



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI NAPOLI "FEDERICO II" FACOLTÀ DI MEDICINA E
CHIRURGIA**

DOTTORATO IN SCIENZE DELL'ALIMENTAZIONE E DELLA NUTRIZIONE

TESI DI DOTTORATO

**"SINDROME DELL'OVAIO POLICISTICO: RUOLO DELL'OBESITA' ED IMPATTO
SULLA QUALITA' DI VITA"**

RELATORE

CH.MO PROF. FRANCO CONTALDO

CANDIDATA

Dott.ssa ANNALISA PANICO

ANNO ACCADEMICO 2009/2010

XXIII CICLO

1. INTRODUZIONE.....	3
1.1 Definizione e cenni epidemiologici.....	3
1.2 Quadro clinico	7
1.3 Diagnosi.....	12
1.4 Fisiopatologia	20
1.5 Ipotesi genetiche.....	27
1.6 Terapia.....	30
1.7 PCOS e qualità di vita.....	35
2. SCOPO	37
3. MATERIALI E METODI	38
3.1 Esami biochimico-strumentali.....	38
3.2 Questionari sulla qualità di vita	40
4. RISULTATI.....	44
4.1 Profilo biochimico	44
4.2 Qualità di vita	50
5. DISCUSSIONE	65
6. CONCLUSIONI.....	77
7. BIBLIOGRAFIA.....	78

INTRODUZIONE

1.1 Definizione e cenni epidemiologici

La Sindrome dell'Ovaio Policistico (PCOS) è un disordine endocrino-metabolico che, interessando il 5-10% (1) della popolazione femminile di origine mediterranea in età riproduttiva, costituisce, verosimilmente, la più comune endocrinopatia dell'età premenopausale. Le caratteristiche principali sono iperandrogenismo, oligo-anovularietà ed alterazioni morfologiche dell'ovaio. L'obesità, tipicamente caratterizzata da una distribuzione dell'adipe a livello centrale (obesità androide), ha una prevalenza variabile dal 30 al 75% delle pazienti con PCOS in tutto il mondo, sebbene risulti maggiore negli USA rispetto agli altri continenti.

Uno dei più rivoluzionari concetti degli ultimi decenni è l'interpretazione della PCOS come disordine non squisitamente riproduttivo ma sistemico, con importanti implicazioni metaboliche (2). Studi prospettici e randomizzati, infatti, hanno evidenziato, nelle pazienti con PCOS, un aumentato rischio di sviluppare diabete mellito di tipo 2, dislipidemie, tumori e malattie cardiovascolari.

I fattori di rischio cardiovascolari nella sindrome dell'ovaio policistico sono (3):

- aumentato indice di massa corporea (Body Mass Index, IMC);
- aumentata Insulinemia;
- aumentata Colesterolemia;
- diminuita Colesterolemia HDL;
- aumentata Colesterolemia LDL;
- aumentato rapporto vita/fianchi (WHR, waist to hip ratio);
- aumentati Trigliceridemia;
- aumentata pressione arteriosa sistolica.

Il minimo comune denominatore nella patogenesi di tutte queste alterazioni sarebbe l'iperinsulinemia, indipendentemente dall'IMC (4). Se questi fattori di rischio si traducano o meno in una maggiore mortalità cardiovascolare resta da definire, in quanto i dati attualmente disponibili sembrano discordi (5-6).

Quanto alla patogenesi della dislipidemia è chiaro che obesità, insulino-resistenza e iperandrogenismo, abbiano effetti indipendenti, ma correlati,

sebbene i meccanismi di tali interazioni restino non noti (7). L'ipertensione è infrequente nelle pazienti giovani e in quelle magre, ma la sua prevalenza aumenta con l'approssimarsi del periodo perimenopausale e con l'aumentare dell'IMC. Solo la mancata riduzione notturna della pressione arteriosa sembra correlare specificamente con la PCOS, indipendentemente dall'IMC.

La PCOS si associa, inoltre, ad una ridotta attività fibrinolitica, dovuta all'aumento dei livelli circolanti dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI-I)(3). La riduzione della capacità fibrinolitica sarebbe connessa alla PCOS, indipendentemente dall'IMC, giacché si riscontra anche in donne magre affette da questa sindrome. Dati contrastanti esistono, invece, sull'incidenza di tumori della mammella in tali pazienti, con rischio relativo (RR) aumentato (1,5) (8) o ridotto (0.52) (9). Il cancro dell'endometrio o, comunque, l'iperplasia atipica, le cui incidenze risultano aumentate, sono dovuti sia alla cronica esposizione ad elevati livelli di estrogeni, non bilanciati da adeguate quantità di progesterone, che al ruolo di vari fattori di crescita, tra cui l'Insulina (8).

La prima descrizione della PCOS fu fatta nel 1935 da Stein e Leventhal, che delinearono la classica triade sintomatologica:

- oligo-amenorrea;
- irsutismo;
- sterilità.

Passarono molti anni prima che si arrivasse a stabilire, visto che la PCOS è una sindrome e come tale non definibile in maniera univoca, la necessità di ben precisi criteri diagnostici.

Nel 1990 i National Institutes of Health (NIH) identificarono come criteri fondamentali, per la diagnosi, la presenza di:

- anovulazione cronica;
- iperandrogenismo clinico e/o biochimico;
- esclusione di altre cause di iperandrogenismo: iperplasia surrenale congenita, iperprolattinemia, disfunzioni tiroidee, tumori secernenti androgeni.

Il criterio morfologico ecografico non era stato incluso nella diagnosi perché giudicato aspecifico e incostante. Per quanto non abbiano trovato unanime consenso, soprattutto a causa della "clamorosa" esclusione di riferimenti alla

policistosi ovarica, i criteri NIH hanno rappresentato il primo passo verso la standardizzazione di una sindrome complessa e l'attuazione di sperimentazioni cliniche con più rigidi punti di riferimento.

Nel 2003 il Rotterdam ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology)/ASRM (American Society of Reproductive Medicine) PCOS Consensus Workshop Group ha proposto una revisione dei criteri diagnostici, definendo PCOS la presenza di almeno due dei seguenti criteri (10):

- oligo-anovulazione;
- iperandrogenismo clinico (acne, seborrea, alopecia, irsutismo) e/o biochimico;
- policistosi ovarica.

In base a tali criteri, i possibili fenotipi sono tre (11):

1. Iperandrogenismo clinico e/o biochimico ed oligoanovulazione cronica, con o senza policistosi ovarica (PCOS "classica" o "PCOS NIH");
2. Iperandrogenismo clinico e/o biochimico e policistosi ovarica, con cicli ovulatori (PCOS "ovulatoria" od "ovulatory PCOS");
3. Anovulazione cronica e policistosi ovarica, con assenza di iperandrogenismo clinico e /o biochimico.

I primi 2 fenotipi fanno parte dello stesso disordine, perché in entrambi sono presenti iperandrogenismo, insulino-resistenza e aumentato rischio cardiovascolare. L'insulino-resistenza e il rischio cardio-vascolare sembrano maggiori nella PCOS "classica" piuttosto che in quella "ovulatoria", verosimilmente perché si tratta di pazienti con maggiore IMC (12). Ovviamente nelle donne con PCOS classica il grado d'iperinsulinismo varia con il subfenotipo, con le pazienti con sindrome completa (irsutismo, iperandrogenemia e oligoanovulazione), che hanno il grado più severo di disfunzioni metaboliche. D'altra parte non è chiaro se il terzo fenotipo sia o meno classificabile come PCOS, dal momento che pazienti con queste caratteristiche hanno un disordine completamente diverso. Da uno studio molto recente si evince che i livelli di ormoni ovarici e surrenalici sarebbero alti nella PCOS "classica", bassi nella PCOS "non iperandrogenica" e intermedi nella PCOS "ovulatoria", mentre gli indici di sensibilità insulinica, le gonadotropine e i lipidi sarebbero simili in tutti i fenotipi. Analogamente, la

prevalenza della Sindrome Metabolica nelle donne con PCOS "classica" od "ovulatoria" e in quelle con PCOS "non iperandrogenica", sarebbe, rispettivamente, maggiore o sovrapponibile a quella del gruppo di controllo (13).

I criteri di Rotterdam estendevano la definizione di PCOS ad un numero più ampio di donne, anche con fenotipi fino a quel momento non presi in considerazione, con il risultato di una sovrastima della sindrome. Tali criteri furono inizialmente accolti in un clima di generale scetticismo, sia perché solo pochi ricercatori mettevano in conto la possibile esistenza di forme di PCOS senza iperandrogenismo, sia perché pazienti con questo fenotipo non mostravano le tipiche associazioni metaboliche di quelle iperandrogeniche. Nonostante tutto, proprio perché enfatizzano il concetto che alla diagnosi "PCOS" corrispondono differenti combinazioni sintomatologiche, i criteri di Rotterdam costituiscono la pietra miliare della diagnosi di PCOS e sono comunemente utilizzati nella pratica clinica (14).

Va precisato che il criterio morfologico ecografico proposto per la prima volta a Rotterdam non è considerato, ad oggi, indispensabile per la diagnosi, né è tantomeno sufficiente, dal momento che il riscontro di ovaie policistiche, indipendentemente dalla PCOS, si ha nel 20% delle donne normali e in un'ampia fetta di donne con patologie diverse, come l'iperplasia surrenale congenita o l'irsutismo idiopatico (15).

Se ne conclude che donne che presentino solo riscontro ecografico di policistosi ovarica non andrebbero considerate affette da PCOS, fino a che non si manifestino completamente le evidenze cliniche della sindrome.

Secondo l'Androgen Excess Society (AES, 2006), che considera la PCOS come un disordine prevalentemente iperandrogenico(16), la diagnosi può essere formulata laddove siano verificati tutti i seguenti criteri:

- iperandrogenismo: irsutismo e/o iperandrogenemia;
- disfunzione ovarica: oligo-anovulazione e/o ovaie policistiche;
- esclusione di altre cause di eccesso androgenico o disordini collegati (17).

Tali criteri sono complessivamente sovrapponibili a quelli di Rotterdam, dai quali si differenziano solamente per l'esclusione del fenotipo "policistici più oligomenorrea", ritenuto dai più non classificabile come PCOS.

1.2 Quadro clinico

I soggetti affetti da PCOS presentano un quadro di iperandrogenismo ad estrinsecazione variabile (Fig.1). I caratteri sessuali secondari sono, di solito, normalmente sviluppati anche se in alcuni casi, quando i livelli di androgeni siano particolarmente elevati e la forma abbia avuto inizio precocemente, lo sviluppo mammario può risultare compromesso in grado variabile. L'irsutismo è certamente il segno clinico più importante e costante (18); si manifesta prevalentemente al volto, nella parte superiore dell'addome, sulle natiche e sulla schiena. I peli tendono a diventare più lunghi e più scuri, con velocità di accrescimento non necessariamente modificata.

Le irregolarità mestruali compaiono solitamente sin dall'adolescenza e solo nel 6-7% dei casi si risolvono. Il disturbo più frequente è l'anovularietà; in molti casi si osserva oligomenorrea; nel 30% dei casi sono presenti periodi di amenorrea.

L'obesità solitamente compare nel periodo premenarcale ed è più frequente nei casi di iperandrogenismo iperinsulinemico. È prevalentemente sviluppata nella parte superiore del corpo nelle pazienti con iperinsulinemia, in quella inferiore nelle altre.

L'acne, quando presente, tende ad aggravarsi in concomitanza con periodi di irregolarità mestruale ed in corso di terapie per l'induzione dell'ovulazione. Raramente si osservano alopecia e segni di virilizzazione marcata (calvizie temporale, seborrea, voce mascolina, muscolatura ipertrofica, ipertrofia clitoridea, modificazioni della personalità con aumento di libido e aggressività), la cui presenza è espressione di un iperandrogenismo molto grave, per esempio quello che si riscontra in caso di tumori steroide-secerenti.

Uno dei primi indizi dell'iperinsulinismo e dell'insulino-resistenza nelle donne con PCOS è il riscontro di acanthosis nigricans (cute ispessita e iperpigmentata, in apparenza vellutata), dovuta all'eccessiva esposizione del derma all'Insulina.

Ecograficamente le ovaie si presentano aumentate di volume, con numerosi follicoli a classica disposizione sottocapsulare di diametro variabile da 3 a 9

millimetri; lo stroma ovarico appare ecodenso e, alla valutazione color-doppler, ipervascolarizzato. Normale, o solo in alcuni casi ridotto, il volume dell'utero, con rima endometriale solitamente ben rappresentata ed iperecogena, con i caratteri di una fase secretiva avanzata.

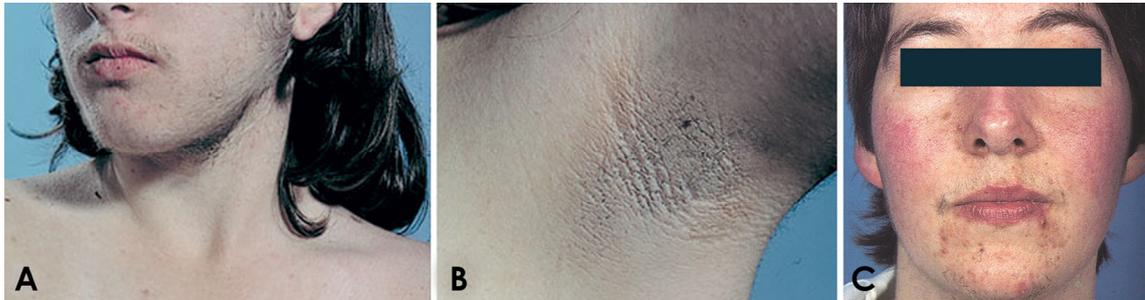


Fig.1- Irsutismo(A), acanthosis nigricans ascellare(B) e acne (C) in donne affette da PCOS.

Le pazienti con Sindrome dell'Ovaio Policistico hanno una fertilità ridotta rispetto alla popolazione femminile normale a causa dell'aumentata secrezione di LH che, se da un lato è responsabile dei cicli anovulatori, dall'altro sembra correlare all'aumento delle percentuali di aborto spontaneo, con incidenze variabili dal 22 al 66%. Un minor numero di cicli ovulatori certamente prolunga il tempo necessario per il concepimento spontaneo, ma queste pazienti sono ipofertili anche a causa di:

1. scarsa qualità degli ovociti, costretti a maturare in un assetto endocrino sfavorevole e non bilanciato. È peculiare il fatto che, tolti da tale ambiente e fatti maturare in coltura, tali ovociti presentino una percentuale di fertilizzazione uguale a quella di pazienti sane;
2. inadeguato sviluppo dell'endometrio, che appare ipertrofico e non adeguato ad una corretta interazione embrio-endometriale.

Studi comparati mettono in evidenza come le pazienti gravide con anamnesi positiva per micropolicistosi ovarica abbiano un aumentato rischio di sviluppare il diabete gestazionale (19) e la preeclampsia durante la gravidanza. Tale rischio, appare, comunque, indipendente dall'IMC, poiché studi caso-controllo evidenziano una minore incidenza di tale patologia in pazienti obese non affette da PCOS.

Obesità e Sindrome Metabolica possono interessare più della metà delle pazienti con PCOS. E' chiaro che più tardi nella vita, l'associazione di obesità

(soprattutto il fenotipo addominale) e PCOS renda queste donne più suscettibili a sviluppare diabete mellito di tipo 2, con alcune differenze nel tasso di prevalenza nei diversi paesi, giustificata dall'impatto dei fattori ambientali nel condizionare la suscettibilità individuale.

Epidemiologicamente, nelle adolescenti sono molto frequenti oligomenorrea, irsutismo ed obesità; in età riproduttiva, infertilità e, in fase climaterica, obesità, dislipidemia, intolleranza ai carboidrati e franco diabete mellito.

L'identificazione delle diverse manifestazioni della PCOS nelle varie fasi della vita, può, ovviamente, aiutare a pianificare strategie terapeutiche individuali e, verosimilmente, a prevenire le conseguenze metaboliche a lungo termine (20). Le donne con PCOS possono presentare gradi diversi di Insulino-resistenza (IR), che contribuiscono all'aumentato rischio di Sindrome Metabolica.

Quest'ultima, definita in passato "sindrome X" o "sindrome da insulino-resistenza" o "sindrome plurimetabolica", è caratterizzata dall'associazione di vari disordini metabolici, ciascuno dei quali è un noto fattore di rischio cardiovascolare. Minimo comune denominatore di essi è l'insulino-resistenza, ma anche l'iperandrogenismo potrebbe avere un ruolo patogenetico, come dimostrato dal riscontro di recettori per gli androgeni sul tessuto adiposo, soprattutto viscerale (21).

La definizione operativa di Sindrome Metabolica secondo il National Cholesterol Education Expert Panel (NCEP) on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III – ATPIII) prevede la presenza di tre o più disordini tra:

1. obesità centrale (circonferenza vita ≥ 88 cm);
2. alterata regolazione glicemica (glicemia ≥ 110 mg/dl a digiuno o ≥ 140 mg/dl dopo due ore dopo carico orale di Glucosio (OGTT));
3. ipertensione arteriosa (PA $\geq 130/85$);
4. ipertrigliceridemia (≥ 150 mg/dl);
5. ridotto Colesterolo HDL (< 50 mg/dl).

Tali criteri sono quelli più frequentemente usati nell'ambito della ricerca scientifica(22).

Le alterazioni metaboliche presenti nelle donne con PCOS richiedono, a causa della cronicità e delle possibili conseguenze a lungo termine, una modifica nell'approccio clinico a questa sindrome.

Esistono controversie sulla opportunità di uno screening per identificare la alterata tolleranza glucidica e l' insulino-resistenza in tutte le donne con PCOS. Secondo il Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, le giovani donne con diagnosi di PCOS dovrebbero essere informate sulle possibili complicanze legate alla loro condizione e a tutte andrebbe proposta una determinazione della glicemia basale ed un lipidogramma. Secondo l'American College of Obstetricians and Gynecologists lo screening dovrebbe essere fatto direttamente con un test da carico orale di Glucosio e un lipidogramma. L'American Diabetes Association riconosce nella PCOS un fattore di rischio che giustifica lo screening per il diabete mellito. Tra i fattori di rischio verosimilmente implicati nello sviluppo di intolleranza ai carboidrati in donne con PCOS, è stato di recente sottolineato il ruolo patogenetico di un basso peso alla nascita e di una pubertà precoce (23).

La presenza di obesità nelle donne con PCOS determina peggioramento del quadro clinico, sia dal punto di vista metabolico che da quello riproduttivo (15). Le donne obese con PCOS, infatti, presentano, rispetto alla controparte normopeso:

1. aumentata prevalenza di IGT e diabete mellito di tipo 2;
2. maggiore prevalenza di irsutismo (il 73% delle obese vs il 56% delle non obese) (24);
3. peggiore profilo lipidico;
4. maggiore rischio di Sindrome Metabolica e, quindi, di malattie cardiovascolari (25);
5. maggiore prevalenza di oligomenorrea, amenorrea e infertilità (26);
6. minore tasso di ovulazione e concepimento in risposta al clomifene citrato e alle gonadotropine esogene, con necessità di dosaggi superiori;
7. minore percentuale di gravidanze e aumentata frequenza di aborti spontanei nelle tecniche di fecondazione assistita (FIVET, ICSI) (27).

Da osservare che una maggiore predisposizione alla Sindrome Metabolica è stata descritta lungo l'intero intervallo dell'IMC, ad indicare che la PCOS, di per

sé, indipendentemente dall'obesità, può conferire un rischio aumentato di sviluppare questa complessa complicanza, a causa della intrinseca insulino-resistenza che la caratterizza. Le donne con PCOS e contestuale Sindrome Metabolica presenterebbero maggiore insulino-resistenza, maggiori livelli di Testosterone libero, minori livelli di SHBG e, fenotipicamente, maggiore frequenza di acanthosis nigricans (25). La prevalenza di Sindrome Metabolica, comunque, sarebbe più elevata nelle pazienti con IMC elevato che in quelle con IMC nella norma.

I più importanti indici predittori di Sindrome Metabolica in pazienti con PCOS, anche magre, sarebbero:

- Circonferenza vita superiore a 88 cm;
- Colesterolo HDL inferiore a 50 mg/dl;
- Trigliceridi superiori a 150 mg/dl;

Le alterazioni della glicemia a digiuno e della pressione arteriosa sarebbero, invece, riscontrate meno frequentemente.

1.3 Diagnosi

L'anamnesi rappresenta la fase principale della procedura diagnostica. Il primo step è distinguere le pazienti in base alle modalità di insorgenza dei sintomi dell'iperandrogenismo. Si tratta di una distinzione fondamentale, perché può racchiudere un preciso indirizzo diagnostico.

La rapida insorgenza dell'iperandrogenismo, verosimilmente provocata da tumori ovarici o surrenalici steroideo-secernenti, deve porre indicazione all'esecuzione di un'indagine eco- o tomografica addomino-pelvica.

Al contrario, la comparsa lenta e progressiva dell'iperandrogenismo, spesso associata ad un'anamnesi patologica positiva per aumento graduale di peso nel tempo, è più probabilmente ascrivibile ad una PCOS. Una corretta valutazione basale comprende sia l'anamnesi familiare (casi di irsutismo o di virilizzazione di vario grado; disendocrinie, come il diabete e le patologie surrenaliche; diatesi trombofiliche, per la corretta programmazione terapeutica), sia quella fisiologica (cronologia degli eventi puberali) (28).

L'esame clinico si articola in:

- valutazione dello sviluppo dei caratteri sessuali secondari secondo gli stadi di Tanner;
- score clinico dell'irsutismo secondo Ferriman e Gallway;
- score clinico dell'acne secondo Cremoncini (1: pustole isolate, 2: >10 pustole isolate; 3: clusters di pustole; 4: pustole confluenti) (29);
- score della seborrea secondo Cremoncini (1: lieve; 2: moderata; 3: severa);
- rilievo di: pressione arteriosa (PA), altezza, peso, IMC, WHR (un rapporto superiore a 0,8 indica un aumento prevalente del grasso viscerale, obesità "androide"), circonferenza vita;
- valutazione clitoridea (indice clitorideo, CI): il valore medio della lunghezza del clitoride è $16,0 \pm 4,3$ mm e nel 95% delle donne è < a 23. L'indice clitorideo è definito come il prodotto, espresso in mm^2 , dei diametri sagittale e trasversale massimi del glande e del clitoride. Il rilievo

di un CI > di 35mm² pone il fondato sospetto della presenza di una noxa androgenizzante.

Da un punto di vista laboratoristico i migliori risultati di predittività sono stati ottenuti con la valutazione dei livelli plasmatici totali di Testosterone (sensibilità del 70%) o dell'indice degli androgeni liberi (Free Androgen Index, FAI) (sensibilità del 94%). L'elevato rapporto LH/FSH rappresenta un criterio con alta specificità ma bassa sensibilità, dal momento che meno del 50% delle donne con PCOS ha un valore superiore a 2; un valore normale, quindi, non permette di escludere la diagnosi. Gli esami di laboratorio utili per un corretto iter diagnostico si dividono in:

1. indagini di I livello: LH, FSH, Testosterone totale (T) e libero, δ -Androstenedione (δ -A), DHEA-s, 17-OH-progesterone (17OH-Pg), Progesterone (Pg), Prolattina (PRL), Insulinemia;
2. indagini di II livello: SHBG; Estrone (E₁) e 17 β 2 Estradiolo (E₂); test di soppressione surrenale con desametasone, che mostra riduzione dei livelli ematici di DHEA-s e cortisolo e mancata riduzione di Testosterone libero; test di soppressione con analoghi del GnRh, che mostra una risposta esagerata dell'LH e una risposta ridotta dell'FSH, accompagnati da un prolungato aumento di E₁, δ -A e 17OH-Pg; Colesterolo totale (CT) e HDL, Trigliceridi(Tg), Glucosio, OGTT.

La valutazione laboratoristica deve essere eseguita nella fase follicolare del ciclo e, in caso di amenorrea, dopo induzione del flusso mestruale mediante somministrazione di un progestinico.

Hanno alto valore diagnostico:

- concentrazioni sieriche elevate di LH, con aumento della pulsatilità sia in frequenza che in ampiezza;
- concentrazioni di FSH normali o ridotte;
- rapporto LH/FSH > 2,5. Dal momento che l'obesità diminuisce i valori basali di LH, la valutazione dei livelli di LH e del rapporto LH/FSH ha un valore diagnostico solo in rapporto all'IMC;
- livelli di E₂ normali o aumentati;

- elevate concentrazioni di estrone (E₁), con livelli circolanti di E₁ maggiori di quelli di E₂. L'iperestrogenismo è più evidente e frequente nelle pazienti obese;
- iper-prolattinemia (15% dei casi). Si ritiene dovuta ad un deficit ipotalamico, primitivo o secondario, di dopamina. Generalmente i livelli di PRL nelle pazienti affette da PCOS sono solo modicamente aumentati (< 30 ng/ml). Per concentrazioni maggiori è ragionevole approfondire gli accertamenti per escludere altre potenziali cause. In considerazione dell'aumento della PRL in condizioni di stress, è opportuno dosare questo ormone con ago a dimora e prelievi successivi (time course);
- livelli circolanti di androgeni (T, δ 4-A, DHEA-s, DHT) aumentati. La loro concentrazione, tuttavia, non è proporzionale alla gravità del quadro clinico;
- livelli di SHBG diminuiti, soprattutto nelle donne obese;

Un esame molto utile per le informazioni che può fornire sullo stato di tolleranza glucidica è il carico orale di Glucosio (OGTT): è un test semplice, che si esegue con l'assunzione p.o., alle ore 8 del mattino e a digiuno, di 75 g di Glucosio con acqua. Dal momento dell'assunzione si eseguono prelievi seriatati di sangue (30', 60', 90', 120') per la determinazione della glicemia. Un aspetto tuttora controverso è come valutare l'iperinsulinismo e l'IR. Nella valutazione dello stato di iperinsulinemia si possono considerare alcuni parametri:

- insulinemia basale: esprime la secrezione "tonica" di Insulina. L'impiego di questo parametro non è sempre sufficiente a fare diagnosi di "stato iperinsulinemico", perché vi è un grosso overlap di valori per l'Insulina basale tra pazienti con normale o esagerata risposta insulinemica al carico orale di Glucosio;
- secrezione insulinemica sotto stimolo: esprime la quota insulinemica in risposta a carico glucidico e dipende soprattutto dalla riserva pancreatica e dal catabolismo epatico. Si può differenziare la quota dovuta ad eccessiva secrezione pancreatica da quella dovuta a ridotta clearance epatica dosando anche il peptide C, che risulta aumentato solo in caso di aumentata produzione. La valutazione della secrezione insulinemica sotto stimolo può essere fatta attraverso il calcolo dell'area

integrata sotto la curva o attraverso la somma dei valori di secrezione insulinemica dopo carico orale. Occorre, però, che ogni laboratorio abbia valori di normalità e cut-off per la valutazione qualitativa. Da un punto di vista diagnostico, è comune, nella PCOS, una iper-risposta insulinemica all'OGTT nella prima fase (0-60 min): una secrezione che raggiunga o superi i 50 μ U/ml, è indice di un problema metabolico;

- secrezione insulinemica diurna: esprime la secrezione tonica e quella sotto stimolo fisiologico (pasto). Viene valutata attraverso l'esecuzione di prelievi multipli nell'arco della giornata, sia in condizioni di digiuno che in fase post-prandiale.

