

TRADUZIONE ITALIANA
DI ARTICOLI SELEZIONATI DA

International Journal of
GYNECOLOGY
& OBSTETRICS

Editor: J.J. Sciarra (USA)
Assistant Editor: L. Keith (USA)
Managing Editor: K. Williams (USA)
Citations from the Literature: L. Keith (USA)
Review Articles: T. Johnson (USA)
Symposia and Supplements: G. Benagiano (Italy)
Social Issues in
Reproductive Health: M. Fathalla (Egypt), A. Rosenfield (USA)
Ethical and Legal Issues
in Reproductive Health: R. Cook (Canada) B. Dickens (Canada)
Statistical Consultant: G. Del Priore (USA)
Honorary Editor: H.A. Kaminetzky (USA)

Honorary Associate
Editors: A. Ingleman-Sundberg (Sweden)
W. Kuhn (Germany), L. Hamberger (Sweden)
Office of the Editor: Department of Obstetrics and
Gynecology
Northwestern University Medical
School
333 East Superior Street, Suite 490
Chicago, Illinois 60611, USA
Tel.: +1 312 908 7510
Fax: +1 312 908 8777
E-mail: kwilliams@nmff.nwu.edu

Editorial Board: The editorial board is the FIGO Executive Board

Publisher: ELSEVIER SCIENCE IRELAND LTD.

COPYRIGHT © 2007 INTERNATIONAL FEDERATION OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS

ALL RIGHTS RESERVED - 0020 - 7292/04/\$30.00

No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise without permission in writing from the copyright owner, c/o Elsevier Science P.O. Box 181, 100 BM Amsterdam, The Netherlands.

No responsibility is assumed by the Publisher or the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) for any injury and/or damage to persons or property as a matter of products liability, negligence or otherwise, or from any methods, products, instructions or ideas contained in the material herein.

Because of the rapid advances in the medical sciences, the Publisher and FIGO recommend that independent verification of diagnosis and drug dosages should be made.

Although all advertising material is expected to conform to ethical (medical) standards, inclusion in this publication does not constitute a guarantee or endorsement of the quality or value of such product or of the claims made of it by its manufacturer.

Single photocopies of single articles may be made for personal use as allowed by national copyright laws. Permission of the Publisher and payment of a fee is required for all other photocopying, including multiple or systematic copying, copying for advertising or promotional purposes, resale, and all forms of document delivery. Special rates are available for educational institutions that wish to make photocopies for non-profit educational classroom use.

Permissions may be sought directly from Elsevier Global Rights Department, P.O. Box 800, Oxford OX5 1DX, UK; phone: (+44) 1865 843830, fax: (+44) 1865 853333, e-mail: permissions@elsevier.co.uk. You may also contact Global Rights directly through Elsevier's homepage (<http://www.elsevier.nl>), by selecting 'Obtaining Permissions'.

Italian translation has been cared by CIC Edizioni Internazionali, Roma.

OFFICIAL JOURNAL OF THE
WOMEN'S HEALTH CARE SHARE
NETWORK - DELIVERING
SPONSORED SUBSCRIPTIONS
TO INSTITUTIONS IN
DEVELOPING NATIONS

International Journal of Gynecology and Obstetrics

Official publication of the International Federation of
Gynecology and Obstetrics (FIGO)

EDITOR:

J.J. Sciarra, Professor and Chairman,
Department of Obstetrics & Gynecology,
Northwestern University, Chicago IL, USA

ASSISTANT EDITOR:

L.G. Keith, Northwestern University,
Chicago, IL, USA

2006 Volumes 92-95 12 issues
ISSN: 0020-7292

**IJGO Educational Affiliates receive
complementary copies of the
journal.**

For more information visit:
www.igo.org

Personal price:

EUR 214 for European countries;
JPY 28,500 for Japan;
USD 240 for all other countries

Institutional price:

EUR 1,613 for European countries;
JPY 214,100 for Japan
USD 1,804 for all other countries

The *International Journal of Gynecology & Obstetrics* publishes articles on all aspects of basic and clinical research in the fields of obstetrics and gynecology and related subjects, with emphasis on matters of worldwide interest.

The journal features:

- Editorials
- Articles
- Case Reports
- Brief Communications
- International Calendar
- SOGC Clinical Practice Guidelines
- Review Articles
- Contemporary Issues in Women's Health
- Averting Maternal Death and Disability
- New section: Surgery and Technology



The Journal is included in Elsevier's Women's Health Resources website. To order online, and for further information including a free online sample copy, and a Guide for Authors, check it out today at

www.womenshealth-elsevier.com

and to link to valuable services such as:



ScienceDirect offers immediate access to the abstracts, journal and reference work articles needed for research. Over 7 million full-text articles available online plus access to the leading STM bibliographic databases.



