



UNIVERSITÀ DI PISA

Scuola di specializzazione in Ginecologia e Ostetricia

Direttore: Prof. N. Cappelli

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale

Divisione di Ginecologia ed Ostetricia ad Indirizzo Oncologico

Direttore: Prof. A. Gadducci

Tesi di Specializzazione

TRATTAMENTO CON INSULINO-SENSIBILIZZANTI IN DONNE CON SINDROME DELL'OVAIO POLICISTICO: DATI A CONFRONTO

Relatori:

Prof. Angiolo Gadducci

Dr.ssa Franca Fruzzetti

Candidata:

Dr.ssa Daria Perini

Anno Accademico 2013/2014

INDICE

1. INTRODUZIONE	3
1.1. DEFINIZIONE	3
1.2. EZIOLOGIA	4
1.3. QUADRO CLINICO ED ORMONALE	5
1.3.1. Aspetti clinici	5
1.3.2. Aspetti neuroendocrini	14
1.4. PATOGENESI	20
1.4.1. Ipotesi dell'adrenarca precoce	20
1.4.2. Relazione patofisiologica tra iperinsulinemia ed iperandrogenismo	21
1.5. COMPLICANZE METABOLICHE	24
1.6. TERAPIE METABOLICHE	28
2. MATERIALI E METODI	32
2.1. SOGGETTI	32
2.2. PROTOCOLLO DI STUDIO	34
3. ANALISI STATISTICA	35
4. RISULTATI	36
4.1. CONFRONTO TRA I DUE GRUPPI DI TRATTAMENTO IN CONDIZIONI BASALI	36
4.2. CONFRONTO DOPO SEI MESI DI TERAPIA NEI DUE GRUPPI	36
4.3. DISCUSSIONE	38
5. BIBLIOGRAFIA	41
6. TABELLE E FIGURE	49

1. INTRODUZIONE

1.1. DEFINIZIONE

La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) è una delle entità più controverse nel campo della ginecologia e allo stesso tempo una delle disendocrinopatie più comuni nella popolazione femminile interessando il 6-10% delle donne in età riproduttiva (1).

Per lungo tempo i criteri diagnostici utilizzati sono stati quelli emersi nella conferenza del NIH (National Institute of Health) tenutasi nel 1990. Secondo tali criteri la diagnosi di PCOS può essere formulata in presenza di:

- irregolarità mestruali e/o anovularietà cronica;
- segni clinici di iperandrogenismo e/o livelli aumentati di androgeni;

una volta escluse altre cause di iperandrogenismo e oligomenorrea quali l'iperplasia surrenalica non classica, l'iperprolattinemia, il morbo di Cushing e i tumori androgeno secernenti.

Nel 2003 dalla Consensus Conference sulla PCOS (2) tenutasi a Rotterdam, emergono i nuovi criteri per la diagnosi di PCOS, che si differenziano dai precedenti in quanto acquista importanza l'aspetto ecografico delle ovaie. Infatti, in base a questi, si pone diagnosi di PCOS in presenza di almeno due tra i seguenti criteri:

- oligomenorrea e/o anovularietà;
- iperandrogenismo clinico e/o laboratoristico;
- aspetto ecografico di ovaie policistiche;

dopo esclusione di altre cause di iperandrogenismo e anovularietà.

1.2. EZIOLOGIA

L'eziologia della PCOS è ancora oggi poco chiara. Alcuni autori hanno ipotizzato una genesi multifattoriale della malattia (3), che sarebbe il risultato di complesse alterazioni funzionali del sistema riproduttivo e non la conseguenza di uno specifico difetto enzimatico della steroidogenesi ovarica o di un difetto a livello ipotalamico-ipofisario come proposto in passato. La PCOS sembra essere piuttosto l'esito della stretta interazione tra fattori ambientali acquisiti e una predisposizione genetica intrinseca dipendente da geni che agiscono nella biosintesi e nell'attività androgenica, da geni correlati all'insulinorestenza e da geni attivanti e modulanti le citochine infiammatorie.

Lo stile di vita, le abitudini alimentari e la qualità di vita della donna predisposta geneticamente possono contribuire e incidere sullo sviluppo della sindrome stessa, così come è stato dimostrato che l'esposizione a un clima ipreandrogenico durante lo sviluppo fetale intrauterino possano essere responsabili dell'iperandrogenismo e della disfunzione ovarica nella vita futura (4) .

1.3. QUADRO CLINICO ED ORMONALE

1.3.1. Aspetti clinici

La sindrome si concretizza in un insieme di disfunzioni ormonali croniche che portano ad un disordine clinico polimorfo di gravità variabile. Il termine sindrome è stato introdotto proprio a sottolineare l'eterogeneità di tale disendocrinopatia.

- L'*irsutismo*, presente nel 60% circa delle pazienti, è forse il principale motivo di consulenza medica (5) ed è una delle espressioni dello stato iperandrogenico della PCOS. Per irsutismo si intende la crescita eccessiva di peli di tipo terminale (robusti e pigmentati) con distribuzione tipicamente maschile, cioè in aree androgeno-dipendenti quali labbro superiore, regione sottomentoniera, branca montante della mandibola, areole e area intermammaria, linea alba, dorso, regione sacrale. Diversa è la condizione di ipertricosi definita come la crescita eccessiva di peli di tipo non terminale in aree non androgeno-dipendenti. Questa distinzione è fondamentale ai fini diagnostici e terapeutici in quanto, mentre l'irsutismo può essere trattato farmacologicamente, l'ipertricosi non beneficia di alcun trattamento farmacologico. Per la diagnosi di irsutismo si fa riferimento allo score di Ferriman-Gallway, un metodo di valutazione e quantificazione dell'irsutismo che, facendo riferimento a 9 aree corporee, assegna un punteggio compreso tra 0 (assenza di peli terminali) a 4 (copertura completa) in ciascuna area. Un punteggio superiore a 9 è diagnostico per irsutismo. (6)