Per quanto concerne la valutazione della sensibilità periferica all'Insulina, è comunemente accettato che essa venga fatta attraverso l'esecuzione di tecniche di clamp euglicemico iperinsulinemico. Il principio è quello di incrementare artificialmente i livelli circolanti di Insulina, mantenendo l'euglicemia con una infusione costante di Glucosio. La quantità di Glucosio "spesa" nel controbilanciare l'azione insulinica, è espressione della sensibilità periferica all'Insulina. Negli stati di IR occorre, evidentemente, meno Glucosio per controbilanciare la medesima quantità di Insulina. Prerequisito all'esecuzione del test è che gli alti valori di Insulina raggiunti con infusione esterna blocchino completamente l'azione secretoria del pancreas. Da un punto di vista pratico l'esecuzione del clamp richiede il regime di ricovero e alcuni presidi tecnici (pompa peristaltica, box termostatico, personal computer e programma idoneo). Resta, pertanto, una tecnica da utilizzare in pochi, selezionati, centri. Più recentemente, sulla base di studi in vivo e in vitro che hanno mostrato come l'Insulina determini, in maniera diretta, una riduzione della secrezione epatica di SHBG, è stato proposto di utilizzare la SHBG plasmatica come marker biologico di IR (30). Nella stima della sensibilità insulinica, metodi surrogati quali l'HOMA (Homeostasis model assessment) (31) o il rapporto Insulina/Glucosio soffrono di serie limitazioni che li rendono di scarsa affidabilità nel singolo individuo. Tali metodi possono, tuttavia, fornire indicazioni sulla sensibilità insulinica nell'ambito di studi epidemiologici, tanto più perché sono di facile esecuzione, rapidi e poco costosi. L'HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin-resistance: $\text{glicemia} \times \text{insulinemia} / 22.5$; un valore superiore

a 2,5 è indicativo di insulino-resistenza) è un modello matematico attraverso il quale i valori della sensibilità insulinica possono essere calcolati se si conoscono le concentrazioni plasmatiche a digiuno del Glucosio e dell'Insulina. Si tratta di un test semplice e appropriato per grandi studi epidemiologici, che fornisce una stima dell'insulino-resistenza basale, al contrario di altre tecniche, come il clamp euglicemico, che misurano l'insulino-resistenza stimolata. Dalla letteratura si evince come l'HOMA-IR mostri una buona correlazione con i dati sperimentali ottenuti con tecniche di misurazione diretta quali il clamp euglicemico. Il rapporto G/I è apparso come la più utile misura di screening per la valutazione dell'insulino-resistenza nelle donne obese, con una sensibilità del 95%, una specificità dell'84%, un valore predittivo positivo dell'87% e un valore predittivo negativo del 94%. Questo succede perché nelle obese sono più alti i valori di glicemia a digiuno, a causa di un'aumentata produzione epatica di Glucosio. Al contrario, tale indice non sarebbe un buon marker di insulino-resistenza nelle non-obese, nelle quali non c'è né una marcata iperglicemia a digiuno, né un'aumentata produzione epatica di Glucosio. Un rapporto G/I superiore a 4,5 sarebbe già indicativo di una profonda insulino-resistenza (32 - 33). La valutazione della capacità secretiva delle cellule β pancreatiche potrebbe essere perseguita attraverso il ricorso ad un altro indice, l'HOMA beta cellulare (HOMA % B) $\{[20 \times \text{Insulina a digiuno } (\mu\text{U/ml})]/[\text{glicemia a digiuno}(\text{mmol/l})]-3,5\}$. Altri metodi surrogati, non estremamente sensibili, ma rapidi ed economici, sono i rapporti Tg/HDL e CT/HDL. Il loro uso è giustificato dal fatto che la riduzione di HDL e l'aumento di Trigliceridi, che normalmente si riscontrano nella PCOS, soprattutto se l'IMC è elevato, è determinato dalla insulino-resistenza e dall'iperinsulinemia. L'Insulina agirebbe determinando un aumento della lipolisi catecolamino-mediata; il conseguente aumento del flusso di acidi grassi liberi al fegato, provocherebbe, a sua volta, un aumento della sintesi delle VLDL e, quindi, dei Trigliceridi (7). Valori rispettivamente superiori a 2 e a 5, sarebbero indicativi di ridotta sensibilità all'Insulina (34 - 35). Anche la valutazione dell'assetto emostatico (fibrinogeno, APTT, PT, ATIII, proteina C attivata, polimorfismo del gene per il fattore II, PAI-I) ha un ruolo importante in fase diagnostica, soprattutto nell'ottica di pianificare il successivo approccio terapeutico.

Sono stati pubblicati molti studi sull'utilizzo diagnostico del test con analoghi del GnRh, per valutare la risposta dell'ipofisi alla stimolazione. Nelle pazienti affette da PCOS, esso mostra una esagerata produzione di 17OH-Pg, per una disregolazione della 17-20 liasi (citocromo P450). Usualmente il test si esegue con 100 µg in bolo, ma si usano anche dosi più basse (10 µg) perché considerate più fisiologiche. I prelievi sono eseguiti dopo 15, 30, 45, 60, 90 e 120 minuti dalla stimolazione. In condizioni normali la risposta si osserva fin dai primi tempi, con un aumento dei livelli di LH fino a 2-4 volte il valore basale. In caso di iperandrogenismo l'elevazione dell'LH può superare i 30-45 mU/ml. Secondo alcuni autori, tuttavia, non è un test altamente specifico e, in più, è poco pratico da eseguire (36).

Riguardo agli esami strumentali è fondamentale l'esecuzione dell'ecografia pelvica. I criteri ancora oggi usati sono quelli formulati nel 1985 da Adams (37): diversi follicoli ($n \geq 10$) di piccole dimensioni (diametro medio di 2-8 mm), disposti in sede sottocorticale in un ovaio che presenta uno stroma più denso nella porzione centrale e volume e dimensioni superiori alla norma. Di fatto, però, anche ovaie di volume normale possono avere un aspetto ecografico policistico. L'ecografia per via transaddominale dimostra la presenza di ovaie ingrandite e con aspetto multifollicolare nel 70% delle pazienti iperandrogeniche. La valutazione delle stesse pazienti con la sonda per via vaginale permette di verificare che la percentuale di esse che soddisfano i criteri sopra descritti supera il 90%. In effetti, l'approccio ecografico per via transvaginale garantisce, rispetto a quello transaddominale, molti vantaggi.

Il più importante di essi è che si avvale di una sonda con ultrasuoni ad alta frequenza la quale, essendo assai vicina agli organi da indagare, riduce la scomodità del dover bere ed elimina i fastidi e le erronee interpretazioni dovute al pannicolo adiposo. Ecograficamente, si distinguono due tipologie di ovaie con aspetto policistico: quella con distribuzione dei follicoli/cisti nella periferia dell'ovaio (sottocorticale) e quella classica, con distribuzione dei follicoli/cisti in tutto il parenchima ovarico. Secondo alcuni autori queste diverse tipologie ecografiche sarebbero indicative di minime, ma sostanziali differenze endocrine tra due tipi di PCOS (38). Il parametro "volume dell'ovaio" (> 10 ml), inizialmente considerato un indice ecografico importante, oggi, alla luce della

estrema soggettività con cui lo stroma può essere valutato dagli operatori e della difficoltà di trovare un obiettivo cut-off tra ovaio normale e policistico, è ritenuto meno specifico. L'introduzione dell'uso del color Doppler nell'ecografia transvaginale ha contribuito grandemente a migliorare la diagnostica ecografica, offrendo nuove informazioni morfologiche e patofisiologiche grazie alla valutazione delle dinamiche dei flussi vascolari ovarici e della pelvi. Inizialmente si valutavano soprattutto i grossi vasi (arterie uterina ed ovarica), mentre recentemente l'attenzione è stata estesa anche ai piccoli vasi dello stroma ovarico. Si è osservato, infatti, che le pazienti con PCOS presentano cambiamenti della vascolarizzazione delle arterie intraovariche, che si evidenziano ecograficamente al 3°-5° e all'8°-10° giorno del ciclo mestruale. Probabilmente sono gli alti livelli di LH che provocano l'aumentata vascolarizzazione stromale, attraverso uno o più meccanismi tra cui: neoangiogenesi, stimolazione catecolaminica e stimolazione citochinica. Inoltre, l'aumentato PI (Pulsatility Index) delle pazienti con PCOS sembra correlare con gli alti livelli di androgeni, a supportare l'ipotesi di un loro possibile effetto vasoattivo attraverso specifici recettori presenti sulle pareti dei vasi. Alla luce di questi dati i due quadri ecografici (distribuzione dei follicoli in tutto il parenchima o in sede sottocorticale) sono stati interpretati come una fase evolutiva dello stesso dissesto funzionale dell'ovaio. Infatti, il Doppler ha dimostrato che le resistenze tendono ad aumentare dal quadro con distribuzione intraparenchimale a quello con distribuzione sottocorticale, permettendo quindi di ipotizzare che l'aspetto multifollicolare del primo diventi micropolicistico nel secondo grazie ad un preciso effetto degli androgeni sui vasi e dell'LH sul parenchima. Lo studio della morfologia ovarica tramite sonda transvaginale e utilizzazione del Doppler permettono, in pratica, di ottenere maggiori informazioni sullo stadio di evoluzione della disfunzione a carico dell'ovaio in presenza di una situazione di iperandrogenismo e/o di PCOS vera (Fig.2).

Particolare attenzione va posta alla diagnosi differenziale tra ovaie PCOS e ovaie multifollicolari (di volume nella norma o lievemente superiore, contenenti 7-9 follicoli del diametro di 5-10 mm sparsi nello stroma), le quali ultime non soddisfano i criteri, precedentemente descritti, di policistosi ovarica.

La valutazione dell'iperecogenicità stromale (normale, lievemente aumentata, marcatamente aumentata) è un criterio poco attendibile, perché inficiata da estrema soggettività e quindi influenzabile dall'eventuale presenza di altre stimate cliniche di PCOS. Dati promettenti in termini di performance predittiva sono stati ottenuti dal rapporto stroma/area totale dell'ovaio (39).

Inoltre:

1. i principi sopra elencati non si applicano a donne in terapia estroprogestinica;
2. il riscontro di aspetto policistico anche in un solo ovaio è sufficiente per la diagnosi;
3. l'esame ecografico va preferibilmente eseguito per via transvaginale e in fase follicolare;
4. il singolo criterio morfologico non pone diagnosi di PCOS (40).

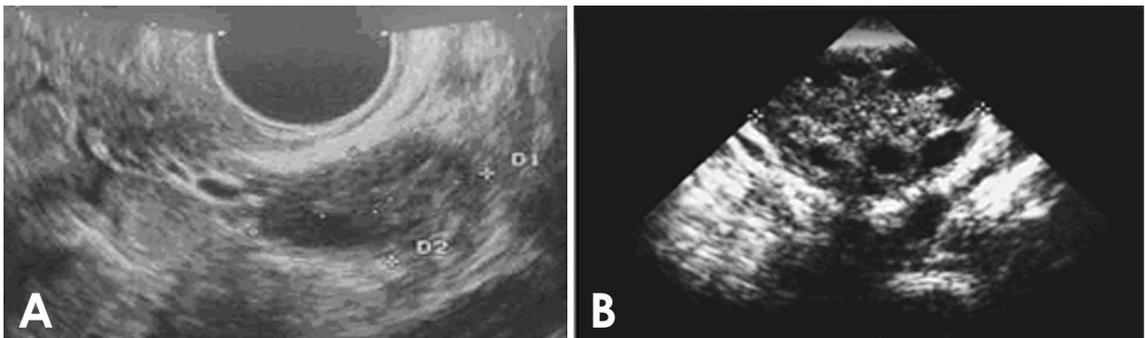


Fig.2- Tipico quadro ecografico di ovaio policistico all'ecografia transvaginale e (A) e transaddominale (B).

1.4 Fisiopatologia

La considerevole variabilità della presentazione clinica, unitamente alla mancanza di criteri diagnostici universalmente accettati, hanno finora contribuito a rendere difficoltosa l'individuazione di una chiara eziologia della malattia.

Le tre principali alterazioni endocrine della PCOS sono:

1. iperandrogenismo;
2. ipersecrezione di LH;
3. iperinsulinismo.

I meccanismi con cui questi fattori interagiscono tra loro nella PCOS sono estremamente complessi e, per certi aspetti, non ancora completamente chiariti (26)(Fig.3):

1. Insulino-resistenza (IR). I meccanismi che potrebbero determinarla sono:
 - eccessiva fosforilazione in Serina della subunità β del recettore dell'Insulina, riscontrata in almeno il 50% delle donne con PCOS;
 - mutazioni del gene per il recettore dell'Insulina o per l'IRS-1 (substrato del recettore per l'Insulina, fosforilato dalla sua attività Tirocin-chinasica, Tyr-K);
 - deplezione di adenosina intracellulare;
 - deficit di PPAR- γ ;
 - difetto post-recettoriale del trasporto di Glucosio;
 - alterata clearance dell'Insulina nei tessuti periferici.

Questi meccanismi sembrano diversi da quelli chiamati in causa nel determinismo della IR nella obesità semplice:

- aumento dei depositi viscerali di tessuto adiposo, con maggiore disponibilità di metaboliti (lattato, acidi grassi liberi) che, stimolando la gluconeogenesi, bloccano la captazione periferica di Glucosio e la secrezione pancreatica di Insulina;
- aumentata produzione, da parte del tessuto adiposo, di Leptina e TNF- α . Questi ultimi agiscono sia provocando la fosforilazione in Serina dell'IRS-1, che determina, a sua volta aumento della produzione di IGF-BP e inibizione dell'attività Tyr-K del recettore per l'Insulina e del

recettore di tipo 1 dell'IGF, sia inibendo il segnale trasduzionale insulinico attraverso il PPAR- γ .

Se ne conclude che l'obesità amplifica l'IR e l'iper-insulinemia tipiche della PCOS e che, quindi, le obese sono più insulino-resistenti e iperinsulinemiche della controparte normopeso. Da notare, comunque, che, nonostante l'IR periferica, il tessuto ovarico resta sensibile all'azione dell'Insulina, verosimilmente perché a questo livello il sistema trasduzionale coinvolge un secondo messaggero diverso, l'Inositolfosfoglicano. Così, l'Insulina può agire direttamente sulle cellule della teca ovarica, attivando il citocromo P450c17 e potenziando la sintesi di androgeni indotta dall'LH. L'azione iperandrogenizzante si manifesta anche indirettamente, mediante soppressione della sintesi epatica dell'SHBG e della proteina 1 di legame delle IGF (Insulin like Grow Factor Binding Protein 1, IGFBP-1), con conseguente aumento della biodisponibilità di Testosterone libero e di IGF-I. Quest'ultimo agirebbe stimolando la secrezione di Progesterone ed Estradiolo e aumentando l'attività aromatasica e la produzione di androgeni rispettivamente nelle cellule della granulosa e in quelle tecali. Sembra, comunque, che la biodisponibilità di IGF sia maggiore nelle magre che nelle obese, a causa sia della maggiore ampiezza dei pulses del Gh, che della maggiore inibizione della sintesi epatica di IGFBP1. Queste osservazioni suggerirebbero che, laddove nelle obese il principale meccanismo patogenetico è l'IR, nelle donne magre l'alterazione principale consiste in una disregolazione del sistema Gh-IGF1 (41). Sembra, inoltre, possibile che l'Insulina agisca a livello ipotalamico, modificando la secrezione pulsatile di GnRh e, a livello ipofisario, aumentando la sensibilità delle cellule gonadotrope al GnRh. Infine, essa potrebbe agire aumentando l'attività della 17-20 liasi e della 17 α idrossilasi nel surrene, direttamente o stimolando la secrezione di ACTH secondaria all'esaltato turnover del cortisolo provocato dall'aumento dell'attività della 11 β idrossi-steroido-deidrogenasi (11 β HSD) di tipo 2 (che trasforma il cortisolo in cortisone) (15);

2. Fattori Dietetici. Una dieta ricca di lipidi a breve e lunga catena provocherebbe una riduzione della sintesi epatica di SHBG e contribuirebbe ad esacerbare l'iperandrogenismo;
3. Iperandrogenismo funzionale. L'iperattività del p450c17, che ingloba la 17-20 liasi (che trasforma il 17-OH-Pregnenolone in DHEA-s e il 17-OH-Progesterone in δ 4-A) e la 17 α idrossilasi (che trasforma il Pregnenolone in 17-OH-Pregnenolone e il Progesterone in 17-OH-Progesterone), potrebbe essere primitiva, dovuta ad eccessiva fosforilazione in serina del p450c17 (in tal modo uno stesso difetto molecolare spiegherebbe contemporaneamente l'iperandrogenismo e l'insulino-resistenza), oppure secondaria all'aumentata biodisponibilità di Insulina e IGF. Questi, da una parte stimolerebbero direttamente l'attività dell'enzima ovarico e dall'altra, inibendo la maturazione dei follicoli e quindi delle cellule della granulosa, provocherebbero un deficit di Aromatasi, con aumento delle concentrazioni di androgeni. Anche altri fattori, come l'FSH, l'Inibina, l'Activina e la Follistatina, prodotte dalle cellule della granulosa e attive sulle cellule tecali, sono implicate nella disregolazione della steroidogenesi ovarica, ma il loro ruolo non è stato definitivamente chiarito. La presenza di un concomitante iperandrogenismo surrenalico in molte donne con PCOS ha indotto Rodin a formulare due affascinanti ipotesi (42): quella "centrale", che ne attribuisce la genesi a diversi meccanismi, tra cui: alterazioni della pulsatilità dell'ACTH; iper-responsività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene a diversi neuropeptidi e ad eventi stressanti acuti; disregolazione del sistema CRH-ACTH e, quella "periferica", in cui si dà importanza ad un'aumentata clearance del cortisolo, indotta da alterazioni dell'attività dell'enzima 3 β HSD, oppure ad una stimolazione diretta o ACTH-mediata dell'Insulina sulla steroidogenesi surrenalica. Gli androgeni, comunque, stimolerebbero una localizzazione preferenzialmente addominale del tessuto adiposo, attraverso l'induzione di una cascata lipolitica (aumentato flusso e rilascio di FFA), che è più spiccata nel grasso viscerale a causa della maggiore densità di recettori per gli Androgeni. L'adiposità addominale, a sua volta, esacerberebbe l'iperandrogenismo con diversi meccanismi, tra cui la riduzione di

Adiponectina, l'eccesso di citochine e lo stress ossidativo, che si renderebbero responsabili di una esaltata insulino-resistenza (33). Il circolo vizioso iperandrogenismo⇒ obesità viscerale⇒ iperandrogenismo, quindi, costituirebbe l'essenza della complessa patogenesi della PCOS.

4. Iperestrogenismo funzionale. Nella PCOS c'è una produzione aciclica di estrogeni, che, stimolando, la secrezione di LH e inibendo quella di FSH, altererebbe il rapporto LH/FSH e provocherebbe anovularietà. Inoltre, l'aumento di LH, determinando ipertecosi, metterebbe a disposizione dei tessuti periferici una maggiore quantità di androgeni da aromatizzare nell'estrogeno debole Estrone. Quest'ultimo opererebbe un feedback positivo sull'LH, contribuendo a perpetuare l'anovularietà. L'obesità correla positivamente con il tasso di produzione estrogenica e inoltre, inducendo una maggiore inibizione della secrezione di SHBG, provoca aumentata esposizione dei tessuti agli estrogeni liberi. Nelle obese ci sarebbe anche una ridotta conversione di estrogeni in metaboliti inattivi.
5. Secrezione di molecole da parte del tessuto adiposo. Il tessuto adiposo è, a tutti gli effetti, un organo endocrino altamente attivo, capace di produrre una serie di sostanze che pure potrebbero essere implicate nella patogenesi della PCOS: Leptina, TNF- α , IL-6, Adiponectina. Il ruolo di ciascuno di questi fattori, tuttavia, necessita di ulteriori chiarimenti. Quello che si sa di certo è che nella PCOS, soprattutto nelle donne obese, c'è una marcata resistenza alla leptina con iperleptinemia compensatoria, che contribuirebbe a favorire il deposito addominale di grasso ("leptin hypotesis") (43).
6. Alterazioni del gene per il PPAR- γ . Il ruolo preciso di questo recettore non si conosce, ma si è visto come mutazioni del gene che codifica per esso (soprattutto Pro467Leu e Val290Met), siano associate ad IR, iperinsulinemia, lipodistrofia, Sindrome Metabolica, oligomenorrea ed irsutismo (1).
7. Fattori Neuroendocrini. Il principale sarebbe l'aumento dell'ampiezza e della frequenza dei pulse di LH, mediato dal GnRh. Non si sa se tale fenomeno sia dovuto ad un'alterazione primitiva dell'asse ipotalamo-ipofisario o se sia secondario ad alterazioni del segnale periferico

(l'iperestrogenismo, non bilanciato da adeguate concentrazioni di Progesterone, come accade negli stati anovulatori, potrebbe favorire l'iper-responsività dell'LH al GnRh). Nelle obese, rispetto alle magre, c'è una ridotta ampiezza dei pulse di LH e una ridotta risposta dell'LH al GnRh (verosimilmente provocate dall'Insulina oppure da un aumento del tono oppioide e una riduzione del tono dopaminergico). Resta non chiarito, in definitiva, il ruolo del sistema oppioide nella patogenesi della sindrome. Posto che la β endorfina agirebbe principalmente determinando un'aumentata secrezione di Insulina da parte delle cellule β pancreatiche, si è postulata, nelle pazienti con PCOS una ipersensibilità agli oppioidi.

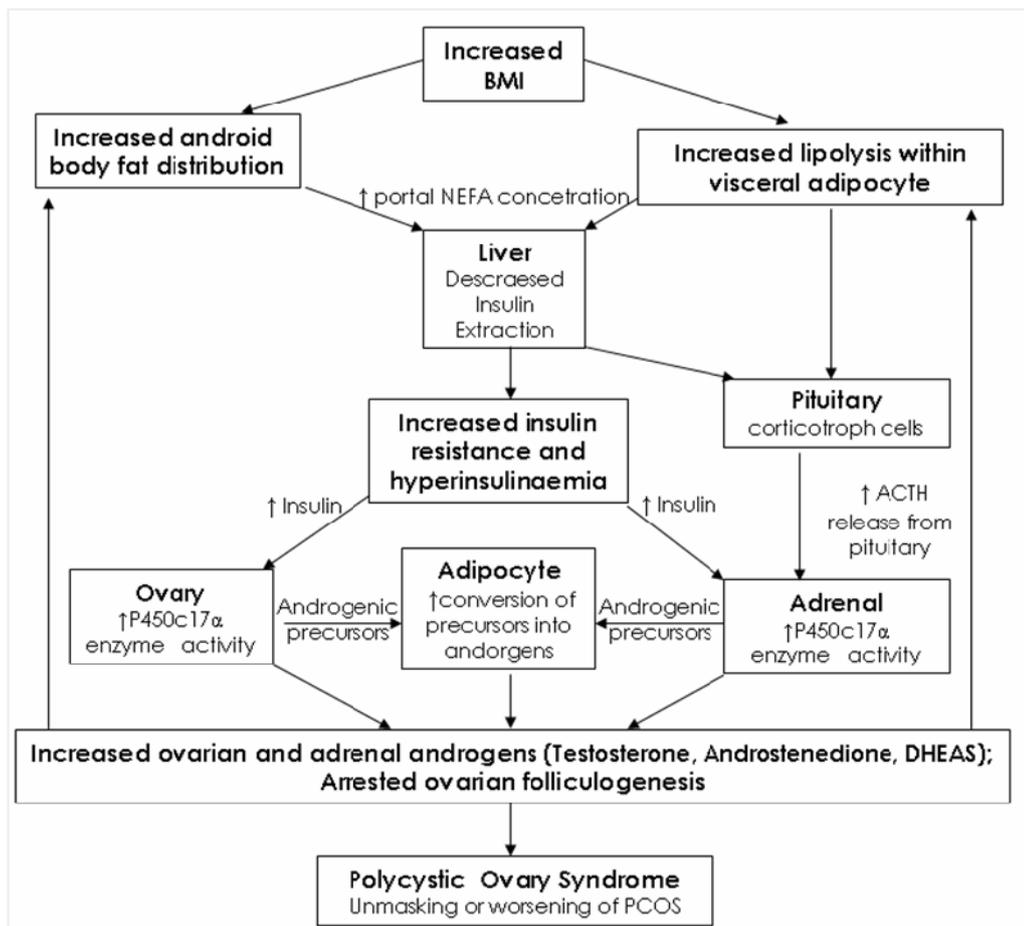


Fig.3 – Contributo dell'elevato IMC alla fisiopatologia della PCOS. Schema riassuntivo.