The free email service which delivers Elsevier book and journal tables of contents - directly to your PC.



The integrated online entry point for all your submission needs - the fast and efficient way to submit, track and stay informed.

Please enter my 2006 subscription to *International Journal of Gynecology & Obstetrics* ISSN 0020-7292 at the rate of:

- EUR 214 / JPY 28,500 / USD 240 Personal rate
 EUR 1,613 / JPY 214,100 / USD 1,804 Institutional rate

Order value subtotal _____
EU residents must either state VAT number here _____ or add VAT (or equivalent at your country's rate) @ _____ %VAT

Total EUR/USD/JPY _____

Payment Details

- Cheque / money order / UNESCO coupon made payable to Elsevier enclosed
 I wish to pay by credit card. Your credit card will be debited including VAT when applicable
 Visa American Express Mastercard

Card No. _____ Expiry Date _____

Date _____ Signature _____

ORDER FORM

Name _____
Position _____
Organization _____
Department _____
Address _____
Post/Zip code _____ Country _____
Tel _____ Fax _____
Email _____

THANK YOU FOR YOUR ORDER.



ELSEVIER

Please return this form to:

Elsevier
Customer Service Department
P.O. Box 211
1000 AE Amsterdam
The Netherlands
Tel: +31 20 485 3757, Fax: +31 20 485 3432
Email: nlinfo-f@elsevier.com



La attuale terapia medica della sindrome dell'ovaio policistico

M.S.M. LANHAM, D.I. LEBOVIC, S.E. DOMINO

CONTEMPORARY MEDICAL THERAPY FOR POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

M.S.M. Lanham, D.I. Lebovic, S.E. Domino

*Department of Obstetrics and Gynecology, University of Michigan,
Ann Arbor, Michigan, USA*

*Int. J. of Gynecol. and Obstet. 95: 236-241, 2006
0020-7292/\$ - see front matter*

© 2006 International Federation of Gynecology and Obstetrics

Definizione

Il primo studio sulla sindrome dell'ovaio policistico (PCOS, *PolyCystic Ovary Syndrome*) è forse quello di Alessandro Vallisnieri, che nel 1721 descrisse una "...giovane contadina, sposata, piuttosto rotondetta, infertile, con ovaie più grandi del normale, come uova di colombe, bitorzolute, brillanti e biancastre" (1). La variabilità propria della PCOS era evidente anche nella descrizione iniziale di Irving Stein e Michael Leventhal del 1935 della loro casistica di pazienti che mostravano ovaie policistiche, ma con altre caratteristiche non sempre presenti, tra cui infertilità, irsutismo e oligomenorrea (2). La prima internazionale *Consensus Conference* sui criteri clinici della PCOS è stata tenuta a Rotterdam, in Olanda, nel 2003, organizzata dalla *European Society of Human Reproduction and Embryology* e dalla *American Society for Reproductive Medicine* (3). La definizione su cui è stato raggiunto l'accordo richiede che siano presenti due dei tre seguenti criteri, che delimitano il range delle espressioni cliniche della malattia:

1. *Ovaie policistiche*: 12 o più follicoli in un ovaio, ognuno dei quali del diametro di 2-9 mm, e/o un volume ovarico >10 mL. Questa definizione sottoposta a revisione non comprende né la densità stromale né la distribuzione dei follicoli. Per formulare la diagnosi è sufficiente un solo ovaio policistico.
2. *Oligo-/anovulazione*: diagnosticata clinicamente come oligo-/amenorrea, vale a dire cicli mestruali di oltre 35 giorni oppure <10 mestruazioni per anno.
3. *Iperandrogenismo*: clinico o biochimico.

Si noti che i criteri per la PCOS non si applicano alle ragazze adolescenti, alle donne che usano steroidi contraccettivi, o ai soggetti in postmenopausa. La diagnosi di PCOS richiede l'esclusione di altre condizioni, tra cui iperplasia surrenalica congenita classica e non-classica, sindrome di Cushing, acromegalia, tumori androgeno-secerenti, iperprolattinemia o prolattinoma, ipotiroidismo primario, insufficienza ovarica prematura, o effetti farmacologici di androgeni esogeni. È stato dimostrato che l'ecografia transaddominale e quella transvaginale correlano bene; pertanto, entrambe sono strumenti diagnostici accettabili, la cui scelta può essere lasciata al clinico (4). Nelle donne mestruate, l'ecografia è più sensibile quando viene eseguita al 3°, 4° o 5° giorno del ciclo.