Gli androgeni svolgono un ruolo fondamentale nel determinare il tipo e la distribuzione dei peli. A livello dell'unità pilo-sebacea, il testosterone viene convertito nel suo metabolita maggiormente attivo detto

diidrotestosterone (DHT) grazie all'azione dell'enzima 5α -reduttasi. Il DHT converte il vello in pelo di tipo terminale. Un incremento dell'attività della 5α -reduttasi, così come elevati livelli di androgeni circolanti, possono stimolare la crescita di peli di tipo terminale nelle aree androgeno sensibili. La stimolazione androgenica del follicolo è, inoltre mediata dal fattore di crescita insulino simile tipo 1 (IGF1) (7) e ciò giustifica l'accentuazione di questo disturbo nelle pazienti iperinsulinemiche, nelle quali è maggiore la biodisponibilità di IGF1.

- *L'Acne vulgaris* è l'altra manifestazione cutanea dell'iperandrogenismo, presente nel 15-25% delle donne con PCOS. Gli androgeni sono coinvolti nella patogenesi dell'acne attraverso un duplice meccanismo: essi infatti agiscono a livello della ghiandola sebacea stimolando l'iperproduzione di sebo e il processo di cheratinizzazione con conseguente desquamazione abnorme delle cellule epiteliali, processi che contribuiscono entrambi allo sviluppo del comedone, la lesione elementare non infiammatoria dell'acne. La successiva colonizzazione dello stesso da parte del batterio *Propionibacterium acnes*, porta alla formazione di lesioni infiammatorie quali le papule e le pustole (8). Si stima che circa l'80% delle donne con acne severo, il 50% di quelle con la forma moderata e il 30% di quelle con la forma lieve ha elevati livelli di androgeni circolanti nel sangue, senza che tuttavia esista una relazione tra la severità dell'acne e i livelli di androgeni circolanti.

- A livello del cavo ascellare e della nuca è possibile, sebbene raramente (3,6%), osservare un ispessimento ed un'iperpigmentazione cutanea che prende il nome di *acanthosis nigricans*. Questa alterazione cutanea, sembra sia dovuta all'eccessiva esposizione del derma

all'insulina e in molte donne con PCOS è uno dei primi segni di insulino-resistenza (9).

- Le **irregolarità mestruali** compaiono sin dal menarca e sono l'espressione più eclatante dell'alterazione neuroendocrina presente nella sindrome. Tali irregolarità si esprimono soprattutto come oligoamenorrea e amenorrea secondaria, meno frequentemente come amenorrea primaria e piuttosto raramente come polimenorrea.

- Costante è la presenza di **anovulazione** che spiega la sterilità, un problema che affligge più del 25% delle donne con PCOS la cui patofisiologia sembra essere multifattoriale e verrà dettagliatamente descritta in seguito.

- L' **Obesità** complica la sindrome in circa la metà delle pazienti. Il parametro più utilizzato in ambito clinico per quantificare l'eccesso ponderale è il **BMI** (indice di massa corporea), ottenuto dal rapporto tra, peso corporeo espresso in Kg, e l'altezza elevata al quadrato espressa in metri, ($BMI = \text{kg}/\text{m}^2$). Secondo questo indice si parla di normopeso quando il BMI è compreso tra 19 e 24,99, sovrappeso tra 25 e 29,99 e di obesità se il BMI è superiore a 30.

Confrontando donne affette da PCOS obese con donne eumenorriche di analogo BMI, appare evidente che le prime mostrano un accumulo preferenziale dell'adipe in regione addominale (visceri ed omento); tali pazienti assumono perciò il fenotipo **androide** di obesità (**upper body obesity**) (10). Si parla di obesità di tipo androide quando viene a perdersi il fisiologico **rapporto vita / fianchi (WHR= waist/hip)** che nel sesso femminile assume valore inferiore a **0.85**. Nella PCOS esso

tende invece ad assumere valori superiori a 0.85, esprimendo così un incremento di adipe a livello addominale.

Incerto è il motivo per cui la prevalenza dell'obesità nelle donne affette da PCOS risulta così elevata. Altrettanto incerto è il motivo per cui tali pazienti tendano a depositare una percentuale eccessiva di massa grassa proprio a livello addominale.

Il ruolo degli steroidi in merito è ancora poco chiara. Il testosterone, soprattutto la sua frazione libera, è positivamente correlato con la percentuale di grasso addominale nelle donne con PCOS (11). Gli estrogeni sembrano indurre una down-regulation dei recettori per androgeni, di cui il tessuto adiposo addominale è dotato, svolgendo dunque un ruolo antagonista al testosterone. Inoltre nelle donne in menopausa, la somministrazione di estrogeni nel contesto della terapia ormonale sostitutiva, ostacola l'accumulo di grasso a livello addominale (12). Anche il cortisolo sembra influenzare la distribuzione di grasso corporeo. Recettori per il cortisolo sono altamente espressi a livello addominale ed il cortisolo, in presenza di insulina, incrementa, a tale livello, l'espressione della lipoproteinlipasi (13). L'azione del cortisolo nel favorire l'accumulo di adipe in regione centrale è maggiore negli stati anovulatori cronici, giacché viene persa l'azione antagonista che il progesterone fisiologicamente esercita nei confronti del cortisolo.