In definitiva, l'etiopatogenesi della PCOS non è stata ancora accertata, perché non è stato possibile determinare se la causa primaria risiede nell'ovaio, nell'asse ipotalamo-ipofisi o nel surrene, cioè se l'iperandrogenismo sia la

conseguenza o la causa degli aumentati livelli di LH (Fig.4). Le ipotesi patogenetiche più recenti suggeriscono che alla base della PCOS ci sia una disregolazione dell'attività dell'enzima citocromo p450c17.

Poiché questo enzima è espresso sia nel surrene che nell'ovaio, nelle pazienti con PCOS, una sua anomala attività potrebbe spiegare sia l'iperandrogenismo ovarico che quello surrenalico. La conversione degli androgeni a livello del tessuto adiposo comporta un'aumentata produzione di estrogeni, in particolare di estrone (con aumento del rapporto estradiolo/estrone). A livello ipotalamico, l'eccesso di estrone e di androgeni aumenta la pulsatilità e la liberazione di GnRh e, a livello ipofisario, esalta la sensibilità delle cellule gonadotrope al GnRh, con produzione preferenziale di LH e perdita della sua secrezione ciclica, mentre i livelli di FSH restano entro i valori della fase follicolare. Gli elevati livelli di LH stimolano ulteriormente la produzione di androgeni da parte delle cellule tecali, realizzando un circolo vizioso che mantiene l'iperandrogenismo e amplifica le alterazioni endocrine. Contribuiscono all'iperandrogenismo e all'alterata secrezione delle gonadotropine anche l'iperinsulinemia e la resistenza all'Insulina che, di recente, sono stati proposti come gli eventi patogenetici primari. Nelle pazienti con PCOS, quindi, la steroidogenesi ovarica è caratterizzata da un'iperproduzione di androgeni, mentre la secrezione di gonadotropine è caratterizzata da un aumento del rapporto LH/FSH. A livello del follicolo ovarico gli androgeni prodotti in eccesso dalle cellule tecali non vengono tutti trasformati in estrogeni dalle cellule della granulosa, che è meno stimolata rispetto alla teca. Gli elevati livelli circolanti di Insulina e di IGF-1, l'insufficiente stimolazione dell'FSH e gli elevati livelli di androgeni impediscono lo sviluppo follicolare e l'ovulazione, con il riscontro caratteristico di ovaie policistiche, per la presenza di follicoli bloccati nella fase antrale. La produzione di estrogeni risulta aciclica e la loro azione a livello degli organi bersaglio, non bilanciata dal Progesterone, determina un aumento della secrezione di LH. L'iperandrogenismo è anche responsabile dell'irsutismo, il cui sviluppo è, peraltro, influenzato anche da meccanismi genetici e costituzionali.

In conclusione, visto che molte obese non sviluppano PCOS anche in presenza di una severa IR e che molte delle pazienti con PCOS non sono né sovrappeso

né obese, sembra probabile che il meccanismo patogenetico principale della PCOS sia l'iperandrogenismo e che l'obesità abbia un ruolo cruciale nel mantenimento della sindrome e nell'esacerbazione delle sue manifestazioni fenotipiche, delle sue aberrazioni ormonali e del suo rischio metabolico (31). Verosimilmente nelle magre il difetto della steroidogenesi gonadica sarebbe abbastanza severo da indurre una PCOS indipendentemente da qualunque meccanismo aggiuntivo (1), laddove in altre donne geneticamente predisposte, il difetto sarebbe slatentizzato dall'obesità e la sindrome si manifesterebbe completamente solo in presenza di questo fattore addizionale (1).

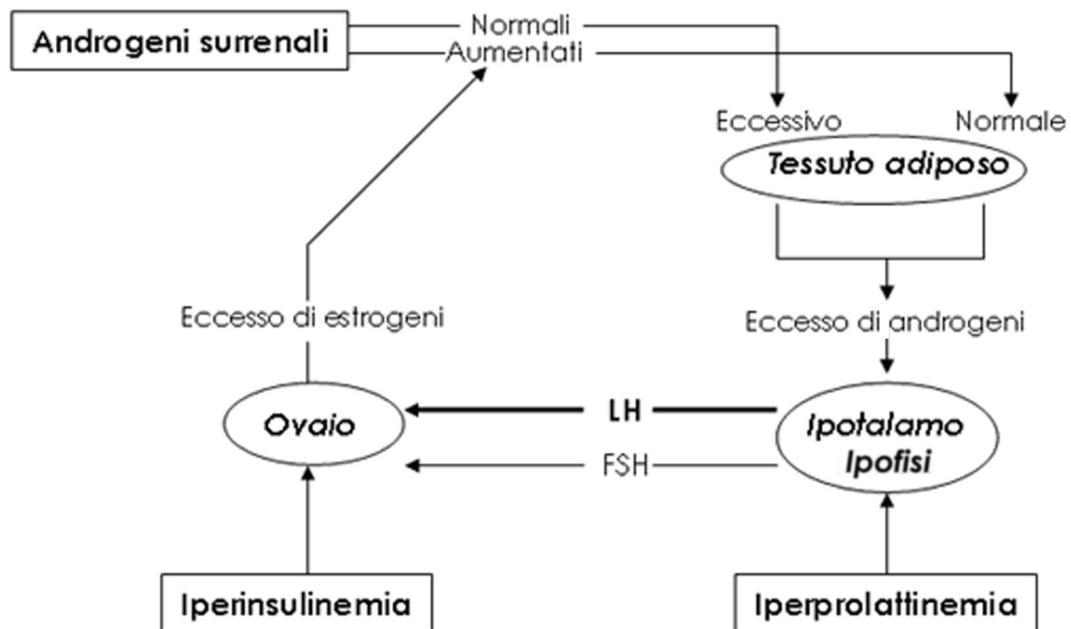


Fig.4 - Patogenesi della PCOS. Schema riassuntivo.

1.5 Ipotesi genetiche

L'ipotesi che esista una componente genetica nello sviluppo della PCOS si basa sulla familiarità della sindrome ed è stata, in passato, imputata agli effetti di un singolo gene autosomico dominante. La PCOS, tuttavia, è un disordine eterogeneo ed appare, pertanto, improbabile che la sua variabilità sia spiegabile attraverso l'alterazione di un singolo gene.

Carey et al. hanno riportato, in donne di origine caucasica, una significativa associazione fra PCOS e presenza di almeno un allele A2 del gene per l'enzima P450c17 (CYP17) (44).

Questo polimorfismo sarebbe dovuto al cambiamento di una singola base (T/C) nella regione promoter CYP17.

Inoltre, poiché la regolazione post-trasduzionale della 17-20 liasi si realizza mediante fosforilazione di residui di serina, è stato proposto che la iperfosforilazione in serina potrebbe aumentarne l'attività a livello sia ovarico che surrenalico (45). Tale alterazione, tuttavia, non è stata ritenuta direttamente responsabile della sindrome.

Altri studi hanno esaminato geni potenzialmente coinvolti nell'insulino-resistenza che caratterizza la sindrome in circa il 50% delle pazienti. Il sequenziamento di tutti i 22 esoni del gene del recettore dell'Insulina non ha, però, rivelato alcuna mutazione. Interessante notare che anche l'IR sembrerebbe legata ad una iperfosforilazione dei residui serinici della catena β del recettore: lo stesso meccanismo molecolare, quindi, sarebbe responsabile, contemporaneamente, dei due più frequenti caratteri associati alla PCOS: l'iperandrogenismo ovarico e surrenalico e l'insulino-resistenza (46- 47).

Nel 1999 Urbanek et al. hanno esaminato l'associazione fra 37 geni candidati e PCOS in 150 nuclei familiari. Fra tutti i geni presi in considerazione, quello della Follistatina presentava la maggiore percentuale di correlazione nelle coppie di sorelle affette.

Infine, è stata, di recente, evidenziata un'alterazione nel gene che codifica per il recettore degli androgeni (AR) (48), in particolare una riduzione del numero del trinucleotide CAG nell'esone 1 del gene, ma anche questo dato è ancora oggetto di valutazione (49).

Le più recenti evidenze letterarie suggerirebbero l'importanza di altri due geni. Il primo di essi codifica per la Leptina, citochina appartenente alla famiglia dei TNF e prodotta dal tessuto adiposo che, interagendo con recettori ipotalamici, inibisce sintesi e rilascio del Neuropeptide Y (NPY), il quale ultimo agisce aumentando l'intake e riducendo il dispendio calorico. La Leptina è un vero e proprio ormone, in grado di diminuire il senso della fame e, tramite la termogenesi adattativa, aumentare la spesa energetica dell'organismo. Recenti studi indicano che la leptina ha un ruolo importante anche nello sviluppo della fase puberale e nella gravidanza, funzionando come una sorta di "termometro" usato dai centri ipotalamici per verificare la presenza di sufficienti scorte di grasso per iniziare queste importanti fasi.

Se è vero che nelle donne obese l'iperinsulinemia stimolerebbe un'aumentata secrezione di leptina, è anche vero che in quelle obese con PCOS, la secrezione di leptina sarebbe "vanificata" dallo stato di insulino-resistenza vigente negli adipociti. Inoltre, il grasso viscerale, più frequente di quello sottocutaneo nelle donne con PCOS, produrrebbe meno leptina. Una conseguente mancata riduzione della sensazione di fame, favorirebbe il peggioramento della obesità e della correlata insulino-resistenza (50).

L'altro gene di recente indagato, localizzato sul cromosoma 3p25, codifica per il PPAR- γ , fattore trascrizionale coinvolto nella adipogenesi e nel metabolismo energetico. Sembra che un polimorfismo di tale fattore, il Pro12Ala, sia associato alla presenza di più bassi livelli di androgeni, più basso score di Ferriman e Gallway, minori IMC e WHR e minore IR (51).

Gli altri geni presumibilmente coinvolti nella patogenesi della PCOS, ma per i quali, ad oggi, non si è giunti ad osservazioni conclusive, sono quelli che codificano per: TNF- α (citochina coinvolta nell'infiammazione cronica), PAI-I, CYP11a (che codifica per il citocromo P450, che cliva la catena laterale del Colesterolo nel processo di steroidogenesi), CYP19 (che codifica per l'aromatasi, che converte gli androgeni, steroidi a 19 atomi di C in Estrogeni, a 18 atomi di C), SHBG, LH o recettore per l'LH (52).

Da quanto detto si conclude che, sebbene l'aggregazione familiare della PCOS e delle associate anomalie metaboliche, suggerisca che i fattori genetici giochino un ruolo chiave nello sviluppo della sindrome, essa non esibisce un

pattern di eredità mendeliana di tipo classico. Inoltre, la spiccata eterogeneità del quadro clinico in diverse famiglie e, spesso, anche nell'ambito della stessa famiglia, sottolinea l'importanza del contributo di fattori ambientali nel determinismo della PCOS (52).

1.6 Terapia

L'approccio terapeutico alla PCOS dipende da: sintomatologia della paziente, considerazioni eziologiche, motivazioni ed obiettivi. Le terapie possono essere variamente combinate tra loro; tuttavia la loro disponibilità, il costo e la sicurezza d'uso possono essere fattori limitanti il loro utilizzo. La scelta, i tempi, la posologia della terapia da effettuare risultano sicuramente vincolati dal momento etiopatogenetico principale, che va quindi attentamente valutato, e dall'intensità della sintomatologia da curare.

<p>Irregolarità del ciclo mestruale</p> <ol style="list-style-type: none">1. Contraccettivi orali2. Periodiche somministrazioni di progesterone3. Cambiamento dello stile di vita /calo ponderale4. Metformina
<p>Trattamento dell'irsutismo</p> <ol style="list-style-type: none">1. Diminuzione della produzione di Testosterone:<ol style="list-style-type: none">a) Contraccettivi oralib) Cambiamento dello stile di vita /calo ponderalec) Metformina2. Diminuzione dell'azione del Testosterone:<ol style="list-style-type: none">a) Anti-androgeni (spironolattone, flutamide, finasteride, ciproterone acetato)b) Cambiamento dello stile di vita /calo ponderalec) Metformina3. Elettro-depilazione/laser Nd-Yag<ol style="list-style-type: none">a) Vaniqa crema (eflornithine hydrochloride 13.9%) (Bristol Myers-Squibb/Gillette Co, Princeton, NJ)
<p>Management dell'infertilità</p> <ol style="list-style-type: none">1. Citrato di clomifene, Gonadotropine2. Cambiamento dello stile di vita / calo ponderale3. Metformina4. Tiazolidinedioni
<p>Management dell'insulino resistenza</p> <ol style="list-style-type: none">1. Cambiamento dello stile di vita / calo ponderale2. Metformina

Tab.1 - Terapia della PCOS. Schema.

In assenza di importanti effetti soggettivi ed in presenza di una buona tolleranza metabolica ed emato-chimica (controllata con esami routinari di funzionalità epatica, renale ed ematologica), il trattamento va effettuato in maniera continuativa per periodi non inferiori ai 12 mesi. La scelta del dosaggio e del tipo di farmaco è sempre relativa alla situazione e alla risposta individuale. Gli approcci terapeutici a nostra disposizione (Tab. 1), sono fondamentalmente di tre tipi: "ormonali", "anti-androgenici" e "metabolici" (53).

Qualsiasi terapia farmacologica della sindrome dell'ovaio policistico viene, infatti, vanificata dalla persistenza di obesità o sovrappeso, che ripristinano il circolo vizioso patogenetico della sindrome (54).

La terapia più largamente impiegata, anche per l'effetto "cosmetico" di normalizzazione della ciclicità mestruale, è quella con contraccettivi orali estro-progestinici (55).

Gli EP bloccano l'ovulazione e la steroidogenesi ovarica ed incrementano la SHBG.

Qualsiasi anticoncezionale si è dimostrato efficace a lungo termine nella PCOS, anche se sono sicuramente da evitare quelli contenenti un progestinico non-derivato ad azione androgenosimile e quelli a bassissimo dosaggio.

Tuttavia, nei casi di irsutismo evidente, è indicata l'associazione di etinilestradiolo (35mcg) con ciproterone acetato 2 mg.

Nei casi più impegnativi di irsutismo con elevato iperandrogenismo, si può associare, dal 1° al 10° giorno di assunzione dell'anticoncezionale (terapia sequenziale inversa), il ciproterone acetato alla dose di 25-50 mg (56).

Il ciproterone acetato è, infatti, un potente antiandrogeno che agisce come antagonista competitivo del diidroTestosterone (DHT), ha attività progestinica e riduce la secrezione di gonadotropine.

Lo spironolattone è un altro farmaco antiandrogeno, usato in passato soprattutto nelle pazienti con PCOS ipertese e obese (a dosi variabili da 50 a 300 mg/die), che inibisce la steroidogenesi ovarica per inibizione del citocromo P450c17 e antagonizza, per competizione, i recettori periferici del DHT.

È un farmaco poco maneggevole ed in disuso per gli effetti collaterali che può provocare a causa della sua azione antialdosteronica: ipercaliemia, ipotensione, crampi muscolari, vomito.

La flutamide è un farmaco non steroideo ad azione antiandrogena, privo di altri effetti ormonali, un po' desueto, che da taluni è usato in monoterapia per la PCOS con irsutismo (in passato era usato per il carcinoma prostatico).

La finasteride è una sostanza che inibisce la 5-alfa-reduttasi, enzima chiave che trasforma il Testosterone nella forma attiva DHT, sia a livello prostatico che a livello del bulbo pilifero.

Trova indicazione nell'ipertrofia prostatica nell'uomo e, come farmaco "adattato" al sesso femminile, per gli irsutismi di grado lieve, da iperandrogenismo e/o iperconsumo periferico di androgeni, alla dose di 1-2,5 o 5 mg/die, a seconda del singolo caso clinico.

Il clomifene citrato (57) è un derivato del dietilstilbestrolo ad azione antiestrogena, che trova indicazione elettiva per l'induzione dell'ovulazione in donne desiderose di gravidanza.

A livello ipotalamico determina aumentato rilascio delle gonadotropine, cosa che stimola maturazione e scoppio del follicolo ovarico. Nelle pazienti in amenorrea il trattamento può essere iniziato in qualsiasi momento e va praticato per 5 giorni.

E' più corretto indurre prima il sanguinamento mestruale con il medrossiprogesterone (100 mg i.m. o 5-10 mg/die per 5-10 giorni) e poi, dal 5° al 10° giorno di sanguinamento, somministrare clomifene.

Di solito l'ovulazione si verifica dopo 5-10 giorni dall'ultima somministrazione (in media dopo 7 giorni).

Le percentuali massime di concepimento sono state osservate durante il 4° ciclo di trattamento. Se dopo due cicli di trattamento non si verifica ovulazione, la dose di clomifene va aumentata a 100 mg.

Possibili effetti collaterali in corso di terapia con clomifene includono: rischio di iperstimolazione ovarica, cefalea, vampate di calore, disturbi visivi, sofferenza epatica (aumento delle transaminasi e della γ GT), aumentata incidenza di gravidanze multiple. Il clomifene non va praticato per più di 8-10 cicli, pena l'aumentato rischio di neoplasie della sfera genitale.

Nelle pazienti desiderose di gravidanza l'induzione controllata dell'ovulazione può essere ottenuta anche con le gonadotropine, in dosi stabilite in base alle

caratteristiche cliniche della paziente, sottoponendola a stretta sorveglianza ginecologica e monitoraggio ecografico della crescita follicolare.

Le gonadotropine sono farmaci costosissimi che possono essere prescritti a carico del Sistema Sanitario Nazionale solo in centri specialistici autorizzati al trattamento dell'infertilità di coppia (nota CUF 74).

Ormai da molti anni vengono usate le gonadotropine menopausali umane (HMG: human menopausal gonadotropins), estratte da urine di donne in menopausa, di cui esistono in commercio formulazioni in fiale da 75 e 150 UI.

Recentemente sono state commercializzate le gonadotropine da DNA ricombinante: la Follitropina α , la Follitropina β , la Lutropina α , la Menotropina, la β HCG ad effetto LH-simile.

Le HMG vengono somministrate per via intramuscolare dal 3°-5° giorno del sanguinamento mestruale.

In 7-14 giorni si dovrebbe ottenere la maturazione di 2-4 follicoli, da valutare anche con il dosaggio del 17-beta estradiolo e con il monitoraggio ecografico della crescita follicolare (58).

Subito dopo aver ottenuto la maturazione follicolare si somministrano, per via i.m., 5000 UI di gonadotropina umana corionica (β HCG) per indurre l'ovulazione.

Sulla base dei dati emersi dalla letteratura è consigliabile non superare la dose complessiva di 12600 UI/paziente diviso in due o più cicli.

Non dovrebbe essere, comunque, superata la dose di 6300 UI/ciclo di trattamento. Il rischio più temuto dell'induzione ovulatoria con gonadotropine è la sindrome da iperstimolazione ovarica, che determina stravaso di liquidi nel peritoneo, ipovolemia, emoconcentrazione, oliguria, shock ipovolemico, possibile tromboembolismo, complicanze respiratorie gravi, torsione degli annessi, febbre, nausea, crampi addominali, meteorismo, gravidanze ectopiche.

I farmaci insulino-sensibilizzanti, oggi sempre più preferiti come farmaci di prima scelta, sono spesso capaci, da soli, di indurre dimagrimento, ovulazioni spontanee, normalizzazione dei livelli di Insulina e di androgeni (59). Sono: metformina e pioglitazone.

La metformina, usata a dosi variabili da 250 mg 2v/die nei casi lievi fino ad 1gr 3v/die in quelli più severi, è il farmaco di prima scelta, al posto o in associazione ai contraccettivi orali, per il trattamento della PCOS con obesità, iperinsulinemia e iperandrogenismo.

I glitazonici sono una nuova classe di farmaci insulino-sensibilizzanti che agiscono legandosi a recettori nucleari PPAR- γ (peroxisome proliferator activated receptor) espressi negli adipociti e nelle miocellule. Il pioglitazone, alla dose di 15–30 mg 1v/die, stimolerebbe la trascrizione di geni che amplificano gli effetti dell'Insulina a livello muscolare e adipocitario, diminuendo l'insulino resistenza.

I dati sulla sicurezza dei glitazoni, a causa dei possibili effetti collaterali (edemi, rischio osteoporotico, complicanze cardiovascolari) non sono univoci, ragion per cui il loro uso è ancora sperimentale.

La terapia dell'irsutismo facciale si avvale di una crema a base di eflornitina (VANIQA) che inibisce la ornitina decarbossilasi, enzima chiave nella replicazione e rigenerazione del bulbo pilifero.

Il trattamento prevede due applicazioni al dì sul viso, con risultati oggettivamente e soggettivamente soddisfacenti nel 30% dei casi dopo lunghi periodi di trattamento.

L'eflornitina determina una miniaturizzazione e una netta riduzione della crescita dei peli facciali. Alla sospensione del trattamento, però, è frequente la recidiva.

1.7 PCOS e qualità di vita

La PCOS è una endocrinopatia complessa, che necessita di un corretto approccio diagnostico e di una terapia individuale a lungo termine. L'eterogeneità dei sintomi, l'irregolarità dei cicli mestruali, l'acne, l'irsutismo, le difficoltà di concepimento, le possibili complicanze metaboliche a lungo termine possono essere, soprattutto nelle giovani pazienti, causa di stress emotivi che possono incidere negativamente sulle attività quotidiane, lavorative e sociali, causando una significativa riduzione della "qualità di vita" (Health-related-quality-of-life, HRQoL), indice multidimensionale degli aspetti fisici, psicologici e sociali associati ad una patologia (60).

La valutazione dell'HRQoL si va sempre più caratterizzando come aspetto fondamentale sia dello status globale, che degli esiti degli interventi, soprattutto perché ci si trova spesso di fronte a condizioni croniche ed invalidanti nelle quali, più che negli altri settori della Medicina, gli usuali end-points biologici e/o clinici possono essere difficili da stabilire. Lo scopo della valutazione della HRQoL è quantificare l'impatto, sia della condizione clinica che dell'eventuale trattamento, sui vari aspetti della vita del paziente, andando oltre gli indicatori (sintomatologia, livelli di disabilità etc) usualmente utilizzati. Nonostante l'importanza che gli viene riconosciuta, la valutazione della HRQoL è un argomento complesso sia dal punto di vista metodologico che teorico. Lo stesso costrutto della HRQoL rimanderebbe a tradizioni scientifiche diverse, essendo caratterizzato da incertezze definitorie, spesso confuso operativamente e concettualmente con altri costrutti di tipo psicosociale (es. la disabilità), e mancando di una chiara specificità e di un modello di riferimento teorico che sia stato testato empiricamente ed in modo sistematico. Sussistono anche notevoli difficoltà di tipo metodologico e statistico, per lo più dovute al fatto che la valutazione preliminare della "validità" e della "attendibilità" di molti strumenti è carente. Nonostante la mancanza di un univoco accordo sulla stessa definizione di HRQoL, sembra emergere una discreta convergenza di opinioni sulla distinzione fra la dimensione oggettiva della HRQoL, ovvero la disponibilità di risorse almeno teoricamente utili al miglioramento della vita dell'individuo, e la dimensione soggettiva, cioè la valutazione eminentemente personale che il singolo

soggetto fornisce della sua condizione di vita. Generalmente è invalso l'uso di considerare, indipendentemente dagli strumenti di misura utilizzati, sia la dimensione soggettiva che quella oggettiva, in quanto complementari e dialetticamente interagenti, ma è sulla HRQoL soggettiva che si è maggiormente concentrata la ricerca degli ultimi anni, attraverso lo sviluppo di strumenti di valutazione specifici, sebbene molto diversi e, quindi, difficilmente comparabili. In tal modo si è passati da una visione biomedica della patologia, alla considerazione della funzionalità individuale della persona che ne soffre nella quotidianità, nella produttività, nella stabilità emotiva e nel generale stato di benessere (61).

SCOPO DELLA RICERCA

Il primo obiettivo del nostro studio è stato valutare l'impatto dell'obesità sull'espressione fenotipica e sui parametri metabolici e ormonali della PCOS, per dimostrare che essa non è solo un aspetto clinico della PCOS, ma un fattore patogenetico indipendente nel determinismo della malattia.

Il secondo obiettivo, invece, è stato di quantificare come la PCOS comprometta la qualità della vita e in che misura l'obesità stessa possa contribuirvi.

Abbiamo inoltre valutato gli effetti di un regime dietetico specifico (iperlipidico o normolipidico) sulle alterazioni cliniche e biochimiche della sindrome in un piccolo campione di giovani pazienti affette da PCOS.

MATERIALI E METODI

1.8 Esami biochimico-strumentali

Nel periodo compreso tra il gennaio 2006 e il luglio 2010, afferivano al Dipartimento di Endocrinologia e Oncologia Molecolare e Clinica dell'Università degli Studi di Napoli Federico II, donne affette da oligomenorrea e/o irsutismo, acne od obesità. In queste pazienti si praticava screening per la diagnosi di Sindrome dell'Ovaio Policistico in base ai criteri della Rotterdam ESHRE/ASRM PCOS Consensus Workshop Group del 2003. Venivano, pertanto, valutati diversi parametri clinici, laboratoristici e strumentali con l'obiettivo di:

- accertare la presenza della PCOS (FASE I);
- valutarne l'eterogeneità fenotipica (FASE II);
- delinearne i diversi aspetti psicologici e sociali (FASE III);
- valutare l'effetto di un regime dietetico specifico sulle alterazioni fenotipiche, ormonali e metaboliche di tale sindrome (FASE IV);

Il prerequisito per l'inclusione nello studio era il soddisfacimento di almeno 2 tra i seguenti criteri:

- iperandrogenismo clinico (acne, alopecia, seborrea) e/o biochimico (Testosterone >90ng/dl; DHEA-s > 248µg/dl; LH/FSH>2);
- oligo-amenorrea (cicli mestruali di durata > 35 giorni o assenza di cicli mestruali);
- policistosi ovarica all'indagine ultrasonografica: presenza di ≥10 follicoli, in almeno 1 delle ovaie, di 2-8 mm di diametro.