Prevalenza e patogenesi

L'incidenza riportata della PCOS varia dal 3 all'11% in base ai criteri diagnostici usati e alla popolazione studiata (5). Con i criteri allargati di Rotterdam ci si attenderebbe una prevalenza più elevata, come confermato in uno studio che ha dimostrato come essa fosse del 12% (6), e pertanto sono necessari altri studi che impieghino tali criteri.

Evoluzione e antropologia

La complessità della PCOS continua a rendere la comprensione della sua patogenesi un compito difficile. La sua eziologia è nota solo in piccola parte, e molte sono le teorie patogenetiche proposte. È stato ipotizzato che durante la storia evolutiva possa essere vantaggioso per una donna essere iperandrogenica e avere una maggiore insulinoresistenza (7). Quest'ultima può avere aumentato la capacità di una donna di immagazzinare energia sotto forma di grasso sottocutaneo quando il cibo era abbondante, migliorando le sue probabilità di sopravvivenza quando esso era invece scarso.

Fattori genetici e ambientali

I fenotipi eterogenei e la mancanza di una definizione universalmente accettata della PCOS hanno reso difficili gli studi genetici. Esistono prove in favore di un modello genetico autosomico dominante con bassa penetranza (8). Tra i geni che si è ipotizzato siano coinvolti nello sviluppo della PCOS vi sono: il CYP17A, che codifica per il citocromo P450C17 α ; il CYP11A, che codifica per l'enzima che scinde la catena laterale del P450; il gene dell'insulina; e sequenze VNTR (*Variable Number of Tandem Repeat*) (9). Le madri delle donne con PCOS hanno dislipidemia, iperandrogenismo, e marker sierici di insulinoresistenza (10). Molteplici sembrano essere i geni implicati, e una eredità poligenica è probabilmente responsabile della maggior parte dei casi.

Teoria unificante della iperfosforilazione della serina

Una teoria patogenetica che funge da legame tra l'iperandrogenismo e l'insulinoresistenza è quella unificante della iperfosforilazione della serina (11). La fosforilazione della serina del citocromo P450C17 α aumenta la sua attività 17,20-liasica, portando a un aumento della sintesi di androgeni nelle cellule teicali. Uno dei principali mediatori della via di segnalazione dell'insulina è il substrato 1 del recettore insulinico (IRS-1, *Insulin Receptor Substrate-1*). La fosforilazione

della serina in vari siti su IRS-1 determina la riduzione dell'attività del mediatore quando si verifica il segnale dell'insulina, attenuando il normale trasporto del glucosio nella cellula. L'organismo risponde a questa relativa iperglicemia con una iperinsulinemia.

L'insulina stimola la sintesi degli androgeni sia nelle ovaie che nelle ghiandole surrenaliche (12). L'insulina agisce sinergicamente con l'ormone luteinizzante e aumenta la sintesi degli steroidi a livello ovarico, e ciò determina l'arresto dei follicoli e l'anovulazione (13). L'insulina inibisce anche la produzione epatica della globulina che lega gli ormoni sessuali (SHBG, *Sex Hormone Binding Globulin*), con conseguente aumento dei livelli sierici di testosterone libero.

Trattamento

Trattamento non-farmacologico

La diversità della presentazione clinica della PCOS e la sua fisiopatologia si riflettono nelle numerose opzioni di trattamento. I vari trattamenti possono essere classificati in quelli che controllano le manifestazioni cutanee dell'iperandrogenismo, che ripristinano una ovulazione regolare, e che agiscono sull'insulinoresistenza. Gli effetti dei trattamenti in una soltanto di queste categorie non si limitano unicamente a quelli propri della categoria (14).

È stato dimostrato che già un calo ponderale del 5-7% migliora le manifestazioni dell'iperandrogenismo, riduce l'iperinsulinemia, e ripristina l'ovulazione e la fertilità fin nel 75% delle donne (15). Non ci sono prove che un particolare regime dietetico sia più utile di un altro nelle donne con PCOS.

Utilizzando il drilling ovarico o la diatermia ovarica, l'ovulazione può essere ripristinata nell'80% delle donne, e l'incidenza di gravidanze nelle donne trattate con tecnica chirurgica è del 50% (16). È stato dimostrato che la diatermia ovarica laparoscopica è sicura e costo-efficace nel trattamento della PCOS resistente al clomifene (17).