L'obesità influenza l'espressione e la severità fenotipica della sindrome; donne con BMI > 25kg/m² sono più irsute delle donne con BMI < 25kg/m² e la severità di tale manifestazione clinica aumenta in maniera proporzionale al grado di insulino-resistenza. Nella PCOS obesa infatti c'è un decremento delle SHBG superiore ai valori attesi nelle magre per cui aumenta il pool di androgeni biodisponibile che si rende responsabile dell'irsutismo. Il tutto è amplificato quando concomita uno stato di insulino-resistenza ed iperinsulinemia. L'insulina (vedi capitolo

patogenesi della PCOS) media l'incremento degli androgeni sia stimolandone direttamente la sintesi (ovarica e surrenalica), sia riducendone la frazione legata (inibisce, infatti, la sintesi epatica di SHBG), sia influenzando sulla secrezione della gonadotropina LH.

• I criteri ultrasonografici per la diagnosi di **ovaie policistiche** sono:

1. **presenza di almeno 12 follicoli in ciascun ovaio**: il computo deve tener conto di tutti i follicoli presenti, dal margine più interno a quello più esterno, indipendentemente dalla loro disposizione, e, per uno studio più esaustivo, devono essere valutate sezioni diverse ottenute su più piani .
2. **diametro follicolare compreso tra 2 e 9 mm**: il diametro follicolare corrisponde alla media dei diametri misurati nelle tre sezioni.
3. **volume ovarico aumentato (>10 mm³)**: per il calcolo del volume sono state proposte nel tempo numerose formule diverse, basate sull' identificazione preliminare dei tre diametri; la loro validità si è dimostrata pressoché sovrapponibile, così come appaiono anche sufficientemente precisi i calcoli realizzati dai software dei moderni apparecchi ecografici (è comunque consigliato l' utilizzo della formula dell' ellissoide: $\Pi/6 \times (D1 \times D2 \times D3)$. L'utilità a fini diagnostici di tale calcolo perde ovviamente significato in presenza di immagini funzionali e/o patologiche all'interno del parenchima ovarico.

Anche la sola presenza in un singolo ovaio di uno dei caratteri sopra descritti costituisce elemento sufficiente per la diagnosi.

Dobbiamo tuttavia precisare che la presenza di ovaie policistiche è una caratteristica comune ad un'ampia varietà di patologie, costituendo dunque non un criterio specifico di PCOS ma solo un segno della patologia, non sufficiente per porre diagnosi di sindrome dell'ovaio policistico (14).

- Numerosi studi confermano che donne sia magre sia obese affette da PCOS sono più *insulino-resistenti* e più *iperinsulinemiche* delle donne sane eumenorroiche, confrontabili per età e per peso corporeo. Gli studi più attendibili per la valutazione dell'insulino-resistenza sono quelli condotti con la tecnica del “clamp euglicemico iperinsulinemico”: dopo somministrazione e.v. di dosi note di insulina, è mantenuta la condizione euglicemica tramite simultanea infusione di glucosio, aggiustando le dosi in base ai risultati di frequenti prelievi su sangue arterioso (15). All'equilibrio (steady-state) la quantità di glucosio infusa eguaglia la quantità di glucosio utilizzata dai tessuti periferici e questa, definita come “utilizzo di glucosio insulino-dipendente” o “indice M”, può essere usata come stima di insulino-resistenza (16). Studi condotti con tale tecnica, hanno dimostrato una significativa riduzione dell'utilizzo di glucosio insulino-dipendente nella PCOS (17). Tale riduzione è simile a quella osservata nel diabete mellito non insulino-dipendente. Nonostante la tecnica del “clamp euglicemico iperinsulinemico” sia la metodica più sensibile per stimare l'insulino-resistenza, in ambito clinico viene poco utilizzata in quanto particolarmente complessa e si preferisce utilizzare l'indice HOMA (glicemia t0/18 per insulina t0, tutto diviso 22,5) che è indicativo di insulino-resistenza se superiore a 2.5.

I meccanismi patogenetici dell'insulino-resistenza non sono ancora completamente chiariti. Due sono le ipotesi maggiormente accreditate:

- 1) Insulino-resistenza primaria, intrinsecamente associata alla PCOS.
- 2) Insulino resistenza secondaria all'obesità od insulino-resistenza "obesità specifica".

1) Insulino-resistenza primaria

Suggerimenti a favore di una genesi primaria dell'insulinoreistenza vengono dal riscontro di tale condizione sia nelle PCOS magre sia in quelle obese (18).

Responsabile di ciò sarebbe un'alterazione del meccanismo di trasduzione intracellulare del recettore insulinico, in particolare della fosforilazione dei residui di serina, in tutti i tessuti in cui il recettore insulinico è presente (ovaio, tessuto muscolare e scheletrico, tessuto adiposo, ecc...).

Nel tessuto adiposo e muscolare sarebbe presente una riduzione di tale attività con conseguente diminuzione del trasferimento della molecola **GLUT4** sulla membrana cellulare che trasporta glucosio all'interno della cellula. A livello ovarico, invece, la fosforilazione sarebbe incrementata e ciò sarebbe responsabile dell'ipereattività del **P45017** enzima responsabile per ultimo della steroidogenesi ovarica (19). Allora una medesima alterazione del meccanismo di traduzione si manifesterebbe in modo non univoco in tessuti diversi spiegando così la coesistenza di due elementi delineanti il profilo ormonale e metabolico della PCOS: l'iperandrogenismo e l'insulino-resistenza.