Ciascuna paziente veniva sottoposta a:

- anamnesi familiare e fisiologica: età del menarca, peso alla nascita, familiarità per diabete e obesità;
- esame obiettivo: score clinico dell'irsutismo secondo Ferriman e Gallway; score clinico dell'acne secondo Cremoncini; rilievo di parametri antropometrici : Altezza(h), Peso(p), IMC (v.n. < 25 Kg/m²), circonferenza vita (v.n.<88 cm); misurazione della pressione arteriosa (v.n.<130/85 mmHg);

- esami bioumorali: TSH (v.n. 0,3-4,2 µg/dl), ACTH ore 8 (v.n.10-130 pg/ml), Cortisolo ore 8 (v.n. 50-200 ng/ml), CLU (v.n. 35-135 µg/24 h), FSH(v.n. 5-30 mU/ml), LH (v.n. 5-60 mU/ml), 17-OH-Progesterone (v.n. 0,1-2,9 ng/ml), Testosterone totale (v.n. 20-120 ng/dl), δ4 Androstenedione (v.n.1-4,05 ng/ml), 17 β2 Estradiolo(v.n. 20-240 ng/ml), PRL (v.n. 5-25 ng/ml), DHEA-s (v.n. 35-430 µg/dl), Colesterolo totale (v.n. <190 mg/dl) e HDL, (v.n. >50 mg/dl), Trigliceridi (v.n. <180 mg/dl), Glicemia (v.n. 60-110 mg/dl) e Insulinemia a digiuno (v.n. 1-20 µU/ml);
- indici derivati: LH/FSH (v.n. <2,0), Colesterolo LDL (formula di Friedwald, v.n.<130 mg/dl), G/I ratio (v.n. <3,0), HOMA-IR (v.n. <2,4), HOMA % B (v.n. >100%), TG/HDL (v.n. <2), CT/HDL (v.n. <5);
- esami strumentali: ecografia pelvica transaddominale.

Fondamentale, per il completamento diagnostico, risultava la diagnosi differenziale, con l'esclusione clinico-laboratoristica di altre cause di iperandrogenismo:

- sindrome di Cushing (anamnesi, esame obiettivo: strie rubrae, facies lunare, collo a gibbo di bufalo; dosaggio del CLU nelle urine delle 24 h; dosaggio di ACTH e Cortisolo ore 8);
- ipotiroidismo (dosaggio di TSH, fT3, fT4, Anticorpi Anti-Tireoglobulina e Anticorpi anti-Tireoperossidasi);
- iperplasia surrenalica congenita (dosaggio del 17OH-Pg e, se superiore a 3ng/ml, test di stimolo con ACTH, considerato positivo se vengono raggiunti livelli>10-15 ng/ml);
- tumori virilizzanti (riscontro laboratoristico di livelli molto elevati di androgeni sierici e, fenotipicamente, di marcata virilizzazione).

Le donne per le quali sussisteva indicazione, venivano sottoposte ad OGTT con 75g di Glucosio p.o. I marcatori usati per la valutazione della sensibilità all'Insulina erano tutti indici surrogati, semplici, economici e dotati di una discreta sensibilità nel predire lo stato di insulino-resistenza:

- HOMA INDEX;
- HOMA % B;
- Tg/HDL e CT/HDL;
- G/I ratio.

1.9 Questionari sulla qualità di vita

Alle pazienti venivano, quindi, somministrati dei questionari specifici al fine di valutare l'impatto che il quadro sindromico della PCOS esercita sulla qualità della vita. Tali questionari erano:

1. **"Symptom Check List 90 Revised"** (SCL-90-R), test standardizzato costituito da 90 items progressivi, assemblati in 10 domini principali, che permettono di rilevare la presenza di disagi psicologici con la misura di un punteggio globale di sintomatologia (General Symptom Index, GSI), mediante 10 sub-punteggi. Al soggetto viene chiesto se soffre o ha sofferto di alcuni disturbi e di indicarne l'intensità lungo una scala di misurazione che va da 0 ("per niente") a 4 punti ("moltissimo") (scala Likert). La somministrazione di tale questionario richiede al massimo 15 minuti. Le 10 dimensioni sintomatiche primarie sono:

- Somatizzazione (**SOM**): sofferenza derivante dalla percezione di disfunzioni somatiche, 12 items;
- Ossessività (**O-C**): pensieri e impulsi vissuti come irresistibili dal soggetto, che li riconosce come disfunzionali, 10 items;
- Sensibilità interpersonale (**INT**): sensazioni di inadeguatezza nel confronto con gli altri, 9 items;
- Depressione (**DEP**): demotivazione, diminuzione del tono dell'umore, 13 items;
- Ansia (**ANX**): tensione, inquietudine, 10 items;
- Rabbia (**HOS**): ostilità verbale e di azione, 6 items;
- Fobia (**PHOB**): ansia fobica sociale, 7 items;
- Ideazione paranoide (**PAR**), 6 items;
- Psicoticismo (**PSY**), 10 items;
- Disturbi del sonno (**SLEEP**), 3 items.

Per ogni dimensione sintomatologica, il punteggio relativo veniva calcolato come media delle domande con risposta. In genere, si considerano di interesse punteggi medi uguali o superiori a 1,00. Ci sono 4 items (19, 59, 60, 66), che, pur non appartenendo a nessuna delle dimensioni descritte, rientrano lo stesso nella valutazione del GSI. Per la

corretta interpretazione del questionario venivano utilizzati 3 indici generali:

- **GSI (global severity index)**: è una misura globale delle difficoltà psicologiche e corrisponde alla media aritmetica dei punteggi di ciascun dominio sintomatologico. Ogni soggetto che ottiene un GSI con punteggio di 0,63 o più necessita di trattamento.
 - **PST (positive symptom total)**, costituito dalla somma del numero dei sintomi autoriferiti, vale a dire degli items a cui è stato attribuito un punteggio da 1 a 4. Tale indice facilita la scelta e la valutazione del successivo intervento, in quanto permette di identificare le difficoltà prima che si aggravino.
 - **PSDI (positive symptom distress index)** è una misura dell'intensità dei sintomi e corrisponde al rapporto tra la somma di tutti gli items e il PST (somma items/PST).
2. **SF-36 (36-item short-form health survey)**, per valutare l'HRQoL (health-related-quality-of-life), il livello di attività e la sensazione di benessere individuale. Si tratta di un questionario psicometrico generico, perché utile nella valutazione delle più varie condizioni cliniche, e multi-dimensionale, in quanto costituito da 36 items, assemblati in 8 domini di salute: attività fisica (**AF**) (10 items), ruolo e salute fisica (**RF**) (4 items), ruolo e stato emotivo (**RE**) (3 items), dolore fisico (**DF**) (2 items), percezione dello stato di salute generale (**SG**) (5 items), vitalità (**VT**) (4 items), attività sociali (**AS**) (2 items), stato di salute mentale (**SM**) (5 items) e un singolo item sul cambiamento nello stato di salute (**CS**). Non occorrono più di 10 minuti per la compilazione. E' un questionario preciso e riproducibile, che ha capacità discriminanti nei confronti di problemi psicologici o fisici e permette di distinguere popolazioni con condizioni mediche severe da popolazioni moderatamente malate o sane. I risultati dei singoli domini venivano trasformati in una scala da 0 a 100 punti. Inoltre i sub-punteggi erano correlati tra loro in modo da costituire 3 misurazioni dello stato di salute: fisica (AF, RF, DF), generale (SG, VT) e psicologico-emotiva (AS, RE, SM).

3. **PCOSQ (polycystic ovary syndrome questionnaire)**, questionario specifico, finalizzato a delineare l'impatto sull'HRQoL dei diversi segni e sintomi della sindrome. Il test consta di 26 items, che si assemblano in 5 domini:

- Emozioni (**EMOT**), 8 items;
- Irsutismo(**HIRS**), 5 items;
- Peso (**BW**), 5 items;
- Problemi di infertilità(**INF**), 4 items;
- Problemi mestruali (**MD**), 4 items.

In aggiunta, nel nostro studio, consideravamo anche il dominio "acne"(**ACNE**), costituito da 4 items ed utile, come suggerito da Barnard (62), per rafforzare la validità del PCOSQ.

A ciascuna domanda veniva attribuito un punteggio da 1 ("tutto il tempo") a 7("mai"). Il punteggio di ogni dominio era calcolato come media aritmetica dei punteggi attribuiti a ciascuno degli items in esso contenuti. Per stabilire in che misura ciascun dominio risultasse alterato, fissavamo una soglia arbitraria di 3: ogni dominio il cui punteggio finale fosse uguale o superiore a questa soglia, veniva giudicato "gravemente" compromesso.

Tutte le donne rispondenti ai criteri di inclusione, reclutate nell'intervallo temporale 2006-2010, venivano catalogate in un apposito database. Partendo dall'osservazione, confermata dalla maggior parte degli studi in letteratura, che sovrappeso-obesità si manifestano all'incirca nel 50% delle donne con PCOS, venivano selezionate, per questo studio, 100 pazienti (gruppo A), tutte di razza caucasica, di cui 50 con IMC>25 (gruppo B) e 50 con IMC <25 (gruppo C). Per valutare la significatività delle alterazioni biochimico-metabolico-ormonali suddette e dell'impatto della PCOS sulla qualità di vita, le pazienti selezionate venivano paragonate ad un gruppo di controllo sano di 35 pazienti (gruppo D), comparabile per sesso, età e condizioni socio-economiche. I criteri di esclusione per il gruppo di controllo erano: presenza di disturbi psicologici e di patologie endocrine. Il protocollo veniva approvato dal Comitato Etico e il consenso informato veniva ottenuto da tutte le pazienti arruolate.

I risultati degli esami biochimici venivano espressi tutti come MEDIA \pm DS. I risultati relativi a parametri qualitativi (vale a dire presenza/assenza di: irsutismo, acne, disturbi del ciclo mestruale e policistosi ovarica all'ecografia pelvica), venivano analizzati statisticamente con il test del χ^2 . Il coefficiente di Pearson veniva utilizzato per effettuare la correlazione statistica tra IMC e singoli parametri biochimici, ormonali e metabolici. Il test t-student veniva utilizzato per verificare la significatività della differenza delle medie di ciascun parametro metabolico ed ormonale, nel confronto tra donne con PCOS (A) e gruppo di controllo (D) e tra donne con PCOS e IMC>25 (B) e donne con PCOS e IMC< 25 (C). Analogamente, per l'interpretazione dei risultati dei test sulla qualità di vita, si ricorreva al coefficiente di Pearson per la correlazione tra IMC e ciascun dominio in cui ogni test si strutturava e, al test t-student, per verificare la significatività della differenza delle medie di ciascun dominio, nel confronto tra donne con PCOS (A) e gruppo di controllo (D) e tra donne con PCOS e IMC >25 (B) e donne con PCOS e IMC <25 (C). Il livello di significatività veniva, in tutti i casi, posto a 0,05.

Un ulteriore obiettivo dello studio è stato quello di valutare l'effetto di un regime dietetico moderatamente iperlipidico (lipidi 40%, proteine 15%, carboidrati 45%) o normolipidico (lipidi 30%, proteine 15%, carboidrati 55%) sulle manifestazioni cliniche e bioumorali di tale sindrome.

E' stato dimostrato da vari autori che una dieta ad alto contenuto di lipidi insaturi e a basso contenuto di carboidrati, agendo sull'insulino-resistenza, potesse migliorare il profilo metabolico-ormonale delle pazienti con PCOS, soprattutto se sovrappeso od obese. Venivano quindi reclutate e sottoposte ad uno spettro completo di indagini laboratoristiche 9 donne affette da PCOS, con età media pari a 23.1 anni e con IMC pari a 26,9 \pm 6,3 Kg/m². Tali pazienti venivano sottoposte dopo un'indagine clinica e bioumorale ad un regime dietetico moderatamente iperlipidico (lipidi 40%, proteine 15%, carboidrati 45%) o a una dieta normolipidica (lipidi 30%, proteine 15%, carboidrati 55%) in maniera random per 3 mesi. Successivamente dopo una rivalutazione dei parametri clinici e laboratoristici praticavano una dieta moderatamente iperlipidica o normolipidica per altri 3 mesi e un'ulteriore controllo clinico e bioumorale.

RISULTATI

1.10 Profilo biochimico (FASE I E II)

Le caratteristiche fenotipiche e biochimiche delle 100 pazienti con PCOS (gruppo A), delle due subpopolazioni (IMC>25, gruppo B e IMC< 25, gruppo C) e della popolazione di controllo (gruppo D), sono riassunte nella Tab. 2.

	A	B	C	D
	Donne con PCOS (n.100)	Donne con PCOS e IMC>25 (n.50)	Donne con PCOS e IMC <25 (n.50)	Gruppo controllo (n. 35)
Eta' (anni)	23,09±5,867	22,84±5,608	23,34±6,085	27,05±7,665
IMC (v.n. <25 kg/m ²)	26,921±6,294	31,568±5,773	22,274±1,648	26,01±8,136
Irsutismo (%)	82	96	68	30
Oligomenorrea (%)	67	72	62	10
Acne (%)	53	78	28	35
Policistosi ovarica (%)	80	86	74	5
DHEA-s (v.n. 35-430 µg/dl)	219,956±105,020	232,994±112,386	206,918±95,330	159,70±70,257
Delta4-A (v.n. 1-4,05 ng/dl)	3,236±1,531	3,544±1,866	2,929±1,008	2,62±0,966
LH/FSH (v.n. <2)	1,674±1,524	1,367±1,125	1,981±1,785	1,272±0,671
Testosterone (v.n. 20-120 ng/dl)	69,202±36,290	80,744±38,024	57,660±30,358	44,40±23,766
Colesterolo totale (v.n. <190 mg/dl)	169,430±29,682	174,040±34,285	164,820±23,325	149,80±16,145
Colesterolo HDL (v.n. >50 mg/dl)	63,290±11,678	60,100±14,375	66,480±6,765	57,00±9,576
Colesterolo LDL (v.n. < 130 mg/dl)	90,194±30,575	95,100±35,312	85,288±23,971	80,71±17,594
Trigliceridi (v.n. < 150 mg/dl)	79,730±36,973	94,200±42,339	65,260±22,864	60,45±14,878
TG/HDL (v.n. <2)	1,356±0,845	1,703±1,010	1,009±0,408	1,098±0,330
CT/HDL (v.n. < 5)	2,827±0,985	3,143±1,229	2,512±0,483	2,692±0,484
Insulina (v.n. 1- 20 µu/ml)	11,547±9,965	17,545±12,411	8,598±2,763	7,70±2,093
Glucosio (v.n. 60-110 mg/dl)	85,630±11,312	88,00±12,960	82,740±7,299	85,30±6,181
G/I (v.n. <4,5)	9,882±8,157	8,287±8,855	11,478±7,040	12,066±3,931
Homa-IR (v.n.<2,4)	2,845±2,511	3,923±3,145	1,767±0,623	1,623±0,458
Homa % B (v.n. > 100%)	255,755±202,329	319,609±235,234	191,901±135,588	137,216±64,374
Circonferenza vita (v.n. < 88 cm)	92,930±16,986	103,420±17,399	82,440±7,365	79,85±11,324
Pressione arteriosa (v.n. <130/85 mmHg)	94,180±2,855	95,293±1,859	93,065±3,217	93,433±3,308
17OH-Pg (v.n. 0,1-2,9 ng/ml)	1,638±0,891	1,832±0,955	1,444±0,776	1,57±0,613
PRL (v.n. 5-25 ng/ml)	15,334±10,829	14,887±8,704	15,781±12,584	13,12±5,922

Tab. 2 - Caratteristiche fenotipiche e biochimiche delle pazienti con PCOS(A), delle due subpopolazioni con IMC superiore(B) e inferiore(C) a 25 e della popolazione di controllo(D).

Le donne con PCOS(A) e i controlli sani (D) avevano età sovrapponibili (A: 13-41; D: 14-45 anni), con, rispettivamente, il 25% e il 15% di esse aventi età uguale o inferiore ai 18 anni.

L'analisi statistica, mediante l'applicazione del test t-student, nel confronto tra medie dei parametri biochimici di donne con PCOS e IMC>25 (B) e donne con PCOS e IMC<25 (C), evidenziava una differenza significativa nei valori di:

- **Testosterone totale:** nelle donne con IMC>25 valori significativamente maggiori che nelle donne con IMC<25 ($80,7\pm 38,0$ vs $57,7\pm 30,4$) ($p=0,001$);
- **Delta 4 Androstenedione:** nelle donne con IMC>25 valori significativamente maggiori che nelle donne con IMC<25 ($3,5\pm 1,9$ vs $2,9\pm 1,0$) ($p=0,04$);
- **LH:** nelle donne con IMC>25 valori significativamente minori che nelle donne con IMC<25 ($7,3\pm 5,7$ vs $11,0\pm 9,9$) ($p=0,02$);
- **LH/FSH:** nelle donne con IMC>25 valori significativamente minori che nelle donne con IMC<25 ($1,4\pm 1,1$ vs $1,98\pm 1,8$) ($p=0,04$);
- **HDL:** nelle donne con IMC>25 valori significativamente minori che nelle donne con IMC<25 ($60,1\pm 14,4$ vs $66,5\pm 6,8$) ($p=0,005$);
- **Trigliceridi:** nelle donne con IMC>25 valori significativamente maggiori che nelle donne con IMC<25 ($94,2\pm 42,3$ vs $65,3\pm 22,9$) ($p<0,001$);
- **Tg/HDL:** nelle donne con IMC>25 valori significativamente maggiori che nelle donne con IMC<25 ($1,7\pm 1,0$ vs $1,0\pm 0,4$) ($p<0,001$);
- **CT/HDL:** nelle donne con IMC>25 valori significativamente maggiori che nelle donne con IMC<25 ($3,1\pm 1,2$ vs $2,5\pm 0,5$) ($p=0,001$);
- **Insulinemia:** nelle donne con IMC>25 valori significativamente maggiori che nelle donne con IMC<25 ($17,5\pm 12,4$ vs $8,6\pm 2,8$) ($p<0,001$);
- **HOMA IR:** nelle donne con IMC>25 valori significativamente maggiori che nelle donne con IMC<25 ($3,9\pm 3,1$ vs $1,8\pm 0,6$) ($p<0,001$);
- **HOMA % B:** nelle donne con IMC>25 valori significativamente maggiori che nelle donne con IMC<25 ($319,6\pm 235,2$ vs $191,9\pm 135,6$) ($p=0,001$);
- **G/I Ratio:** nelle donne con IMC>25 valori significativamente minori che nelle donne con IMC<25 ($8,3\pm 8,9$ vs $11,5\pm 7,0$) ($p=0,05$);
- **Glicemia:** nelle donne con IMC>25 valori significativamente maggiori che nelle donne con IMC<25 ($88,0\pm 13,0$ vs $82,7\pm 7,3$) ($p=0,01$). In nessuna delle

pazienti con IMC<25, inoltre, veniva rilevata intolleranza ai carboidrati e, solo in 9 e 5 pazienti di quelle con IMC>25, si riscontravano, rispettivamente, glicemia > 100 e franca intolleranza ai carboidrati. In nessuna delle donne arruolate, veniva diagnosticato diabete mellito franco(cfr: Glicemia>126 (63);

- **17OH-Pg**: nelle donne con IMC>25 valori significativamente maggiori che nelle donne con IMC<25 (1,8±0,9 vs 1,4±0,8) (p=0,03);
- **Circonferenza vita**: nelle donne con IMC >25 valori significativamente maggiori che nelle donne con IMC<25 (103,4±17,4 vs 82,4±7,4)(p<0,001);
- **Pressione arteriosa media** (95,3±1,9 vs 93,0±3,2)(p<0,001).

Nessuna differenza statisticamente significativa tra i due sottogruppi di donne con IMC superiore (gruppo B) e inferiore a 25 (gruppo C), veniva evidenziata, invece, per quanto riguarda i valori di **PRL** (14,9±8,7 vs 15,8±12,6) (p=0,68), **DHEA-s** (233,0±112,4 vs 206,9±95,3) (p=0,214), **Colesterolo totale** (174,0±34,3 vs 164,8±23,3) (p=0,119), **FSH** (6,2±3,5 vs 5,9±2,8) (p=0,624), **Colesterolo LDL** (95,1±35,3 vs 85,3±24)(p=0,107), **17β Estradiolo** (68,6±48,7 vs 66,6±48,4)(p=0,8).

Il test t student nel confronto tra gruppo con PCOS (A) e popolazione di controllo(D), invece, evidenziava una differenza statisticamente significativa nei valori di:

- **DHEA-s** (A: 219,9± 105,0; D: 159,7±70,3) (p= 0,02);
- **FSH** (A: 6,0±3,2; D: 8,8±5,6) (p= 0,002);
- **Testosterone Totale** (A: 69,2±36,3; D: 44,4±23,8) (p= 0,004);
- **Colesterolo Totale** (A: 169,4±29,7; D: 149,8±16,1) (p= 0,005);
- **HDL** (A: 63,3±11,7; D: 57,0±9,6) (p= 0,03);
- **Trigliceridi** (A: 79,7±37,0; D: 60,4±14,9) (p= 0,02);
- **HOMA-IR** (A: 2,8±2,5; D: 1,6±0,5) (p= 0,03);
- **HOMA % B**(A: 255,8±202,3; D: 137,2±64,4) (p=0,01);
- **Insulina** (A: 13,0±10,0; D: 7,7±2,1) (p= 0,02);
- **Circonferenza vita** (92,9±17 vs 80±11,3) (p=0,001).

L'analisi del coefficiente di Pearson, evidenziava una correlazione positiva tra IMC e:

- **Testosterone totale**: r=0,363 (p<0,001);
- **LDL**: r=0,2 (p<0,05);

- **Trigliceridi:** $r=0,4$ ($p<0,001$);
- **Tg/HDL:** $r=0,4$ ($p<0,001$);
- **CT/HDL:** $r=0,6$ ($p<0,001$);
- **HOMA-IR:** $r=0,5$ ($p<0,001$);
- **HOMA % B:** $r=0,3$ ($p<0,01$);
- **Insulina:** $r=0,5$ ($p<0,001$);
- **Circonferenza vita:** $r=0,8$ ($p<0,001$);
- **Pressione arteriosa media:** $r=0,5$ ($p<0,001$);

e una correlazione negativa tra IMC e:

- **LH:** $r=-0,2$ ($p<0,05$);
- **LH/FSH:** $r=-0,2$ ($p<0,05$);
- **HDL:** $r=-0,3$ ($p<0,001$).
- **G/I:** $r=-0,3$ ($p<0,001$);

Non emergeva alcuna correlazione, invece, tra IMC e **DHEA-s** ($r=0,1$), **$\Delta 4$ -A** ($r=0,1$), **FSH** ($r=-0,04$), **$17\beta_2$ -E** ($r=0,07$), **Glicemia** ($r=0,13$), **17OH-Pg** ($r=0,16$), **PRL** ($r=-0,05$). Una tendenza alla significatività si evinceva nei livelli di **Colesterolo totale** ($r=0,186$). Quanto ai parametri qualitativi (Fig.5), valutati con il test del χ^2 , emergeva, tra le donne con IMC superiore e inferiore a 25, una differenza statisticamente significativa per **IRSUTISMO** ($p=0,001$) e **ACNE** ($p<0,001$) ma non per **Policistosi ovarica** ($p=0,13$) e **oligomenorrea** ($p=0,4$).