Trattamento dell'acne e dell'irsutismo

I trattamenti dell'acne e dell'irsutismo nei soggetti con PCOS cercano di ridurre i livelli degli androgeni diminuendone la produzione o aumentandone il legame alle proteine plasmatiche, e di bloccare l'attività di questi ormoni a livello dei tessuti bersaglio (14). Gli steroidi contraccettivi orali, e più specificamente la terapia di combinazione estroprogestinica, sono usati da molti clinici quale trattamento di prima linea dell'acne e dell'irsutismo nei soggetti con PCOS che non desiderano una immediata fertilità. L'estrogeno inibisce il

rilascio dall'ipofisi dell'ormone luteinizzante, e quindi la produzione ovarica di androgeni (14), e aumenta inoltre la produzione epatica di SHBG, riducendo il testosterone sierico non legato. Sebbene i contraccettivi orali migliorino l'acne e l'irsutismo e proteggano contro l'iperplasia dell'endometrio dovuta all'azione non contrastata dell'estrogeno, questo metodo di trattamento non influenza positivamente l'insulinoresistenza (18, 19).

Nelle pazienti in cui il trattamento con contraccettivi orali può essere controindicato (ad es., nelle fumatrici ultratrentacinquenni, nei soggetti con storia di malattia trombotica), per prevenire l'iperplasia dell'endometrio si possono somministrare progestinici una volta al mese od ogni 2-3 mesi. Questo trattamento non influenzerà l'irsutismo e l'acne, né migliorerà l'insulinoresistenza.

Per combattere l'acne e l'irsutismo sono usati anche i trattamenti antiandrogenici. Impiegato soprattutto in Canada, Messico ed Europa, il ciproterone acetato inibisce competitivamente il legame del testosterone e del 5α -diidrotosterone al recettore degli androgeni (20) e tratta efficacemente l'irsutismo e l'acne. Tra i trattamenti antiandrogenici che sono utilizzati negli Stati Uniti vi sono lo spironolattone e la finasteride. Il drospironone è un analogo dello spironolattone con una certa attività anti-mineralocorticoide e antiandrogena (21). Quando usato ad alte dosi (~100-200 mg/die), lo spironolattone ha moderati effetti antiandrogenici. Esso inibisce gli enzimi della steroidogenesi e si lega al recettore del diidrotosterone a livello del follicolo pilifero (22). Gli effetti collaterali comprendono irregolari emorragie uterine. Durante la somministrazione di spironolattone è necessaria la contraccezione. L'uso dello spironolattone è controindicato in gravidanza, in quanto provoca la virilizzazione incompleta dei feti maschi. Poiché si è visto che il farmaco ha effetti sinergici quando combinato con i contraccettivi orali, entrambi vengono prescritti contemporaneamente (14).

La flutamida, un antiandrogeno non-steroido, è efficace nel trattamento dell'irsutismo, ma preoccupazioni riguardo agli effetti collaterali sulla funzione epatica ne hanno ostacolato un uso diffuso (23). La finasteride è un inibitore competitivo della 5α -reduttasi di tipo 2, ed è stato dimostrato che il suo uso sistemico riduce il diidrotosterone circolante e cura l'irsutismo (24). L'uso topico non è efficace, in quanto nell'unità pilosebacea è presente 5α -reduttasi di tipo 1 (14). Poiché l'uso della finasteride nel primo trimestre aumenta il rischio di ipospadie nei feti maschi, quando si impiega questo farmaco è necessaria la contraccezione (categoria di gravidanza X).

L'eflornitina cloridrato è un farmaco topico approvato per l'uso nel trattamento dell'irsutismo facciale,

che inibisce l'ornitina decarbossilasi, un enzima di importanza cruciale nell'avviare la divisione cellulare, e agisce quindi a livello del follicolo per interrompere la crescita dei peli (25). Per ottenere i risultati sono necessarie 4-8 settimane di trattamento; il farmaco appartiene alla categoria di gravidanza C. I dati clinici relativi alla PCOS sono limitati.

A lungo termine, le terapie citate sopra avranno quale bersaglio tutti i peli. Esse possono richiedere perfino 6-9 mesi per esprimere l'effetto massimale, e la loro interruzione si associa a una ricomparsa dell'irsutismo. Nel breve termine, si devono consigliare alle pazienti metodi più diretti di asportazione dei peli. La depilazione laser provoca un danno termico al follicolo, avendo quale bersaglio la melanina follicolare (26). Essa funziona meglio nei soggetti con pelle chiara e capelli scuri, ma può causare modificazioni della pigmentazione cutanea. Va inoltre evitata nelle pazienti che tendono a formare cheloidi o cicatrici ipertrofiche.

