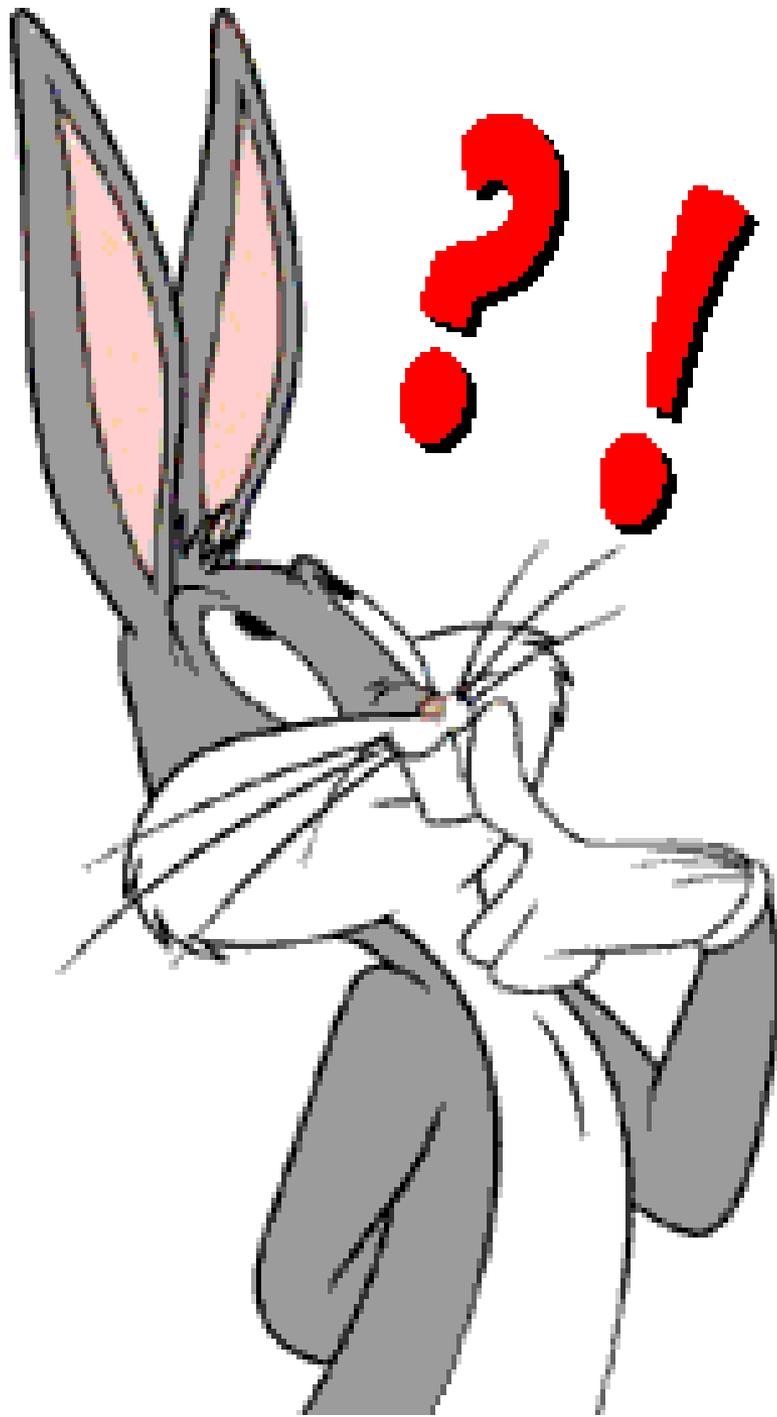


Wang, 2001

Bjercke, 2002

Weerakiet, 2004

Petermann, 2005



domande?