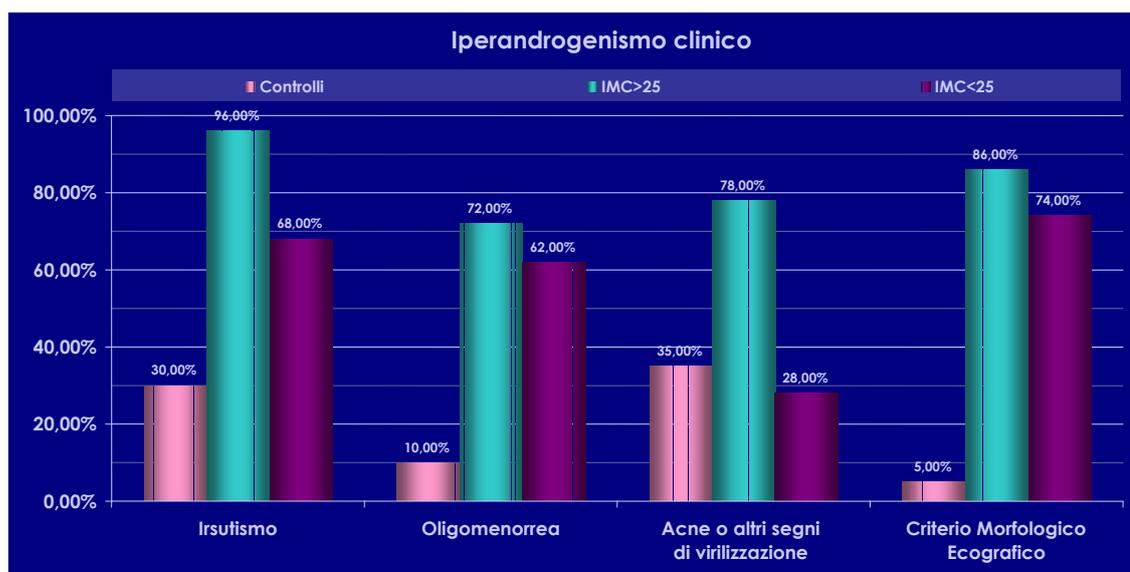
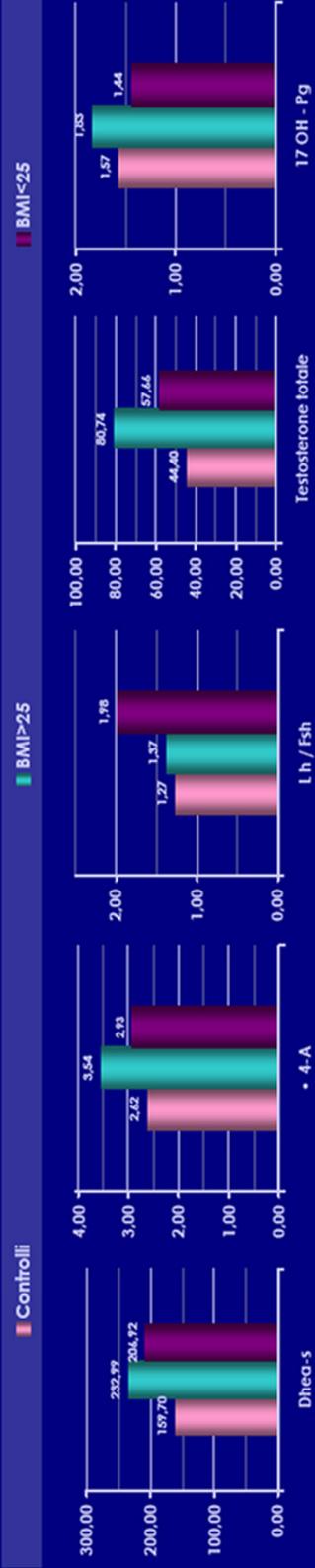
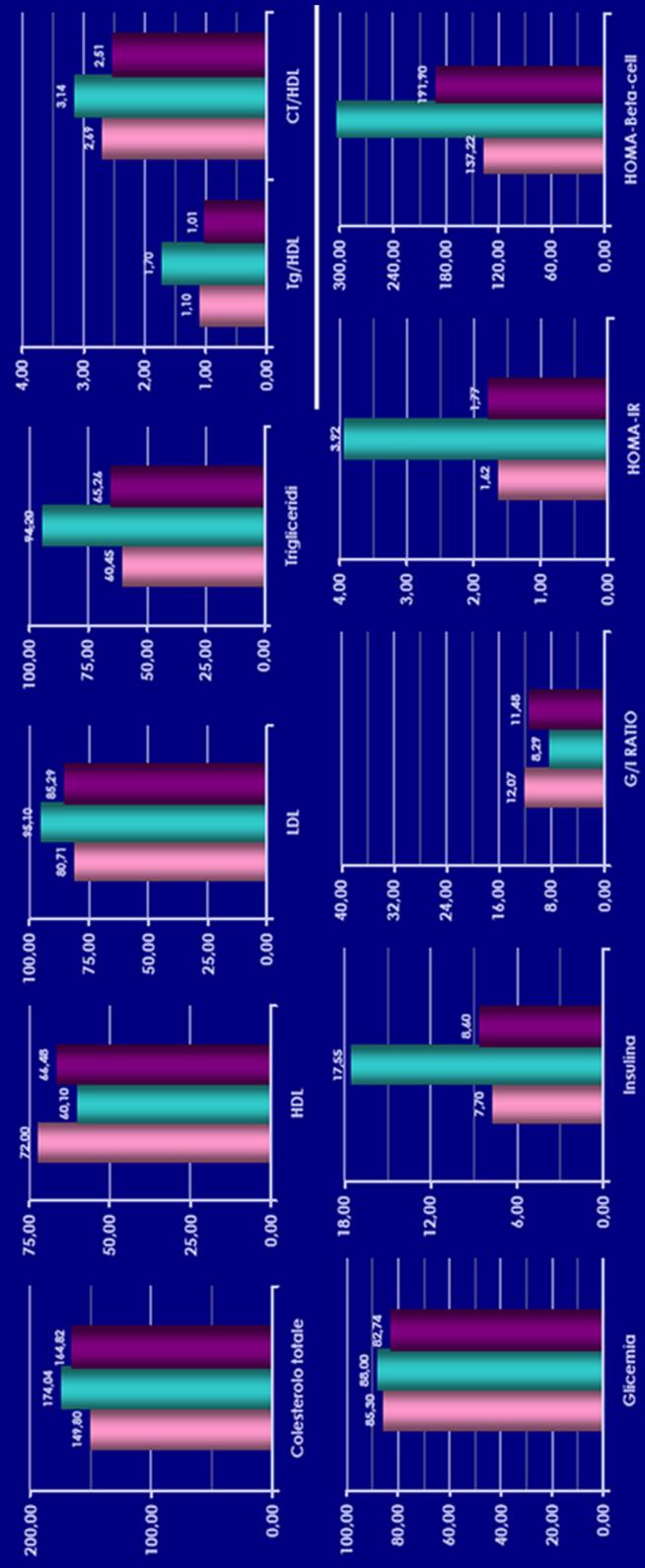


Fig.5. Grafico riassuntivo dei parametri clinici diagnostici di iperandrogenismo nelle donne con PCOS e IMC >25 e nelle donne con PCOS e IMC <25. Nella pagina successiva Grafico riassuntivo dei parametri metabolico-ormonali nelle donne con PCOS e IMC >25 e nelle donne con PCOS e IMC < 25.

Iperandrogenemia



Parametri metabolico-ormonali



1.11 Qualità di vita (FASE III)

Abbiamo parallelamente valutato la qualità di vita (HRQoL), il grado di soddisfazione personale e i disagi psicologici nelle pazienti con PCOS (gruppo A) e nei controlli sani (gruppo D), mediante appositi questionari (il PCOSQ, specifico per la PCOS e due questionari meno specifici per la patologia, l'SCL-90-R e l'SF-36).

1. **SCL90-R** (Fig. 6A e 6B): l'analisi dei disagi psicologici, interpretati statisticamente con il test t-student, rivelava punteggi significativamente elevati per le pazienti con PCOS (gruppo A) rispetto alla popolazione di controllo (gruppo D) in tutti e tre gli indici globali, il **GSI** (0.6 ± 0.09 vs 0.5 ± 0.2) ($p < 0.001$); il **PSDI** (1.5 ± 0.2 vs 1.4 ± 0.4) ($p = 0.04$) e il **PST** ($60,0 \pm 8,0$ vs $64,3 \pm 11,2$) ($p = 0,046$). In particolare, 3 dimensioni sintomatiche primarie si dimostravano alterate in modo statisticamente significativo nelle pazienti con PCOS rispetto alla popolazione di controllo: **atteggiamento ossessivo** ($0,7 \pm 0,5$ vs $0,3 \pm 0,3$) ($p < 0.001$), **depressione** ($0,9 \pm 0,4$ vs $0,6 \pm 0,5$) ($p = 0.03$) e **ansia** ($0,6 \pm 0,4$ vs $0,4 \pm 0,3$) ($p = 0.003$). Quanto all'impatto che l'eccesso ponderale esercita sulle varie dimensioni sintomatiche indagate nell'SCL-90R, il coefficiente di Pearson evidenziava una correlazione positiva tra IMC e:

- Somatizzazione (**SOM**) con $p < 0,001$, confermata anche dalla significatività del t-student tra donne con PCOS e $IMC > 25$ e donne con PCOS e $IMC < 25$ ($0,8 \pm 0,5$ vs $0,6 \pm 0,3$) ($p = 0,03$);
- Sensibilità interpersonale (**INT**) con $p < 0,001$, confermata anche dalla significatività del t-student tra donne con PCOS e $IMC > 25$ e donne con PCOS e $IMC < 25$ ($0,7 \pm 0,3$ vs $0,6 \pm 0,3$) ($p = 0,02$);
- Ideazione paranoide (**PAR**) con $p < 0,001$, confermata anche dalla significatività del t-student tra donne con PCOS e $IMC < 25$ e donne con PCOS e $IMC < 25$ ($0,7 \pm 0,4$ vs $0,4 \pm 0,1$) ($p < 0,001$).

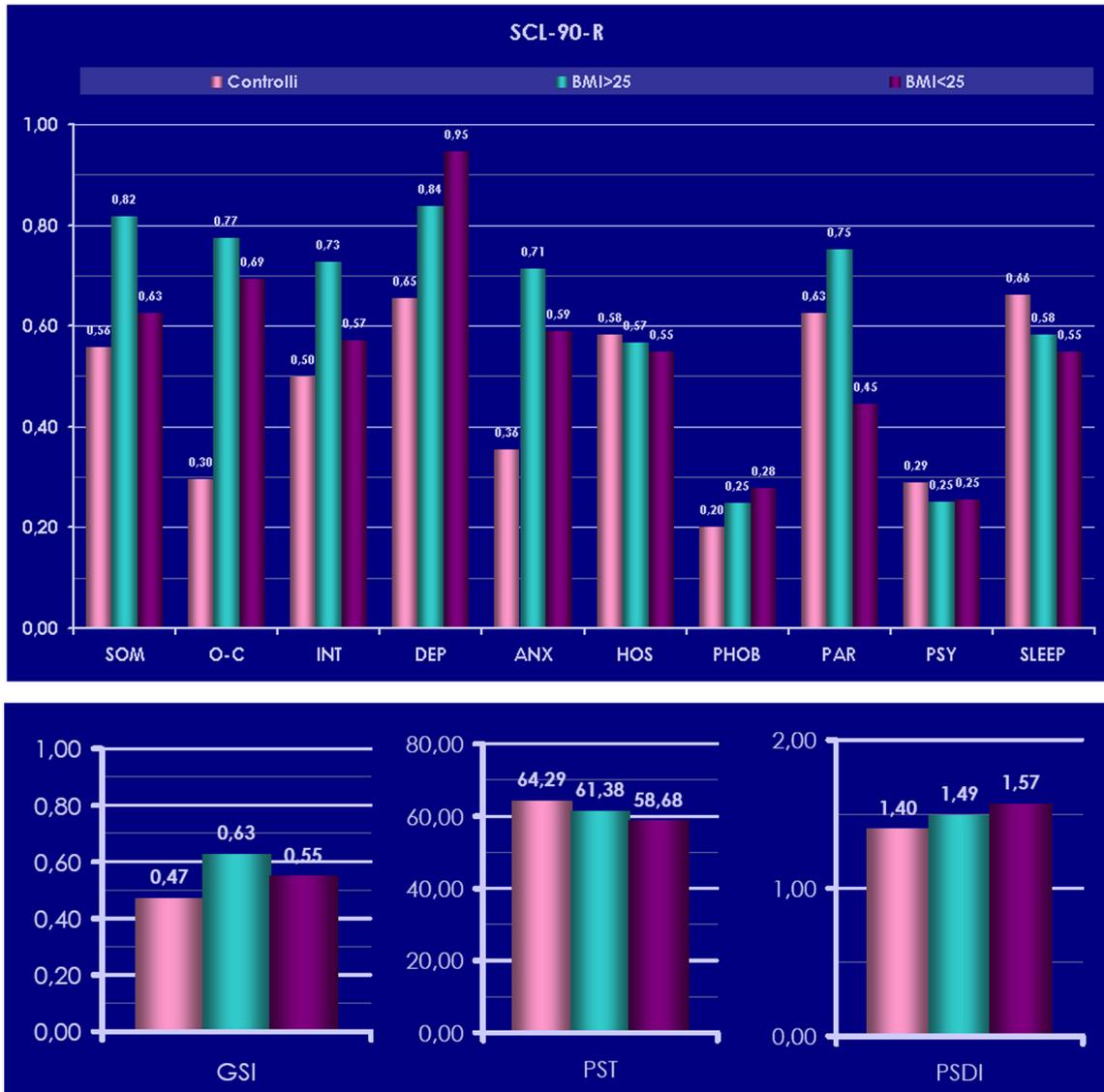


Fig.6- A: Domini di valutazione della HRQoL misurati mediante l'SCL90-R nelle popolazioni in studio; B: Indici globali della HRQoL valutati mediante SCL 90-R nelle popolazioni in studio.

2. **SF-36** (Fig.7): le pazienti del gruppo A riportavano una significativa riduzione dell'indice HRQoL. Rispetto al gruppo di controllo (D), infatti, esse mostravano una significativa riduzione dei punteggi, indicativa di una più bassa qualità di vita, nell'ambito dei domini di: vitalità (**VT**)(A: 53,4±12,1; D: 65,2±2,5) (p<0.001); ruolo e stato emotivo (**RE**) (A: 52,3±27,6; D: 75,6±6,1) (p<0,001); salute mentale (**SM**) (A: 47,5±13,7; D: 68,0±3,9) (p<0,001); attività sociali (**AS**) (A: 57,1±23,8; D: 77,8±8,0) (p<0,001); attività fisica (**AF**) (A: 90,1±6,2; D: 97,3±1,2) (p<0,001). Nessuna significativa differenza veniva, invece, rilevata per quanto riguarda ruolo e salute fisica (**RF**) (A: 80,1±16,3; D: 86,9±5,5) (p=0,07), salute generale(**SG**)(A: 72,5±6,5; D: 74,9±1,6)

($p=0,111$), dolore fisico(**DF**) (A: $94,1\pm6,2$; D: $94,5\pm7,4$) ($p=0,802$). Il coefficiente di Pearson evidenziava una correlazione positiva tra IMC e:

- ATTIVITA' FISICA (**AF**): $p<0,001$, confermata anche dal t- student tra donne con PCOS e IMC > 25 (B) e donne con PCOS e IMC < 25 (C) ($85,9\pm5,5$ vs $94,2\pm3,4$) ($p<0,001$);
- ATTIVITA'SOCIALI (**AS**): $p<0,001$, confermata anche dal t-student tra donne con PCOS e IMC >25 e donne con PCOS e IMC < 25 ($48,5\pm22,4$ vs $65,7\pm21,9$) ($p<0,001$).



Fig.7- Domini di valutazione della HRQoL misurati mediante l' SF-36 nelle popolazioni in studio.

3. **PCOSQ** (Fig. 8): evidenziava una diminuzione significativa delle medie dei punteggi di ogni dominio nella popolazione con PCOS (A) rispetto al gruppo di controllo(D):

- Emozioni(**EMOT**): A: $4,7\pm1,1$; D: $6,7\pm0,1$ ($p<0,001$);
- Irsutismo(**HIRS**): A: $3,6\pm1,0$; D: $6,2\pm0,1$ ($p<0,001$);
- Peso corporeo(**BW**): A: $3,6\pm1,2$; D: $7,0\pm0,1$ ($p<0,001$);
- Infertilità(**INF**): A: $3,7\pm1,1$; D: $6,9\pm0,2$ ($p<0,001$);
- Acne(**ACNE**): A: $3,6\pm1,0$; D: $5,6\pm0,3$ ($p<0,001$);
- Problemi mestruali(**MD**) A: $3,7\pm1,0$; D: $6,5\pm0,1$ ($p<0,001$).

Il coefficiente di Pearson evidenziava una correlazione positiva tra IMC e:

1. Emozioni (**EMOT**), $p < 0,001$, confermata anche dal t-student tra donne con IMC > 25 (B) e IMC < 25 (C) ($4,5 \pm 1,1$ vs $4,9 \pm 0,9$) ($p = 0,05$);
2. Peso corporeo (**BW**), $p < 0,001$, confermata anche dal t-student ($3,2 \pm 1,1$ vs $3,9 \pm 1,1$) ($p < 0,001$);
3. Acne (**acne**): $p < 0,01$, confermata anche dal t-student ($3,4 \pm 1,0$ vs $3,9 \pm 1,0$) ($p = 0,03$);

Fissata a 3 la soglia patologica del punteggio medio di ogni dominio, ad essere più frequentemente compromessi erano, nell'ordine:

- Peso corporeo: 22,00%;
- Irsutismo: 19,00%;
- Emozioni: 18,00%;
- Acne: 18,00%;
- Infertilità: 17,00%;
- Problemi mestruali: 17,00%.

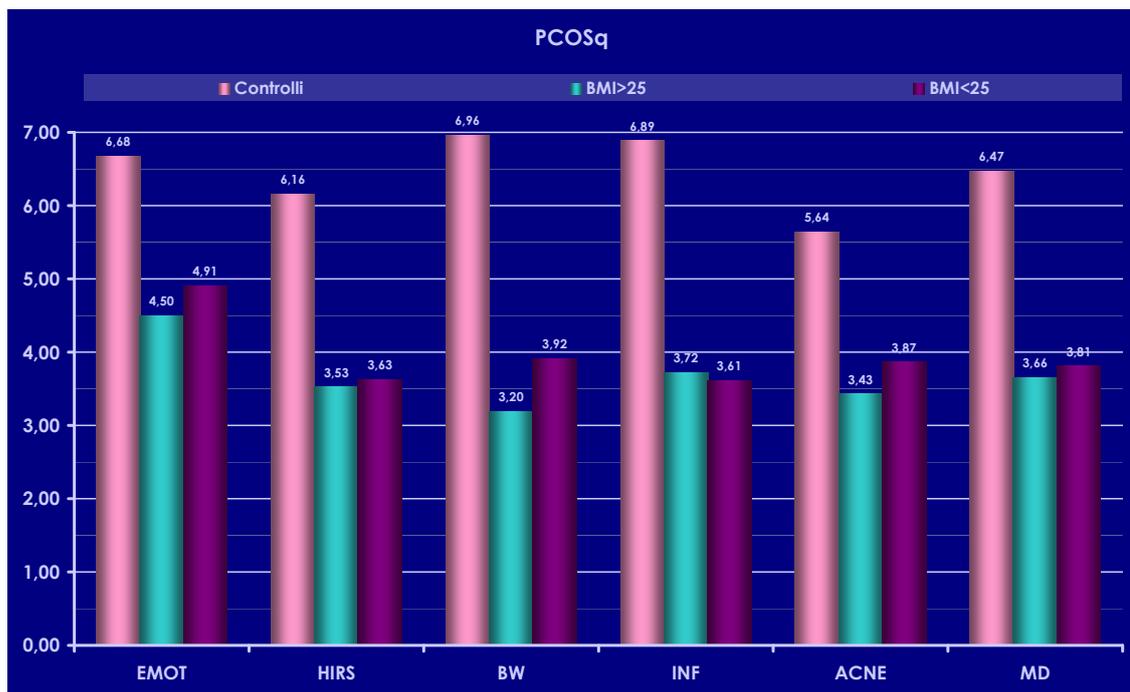


Fig.8- Domini di valutazione della HRQoL misurati con il questionario PCOSQ nelle popolazioni in studio.

RISULTATI FASE IV

Da un'analisi dei dati preliminari sembrerebbe che un regime dietetico moderatamente iperlipidico agendo sull'insulino-resistenza, sarebbe utile nel migliorare il profilo metabolico-ormonale delle pazienti con PCOS, soprattutto se sovrappeso od obese. Le caratteristiche biochimiche delle 3 pazienti con PCOS (gruppo N) sottoposte a regime dietetico normolipidico e delle 6 pazienti con PCOS (gruppo I) sottoposte a dieta moderatamente iperlipidica sono riassunte nella Tabella 3.

	Dieta N	Dieta N	Dieta I	Dieta I
	Donne con PCOS* (n.3) PREDIETA N	Donne con PCOS* POSTDIETA N (n.3)	Donne con PCOS PREDIETA I (n. 6)	Donne con PCOS POSTDIETA I (n. 6)
Eta' (anni)	23,1 (17-25)		23,3±6,1	
IMC (v.n. <25 kg/m²)	27,2 (25,8-28,6)	26,0 (25-26)	26,9±6,3	24,0±8,1
DHEA-s (v.n. 35-430 µg/dl)	262,0 (244-299)	148,9 (2,79-240)	195±42,0	130,0±94,0
Delta4-A (v.n. 1-4,05 ng/dl)	1,5 (0,4-2,87)	3,4 (2,16-4,21)	3,5±0,8	3,3±0,3
LH (v.n.)	5,9 (5-7,2)	5,9 (4,3-8,1)	8,3±7,2	7,1±3,9
FSH (v.n.)	6,9 (4,5-9,5)	6,0 (4,8-7,8)	5,1±2,7	6,4±1,1
PRL (v.n.)	34,9 (28-43,7)	20,9 (14-30)	14,7±4,8	14,0±4,2
E2	41,3 (36,2-58)	44,0 (39-54,1)	93,4±70,0	35,5±12,5
ACTH	13,8 (5,4-18)	28,0 (19-47)	16,6±3,4	12,8±3,4
CORTISOLO	82,6 (73-88,6)	124,0 (78-215)	101,0±12,0	104,9±32,5
17OHPROGESTERONE	0,7 (0,7-0,9)	1,8 (0,9-2,49)	2,0±1,2	1,4±0,5
PROGESTERONE	1,3 (0,8-2,1)	0,9 (0,4-1,2)	2,0±3,3	0,4±0,1
Testosterone (v.n. 20-120 ng/dl)	30,1 (0,9-61,3)	23,9 (0,7-41)	91,0±32,0	35,0±19,0
Colesterolo totale (v.n. <190 mg/dl)	150,0 (140-162)	151,0 (148-156)	167,0±49,0	164,0±34,0
Trigliceridi (v.n. < 150 mg/dl)	61,0 (30-106)	80,0 (62-100)	70,0±17,0	62,0±21,0
Insulina Basale (v.n. 1– 20 µu/ml)	17,7 (10,2-25)	14,0 (9-19)	40,0±15,0	9,47±5,0
Insulina 2 h dopo colazione	53,0 (22-90)	35,0 (22-58)	67,7±25,8	15,6±4,0
GLICEMIA BASALE	83,0 (77-89)	80,0 (72-90)	78,0±12,0	75,0±8,0
GLICEMIA 2 h dopo colazione	100,0 (97-108)	91,0 (76-102)	108,0±18,0	94,0±12,0

Tab 3. - Caratteristiche biochimiche delle pazienti con PCOS (N)prima e dopo dieta normolipidica e delle pazienti con PCOS (I)prima e dopo dieta iperlipidica.

* Media: (valori minimi e valori massimi).

Dall'analisi statistica dei dati del nostro studio crossover è emerso che dopo regime dietetico normolipidico di 3 mesi le pazienti mostravano un aumento dei valori di cortisolo e di ACTH rispetto ai livelli basali:

- **cortisolo**(N: 82,6; N:124,0);
- **ACTH**(N:13,8;N: 28,0).

Nessuna differenza si è evidenziata nei livelli basali e post regime dietetico normolipidico di 3 mesi, invece, per quanto riguarda i valori di:

- **FSH** (N: 6,9; N 6,0);
- **LH** (N: 5,9; N: 5,9);
- **E2**(N: 41.3;N: 44,0);
- **PRL** (N:34,9;N: 20,9);
- **Testosterone**(N: 30,1;N: 23,9);
- **D4androstenedione**(N: 1,5;N: 3,4);
- **17OHprogesterone** (N: 0,7;N:1.8);
- **DHEAs**(N:262,0;N:148,9);
- **progesterone**: (N: 1,3; N: 0,9);
- **Colesterolo Totale** (N:150,0; N: 151,0);
- **Trigliceridi** (N: 61,0; N: 80,0);
- **Glicemia** (N: 83,0; N: 80,0);
- **Glicemia 2 h dopo colazione** (N: 100,0; N: 91,0);
- **Insulina basale**(N: 17,7; N: 14,0);
- **Insulina 2 h dopo colazione** (N: 53,0; N: 35,0);

Dall'analisi statistica è emersa, inoltre, una differenza statisticamente significativa nei valori basali e post regime dietetico moderatamente iperlipidico di 3 mesi rispettivamente di:

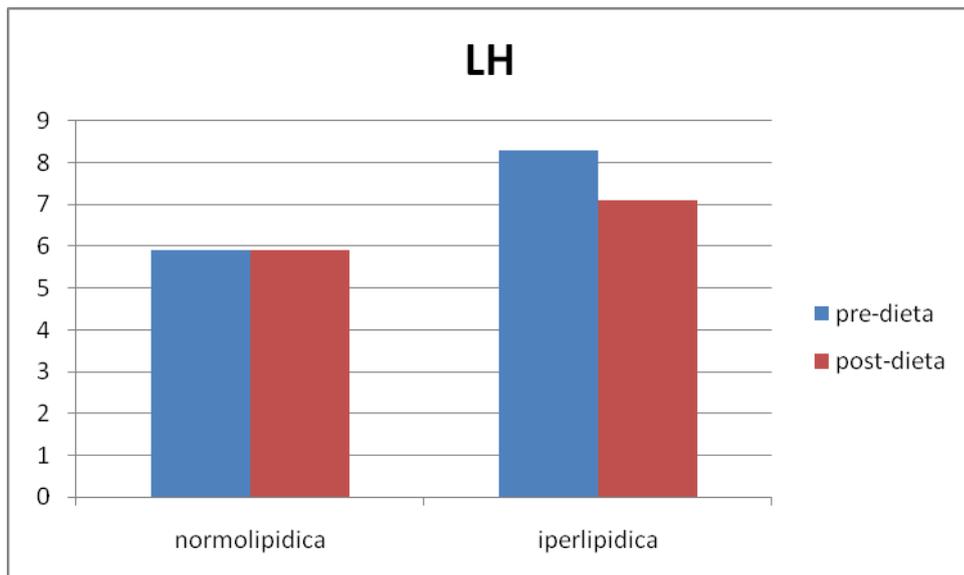
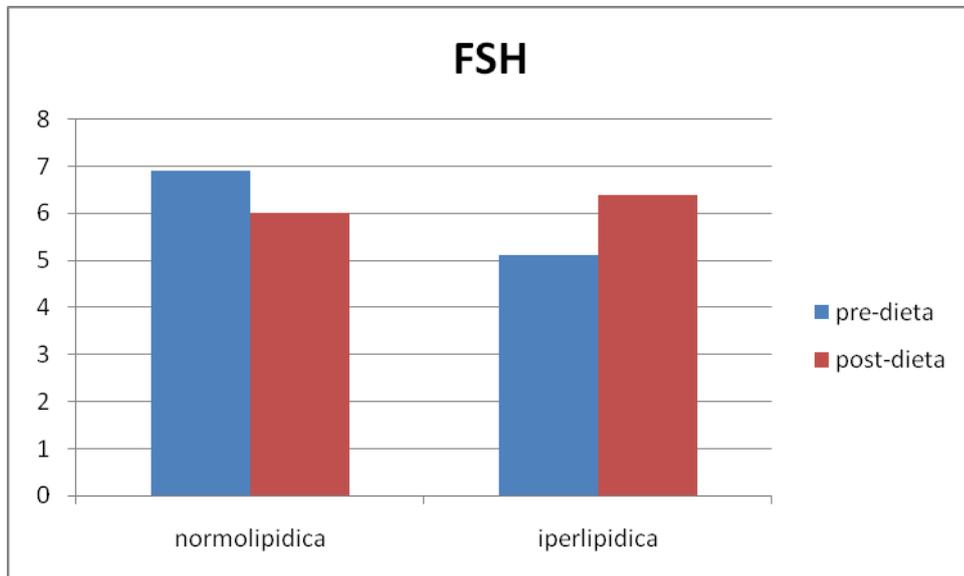
- **Insulina basale** (I: 40,0±15,0; I: 15,6±4,0) (p= 0,0032);
- **Insulina 2 h dopo colazione**(I: 67,7±25,8; I: 9,47±5,0) (p=0,0003);
- **Testosterone**(I:91,0±32,0; I:35,0±19,0)(p=0,0042);