Trattamento farmacologico per ripristinare l'ovulazione/la fertilità

La riduzione dei livelli di insulina, migliorando la sensibilità all'insulina migliora l'ovulazione, ripristina le mestruazioni, e migliora altresì la fertilità, come pure i sintomi di iperandrogenismo (27, 28). Pertanto, nelle donne con PCOS gli agenti insulino-sensibilizzanti sono oggetto di continue ricerche per quanto riguarda il miglioramento sia dell'ovulazione che dei fattori di rischio cardiovascolare associati all'iperinsulinemia. Le ricerche relative a questi farmaci saranno presentate nella sezione successiva.

Le incidenze di ovulazioni fin dell'80% sono in contrasto con quelle del 30-40% di gravidanze nei cicli con o senza clomifene citrato (CC) delle donne con PCOS (29). L'aggiunta di metformina aumenta l'incidenza di ovulazioni, rispetto al solo CC (30). I farmaci induttori dell'ovulazione più recenti includono gli inibitori della aromatasi quali il letrozolo. Il letrozolo è un inibitore non-steroido che si lega reversibilmente al gruppo eme dell'aromatasi CYP19. Il suo principale uso è nel trattamento adiuvante delle donne in postmenopausa con cancro della mammella iniziale e recettori ormonali positivi (categoria di gravidanza D). Nella PCOS, riducendo la produzione di estrogeni esso porta a un aumento del rilascio dell'ormone follicolostimolante (FSH, *Follicle-Stimulating Hormone*) da parte dell'ipofisi, senza possedere le proprietà antiestrogeniche del CC. L'aumento dell'FSH porta poi allo sviluppo del follicolo e, alla fine, all'ovulazione. Rispetto al CC, il letrozolo può: (1) ridurre il numero di follicoli maturi, (2) diminuire il rischio di sindrome di iperstimolazione ovarica, e (3) aumentare l'incidenza sia di ovulazioni che di gravidanze (31). In un trial

randomizzato condotto in donne con PCOS CC-resistente trattate con metformina, il letrozolo ha determinato un più elevato numero di parti, rispetto alla terapia continua con CC (32). Gli effetti collaterali includono vampate di calore, nausea, assottigliamento dei capelli, artralgie, mialgie ed artriti, che non è stato peraltro dimostrato influenzino l'aderenza al trattamento, un problema osservato più frequentemente nelle donne trattate con CC.

Terapie che influenzano l'insulinoreistenza

Il lilla francese o ruta di capra (*Galega officinalis*) veniva usato nel Medioevo nel trattamento del diabete mellito (33). Si vide che la pianta conteneva guanidina, che ha proprietà anti-iperglicemiche ed è strutturalmente correlata alle biguanidi, una delle quali è la metformina. La metformina è stata immessa in commercio in Europa nel 1979, e il suo impiego è stato autorizzato negli Stati Uniti nel 1995. A causa della presenza di acidosi lattica in questa classe di composti, essa va evitata nei soggetti con malattie renali o epatiche, nelle situazioni che aumentano il rischio di tale complicanza, e prima o dopo procedure che comportano l'impiego endovenoso di mezzi di contrasto.

Nelle pazienti con diabete mellito e PCOS viene oggi largamente usata la metformina, ma l'esatto meccanismo della sua funzione rimane un mistero. Quel che si sa è che aumenta la captazione periferica del glucosio e ne inibisce la produzione epatica; si tratta quindi di un agente più anti-iperglicemico che ipoglicemizante (34). Un significativo calo ponderale è stato osservato nella terapia con metformina (35). I suoi effetti collaterali includono nausea, diarrea, disturbi addominali, gusto metallico e anoressia, che possono verificarsi fin nel 20% dei pazienti. Gli effetti collaterali possono essere ridotti prendendo il farmaco ai pasti e aumentandone il dosaggio lentamente. La classe di gravidanza è D, e in uno studio non sono stati riscontrati effetti avversi sulla crescita e sullo sviluppo motorio-sociale nei primi 18 mesi di vita (36).

È stato dimostrato che la metformina è efficace nella induzione dell'ovulazione sia in monoterapia che in combinazione con il CC (30,37). Nelle donne con PCOS, la presenza di insulinoreistenza è un predittore positivo di risposta alla metformina (38). La terapia a lungo termine con il farmaco riduce, nelle donne con PCOS, la progressione dalla insulinoreistenza al diabete mellito franco, mentre quella a breve termine anche di 2 settimane soltanto contribuisce a migliorare l'ovulazione e la fertilità (39,40).