2) Insulino-resistenza secondaria

Non tutti gli studi sono però riusciti a dimostrare che l'insulino-resistenza delle PCOS obese sia presente anche nelle magre (20). In uno di questi (21), si è discusso sulla possibilità che l'insulino-resistenza possa essere unicamente dipendente dallo stato di obesità, presente nel 40-60% di tali pazienti. In realtà c'è accordo sul fatto che le pazienti PCOS obese siano più insulino-resistenti delle donne sane con analogo BMI, perciò da solo l'eccesso ponderale non è sufficiente a giustificare tale livello di insulino-resistenza. Probabilmente, nelle PCOS obese, concomita una insulino-resistenza obesità specifica ad una insulino-resistenza intrinseca alla PCOS.

Alcune osservazioni hanno attribuito agli acidi grassi liberi (FFA) un ruolo importante nella genesi dell'insulino-resistenza. Studi in vitro infatti, dimostrano che adipociti viscerali di donne affette da PCOS possiedono un primario e selettivo difetto del complesso PKA-HSL da cui dipende l'esaltata attività lipolitica del grasso addominale, risultata due volte superiore in tutte le donne obese affette da PCOS nonché nel 50% delle donne magre affette dalla stessa sindrome (22). La spiccata attività lipolitica, favorisce il rilascio massivo di FFA nel sangue portale. Gli FFA una volta raggiunto il fegato innescano uno stato infiammatorio parenchimale, inducono una riduzione della clearance degli androgeni ed una inibizione della sintesi di SHBG, ma soprattutto inibiscono l'estrazione epatica dell'insulina circolante. In tale modo gli FFA contribuiscono all'iperinsulinemia periferica. Gli FFA, inoltre vanno a competere con il glucosio quali substrato energetico della muscolatura scheletrica (23) e con tale modalità contribuirebbero alla genesi dell'insulino-resistenza.

Un contributo all'iperinsulinemia viene anche da un difetto secretorio del pancreas, riscontrato in alcune pazienti affette da PCOS pur in assenza di una conclamata intolleranza al glucosio o di un franco diabete di tipo 2 (24). In particolare si è dimostrata una esagerata secrezione pancreatico nella prima fase della risposta ad uno stimolo ipoglicemizzante somministrato allo scopo di testare la capacità secretiva pancreatico. Tale anomalia è presente nelle PCOS magre così come nelle PCOS obese risultando essere un difetto indipendente da altri fattori confondenti come il BMI, la distribuzione del tessuto adiposo e la sensibilità periferica all'insulina.

1.3.2. Aspetti neuroendocrini

Dal punto di vista neuroendocrino carattere distintivo della sindrome è *l'inappropriata secrezione* delle *gonadotropine* .

Numerosi sono gli studi che dimostrano l'esistenza di una alterazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio che si estrinseca sul piano ormonale in:

- Un aumento della secrezione di **LH**: in particolare si osserva un incremento della ampiezza e della frequenza dei picchi di LH in condizioni basali ed una iperresponsa dello stesso al GnRH-test (25). Si osserva anche un'alterazione del ritmo circadiano di LH con persistenza dell'iperreattività notturna tipica dell'adolescenza. Ciò suggerisce l'esistenza di una spiccata ipersensibilità delle cellule ipofisarie LH-secerenti all'azione del GnRH (26). Un'altra ipotesi suggerisce la presenza di una parziale perdita dei meccanismi di controllo a feedback sull'ipotalamo, da cui ne deriverebbe una maggiore autonomia del centro generatore della pulsatilità del GnRH (27). Il tutto condurrebbe all'irregolarità del pattern ormonale di LH. La gonadotropina LH è responsabile a sua volta dell'iperplasia delle cellule teicali dell'ovaio, substrato anatomopatologico che sostiene l'iperandrogenismo. Yen et al (28) hanno osservato che nelle pazienti affette da PCOS obese esiste una relazione inversa tra l'ampiezza dei picchi di LH ed il grado di adiposità. La relazione inversa osservata tra ampiezza dei picchi di LH e peso corporeo, non sussiste invece tra la frequenza dei picchi di LH e BMI (29). E' stata suggerita l'esistenza di fattori associati all'obesità capaci di attenuare la secrezione delle gonadotropine, in particolare di LH. Insulina (30), e leptina che di per se giocano un ruolo fondamentale nella patogenesi dell'obesità, sono probabilmente solo alcuni di tali mediatori .

- Parallelamente alla ipereattività dell'asse LH-teca ovarica, si osserva una ipofunzionalità dell'asse **FSH**-granulosa ovarica: è presente infatti una concentrazione costantemente uniforme di FSH, assestato su valori di circa il 30% inferiori ai valori di riferimento (31). Nel decremento relativo di FSH è da ricercare la spiegazione del difetto di follicologenesi, con arresto maturativo dei follicoli alla fase antrale.

- L'associazione di elevati livelli di LH con bassi livelli di FSH determina la modificazione del **rapporto LH/FSH**. Tale rapporto assume valore diagnostico solo nelle donne affette da PCOS con un BMI inferiore a 30 kg/m², nelle quali risulta superiore a 2. Nelle donne con un BMI superiore a 30 kg/m², a causa del potere attenuante esercitato dal peso sul valore di LH, il rapporto perde di significato diagnostico. Del resto già nel 1990 durante la Consensus Conference sui criteri diagnostici della PCOS, si concluse che la diagnosi della sindrome non necessariamente necessita di elevati livelli di LH né di un rapporto LH/FSH superiore a 2.

- Elevati livelli di **estrone (E1)** circolante. Ciò è dovuto a due meccanismi biochimici :1) alla conversione periferica degli androgeni (aromatizzazione degli androgeni a livello di tessuto adiposo e cute); 2) alla esaltata attività aromatasica androgeno-dipendente delle cellule ovariche della granulosa. Tale iperestrogenismo è evidente soprattutto nelle pazienti obese. L'**estradiolo (E2)** invece assume valori analoghi a quelli di donne eumenorroiche a metà fase follicolare. Viene per questo a mancare il feedback positivo ovaio-ipofisi e ciò rappresenta uno dei motivi dell'anovulatorietà.