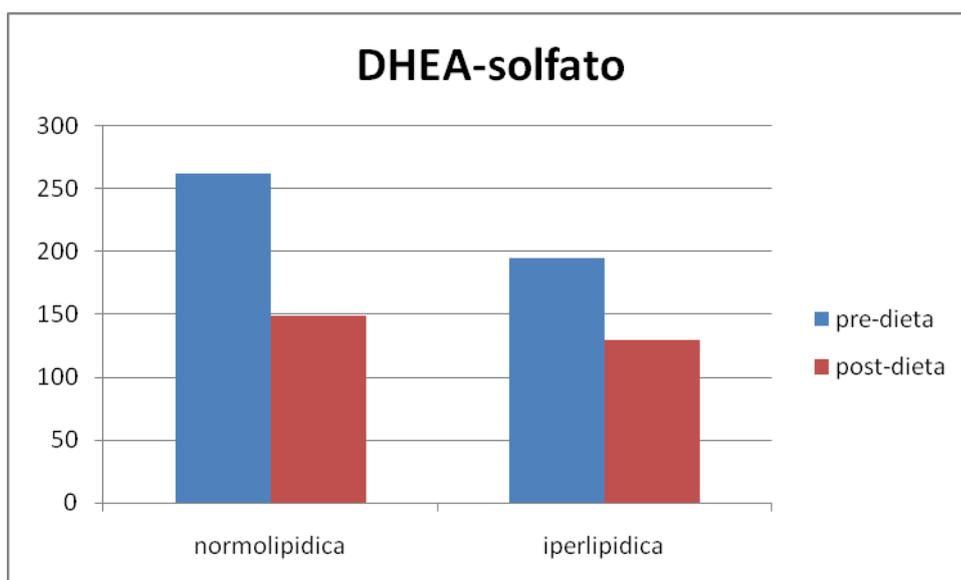
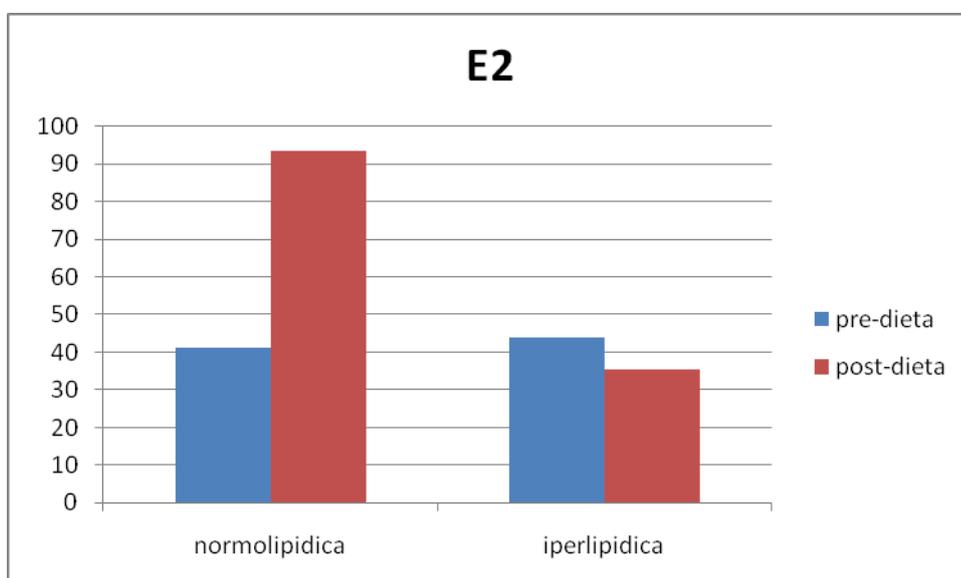
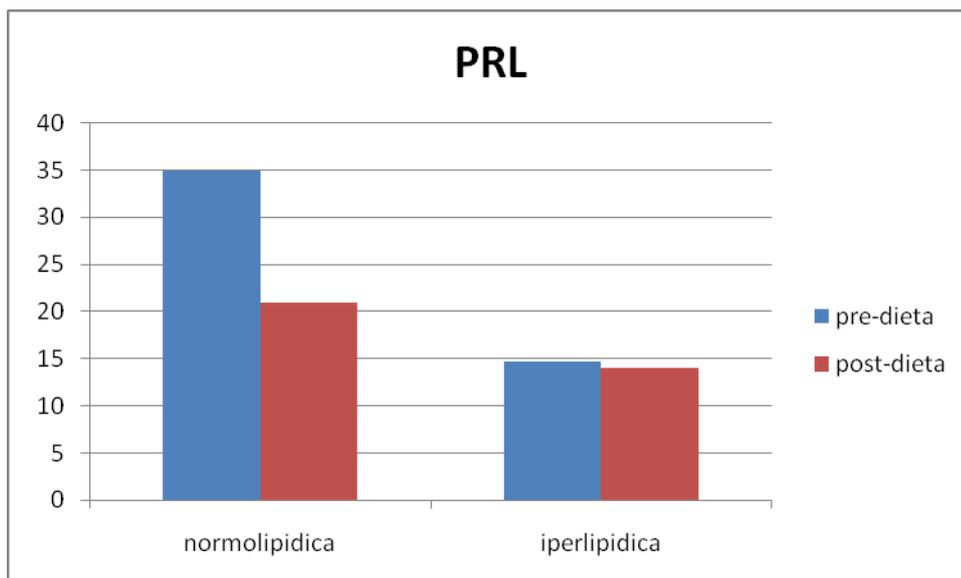
Nessuna differenza statisticamente significativa si è evidenziata nei livelli basali e post regime dietetico moderatamente iperlipidico di 3 mesi, invece, per quanto riguarda i valori di:

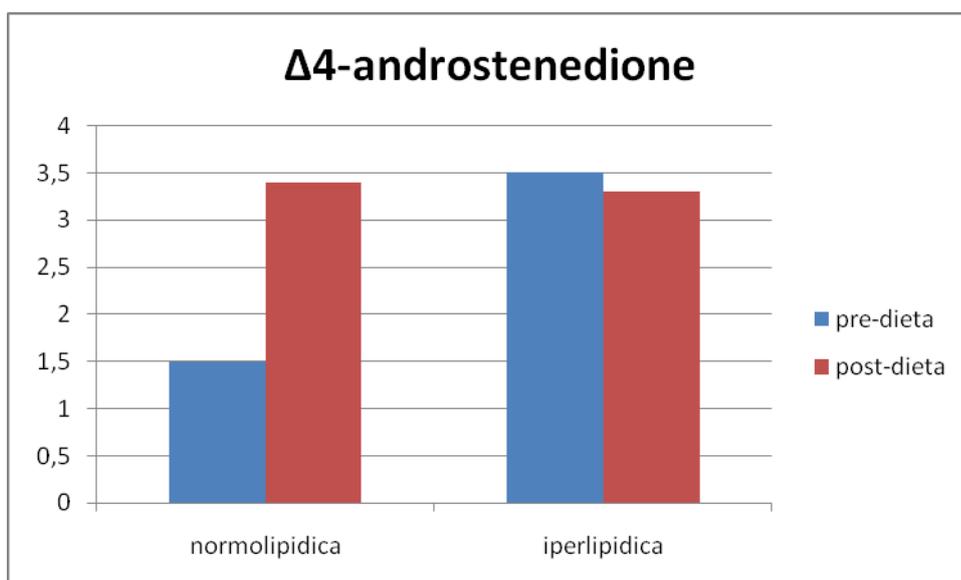
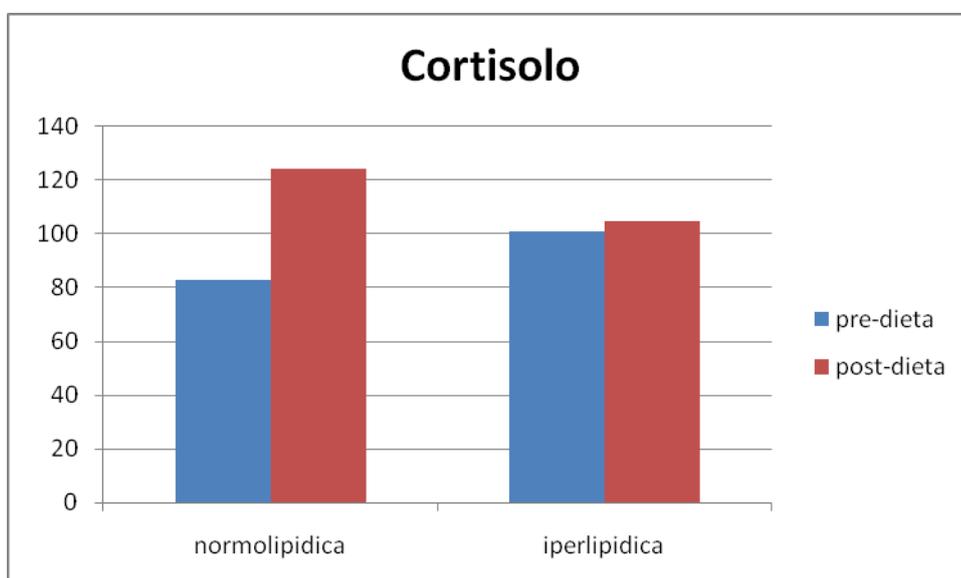
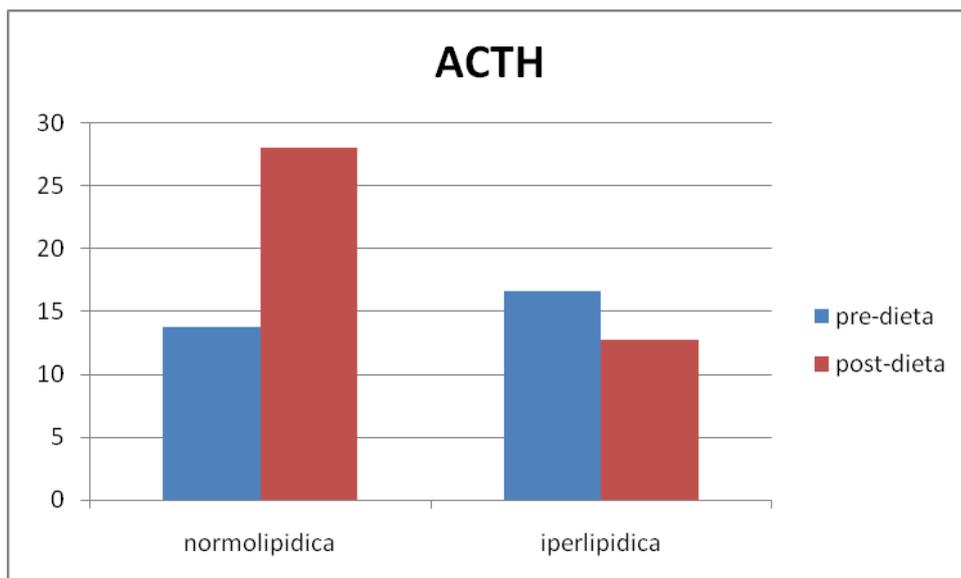
- **FSH** (l: $5,1 \pm 2,7$; l: $6,4 \pm 1,1$) ($p = 0,5491$)
- **LH** (l: $8,3 \pm 7,2$; l: $7,1 \pm 3,9$) ($p = 1,0000$);
- **E2**(l: $93,4 \pm 70,0$; l: $35,5 \pm 12,5$); ($p = 0,0741$);
- **PRL**(l: $14,7 \pm 4,8$; l: $14,0 \pm 4,2$) ($p = 0,0615$);
- **D4androstenedione**(l: $3,5 \pm 0,8$; l: $3,3 \pm 0,3$) ($p = 0,0707$);
- **17OHprogesterone**: (l: $2,0 \pm 1,2$; l: $1,4 \pm 0,5$) ($p = 0,0590$);
- **DHEAs**(l: $195 \pm 42,0$; l: $130,0 \pm 94,0$) ($p = 0,1427$);
- **ACTH** (l: $16,6 \pm 3,4$; l: $12,8 \pm 3,4$) ($p = 0,0816$);
- **Cortisolo** (l: $101,0 \pm 12,0$; l: $104,9 \pm 32,5$) ($p = 0,7884$);
- **Progesterone** (l: $2,0 \pm 3,3$; l: $0,4 \pm 0,1$) ($p = 0,3911$);
- **Colesterolo Totale** (l: $167,0 \pm 49,0$; l: $164,0 \pm 34,0$) ($p = 0,8640$);
- **Trigliceridi** (l: $70,0 \pm 17,0$; l: $62,0 \pm 21,0$) ($p = 0,4097$);
- **Glicemia**: (l: $78,0 \pm 12,0$; l: $75,0 \pm 8,0$) ($p = 0,5784$);
- **Glicemia 2 h dopo colazione**: (l: $108,0 \pm 18,0$; l: $94,0 \pm 12,0$) ($p = 0,2357$);

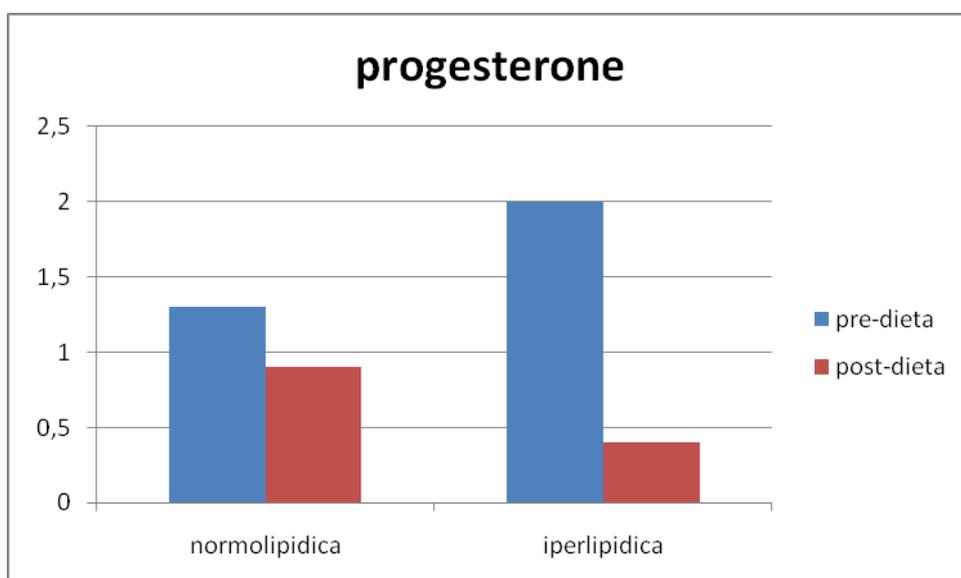
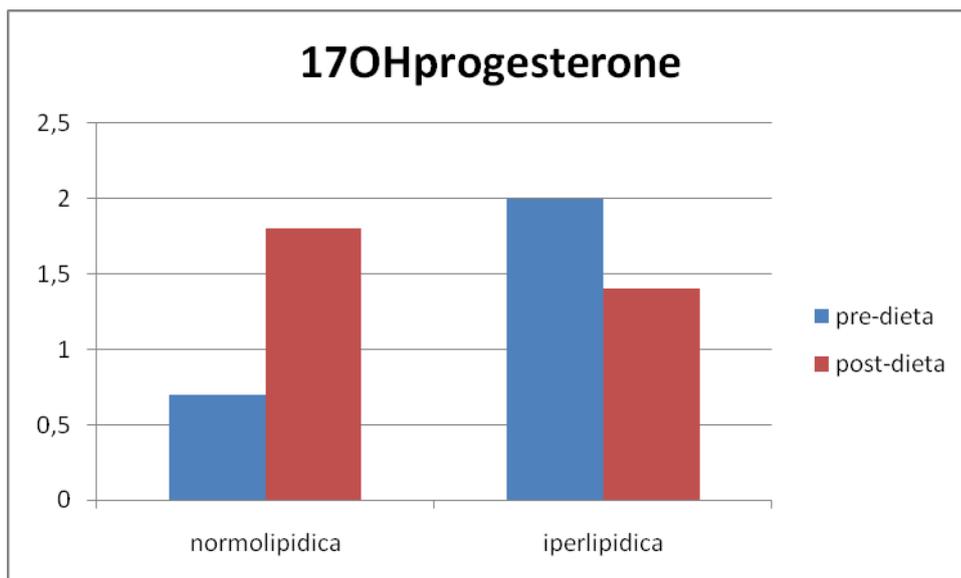
Nelle pazienti sottoposte a regime dietetico moderatamente iperlipidico il livello di insulina a digiuno e 2 h dopo colazione è risultato inferiore rispetto alle pazienti sottoposte a dieta normolipidica; Il glucosio a digiuno e le concentrazioni circolanti di ormoni riproduttivi non hanno subito alcuna significativa modifica da parte del trattamento dietetico, ad eccezione dei livelli di testosterone circolanti, diminuiti soltanto nelle pazienti sottoposte a dieta moderatamente iperlipidica (Fig. 9).

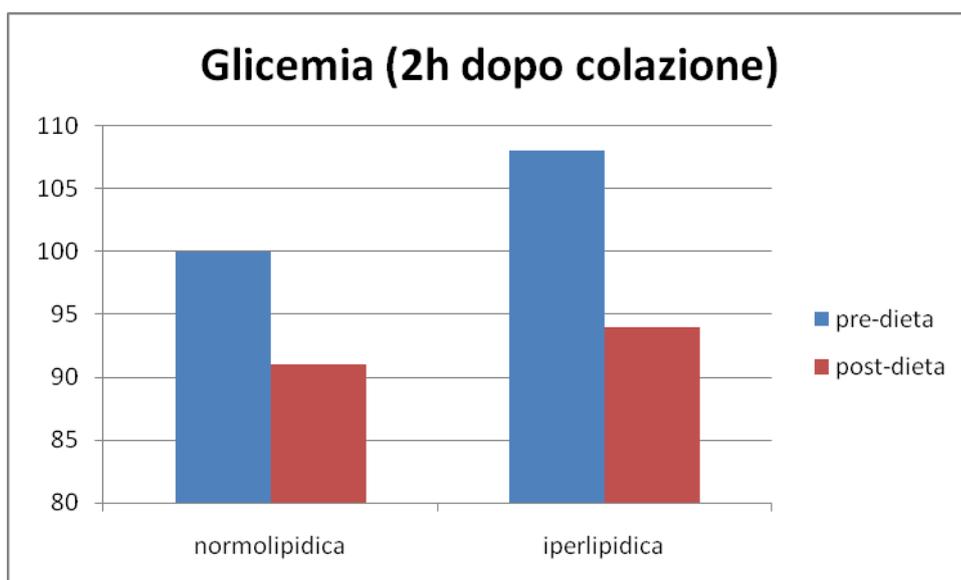
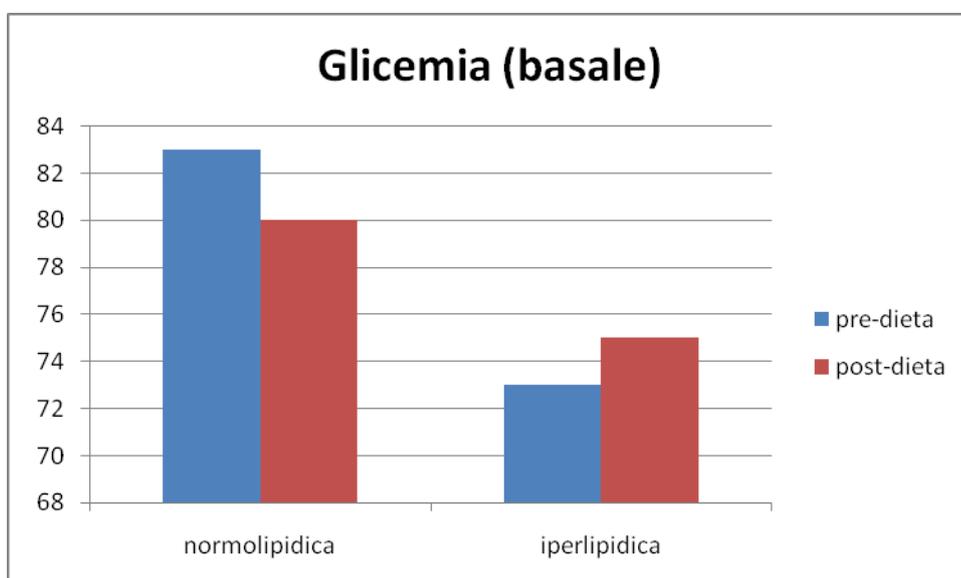
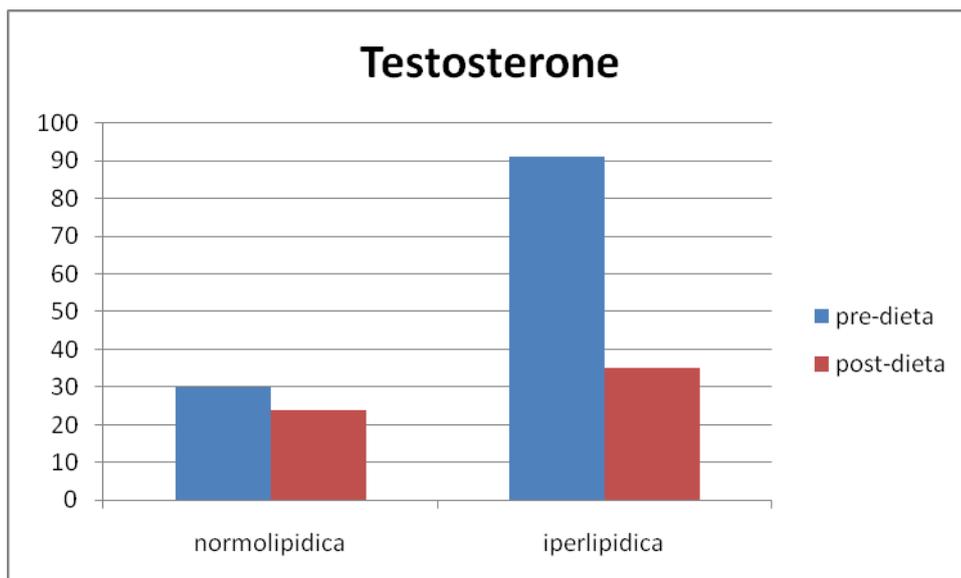
Figura 9

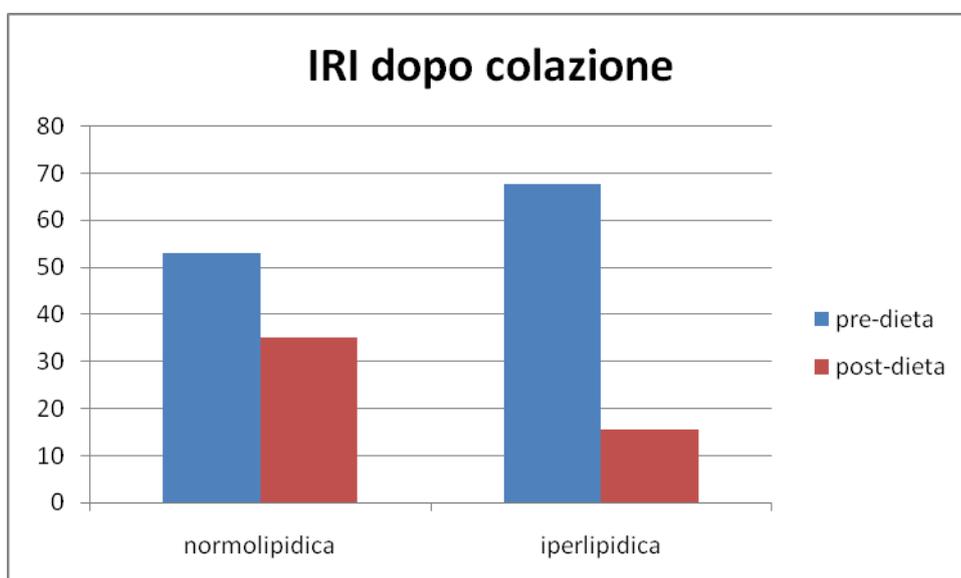
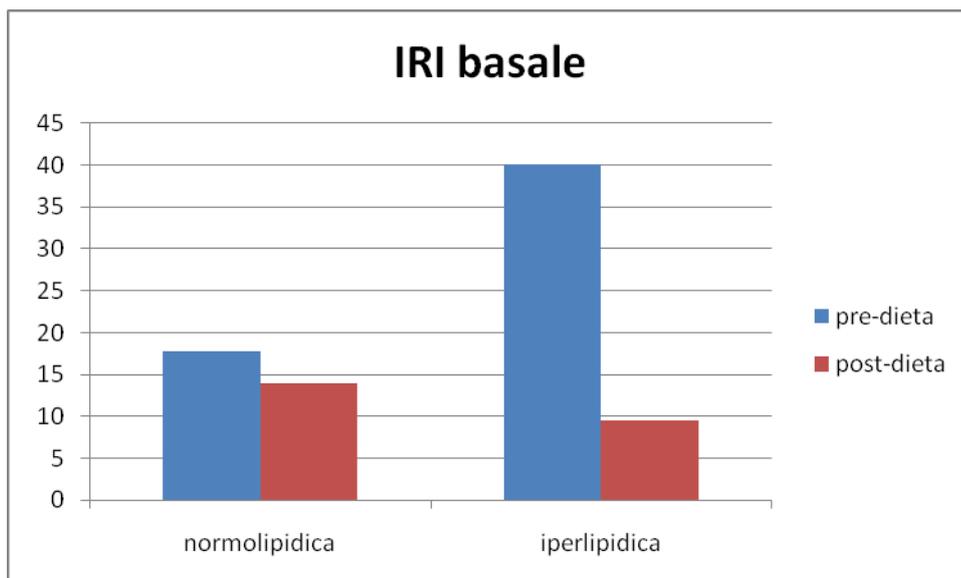