Tre tiazolidinedioni sono stati impiegati nella pratica clinica: troglitazone, rosiglitazone e pioglitazone.

Il troglitazone è stato ritirato dal commercio nel 2000, a causa della sua epatotossicità. I tiazolidinedioni agiscono da agonisti selettivi del PPAR- γ (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ*) nucleare. Il legame al PPAR- γ attiva geni che regolano il metabolismo glucidico e lipidico, e gli effetti principali di questi farmaci sono l'aumento della sensibilità all'insulina dei tessuti periferici e la riduzione della produzione epatica di glucosio (41). A causa della storia di questa classe di farmaci, durante la terapia con tiazolidinedioni vengono in genere monitorati gli enzimi epatici. Il metabolismo ha luogo nel fegato; il rosiglitazone ad opera del CYP2C8, e il pioglitazone sia del CYP3A4 che del CYP2C8.

Studi condotti con troglitazone in donne con PCOS hanno dimostrato miglioramenti dell'insulinoreistenza, dell'iperandrogenismo, e della tolleranza al glucosio (42). L'ovulazione subiva un significativo incremento, i livelli di testosterone libero diminuivano, e quelli di SHBG aumentavano. Sebbene il troglitazone non sia più disponibile, studi condotti con il rosiglitazone e il pioglitazone hanno fornito risultati simili (43, 44). I farmaci appartengono alla categoria di gravidanza C. Poiché agiscono con meccanismi differenti, tiazolidinedioni e metformina possono essere usati insieme nel diabete mellito di tipo 2. Per valutare gli effetti di questa combinazione in soggetti con PCOS sono necessarie ulteriori ricerche.

Statine

Le statine sono un nuovo approccio terapeutico alla PCOS e si sono dimostrate promettenti sia nei primi studi *in vitro* che in un unico trial prospettico randomizzato. Nelle cellule interstiziali tecali in coltura trattate con mevastatina, la proliferazione e la steroidogenesi diminuivano (45). Un trial clinico ha confrontato la simvastatina più contraccettivi orali con la sola simvastatina (46). Il gruppo trattato con la statina mostrava livelli di testosterone significativamente ridotti e di gonadotropine normalizzati; tuttavia, tra i due gruppi non c'erano differenze significative per quanto riguarda la scala di Ferriman-Gallway, usata per quantificare la gravità dell'irsutismo di una paziente.

Indirizzi e ricerche futuri

La consapevolezza che la PCOS è intimamente legata all'insulinoreistenza e ai problemi metabolici dell'ospite associati al diabete di tipo 2, e in particolare all'aumentato rischio di malattie cardiovascolari, ha portato a uno spostamento del paradigma di trattamento di questa sindrome. Il trattamento tradizionale era focalizzato sugli aspetti riproduttivi ed estetici. La PCOS

è oggi riconosciuta come una sindrome multisistemica con conseguenze a lungo termine sulla salute. L'induzione dell'ovulazione e il controllo dei sintomi iperandrogenici non sono stati migliorati dall'impiego dei farmaci insulino-sensibilizzatori.

Le controversie riguardo all'allargamento dei criteri di Rotterdam renderanno necessaria l'esecuzione di ricerche in quelle donne che precedentemente non erano incluse tra le pazienti con PCOS, al fine di stabilire se il loro trattamento con gli stessi farmaci e gli stessi protocolli è sicuro e vantaggioso. Ulteriori ricerche sulla teoria dell'iperfosforilazione della serina può

portare a farmaci che hanno quale bersaglio questi siti di fosforilazione.

Pur avendo gli studi dimostrato come nelle donne con PCOS la terapia combinata con metformina e CC sia superiore a quella con il solo CC, e il letrozolo superiore al solo CC, non esistono studi che abbiano valutato gli effetti della combinazione di metformina e letrozolo. Un simile protocollo potrebbe dare alle pazienti i benefici a lungo termine del controllo dei livelli insulinemici, e quelli a breve termine di una aumentata secrezione di FSH e di una ovulazione e una mestruazione regolari.