- Ridotta secrezione di **progesterone** a causa della anovulazione cronica che caratterizza la sindrome. L'esposizione ad elevati livelli di estrogeni non bilanciati da congrui livelli di progesterone predispone queste donne a sviluppare l'iperplasia atipica dell'endometrio.

- **Iperandrogenismo.** L'iperandrogenismo è prevalentemente **ovarico** LH dipendente: si trovano elevati livelli di $\Delta 4$ -androstenedione, testosterone libero e testosterone totale. Il controllo della sintesi ovarica di androgeni è affidato ad un complesso enzimatico, il **P45017**. Tale complesso possiede due attività: la **17-idrossilasi** e la **17,20-liasi**. Nelle cellule tecali dell'ovaio, il P45017 converte il progesterone in 17idrossiprogesterone (17OHP) mediante l'attività 17-idrossilasi; successivamente converte il 17OHP in androstenedione mediante l'attività 17,20-liasi. L'androstenedione viene convertito in testosterone dalla 17-reduttasi. Nella PCOS, l'iperandrogenismo è diretta espressione dell'ipereattività del P45017, ed in particolare dell' attività della 17idrossilasi. Tipico, infatti, della PCOS è l'aumento soprattutto dei livelli di 17OHP in risposta a test di stimolo. Ma a determinare l'iperandrogenismo che caratterizza la PCOS, interviene anche il **surrene**: un ampio sottogruppo di donne affette da PCOS presenta un eccesso di androgeni di origine surrenalica con una prevalenza del 50-60%. La causa del coinvolgimento surrenalico è piuttosto eterogenea. Si ritiene che nella PCOS l'alterata regolazione del P45017, descritta prima nell'ovaio, esista anche a livello surrenalico (32). Tuttavia, a tale livello i test dinamici hanno riscontrato la presenza dell'ipereattività soprattutto dell'enzima 17,20-liasi del complesso P45017 (33). L'iperfunzione del P45017, in particolare della 17,20-liasi, può essere causata da anomalie genetiche o regolatorie del surrene. Fattore estrinseco che contribuisce

sicuramente all' ipersecrezione surrenalica di androgeni così come a quella ovarica è l'insulina. Non si esclude poi la presenza di una iperresponsività degli androgeni surrenalici all'ACTH, che spiegherebbe il motivo per cui a fronte di normali livelli di ACTH concomitano livelli elevati di androgeni surrenalici.

- Circa il 25% delle pazienti con PCOS è affetta da **sterilità**, problema a patogenesi multifattoriale, legato in parte all'anovularietà cronica.

Sul piano endocrinologico gioca un ruolo importante il livello costantemente basso di FSH da cui dipende l'arresto della follicologenesi allo stato antrale dei numerosi follicoli di volta in volta reclutati.

Altro fattore influenzante l'anovulatorietà è lo stato iperandrogenico, ed in particolare l'elevata concentrazione di androgeni nel microambiente follicolare.

L'eccesso di androgeni è causa di apoptosi delle cellule della granulosa del follicolo preantrale, con arresto maturativo ed atresia del follicolo selezionato. Che gli androgeni svolgano un ruolo fondamentale nella patogenesi dell'anovulazione, è sostenuto dal fatto che la somministrazione al sottogruppo di pazienti affette da anovulazione cronica, della Flutamide (un antiandrogeno non steroideo) è in grado di ripristinare l'ovulazione (34).

Il minor numero di cicli ovulatori certamente prolunga il tempo necessario al concepimento spontaneo contribuendo, assieme ad altri fattori, all'ipofertilità. Gli altri fattori che contribuiscono all'ipofertilità sono: una scarsa qualità degli ovociti costretti a maturare in un microambiente sfavorevole e non bilanciato; un inadeguato sviluppo

dell'endometrio che appare ipertrofico e non adeguato per una corretta interazione embrio-endometriale.

- Oltre alle difficoltà di concepimento, le donne affette da PCOS sono esposte a maggior **rischio di aborto** spontaneo del primo trimestre di gravidanza sia che il concepimento sia stato spontaneo che assistito. La percentuale di aborto del primo trimestre di gravidanza è, infatti, del 30-50% ed equivale ad essere 3-5 volte maggiore rispetto al rischio fisiologico associato ad una gravidanza in donna sana. Fattori di rischio che espongono all'aborto, sono sicuramente l'iperandrogenismo e l'obesità. Incerto, ad oggi, è il ruolo svolto dagli alti livelli di LH. Sempre maggiore importanza è invece attribuita all'alterazione coagulativa che si accompagna alla PCOS. L'ipofibrinolisi, secondaria all'incremento dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno tissutale (**PAI-I**), risulta correlare con il rischio d'aborto (35).

Da non sottovalutare poi, nel monitoraggio della gravidanza delle donne affette da questa sindrome, il rischio superiore di sviluppare un diabete gestazionale e la gestosi gravidica (36).

- L'anovulazione cronica tipica delle donne affette da PCOS determina nelle stesse un aumento del rischio di **adenocarcinoma dell'endometrio** a causa della persistente esposizione ad elevati livelli di estrogeni che non vengono bilanciati da idonei livelli di progesterone. Questo stato di iperestrogenismo relativo predispone queste donne allo sviluppo di iperplasia atipica dell'endometrio substrato per lo sviluppo della forma classica di adenocarcinoma dell'endometrio. Estrogeni e progesterone esercitano sull'endometrio azioni opposte, infatti i primi stimolano la proliferazione dell'endometrio, mentre il progesterone la inibisce. Questa inibizione avviene attraverso due meccanismi: la down

regulation dei recettori per estrogeni, espressi sulle cellule endometriali, e la stimolazione dell'attività della 17-idrossisteroidodeidrogenasi, enzima coinvolto nella trasformazione dell'Estradiolo in Estrone cioè di un estrogeno forte in uno debole e quindi dotato di minore attività.