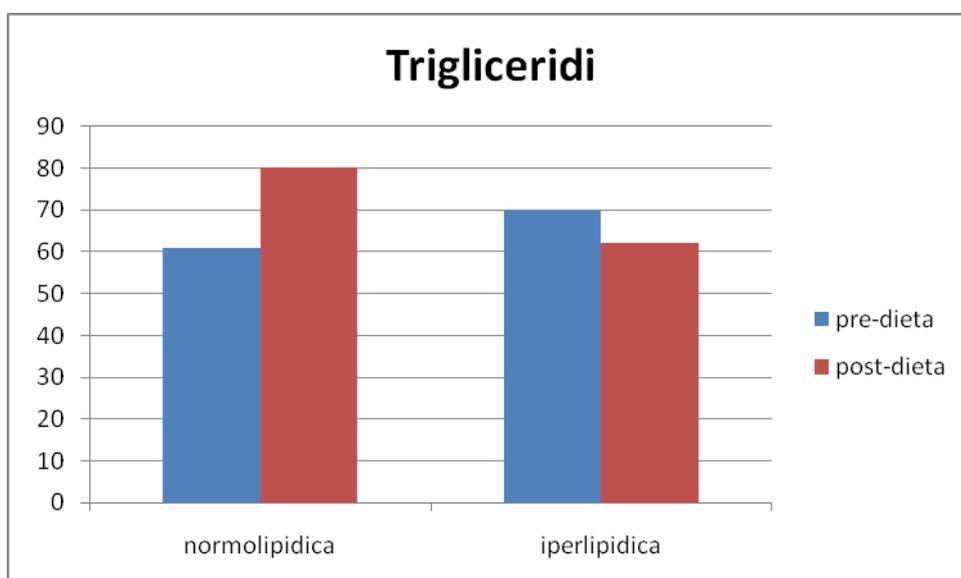
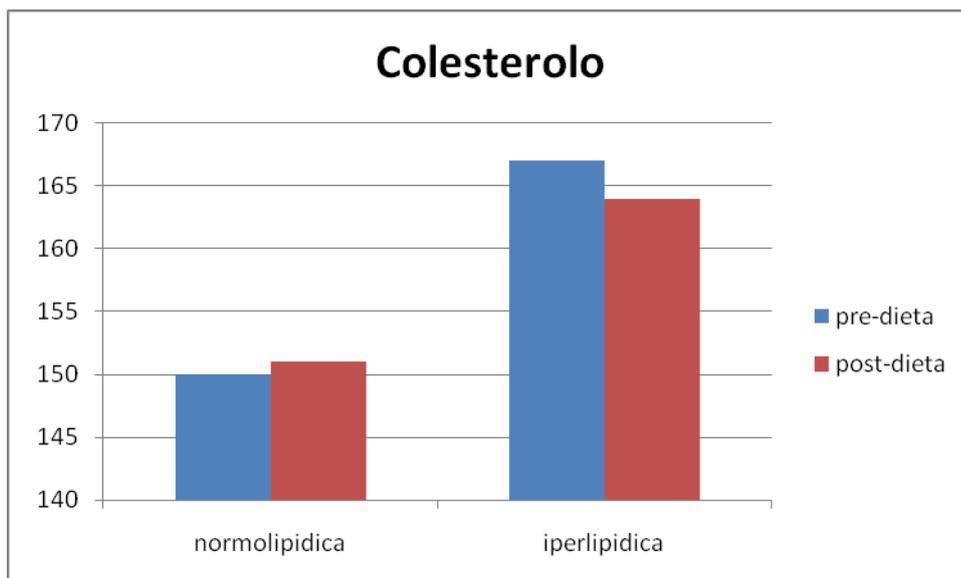












DISCUSSIONE

La Sindrome dell'Ovaio Policistico, la più comune endocrinopatia delle donne in età riproduttiva, è caratterizzata da una notevole eterogeneità fenotipica e da un ampio spettro di complicanze metaboliche e cardio-vascolari a lungo termine.

L'obesità, soprattutto quella addominale, oltre ad essere una manifestazione quasi ineluttabilmente legata al decorso della PCOS come effetto dell'iperandrogenismo, potrebbe avere un ruolo patogenetico importante nello sviluppo e nella progressione della sindrome in donne suscettibili.

A supporto di questa interessante teoria si colloca l'osservazione che l'aumento di peso precede spesso la comparsa dell'iperandrogenismo e dell'oligomenorrea (17) e che le donne obese hanno un quadro clinico e un grado di iperandrogenemia biochimica più grave della controparte normopeso.

Le ragioni di ciò potrebbero risiedere nella più grave insulino-resistenza, che aggrava l'iperandrogenemia, ma anche in alterazioni del tono oppioide e dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e in un aumentato intake di lipidi con la dieta. Comunque, indipendentemente dal meccanismo con cui agisce, l'obesità avrebbe la facoltà di peggiorare lo stato iperandrogenico e slatentizzare la predisposizione a sviluppare patologie metaboliche nelle donne con PCOS (17 e 26).

In linea con i dati emergenti dalla letteratura, il nostro studio evidenziava importanti differenze dei parametri ormonali e metabolici tra donne con IMC superiore e donne con IMC inferiore a 25, le più rilevanti delle quali risultavano, come atteso, la più spiccata insulino-resistenza e la più severa iperinsulinemia nelle donne in sovrappeso od obese (64). Questo dato emergeva dalla significatività della correlazione di Pearson tra IMC e ciascuno degli indici da noi scelti per la valutazione della sensibilità all'Insulina (Insulinemia a digiuno, G/I ratio, Homa-IR, Homa % B, Tg/HDL, e CT/HDL). Il dato rafforzerebbe l'ipotesi, postulata dalla maggior parte degli studiosi, che l'insulino-resistenza nell'obesità é provocata da meccanismi indipendenti da quelli che ne sono

responsabili nella PCOS. L'obesità, quindi, aggraverebbe uno stato di ridotta sensibilità all'Insulina, presente nella PCOS indipendentemente dall'IMC.

A conferma di ciò i nostri dati evidenziavano una differenza significativa nei livelli di Insulina, Homa-IR e Homa % B tra la popolazione con PCOS, indipendentemente dall'IMC, e quella di controllo (65). Da notare che, per quanto i livelli di secrezione insulinica da parte delle cellule β pancreatiche siano significativamente maggiori nelle pazienti con PCOS rispetto ai controlli e in quelle obese rispetto alle non obese, tale incremento potrebbe, in termini assoluti, non essere sufficiente a compensare il grado di insulino-resistenza, a confermare l'ipotesi, postulata da Dunaif, di un difetto secretivo delle β cellule nelle donne con PCOS (66), che renderebbe conto della spiccata propensione di esse allo sviluppo di diabete mellito di tipo 2 in epoche successive della vita. Più le donne sono obese, più sono insulino-resistenti, più producono Insulina e più facilmente possono andare incontro ad esaurimento funzionale delle β cellule (67).

Rispetto ai controlli le nostre pazienti con PCOS avevano maggiori livelli di Testosterone totale e il coefficiente di Pearson tra IMC e Testosterone totale, evidenziava un più grave stato iperandrogenico nelle pazienti obese, rispetto alle non obese.

Per quanto in letteratura si faccia un più largo ricorso alla valutazione di Testosterone libero, SHBG e FAI (free androgen index) (10) anche i livelli di Testosterone totale sono considerati un indicatore sensibile dello stato iperandrogenico (68).

Il nostro studio evidenziava, inoltre, livelli di DHEA-s significativamente maggiori nelle donne con PCOS rispetto ai controlli, in accordo con quanto rilevato in uno studio di Azziz, che riportava un aumento del DHEA-s nel 20% delle pazienti con PCOS, per effetto di una disregolazione della steroidogenesi surrenalica (69). D'altra parte solo una debolissima tendenza alla significatività veniva evidenziata alla correlazione con l'IMC, in linea con quanto emerso negli studi di Holte. Secondo questo studioso, infatti, esisterebbe, in linea di massima, una correlazione negativa tra IMC e DHEA-s, con i livelli minori dell'ormone riscontrati in caso di obesità severa, ma, eccezionalmente, nell'ambito della PCOS tale correlazione diverrebbe positiva (70).

Per quanto l'obesità sia definita una condizione di "iperestrogenismo funzionale", non emergevano correlazioni significative tra IMC e livelli di Estradiolo, verosimilmente perché l'estrogeno più frequentemente aumentato nell'obesità, per effetto della aromatizzazione periferica degli androgeni, è l'Estrone.

Significativa anche la correlazione tra IMC e circonferenza vita. Ben il 74% delle donne con IMC>25 mostrava un'obesità a distribuzione androide (circonferenza vita >88 cm), a conferma delle evidenze secondo cui l'obesità nella PCOS, per effetto dell'iperandrogenismo, sarebbe prevalentemente di tipo viscerale.

Da non trascurare il riscontro di obesità addominale anche nel 28% delle donne con IMC<25, a supporto della teoria secondo cui la PCOS sarebbe associata di per sé, indipendentemente dall'IMC, ad un accumulo viscerale di tessuto adiposo (71).

Per quanto nessuna delle donne con PCOS del campione selezionato presentasse livelli alterati (superiori al cut-off 130/85 mmHg definito "normale" dall'OMS) di pressione arteriosa, emergeva una correlazione significativa tra IMC e pressione arteriosa media. D'altra parte, il riscontro di valori pressori nel range di normalità sarebbe giustificato dall'età media del campione ($23,09 \pm 5,857$), relativamente bassa per essere associata ad alterazioni emodinamiche di tipo cronico come l'ipertensione.

Le donne con PCOS e IMC>25 presentavano anche un profilo lipidico più aterogeno, con una correlazione positiva tra IMC e Trigliceridi e IMC e Colesterolo LDL e una correlazione negativa tra IMC e Colesterolo HDL. Questo dato, confermato anche da altri studi, renderebbe conto della maggiore predisposizione delle donne con PCOS e IMC elevato allo sviluppo di complicanze cardiovascolari a lungo termine (72). Tuttavia, la percentuale di donne affette da PCOS che presentava valori superiori al normale di Colesterolo totale (18%), Colesterolo LDL (7%) e Trigliceridi (4%) e livelli inferiori di Colesterolo HDL (12%) risultava minore a quella riportata altrove (7). Differenze etniche e stile di vita (tipo di alimentazione, propensione all'attività fisica, consumo di alcool, abitudine al fumo), potrebbero giustificare tale apparente discrepanza. Da non trascurare neppure il fattore età: il 25% delle donne del

nostro campione, infatti, aveva, come precedentemente affermato, 18 anni o meno.

Per quanto nella PCOS i livelli di PRL si attestino ai limiti alti del range di normalità (per una disregolazione della immissione in circolo, dopamino-dipendente, della prolattina) (73) non emergevano significative correlazioni con l'IMC. Nessuna differenza emergeva nemmeno nei valori di 17OH-Pg, verosimilmente in accordo con l'evidenza che nella maggior parte delle donne obese con PCOS c'è un aumento non del 17OH-Pg basale, ma di quello prodotto in risposta alla stimolazione con GnRh. (15).

Confermata la correlazione negativa tra IMC e LH/FSH, dovuta all'aumento dell'ampiezza e della frequenza dei pulse di LH nelle donne normopeso, ma non in quelle sovrappeso con PCOS (1).

Per quanto riguarda la Glicemia, non emergevano né importanti differenze con la popolazione generale, verosimilmente a causa della giovane età del campione, né una correlazione significativa con l'IMC. Quest'ultimo dato potrebbe essere spiegato dall'osservazione che in generale le donne giovani con PCOS, anche quelle che all'OGTT manifestano una franca intolleranza ai carboidrati, presentano spesso normali livelli di glicemia a digiuno. Questo deporrebbe per una scarsa sensibilità della glicemia a digiuno nel predire lo stato di intolleranza al digiuno(23 e 32).

In tal senso, il non aver fatto ricorso in tutte le pazienti arruolate all'OGTT, potrebbe configurarsi come un limite del nostro studio, anche se l'indicazione all'esecuzione di questa indagine sussisterebbe solo per le pazienti con IMC>30 o in quelle con IMC inferiore ma aventi familiarità per diabete mellito di tipo 2 (74). Inoltre, dal momento che, come più volte dimostrato, la tolleranza ai carboidrati in donne con PCOS tende a peggiorare nel tempo, è da molti sostenuto il ricorso ad un periodico screening glicemico. L'IMC sarebbe un predittore significativo del rischio di conversione della intolleranza ai carboidrati in franco diabete mellito e, in quest'ottica, particolare riguardo andrebbe riservato alle donne in sovrappeso (75).

Inoltre, dal nostro studio risultava che solo il 5% delle donne con PCOS (di cui il 10% con IMC>25) fosse affetta da intolleranza ai carboidrati, una percentuale significativamente inferiore a quella riportata in altri studi (15,7%) (23). Ancora

una volta età, fattori ambientali, genetici e culturali potrebbero essere responsabili di tale divergenza.

Quanto al fenotipo clinico, infine, emergeva una evidente correlazione tra IMC e irsutismo e IMC ed acne/seborrea (24). Il motivo di tale associazione risiederebbe nel fatto che nella patogenesi di queste manifestazioni un ruolo importante è svolto dall'iperandrogenismo biochimico, soprattutto dai più elevati livelli di Testosterone e DHEA-s nelle pazienti con PCOS obese rispetto a quelle normopeso. Più Testosterone, infatti, vuol dire più DiidroTestosterone (DHT), metabolita attivo capace di espletare la sua azione mitogena a livello dell'unità pilo-sebacea, dove esso può sia stimolare la trasformazione dei follicoli produttori vello in follicoli terminali, sia determinare un aumento dell'attività secretiva delle ghiandole sebacee e una ipercheratosi della porzione infrainfundibulare del follicolo pilifero. Nessuna correlazione dell'IMC, invece, si evidenziava con il criterio morfologico ecografico e con l'oligo-amenorrea.

Quest'ultimo dato, contrastante con quelli finora emersi dalla letteratura, potrebbe essere spiegato dal fatto che nella nostra popolazione "obesa" erano comprese anche donne rispondenti ai criteri OMS del semplice "sovrappeso".

Complessivamente solo 1 su 100 donne soddisfaceva pienamente i criteri NCEP ATP III per la definizione di Sindrome Metabolica, mentre il 26% delle donne con $IMC > 25$ e lo 0% di quelle con $IMC < 25$ rispondeva ad almeno 2 criteri per la diagnosi. La prevalenza di Sindrome Metabolica così stimata era di gran lunga inferiore a quella riportata in altri studi (76).

Se ne conclude che, per quanto l'obesità, aggravando lo stato di insulino-resistenza e di iperandrogenismo, contribuisca a peggiorare il fenotipo clinico e i parametri metabolici delle donne con PCOS, configurandosi a tutti gli effetti come uno dei fattori principali nel complesso meccanismo patogenetico alla base di questa endocrinopatia, essa non costituisce il solo determinante della Sindrome Metabolica nelle donne con PCOS. Essa sarebbe, pertanto, un fattore di confondimento, che non consentirebbe di valutare il contributo, pure importante, di altri fattori, tra cui durata dell'obesità (sembra, infatti, che l'adiposità a precoce insorgenza possa favorire lo sviluppo di PCOS

nell'adolescenza), insulino-resistenza, presente nella PCOS indipendentemente dall'IMC, fattori di rischio metabolico individuali, etnia, predisposizione genetica, familiarità e, soprattutto, età (77).

In tal senso, visto che, per quanto caratteristicamente più precoci che nella popolazione generale (78) la maggior parte delle alterazioni metaboliche si manifestano, o comunque, tendono ad aggravarsi più tardi nella vita, la giovane età del nostro campione, non consentirebbe di valutare in modo ottimale il ruolo che la PCOS in generale e l'associazione PCOS-obesità in particolare, giocano nel determinismo della Sindrome Metabolica associata alla PCOS.

È ovvio che la PCOS, soprattutto se associata alla obesità, è causa di un severo distress, soprattutto nelle pazienti più giovani, che devono far fronte ai disagi fisici e psicologici che essa può comportare (61). Questo concetto emerge dalla recente letteratura endocrino-ginecologica; è stato, infatti, dimostrato da Sonino (79) che l'irsutismo causa un notevole stress psicologico e la valutazione psicometrica ha rivelato marcata ansia e disagi sociali nelle pazienti con PCOS rispetto alla popolazione di controllo. E' stato, inoltre, rilevato da Paulson (80) che l'infertilità provoca tensioni familiari e problemi sul lavoro; Himelein (81) ha dimostrato che l'obesità nelle donne con PCOS è responsabile di un aumentato sviluppo di depressione e di generale insoddisfazione. In un questionario sulla qualità della vita proposto da Cronin (82) a 100 donne affette da PCOS, le pazienti hanno riportato come loro problemi principali il sovrappeso (frequenza 84%), l'irsutismo (90%), le irregolarità mestruali (82%) e le difficoltà a mantenere un determinato peso corporeo (80%). Caratteristicamente si evince come una maggiore conoscenza della sindrome correli positivamente con i domini psicologici dell'HRQoL (83). Elsenbruch (84) ha sottolineato, in donne con PCOS, l'impatto negativo esercitato dall'alterata percezione corporea sulla sessualità e le difficoltà sociali che ne derivano. La PCOS in generale e il fenotipo PCOS e obesità in particolare, infatti, sarebbero responsabili di una ridotta soddisfazione sessuale dovuta alla minore stima di sé e all'insicurezza provocata da stigmate fisiche come l'irsutismo o il sovrappeso. Questa perdita di "identità femminile" tuttavia, non ritarderebbe l'età media di

inizio dell'attività sessuale né inficerebbe la probabilità di essere sessualmente attive (84).

Numerosi studi hanno valutato l'impatto della PCOS sulla qualità di vita usando strumenti standardizzati, le cui proprietà psicometriche fossero state precedentemente validate (61). Di quelli degni di nota, 12 hanno fatto ricorso a strumenti di valutazione generica (9 di essi, l'SF 36) e 8 hanno usato uno strumento specifico, lo PCOSQ. Tuttavia, poiché nessuno di essi è stato condotto in Italia, il nostro studio si configura come una novità nel panorama letterario nazionale.

In particolare, abbiamo arruolato donne giovani, di origine mediterranea, con cultura, dieta e abitudini di vita simili e in esse abbiamo valutato l'impatto negativo della PCOS sulla qualità della vita tramite l'utilizzo di questionari sia generici che specifici, come consigliato da Fitzpatrick nel 1993 (82). Un'attenzione particolare è stata rivolta a confermare se e in che misura l'obesità contribuisca a compromettere, di per sé, la qualità di vita.

I disturbi e i disagi psicologici, stigmatizzati con il questionario SCL-90-R, influenzano fortemente il benessere globale e il nostro campione di donne con PCOS, soprattutto la subpopolazione con $IMC > 25$, ha mostrato, rispetto alla popolazione di controllo, valori significativamente elevati di tutti e tre gli indici globali.

Particolarmente compromesse risultavano, indipendentemente dall'IMC, le dimensioni sintomatiche Ossessione-Compulsione e Depressione, in conformità a quanto riportato nello studio di Elsenbruch, ma, contrariamente ad esso, risultava compromessa anche la dimensione Ansia, mentre risultavano indenni le dimensioni Sensibilità interpersonale, Aggressività e Psicoticismo. Tra le principali cause di depressione e ansia potrebbero annoverarsi la mancata soddisfazione della propria immagine corporea o la perdita dell'identità di ruolo femminile, dovuta alle alterazioni mestruali e alla riduzione di fertilità.

Un IMC elevato, invece, determinava alterazioni significative dei domini Somatizzazione, Sensibilità interpersonale e Ideazione paranoide.

Una spiegazione di ciò potrebbe risiedere nel fatto che le donne obese presentano, come abbiamo dimostrato, una maggiore gravità dell'espressione fenotipica della PCOS. Questo potrebbe rendere conto di una marcata

sospettosità nelle relazioni interpersonali e di una conseguente maggiore chiusura in se stesse, la quale, a sua volta, si tradurrebbe in una spiccata tendenza alla somatizzazione.

Quale sia la fonte del distress psicologico nelle donne con PCOS, ad oggi, non risulta completamente chiarito. Quello che di certo emerge dall'analisi dell'SCL 90-R è che il sovrappeso non è il solo fattore implicato, come dimostrerebbe chiaramente la compromissione di molti dei suoi domini sintomatologici anche in donne con IMC nel range di normalità.

In tal senso, molte informazioni possono essere dedotte da un'accurata analisi dei risultati dello PCOSQ. Gli studi che ne hanno fatto uso, infatti, sono concordi nel ritenere che tra le principali cause di distress figurino il peso (Barnard 2007, Guyatt 2004, Jones 2004, McCook 2005) (62 e 85) e, concetto alquanto innovativo, tale dominio risulterebbe caratteristicamente alterato non solo nelle donne con IMC elevato, ma anche in quelle con IMC normale (86). La ragione sarebbe da ricercare, verosimilmente, nel fatto che i modelli culturali occidentali associano la magrezza in termini estetici, all'idea della bellezza e, in termini lavorativi, all'idea dell'efficienza produttiva. Quanto agli altri domini più spesso compromessi, i risultati dei diversi studi sono piuttosto variabili, chiamando in causa, a seconda delle culture e dell'età del campione, infertilità, emozioni o irsutismo.

Nel nostro studio, emergeva, conformemente alla letteratura, un più frequente interessamento del dominio peso (22%), seguito dall'irsutismo(19%), similmente a quanto evidenziato da Barnard (2007) (62) e Pekhlivanov (2006) (87) e non dall'infertilità, come rilevato da McCook (2005) (88) e Cronin (1998)(82). Gli altri domini compromessi, erano, in ordine di frequenza, emozioni e acne, con il 18% e, infertilità e problemi mestruali, con il 17%. Si noti che l'infertilità, spesso riportata come uno dei problemi principali associato alla PCOS, nel nostro studio figurava tra i domini meno frequentemente compromessi. La ragione di tale discrepanza potrebbe risiedere nella più giovane età del nostro campione: nella nostra cultura, infatti, la maternità è esigenza spesso subordinata alla necessità di affermarsi prima sul piano professionale.

L'HRQoL risultava compromessa anche quando misurata con un questionario generico come l'SF-36. In particolare, i domini significativamente compromessi

nella popolazione con PCOS, rispetto ai controlli, erano: Vitalità, Ruolo e stato emotivo e Salute mentale, a dimostrare che la PCOS di per sé, indipendentemente dall'IMC, determina importanti alterazioni delle funzioni psicosociali (89).

Conformemente agli studi di Hahn (90), un IMC elevato correlava più specificamente a punteggi inferiori nei domini Attività fisica e Attività sociali. Questo avvalorerebbe l'osservazione di Elsenbruch (2006) (91), secondo cui l'IMC è un predittore dello score fisico all'SF-36. Contrariamente a tale asserzione, tuttavia, non emergeva alcuna compromissione dei domini Ruolo e salute fisica, Dolore fisico e Salute Generale. Il motivo di tale apparente divergenza è, ancora una volta, da ascrivere al fatto che nella nostra popolazione di donne con IMC>25 erano comprese anche pazienti non dichiaratamente obese, ma solo moderatamente sovrappeso.

E' chiaro che l'obesità contribuisce a peggiorarne lo spettro fenotipico ed endocrino-metabolico della PCOS, a causa del più severo stato iperinsulinemico presente nelle pazienti obese affette da tale sindrome.

Il meccanismo che causa l'iperinsulinemia nella PCOS si somma a quelli responsabili di essa nell'obesità semplice non associata a PCOS. Inoltre, posto che l'insulino resistenza è responsabile di uno stato di iperandrogenismo più serio e di una più spiccata tendenza allo sviluppo di complicanze metaboliche e cardiovascolari a lungo termine, come il diabete mellito di tipo 2, suggeriamo di prestare particolare attenzione al regime dietetico ed allo stile di vita delle pazienti obese con PCOS.

Dal nostro studio emerge come un'adeguato approccio terapeutico per la PCOS si basi sull'associazione di una dieta moderatamente iperlipidica (in cui l'aumento della quota lipidica viene perseguito principalmente mediante un aumento della quota di acidi grassi insaturi) ed ipoglicidica, esercizio fisico aerobico, oltre che una terapia farmacologica specifica. Una dieta siffatta, infatti, riducendo lo stato di insulino-resistenza, determinerebbe un netto miglioramento delle implicazioni metaboliche e dello stato iperandrogenico della PCOS. E questo è sicuramente un dato importante se si considera che il miglioramento del quadro clinico-ormonale mediante il ricorso ad un regime dietetico adeguato è utile soprattutto nelle pazienti sovrappeso od obese,

laddove una dieta con composizione non usuale e aumento prevalente della quota lipidica, è un trattamento potenzialmente attuabile nella gestione di tutte le pazienti con PCOS, indipendentemente dal loro IMC.

Katcher (2009) (92) ha dimostrato come una dieta ad elevato contenuto in lipidi, possa determinare in acuto, riduzioni più significative e durature dei livelli di Testosterone e della glicemia rispetto ad una dieta ricca in carboidrati. D'altra parte simili osservazioni erano state fatte precedentemente anche da Volek (2001)(93).