Bibliografia

1. BATTAGLIA C.: *The role of ultrasound and Doppler analysis in the diagnosis of polycystic ovary syndrome*. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:225-32.
2. STEIN I., LEVENTHAL M.: *Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries*. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29:181-91.
3. THE ROTTERDAM ESHRE/ASRM-SPONSORED PCOS CONSENSUS WORKSHOP GROUP: *Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS)*. *Hum Reprod* 2004;19:41-7.
4. FARQUHAR C.M., BIRDSALL M., MANNING P., MITCHELL J.M., FRANCE J.T.: *The prevalence of polycystic ovaries on ultrasound scanning in a population of randomly selected women*. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1994;34:67-72.
5. KNOCHENHAUER E.S., KEY T.J., KAHSAR-MILLER M., WAGGONER W., BOOTS L.R., AZZIZ R.: *Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study*. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3078-82.
6. LOWE P., KOVACS G., HOWLETT D.: *Incidence of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome amongst women in Melbourne, Australia*. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2005;45:17-9.
7. BALEN AH.: *Polycystic ovary syndrome: a guide to clinical management*. London: Taylor & Francis; 2005. 210 pp.
8. LEGRO R.S., SPIELMAN R., URBANEK M., DRISCOLL D., STRAUSS III J.F., DUNAIF A.: *Phenotype and genotype in polycystic ovary syndrome*. *Recent Prog Horm Res* 1998;53:217-56.
9. FRANKS S., GHARANI N., MCCARTHY M.: *Candidate genes in polycystic ovary syndrome*. *Hum Reprod Update* 2001;7:405-10.
10. SAM S., LEGRO R.S., ESSAH P.A., APRIDONIDZE T., DUNAIF A.: *Evidence for metabolic and reproductive phenotypes in mothers of women with polycystic ovary syndrome*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:7030-5.
11. DUNAIF A., XIA J., BOOK C.B., SCHENKER E., TANG Z.: *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;96:801-10.
12. ARSLANIAN S.A., LEWY V., DANADIAN K., SAAD R.: *Metformin therapy in obese adolescents with polycystic ovary syndrome and impaired glucose tolerance: amelioration of exaggerated adrenal response to adrenocorticotropin with reduction of insulinemia/insulin resistance*. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1555-9.
13. WILLIS D.S., WATSON H., MASON H.D., GALEA R., BRINCAT M., FRANKS S.: *Premature response to luteinizing hormone of granulosa cells from anovulatory women with polycystic ovary syndrome: relevance to mechanism of anovulation*. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3984-91.
14. EHRMANN D.A.: *Polycystic ovary syndrome*. *N Engl J Med* 2005;352:1223-36.
15. KIDDY D.S., HAMILTON-FAIRLEY D., BUSH A., SHORT F., ANYAOKU V., REED M.J., et al.: *Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome*. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;36:105-11.
16. ACOG COMMITTEE ON PRACTICE BULLETINS-GYNECOLOGY.: *Clinical Management Guidelines for Obstetrician Gynecologists Number 34, February 2002. Management of infertility caused by ovulatory dysfunction*. *Obstet Gynecol* 2002;99:347-58.
17. FARQUHAR C.M., WILLIAMSON K., BROWN P.M., GARLAND J.: *An economic evaluation of laparoscopic ovarian diathermy versus gonadotrophin therapy for women with clomiphene citrate resistant polycystic ovary syndrome*. *Hum Reprod* 2004;19:1110-5.
18. DIAMANTI-KANDARAKIS E., BAILLARGEON J.P., LUORNO M.J., JAKUBOWICZ D.J., NESTLER J.E.: *A modern medical quandary: polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and oral contraceptive pills*. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1927-32.
19. VRBIKOVA J., CIBULA D.: *Combined oral contraceptives in the treatment of polycystic ovary syndrome*. *Hum Reprod Update* 2005;11:277-91.
20. GOLLAND I.M., ELSTEIN M.E.: *Results of an open one-year study with Diane-35 in women with polycystic ovarian syndrome*. *Ann N Y Acad Sci* 1993;687:263-71.
21. BATUKAN C., MUDERRIS I.I.: *Efficacy of a new oral contraceptive containing drospirenone and ethinyl estradiol in the long-term treatment of hirsutism*. *Fertil Steril* 2006;85:436-40.
22. YOUNG R.L., GOLDZIEHER J.W., ELKIND-HIRSCH K.: *The endocrine effects of spironolactone used as an antiandrogen*. *Fertil Steril* 1987;48:223-8.
23. MUDERRIS L.L., BAYRAM F., GUVEN M.: *Treatment of hirsutism with lowest-dose flutamide (62-5 mg/day)*. *Gynecol Endocrinol*
24. FALSETTI L., GAMBERA A., LEGRENZI L., LACOBELLO C., BUGARI G.: *Comparison of finasteride versus flutamide in the treatment of hirsutism*. *Eur J Endocrinol* 1999;141:361-7.
25. BALFOUR J.A., MCCLELLAN K.: *Topical eflornithine*. *Am J Clin Dermatol* 2001;2:197-201 discussion 2.