E' bene ricordare che il rischio a cui sono esposte le donne con PCOS nei confronti dell'adenocarcinoma dell'endometrio diventa maggiore qualora sia presente obesità in quanto il tessuto adiposo è sede della trasformazione dell'androstenedione circolante in estrone grazie alla presenza, a questo livello, dell'enzima aromatasi (37).

1.4.PATOGENESI

1.4.1. Ipotesi dell'adrenarca precoce

La prima ipotesi patogenetica della PCOS, è quella dell'**adrenarca precoce** sostenuta inizialmente da Yen et al e poi successivamente confermata da Luchy et al. Un'abnorme secrezione surrenalica di androgeni in fase premenarcale sarebbe secondo tale ipotesi il fattore scatenante della PCOS. Gli androgeni surrenalici verrebbero, infatti, convertiti perifericamente in estrogeni i quali con un meccanismo a feedback positivo favorirebbero l'incremento di LH. A questo punto la fonte surrenalica di androgeni verrebbe sostituita dall'ovaio e controllata da LH. Concordano con questa teoria gli studi di Ibanez (38) che identificano nel pubarca precoce (PP) il primo step per il successivo sviluppo della PCOS. Le adolescenti con PP hanno una esagerata ipersecrezione di androgeni da parte dell'ovaio simile a quella delle donne adulte affette da PCOS. Sottoposte, infatti, ad uno stimolo con GnRH agonista, mostrano una secrezione di 17OHP superiore valori di riferimento. Anche in condizioni basali mostrano, durante tutta la fase puberale, elevati livelli di 17-pregnenolone e di DHEA, nonché elevati livelli di 17OHP ed androstenedione nella tarda pubertà. Le adolescenti con storia di PP mostrano altre similitudini con la PCOS: hanno bassi livelli di IGF1 e di SHBG, livelli di insulina basale superiori a quelli attesi in relazione allo sviluppo puberale (secondo Tanner) ed iperinsulinemia dopo carico orale di glucosio (OGTT).

1.4.2. Relazione patofisiologica tra iperinsulinemia ed iperandrogenismo

Donne affette da PCOS presentano insulino-resistenza accompagnata da iperinsulinemia compensatoria. Evidenze sempre maggiori suggeriscono che l'iperinsulinemia svolge un ruolo importante nella patogenesi della PCOS. Nella PCOS si osserva una relazione positiva tra concentrazione di insulina e produzione di androgeni ma la vera relazione patofisiologica esistente tra questi due elementi non è ancora del tutto chiarita. Evidenze sia *in vivo* sia *in vitro* sostengono una relazione di causa effetto tra insulina ed androgeni.

Studi *in vitro* dimostrano che l'insulina può direttamente stimolare la sintesi di androgeni da parte dello stroma di ovaie ottenute da donne affette da PCOS (39). Altri autori hanno dimostrato la capacità dell'insulina e di IGF1 di incrementare la steroidogenesi ovarica LH dipendente nella teca ovarica di ratti (40).

In vivo la somministrazione di insulina o viceversa la riduzione dell'insulinemia, sono in grado rispettivamente di incrementare o di ridurre la produzione di testosterone; anche la somministrazione di Metformina, farmaco insulino-sensibilizzante, determina, come atteso, un decremento sia del testosterone libero sia del testosterone totale ed un incremento delle SHBG (41).

Il punto da chiarire è come l'insulina possa stimolare la sintesi ovarica di androgeni in donne altrimenti insulino-resistenti; sono stati ipotizzati molti meccanismi patogenetici.

L'azione dell'insulina a livello ovarico sembra mediata dal sistema autocrino paracrino IGF1-IGF1BP-IGF1recettore.

IGF1 è un potente promotore della sintesi ovarica di androgeni LH dipendente in quanto stimola l'espressione dei recettori per LH sulle cellule tecali (40).

Le IGFPB sono prodotte dai tessuti IGF-bersaglio ed agiscono come modulatori autocrini o paracrini dell'azione delle IGF circolanti e delle IGF di origine locale. Le IGFPB circolanti sono prodotte soprattutto dal fegato.

Le donne con PCOS, particolarmente se obese ed iperinsulinemiche, presentano concentrazioni inferiori di IGFPB rispetto a donne sane con ciclo normale o a donne con anovulazione, non affette da PCOS ed hanno di conseguenza una quota maggiore di IGF1 biodisponibile. Ciò è probabilmente da attribuire all'azione inibente esercitata dall'insulina nei confronti della sintesi epatica delle PB (protein binding) e sembra possibile una soppressione del gene per IGFPB insulino-mediata.

IGF1 però non esaurisce la sua azione a livello ovarico. E' stato, infatti, provato che l'attività dell'enzima 5 α -reduttasi, che a livello ovarico e periferico svolge un ruolo chiave nel trasformare il testosterone nel suo metabolita attivo diidrotestosterone, risulta stimolata proprio da IGF1. E' chiaro adesso come l'aumentata disponibilità di IGF1 in donne iperinsulinemiche possa amplificare una delle manifestazioni cliniche di questa situazione quale l'irsutismo.