Ovviamente anche il tipo di lipidi gioca un ruolo fondamentale nella modulazione dei livelli circolanti di Testosterone e in tal senso un ruolo positivo sarebbe svolto dagli acidi grassi insaturi, ma non da quelli saturi. Liepa (2008) (94) aveva dimostrato come il consumo di prodotti a spiccata attività anti-infiammatoria (acidi grassi insaturi e vitamine) possa migliorare il profilo androgenico delle pazienti con PCOS. Diversi studi in letteratura hanno dimostrato come una diversa composizione della dieta piuttosto che la quantità totale di calorie in essa contenuta, possa migliorare lo stato di iperandrogenismo delle pazienti con PCOS. In particolare, una dieta ad alto contenuto di lipidi insaturi e a basso contenuto di carboidrati, agendo sull'insulino-resistenza, sarebbe utile nel migliorare il profilo metabolico-ormonale delle pazienti con PCOS, soprattutto se sovrappeso od obese. Presso l' University of Alabama a Birmingham (Usa)(95) è stato compiuto uno studio finalizzato a stabilire se le diete eucaloriche arricchite o con acidi grassi monoinsaturi (MUFA; energia al 17%) o carenti di carboidrati (Low CHO; energia al 43%) siano in grado di aumentare la sensibilità all'insulina e di diminuire le concentrazioni di insulina circolante, rispetto ad una dieta standard, costruita da carboidrati al 56%, grassi al 31%, e proteine al 16%, tra le donne con policistosi ovarica (PCOS). Lo studio, crossover, ha interessato donne sane con sindrome dell'ovaio policistico che non erano in trattamento ormonale o insulino-sensibilizzante. Le partecipanti hanno seguito diete eucaloriche di 3 e 16 giorni, ciascuna intervallata da un periodo di 3 settimane di washout. Dalle indagini laboratoristiche è emerso che il livello di insulina a digiuno è risultato inferiore dopo la dieta a basso contenuto di carboidrati rispetto alla dieta standard; la risposta acuta dell'insulina al glucosio è risultata

più bassa dopo la dieta a basso contenuto di carboidrati rispetto alla dieta a base di acidi grassi monoinsaturi.

Il glucosio a digiuno, la sensibilità all'insulina e le concentrazioni circolanti di ormoni riproduttivi non hanno subito alcuna significativa modifica da parte del trattamento dietetico.

E' stato osservato che una moderata riduzione dei carboidrati nella dieta è in grado di abbassare le concentrazioni di insulina a digiuno e dopo induzione tra le donne con policistosi ovarica.

Questo nel tempo può produrre miglioramenti degli out come riproduttivi/endocrini.

In pazienti affette da sindrome dell'ovaio policistico, una riduzione dei carboidrati nella dieta consente un miglioramento del quadro clinico. L'iperinsulemia, associata ad iperandrogenismo, costituisce infatti un elemento caratterizzante della PCOS. Sebbene sia noto da tempo che la composizione della dieta può modificare il profilo metabolico delle pazienti affette da sindrome dell'ovaio policistico, non si è ancora individuata una dieta ottimale di oggettiva efficacia. Crystal Douglas ed i colleghi del Department of Nutrition Sciences dell'Università dell'Alabama, a Birmingham (Stati Uniti) (96), hanno per tale motivo deciso di valutare se, rispetto ad una dieta standard, un regime alimentare equilibrato, ma arricchito di acidi grassi monoinsaturi o impoverito di carboidrati, è in grado di aumentare la sensibilità all'insulina e di diminuire la concentrazione di insulina circolante. L'indagine, pubblicata sul numero di Marzo 2006 della rivista *Fertility and Sterility*, è stata effettuata reclutando 15 donne sane con ovaio policistico, di età compresa tra 19 e 42 anni e con un body mass index (IMC) tra 24 e 37, non trattate con sostanze ormonali o con farmaci insulino-sensibilizzanti. A ciascuna paziente sono state somministrate per 16 giorni consecutivi, a distanza di tre settimane l'una dall'altra, tre diverse diete: la dieta standard prevedeva il 56% di carboidrati, quella arricchita di acidi grassi monoinsaturi un aumento moderato della componente lipidica (33% vs 31%) e quella povera di carboidrati una riduzione di questi ultimi al 43% del totale. Le donne sono state sottoposte, in particolare, all'inizio dello studio e durante le diete, a controlli della glicemia a digiuno, della insulina e della sensibilità all'insulina. I risultati emersi dalla elaborazione dei dati raccolti hanno

mostrato che, rispetto alla dieta standard, quella povera di carboidrati riduceva i livelli insulinemici a digiuno. Inoltre, in corrispondenza del periodo di somministrazione di tale dieta, la risposta dell'insulina al glucosio risultava inferiore, se confrontata con quella registrata durante la fase di somministrazione della dieta arricchita da acidi grassi monoinsaturi. "In considerazione dell'analisi effettuata e dei risultati ottenuti", commentano i ricercatori nelle pagine del loro studio, "possiamo concludere che una moderata riduzione del livello di carboidrati nella dieta delle pazienti affette da sindrome dell'ovaio policistico riduce l'insulina a digiuno e la risposta insulinica al glucosio. E' probabile che, nel tempo, tale miglioramento metabolico possa influenzare positivamente il quadro ormonale riproduttivo delle pazienti, con significativi benefici clinici". Dai risultati del nostro studio emerge infatti che una modificazione in senso ipoglicidico e moderatamente iperlipidico della dieta può dunque costituire un utile coadiuvante del trattamento farmacologico della sindrome dell'ovaio policistico e una tappa utile del miglioramento del quadro clinico e biochimico di tale sindrome. Al momento i dati preliminari analizzati sono incoraggianti, per cui è opportuno continuare questo studio per consolidare i risultati ottenuti.

CONCLUSIONI

L'obesità addominale è la più comune comorbidità nella PCOS.

Poiché essa è responsabile della maggior parte delle alterazioni della PCOS, la prevenzione o il trattamento dell'eccesso di peso con un regime dietetico specifico e uno stile di vita adeguato o con misure estreme come la chirurgia bariatrica, andrebbero sempre presi in considerazione nella gestione della patologia. Questi accorgimenti, infatti, migliorando la sensibilità all'Insulina, contrasterebbero l'iperandrogenismo e favorirebbero una attenuazione della gravità fenotipica.

I risultati ottenuti dal nostro studio, inoltre, confermano che nelle donne con PCOS la Sindrome Metabolica o, in alternativa, fattori di rischio metabolico individuale, possano essere presenti con frequenza maggiore rispetto alla popolazione femminile generale e suggeriscono anche che la Sindrome Metabolica possa avere un esordio significativamente più precoce. L'insieme dei dati rivoluzionerebbe il concetto di PCOS come disordine squisitamente riproduttivo e ne enfatizzerebbe il carattere metabolico.

D'altra parte, visto che la PCOS, per le sue implicazioni fisiche e metaboliche, rappresenta una importante fonte di distress psichico, sarebbe sempre opportuno associare, all'esame clinico, uno screening psicologico che valuti il fragile equilibrio di queste pazienti, avvalendosi di misure della qualità di vita e della qualità di vita in relazione alla salute.

La definizione di assenza di malattia dell'Organizzazione Mondiale della Sanità coincide con il concetto di benessere psico-fisico, che implica una sana percezione del proprio corpo e un buon rapporto con se stessi. Tali fattori sono alla base delle relazioni sociali ed interpersonali dell'individuo. Il ripristino del benessere psico-fisico, pertanto, è l'obiettivo fondamentale di un corretto trattamento della PCOS, in quanto tale endocrinopatia necessita di un approccio multidisciplinare ed olistico, finalizzato a migliorare insieme ai sintomi, la qualità della vita e la percezione di sé (60).

BIBLIOGRAFIA

- 1 Barber, T.M. et al. *Obesity and polycystic ovary syndrome*. Clin Endocrinol (Oxf). 2006 Aug;65(2):137-45.
- 2 Vignesh, J.P. et al. *Polycystic ovary syndrome: a component of metabolic syndrome?* J Postgrad Med. 2007 Apr-Jun;53(2):128-34.
- 3 Orio, F. et al. *Cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome*. Fertil Steril. 2006 Jul; 86 Suppl 1:S20-1.
- 4 Mather, K.J. et al. *Hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome correlates with increased cardiovascular risk independent of obesity*. Fertil Steril. 2000 Jan; 73(1):150-6.
- 5 Guzik, D.S. *Do cardiovascular risk factors in polycystic ovarian syndrome result in more cardiovascular events?* J Clin Endocrinol Metab. 2008 Apr; 93(4):1170-1.
- 6 Wild, S. et al. *Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long term follow-up: a retrospective cohort study*. Clin Endocrinol (Oxf) 2000 May; 52(5):595-600.
- 7 Diamanti-Kandarakis, E. et al. *Pathophysiology and types of dyslipidemia in PCOS*. Trends Endocrinol Metab. 2007 Sep;18(7):280-5.
- 8 Coulam, C.B. et al. *Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia*. Obstet Gynecol. 1983 Apr;61(4):403-7.
- 9 Gammon, M.D. et al. *Polycystic ovaries and the risk of breast cancer*. Am J Epidemiol. 1991 Oct 15;134(8):818-24.
- 10 Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. *Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risk related to polycystic ovary syndrome*. Fertil Steril. 2004 Jan; 81(1):19-25.
- 11 Azziz, R. et al. *Diagnosis, phenotype and prevalence of Pcos*. Fertil Steril. 2006 Jul;86 Suppl 1:S7-8.
- 12 Welt, C.K. et al. *Characterizing discrete subsets of polycystic ovary syndrome as defined by Rotterdam criteria: the impact of weight on phenotype and metabolic features*. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Dec;91(12):4842-8.
- 13 Shroff, R. et al. *Risk of metabolic complications in the new PCOS phenotypes based on the Rotterdam criteria*. Fertil Steril. 2007 Nov; 88(5):1389-95.
- 14 Franks, S. *Controversy in clinical endocrinology: Diagnosis of Polycystic Ovarian Syndrome: in defense of Rotterdam criteria*. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Mar;91(3):786-9.
- 15 Salehi, M. et al. *Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: what is the role of obesity?* Metabolism 2004; 53 (3): 358-76.
- 16 Azziz, R. Carmina, E. Diamanti-Kandarakis, E. Ecobar-Morreale, HF. Legro, RS et al. *Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline*. J Clin Endocrinol Metab 2006 Nov; 91(11):4237-45.
- 17 Stanley, T. et al. *Polycystic ovary syndrome in obese adolescents*. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2008 Feb;15(1):30-6.
- 18 Azziz, R. et al. *The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population*. J Clin Endocrinol Metab, 2004 Jun; 89 (6): 2745-9.
- 19 Legro, R et al: *Type 2 diabetes and polycystic ovary syndrome* Fertility and Sterility Vol.86, Suppl 1, July 2006 :16-7.
- 20 Pasquali R. et al *Polycystic ovary syndrome: a multifaceted disease from adolescence to adult age*. Ann N Y Acad Sci 2006 Dec; 1092: 158-174.

-
- 21 Diamanti-Kandarakis, E. *Early onset adiposity: a pathway to polycystic ovary syndrome in adolescents?* *Hormones (Athens)*. 2007 Jul-Sep;6(3):210-7.
- 22 Essah, PA et al. *Metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome.* *Fertil Steril*. 2006 Jul;86 Suppl 1:S18-9.
- 23 Gambineri, A. et al. *Glucose intolerance in a large cohort of mediterranean women with polycystic ovary syndrome: phenotype and associated factors.* *Diabetes*. 2004 Sep;53(9):2353-8.
- 24 Kiddy, DS et al. *Differences in clinical and endocrine features between obese and non-obese subjects with polycystic ovary syndrome: an analysis of 263 consecutive cases* *Clin Endocrinol* 1990; 32 (2): 213-20.
- 25 Apronidaze, T. et al. *Prevalence and characteristics of the Metabolic Syndrome in Women with Polycystic Ovary Syndrome.* *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Apr;90(4):1929-35.
- 26 Gambineri, A. et al. *Obesity and the polycystic ovary syndrome.* *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002 Jul;26(7):883-96.
- 27 Pasquali, R. et al. *Obesity and the reproductive disorders in women.* *Hum Reprod Update*. 2003 Jul-Aug;9(4):359-72.
- 28 Snyder, BS. *Polycystic ovary syndrome(PCOS) in the adolescent patient: recommendations for practice.* *Pediatr Nurs* 2005 Sep-Oct; 31(5):416-21.
- 29 Cremoncini, C. et al. *Treatment of hirsutism and acne in women with two combinations of cyproterone acetate and ethinylestradiol.* *Acta Eur Fertil*. 1976 Dec;7(4):299-314.
- 30 McElduff, A. et al. *Is sex hormone-binding globulin associated with glucose tolerance?* *Diabet Med*. 2006 Mar; 23(3): 306-12.
- 31 Sawathiparnich, P. et al. *Obese adolescent girls with polycystic ovary syndrome(PCOS) have more severe insulin resistance measured by HOMA-IR score than obese girls without PCOS.* *J Med Assoc Thai*. 2005 Nov; 88 Suppl 8:S33-7.
- 32 Legro, RS. et al. *A fasting glucose to insuline ratio is a useful measure of insuline sensitivity in women with polycystic ovary syndrome.* *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Aug; 83(8):2694-8.
- 33 Ecobar-Morreale, HF. et al. *Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome.* *Trends Endocrinol Metab*. 2007 Sep;18(7):266-72.
- 34 Barclay, L. *Triglycerides and Tg/HDL ratio help identify insulin resistance in overweight patients.* *Ann Intern Med*. 2003;139:802-809.
- 35 Kannel, WB. et al. *Usefulness of the triglyceride-high-density lipoprotein versus the cholesterol-high-density lipoprotein ratio for predicting insulin resistance and cardiometabolic risk (from the Framingham Offspring Cohort).* *Am J Cardiol*. 2008 Feb 15;101(4):497-501.
- 36 Fulghesu, A.M. et al. *Pituitary-ovarian response to the gonadotrophin-releasing hormone-agonist test in anovulatory patients with polycystic ovary syndrome: predictive role of ovarian stroma.* *Clin Endocrinol (Oxf)*.2006 Sep; 65(3):396-401.
- 37 Adams, J et al. *Polycystic ovaries-a common finding in normal women.* *Lancet*. 1988 Apr 16;1(8590):870-2 .
- 38 Fox, R et al. *Ultrasound diagnosis of polycystic ovaries.* *Ann NY Acad Sci* 1993 May 28;687:217-23.
- 39 Fulghesu, A.M. et al. *A new ultrasound criterion for the diagnosis of polycystic ovary syndrome: the ovarian stroma/total area ratio.* *Fertil Steril*. 2001 Aug;76(2):326-31.
- 40 Panico, A. Lupoli, GA. Fonderico, F. Colarusso, S. Marciello, F. Poggiano, MR. Del Prete, M. Magliulo, R. Iervolino, P. Lupoli, G. *Multiple ovarian cysts in a young girl with severe hypothyroidism.* *Thyroid*.2007 Dec; 17(12):1289-93.

-
- 41 Insler, V. et al. *Polycystic ovaries in non-obese and obese patients: possibile pathophysiological mechanism based on new interpretation of facts and findings* Hum Reprod. 1993 Mar;8(3):379-84.
- 42 Rodin, A. et al. *Hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. Evidence of dysregulation of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase.* N Engl J Med. 1994 Feb 17;330(7):460-5.
- 43 Escobar-Morreale, H.F. et al. *Obesity and the polycystic ovary syndrome.* Minerva Endocrinol. 2007 Sep;32(3):129-40.
- 44 Tiras, MB. et al. *Alterations in cardiac flow parameters in patients with polycystic ovary syndrome.* Hum Reprod. 1999 Aug;14(8):1949-52.
- 45 Qin KN. et al. *Role of cytochrome P450c17 in polycystic ovary syndrome.* Mol Cell Endocrinol. 1998 Oct 25;145(1-2):111-21.
- 46 Dunaif, A. et al. *Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome.* J Clin Invest. 1995 Aug;96(2):801-10.
- 47 Bremer, A.A. et al. *The serine phosphorylation hypothesis of polycystic ovary syndrome: a unifying mechanism for hyperandrogenemia and insulin-resistance* Fertil Steril. 2008 May; 89(5):1039-48.
- 48 Legro, R.S. et al. *Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association?* Endocr Rev. 2003 Jun;24(3):302-12.
- 49 Talbott, E.O. et al. *Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women.* Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000 Nov;20(11):2414-21.
- 50 Jacobs, H.S. *Leptin, polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome.* Hum Reprod Update. 1999 Mar-Apr;5(2):166-71.
- 51 Yilmaz, M. et al. *Pro 12 Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor γ gene in first degree relatives of subjects with polycystic ovary syndrome.* Gynecol Endocrinol. 2005 Oct;21(4):206-10.
- 52 Unluturk, U. et al. *The genetic basis of the Polycystic Ovary Syndrome: a literature review including discussion of PPAR- γ .* PPAR Res. 2007; 2007:49109.
- 53 Roger A. et al. *Choice of treatment for women with polycystic ovary syndrome.* Fertility and sterility. Vol. 86, Suppl 1, July 2006: S22-S23.
- 54 Farshchi, H. et al. *Diet and nutrition in polycystic ovary syndrome: pointers for nutritional management.* J Obstet Gynaecol. 2007 Nov;27(8):762-73.
- 55 Vrbikova, J. et al. *Combined oral contraceptives in the treatment of polycystic ovary syndrome.* Hum Reprod Update. 2005 May-Jun; 11 (3): 277-91.
- 56 Moghetti, P. *Use of antiandrogens as therapy for women with polycystic ovary syndrome.* Fertil Steril. 2006 Jul;86 Suppl 1:S30-1.
- 57 Adashi, E.Y. *Clomiphene Citrate: mechanism(s) and site(s) of action-- a hypothesis revised.* Fertil Steril. 1984 Sep;42(3):331-44.
- 58 Grana-Barcia, M. et al. *Subcutaneous administration of pulsatile gonadotropin-releasing hormone decreases serum follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone levels in women with polycystic ovary syndrome: a preliminary study.* Fertil Steril. 2005 May;83(5):1466-72.
- 59 Pasquali, R. et al. *Insulin-sensitizing agents in women with polycystic ovary syndrome.* Fertil Steril. 2006 Jul;86 Suppl 1:S28-9.
- 60 Himelein, M.J. et al. *Polycystic ovary syndrome and mental health: a review.* Obstetrical and gynecological survey vol 61.n.11 2006.

-
- 61 Jones, G.L. et al. *Health related quality of life measurement in women with Polycystic Ovary Syndrome: a systematic review.* Hum Reprod Update 2008 14 (1): 15-25.
- 62 Barnard, L. et al. *Quality of life and psychological well-being in polycystic ovary syndrome.* Hum Reprod. 2007 Aug; 22(8): 2279-86.
- 63 American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes—2008.* Diabetes Care. 2008 Jan;31 Suppl 1:S12-54.
- 64 Sengos, C. *Sonographic parameters and hormonal status in lean and obese women with polycystic ovary syndrome.* Clin Exp Obstet Gynecol 2000; 27 (1): 35-8.
- 65 Diamanti-Kandararis, E. *Role of obesity and adiposity in polycystic ovary syndrome.* Int J Obes (Lond). 2007 Nov;31 Suppl 2:S8-13.
- 66 Dunaif, A. et al. *Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome.* Diabetes 1989 Sep; 38(9):1165-74.
- 67 Goodarzi, M.O. et al. *Beta-Cell Function: a key pathological determinant in polycystic ovary syndrome.* J Clin Endocrinol Metab. 2005 Jan;90(1):310-5.
- 68 Cho, L.W. et al. *Biological variation of total testosterone, free androgen index and bioavailable testosterone in polycystic ovarian syndrome: implication for identifying hyperandrogenaemia.* Clin Endocrinol(Oxf).2008 Mar; 68(3):390-4.
- 69 Azziz, R. *The adrenal and the polycystic ovary syndrome.* Rev Endocr Metab Disord 2007 Dec; 8 (4):331-42.
- 70 Holte J. et al. *The independent effects of polycystic ovary syndrome and obesity on serum concentration of gonadotrophins and sex steroids in premenopausal women.* Clin Endocrinol (Oxf) 1994 Oct; 41(4):473-81.
- 71 Kirchengast, S. et al. *Body composition characteristics and body fat distribution in lean women with polycystic ovary syndrome.* Hum Reprod. 2001 Jun;16(6):1255-60.
- 72 Shroff, R. *Young obese women with polycystic ovary syndrome have evidence of early coronary atherosclerosis.* J Clin Endocrinol Metab. 2007 Dec;92(12):4609-14.
- 73 Barnes, RB et al. *Central opioid activity in polycystic ovary syndrome with and without dopaminergic modulation.* J Clin Endocrinol Metab. 1985 Oct;61(4):779-82.
- 74 Salley, K.E. et al. *Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome- a position statement of the Androgen Excess Society.* J Clin Endocrinol Metab 2007 Dec; 92 (12): 4546-56.
- 75 Norman, R.J. et al. *Relative risk of conversion from normoglycaemia to impaired glucose tolerance or non-insulin dependent diabetes mellitus in polycystic ovary syndrome.* Hum Reprod. 2001 Sep;16(9):1995-8.
- 76 Amato, M.C. et al. *The evaluation of metabolic parameters and insuline sensitivity for a more robust diagnosis of the polycystic ovary syndrome.* Clin Endocrinol (Oxf). 2008 Jul;69(1):52-60.
- 77 Diamanti-Kandarakis, E. et al. *Polycystic ovarian syndrome: the commonest cause of hyperandrogenemia in women as a risk factor for metabolic syndrome.* Minerva Endocrinol. 2007 Mar;32(1):35-47.
- 78 Silfen, M.E. *Early endocrine, metabolic, and sonographic characteristics of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): comparison between obese and non obese adolescents* J Clin Endocrinol Metab. 2003 Oct;88(10):4682-8.
- 79 Sonino, N. et al. *Quality of life in irsute women.* Postgrad Med J. 1993 Mar;69(809):186-9.
- 80 Paulson, J.D. et al. *An investigation of the relationship between emotional maladjustment and infertility.* Fertil Steril. 1988 Feb;49(2):258-62.
- 81 Himelein, M.J. et al. *Depression and body image among women with polycystic ovary syndrome.* J Health Psychol. 2006 Jul;11(4):613-25.

-
- 82 Cronin, L. et al. *Development of a health-related quality-of-life questionnaire for women with polycystic ovary syndrome.* J Clin Endocrinol Metab. 1998 Jun;83(6):1976-87.
- 83 Ching, H.L. *Quality of life and psychological morbidity in women with polycystic ovary syndrome: body mass index, age and the provision of patient information are significant modifiers.* Clin Endocrinol (Oxf). 2007 Mar;66(3):373-9.
- 84 Elsenbruch, S. et al. *Quality of life, psychosocial well-being and sexual satisfaction in women with polycystic ovary syndrome.* J Clin Endocrinol Metab. 2003 Dec;88(12):5801-7.
- 85 Jones, G.L. et al. *The polycystic ovary syndrome health-related quality of life questionnaire(PCOSQ): a validation.* Hum Reprod. 2004 Feb;19(2):371-7.
- 86 Coffey, S. et al. *Health-related quality of life in women with polycystic ovary syndrome: a comparison with the general population using the polycystic ovary syndrome questionnaire(PCOSQ) and the Short Form-36(SF-36).* Gynecol Endocrinol. 2006 Feb;22(2):80-6.
- 87 Pekhlivanov, B. et al. *Determinants of health-related quality of life in women with polycystic ovary syndrome.* Akush Ginekol (Sofia) 2006; 45 (7):29-34.
- 88 McCook, J.C. et al. *Health-related quality of life issues in women with polycystic ovary syndrome.* J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. 2005 Jan-Feb;34(1):12-20.
- 89 Eggers, S. et al. *The polycystic ovary syndrome-a medical condition but also an important psychosocial problem.* Coll Antropol. 2001 Dec;25(2):673-85.
- 90 Hahn, S. et al. *Clinical and psychological correlates of quality-of-life in polycystic ovary syndrome.* Eur J Endocrinol. 2005 Dec;153(6):853-60.
- 91 Elsenbruch, S. et al. *Determinants of emotional distress in women with polycystic ovary syndrome.* Hum Reprod. 2006 Apr;21(4):1092-9. Fertil Steril. 2009 Apr;91(4):1175-82. Epub 2008 Mar 10.
- 92 Katcher HI, Kunselman AR, Dmitrovic R, Demers LM, Gnatuk CL, Kris-Etherton PM, Legro RS. *Comparison of hormonal and metabolic markers after a high-fat, Western meal versus a low-fat, high-fiber meal in women with polycystic ovary syndrome* Fertil Steril. 2009 Apr;91(4):1175-82. Epub 2008 Mar 10. Metabolism. 1990 Sep;39(9):943-6.
- 93 Volek JS, Gómez AL, Kraemer WJ. *Fasting lipoprotein and postprandial triacylglycerol responses to a low-carbohydrate diet supplemented with n-3 fatty acids.* J Am Coll Nutr. 2000 Jun;19(3):383-91.
- 94 Liepa GU, Sengupta A, Karsies D. *Polycystic ovary syndrome (PCOS) and other androgen excess-related conditions: can changes in dietary intake make a difference?* Nutr Clin Pract. 2008 Feb;23(1):63-71.
- 95 Douglas CC, Norris LE, Oster RA, Darnell BE, Azziz R, Gower BA. *Difference in dietary intake between women with polycystic ovary syndrome and healthy controls.* Fertil Steril. 2006 Aug;86(2):411-7.
- 96 Douglas CC, Gower BA, Darnell BE, Ovalle F, Oster RA, Azziz R. *Role of diet in the treatment of polycystic ovary syndrome.* Fertil Steril. 2006 Mar;85(3):679-88.

RINGRAZIAMENTI

Ringrazio con stima ed affetto il Prof. Giovanni Lupoli e il Prof. Franco Contaldo.

Un ringraziamento speciale va a Gelsy Lupoli, Luciana Granieri, Daniela Iacono, Marianna Cacciapuoti, Francesca Marciello, Mario Telesco e Gianfranco Panico.