26. HOBBS L., ORT R., DOVER J.: *Synopsis of laser assisted hair-removal systems*. Skin Therapy Lett 2000;5:1-5.
27. MORAN L.J., NOAKES M., CLIFTON P.M., TOMLINSON L., GALLETLY C., NORMAN R.J.: *Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome*. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:812-9.
28. NESTLER J.E., JAKUBOWICZ D.J., EVANS W.S., PASQUALI R.: *Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome*. N Engl J Med 1998;338:1876-80.
29. KOUSTA E., WHITE D.M., FRANKS S.: *Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation*. Hum Reprod Update 1997;3:359-65.
30. VANDERMOLEN D.T., RATTI V.S., EVANS W.S., STOVALL D.W., KAUMA S.W., NESTLER J.E.: *Metformin increases the ovulatory rate and pregnancy rate from clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome who are resistant to clomiphene citrate alone*. Fertil Steril 2001 ;75:310-5.
31. CASPER R.F., MITWALLY M.E.: *Review: aromatase inhibitors for ovulation induction*. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:760-71.
32. SOHRABVAND F., ANSARI S., BAGHERI M.: *Efficacy of combined metformin-letrozole in comparison with metformin-clomiphene citrate in clomiphene-resistant infertile women with polycystic ovarian disease*. Hum Reprod 2006;21:1432-5.
33. WITTESS L.A.: *The blooming of the French lilac*. J Clin Invest 2001;108:1105-7.
34. STUMVOLL M., NURJHAN N., PERRIELLO G., DAILEY G., GERICH J.E.: *Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus*. N Engl J Med 1995;333:550-4.
35. HARBORNE L.R., SATTAR N., NORMAN J.E., FLEMING R.: *Metformin and weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome: comparison of doses*. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:4593-8.
36. GLUECK C.J., GOLDENBERG N., PRANIKOFF J., LOFTSPRING M., SIEVE L., WANG R.: *Height, weight, and motor-social development during the first 18 months of life in 126 infants born to 109 mothers with polycystic ovary syndrome who conceived on and continued metformin through pregnancy*. Hum Reprod 2004;19:1323-30.
37. LORD J.M., FLIGHT I.H., NORMAN R.J.: *Insulin-sensitizing drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiroinositol) for polycystic ovary syndrome*. Cochrane Database Syst Rev 2003:CD003053.
38. EISENHARDT S., SCHWARZMANN N., HENSCHEL V., GERMEYER A., VON WOLFF M., HAMANN A., et al.: *Early effects of metformin in women with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. J Clin Endocrinol Metab 2006;91 :946-52.
39. JAKUBOWICZ D.J., LUORNO M.J., JAKUBOWICZ S., ROBERTS K.A., NESTLER J.E.: *Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome*. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:524-49
40. KHORRAM O., HELLIWELL J.P., KATZ S., BONPANE C.M., JARAMILLO L.: *Two weeks of metformin improves clomiphene citrate-induced ovulation and metabolic profiles in women with polycystic ovary syndrome*. Fertil Steril 2006;85:1448-51.
41. DAVIS S.: *Insulin, Oral Hypoglycemic Agents, and the Pharmacology of the Endocrine Pancreas*. In: Goodman LS, Gilman A, Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editors. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 1613-46.
42. AZZIZ R., EHRMANN D., LEGRO R.S., WHITCOMB R.W., HANIEY R., FERESHETIAN A.G., et al.: *Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebo-controlled trial*. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:1626-32.
43. GHAZEORI G., KUTTOH W.H., BRYER-ASH M., HAAS D., KE R.W.: *Effect of rosiglitazone on spontaneous and clomiphene citrate-induced ovulation in women with polycystic ovary syndrome*. Fertil Steril 2003;79:562-6.
44. ROUZI A.A., ARDAWI M.S.: *A randomized controlled trial of the efficacy of rosiglitazone and clomiphene citrate versus metformin and clomiphene citrate in women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome*. Fertil Steril 2006;85:428-35.
45. IZQUIERDO D., FOYOUZI N., KWINTKIEWICZ J., DULEBA A.J.: *Mevastatin inhibits ovarian theca-interstitial cell proliferation and steroidogenesis*. Fertil Steril 2004;82(Suppl 3):1193-7.
46. DULEBA A.J., BANASZEWSKA B., SPACZYNSKI R.Z., PAWELCZYK L.: *Simvastatin improves biochemical parameters in women with polycystic ovary syndrome: results of a prospective, randomized trial*. Fertil Steril 2006;85:996-1001.