Ad ulteriore sostegno di quanto esposto, esistono evidenze secondo cui è da escludere che *l'iperinsulinemia* sia conseguenza dell'iperandrogenismo, infatti l'iperinsulinemia persiste in donne sottoposte alla rimozione di entrambe le ovaie così come in donne nelle quali la produzione di androgeni è stata soppressa dalla somministrazione di GnRH agonisti (41). Gli uomini fisiologicamente hanno livelli di androgeni 10-30 volte maggiori rispetto alle donne ma non per questo sviluppano una condizione di iperinsulinemia.

L'insulino-resistenza e l'iperinsulinemia nella PCOS non sono solo importanti nel favorire l'iperandrogenismo ma sono soprattutto importanti nel determinismo di anomalie metaboliche ed emodinamiche che predispongono a conseguenze importanti sul piano cardiovascolare (43).

1.5.COMPLICANZE METABOLICHE

Le donne affette da PCOS hanno un rischio cardiovascolare maggiore rispetto alla popolazione generale, determinato dall'interazione di molteplici fattori.

La condizione di ridotta sensibilità all'insulina è causa di disfunzioni del tono vasale a seguito di un difettoso rilascio di **ossido nitrico (NO)** da parte dell'endotelio. Studiando il flusso ematico negli arti inferiori in risposta alla metacolina clorata (MCh), un vasodilatatore endotelio-dipendente, e all'infusione di insulina in donne obese con PCOS e in donne sane confrontabili per età e peso corporeo è stato evidenziato che l'aumento del flusso ematico in risposta alla MCh e all'insulina è significativamente inferiore nelle donne con PCOS rispetto alle donne sane. In altri termini nelle donne con PCOS è presente una resistenza all'effetto vasodilatante dell'insulina. Probabilmente il difetto recettoriale che provoca a livello vasale tale resistenza è il medesimo difetto presente in altri tessuti (tessuto adiposo, muscolare, ovarico): anomalia della cascata intracellulare della inositolo-fosfato-3chinasi (PI3K).

La resistenza all'insulina inoltre si associa ad un danno endoteliale (44). In accordo a ciò, infatti, donne con PCOS sia magre sia obese presentano un incremento dell'**endotelina-1**, peptide ad attività vasoconstrictrice, considerato marker sensibile di vasculopatia.

L'insulino-resistenza non è, secondo alcuni, l'unico elemento che interferisce con la funzione endoteliale: alcuni studi hanno mostrato una relazione fortemente positiva tra testosterone libero e disfunzione endoteliale, in particolare tra testosterone libero ed endotelina-1 (45). Inoltre la somministrazione prolungata di androgeni in individui geneticamente femminili ma con deviazione dell'identità sessuale è

associata ad alterata reattività vascolare (46). Hutchinson et al (47) hanno dimostrato in un modello sperimentale di aterosclerosi che la somministrazione di androgeni a ratti induce danni endoteliali. Il meccanismo con cui gli androgeni influiscono sulla reattività vascolare non è conosciuto ma non è escluso che agiscano indirettamente mediante l'alterato profilo lipidico da essi promosso. Il testosterone incrementa inoltre la densità di recettori per il trombossano AII espressi sulle piastrine favorendo in tale modo la tendenza all'aggregazione delle stesse (48).

La disfunzione endoteliale non è comunque l'unico fattore di rischio cardiovascolare presente in donne con PCOS. Rilevante è, infatti, l'alterazione del sistema fibrinolitico osservata in tutti gli stati di insulino-resistenza a cui fa parte anche la PCOS. Nella PCOS è presente un incremento del **PAI-inibitore (PAI-I)**, glicoproteina a cui è affidato il ruolo di principale regolatore dell'attività fibrinolitica (49). Il PAI-I esplica la sua azione inibendo l'attivatore tissutale del plasminogeno (t-PA) da cui dipende la lisi del coagulo. La cronica iperproduzione del PAI-I come osservato nella PCOS espone dunque ad una condizione di ipofibrinolisi. L'ipofibrinolisi promuove ed eventualmente mantiene complicazioni di tipo trombotico ed aterosclerotico. A determinare tale alterazione coagulatoria interviene l'insulina che è in grado, infatti, di stimolare direttamente la sintesi endoteliale del PAI-I. L'importanza di questo difetto coagulatorio si estende oltre l'ambito cardiovascolare potendo influire anche sulla funzione riproduttiva e sull'embriogenesi (50). Alcuni studi hanno dimostrato, infatti, che il PAI-I gioca un ruolo importante anche nella regolazione dei processi di proteolisi extracellulari che si realizzano durante la maturazione del follicolo ovarico, l'ovulazione e l'impianto dell'embrione. (35).

Ad incrementare ulteriormente il rischio cardiovascolare partecipa

l'**alterato profilo lipidico**. La distribuzione del grasso periferico piuttosto che la sua quantità totale, è considerato un importante fattore di rischio cardiovascolare. Esiste, infatti, una correlazione positiva tra valori crescenti del WHR (approssimativamente indicativo della modalità di distribuzione del grasso corporeo) ed il rischio di malattia cardiovascolare. Holte et al dimostrano che donne obese affette da PCOS hanno concentrazioni plasmatiche di FFA significativamente superiori a quelle osservate in donne sane. L'esaltata attività lipolitica del tessuto adiposo viscerale in associazione con il mancato ruolo antilipolitico fisiologicamente esercitato dall'insulina (perso in tutte le condizioni di insulino-resistenza come la PCOS) spiegano gli elevati livelli plasmatici riscontrati nelle PCOS, in particolare nelle pazienti iperinsulinemiche. Gli FFA rappresentano il substrato di partenza per la sintesi epatica di trigliceridi e quindi delle LDL, lipoproteine a basso contenuto di colesterolo ed alto contenuto di trigliceridi, per cui altamente aterogene. Il profilo lipidico delle donne affette da PCOS è, infatti, caratterizzato da un incremento dei livelli di colesterolo totale, in particolare della frazione LDL, e da una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di HDL-colesterolo. Le alterazioni del profilo lipidico esposte, sono più marcate nelle donne affette da PCOS obese.

Da quanto descritto finora, emerge il fatto che la PCOS condivide alcune caratteristiche con la **Sindrome Metabolica**, un diffuso disordine metabolico che ha come principale conseguenza un aumento del rischio cardiovascolare e di sviluppare diabete mellito. La definizione più comunemente utilizzata per descrivere la Sindrome Metabolica è quella del National Cholesterol Educational Program's Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) secondo cui, nella donna, è possibile fare diagnosi in presenza di almeno tre dei seguenti criteri:

- Circonferenza fianchi > 88 cm

- Trigliceridi ≥ 150 mg/dL
- HDL-colesterolo < 50 mg/dL
- Pressione arteriosa $\geq 130 / \geq 85$ mmHg
- Glicemia a digiuno ≥ 110 mg/dL

La prevalenza della Sindrome Metabolica nella popolazione femminile generale è del 24% con differenze età-correlate: è circa il 6% tra i 20 e i 29 anni, e raggiunge il 42% nelle settantenni. Studi condotti da Glueck *et al* (51) in pazienti con PCOS in età compresa tra i 20 e i 39 anni, dimostrano come in queste donne la prevalenza della SM sia del 46% cioè due volte maggiore rispetto alla popolazione generale. Nel nostro studio su adolescenti italiane affette da PCOS la prevalenza della Sindrome Metabolica è risultata del 9,4%; dato che suggerisce come, nonostante la giovane età, in queste ragazze possa essere già presente un danno metabolico (52).

La maggiore prevalenza della Sindrome Metabolica nelle donne con PCOS è stata erroneamente attribuita all'obesità, problema che interessa circa la metà di queste pazienti. Studi successivi dimostrano invece, che la prevalenza della Sindrome Metabolica continua ad essere significativamente maggiore nelle donne con PCOS anche quando paragonate a donne di pari BMI non affette da PCOS suggerendo che alla base di questa differenza siano coinvolti altri fattori quali elevati livelli di testosterone totale, basse concentrazioni di SHBG ed una più grave insulino-resistenza rispetto a donne con PCOS che non hanno la Sindrome Metabolica. L'insulino-resistenza è ormai riconosciuta come il principale fattore coinvolto nella genesi della Sindrome Metabolica e delle sue manifestazioni.

Questi dati suggeriscono l'ipotesi che strategie volte a correggere l'iperandrogenismo e a migliorare l'insulino-resistenza potrebbero promuovere una efficace cardioprotezione in donne affette da PCOS.

1.6. TERAPIE METABOLICHE

In considerazione del fatto che l'insulino-resistenza e l'iperinsulinemia hanno un ruolo rilevante nella patogenesi della PCOS, da diversi anni è stato proposto l'uso di farmaci insulino-sensibilizzanti per le donne affette da PCOS allo scopo di migliorare le anomalie endocrine e riproduttive tipiche di questa sindrome.

La **metformina** è un farmaco appartenente alla classe degli insulino-sensibilizzanti chiamati biguanididi. Dopo assunzione orale, il farmaco viene assorbito a livello intestinale, circola nel plasma in forma libera e non subisce alcuna metabolizzazione epatica per cui viene escreto come tale nelle urine. La sua emivita è di circa 3-4 ore. L'azione insulino-sensibilizzante della metformina si esplica principalmente attraverso la riduzione della produzione epatica di glucosio e l'aumento del suo metabolismo a livello periferico. Concorrono all'effetto euglicemizzante del farmaco la riduzione dell'assorbimento intestinale di glucosio e la riduzione della lipolisi a seguito della quale si ha un decremento dei substrati per la gluconeogenesi.

In Italia la metformina è commercializzata sottoforma di compresse da 500, 850 e 1000 mg; la dose terapeutica giornaliera non deve superare i 3 g in dosi frazionate per il rischio di acidosi lattica. L'insufficienza renale e le malattie cardiopolmonari croniche aumentando questo rischio sono controindicazioni all'uso della metformina. Gli effetti collaterali più frequenti sono di tipo gastrointestinale e comprendono anoressia, nausea, vomito, dolore addominale e diarrea. Questi effetti sono dose-dipendenti, tendono a manifestarsi all'inizio della terapia e sono spesso transitori. Per minimizzarli è possibile iniziare la terapia aumentando gradualmente la dose (53).

Il farmaco in Italia è registrato come farmaco usato nel diabete, trovando indicazione nel trattamento del Diabete Mellito di tipo 2 in monoterapia o in associazione ad altri antidiabetici orali o ad insulina.

In donne con PCOS gli effetti del miglioramento dell'insulino-sensibilità, ottenuti con metformina, sono molteplici e si riflettono a livello metabolico, endocrinologico e clinico. In donne affette da PCOS la terapia con metformina determina una riduzione significativa del peso corporeo, del tessuto adiposo addominale e sottocutaneo e dei valori di insulinemia sia basale che dopo carico glucidico (54). Si assiste inoltre al miglioramento del profilo lipidico con riduzione dei livelli plasmatici di LDL e trigliceridi ed aumento dei livelli di HDL (55). Durante terapia con metformina i livelli circolanti di androgeni sono ridotti con modesta correzione dell'acne e dell'irsutismo. Una riduzione maggiore delle manifestazioni dell'iperandrogenismo si ottiene associando alla metformina un farmaco antiandrogenico o un contraccettivo orale il cui progestinico abbia azione antiandrogenica (56). La ciclicità mestruale e il tasso di ovulazione migliorano sin dai primi mesi di terapia con metformina in una larga percentuale di donne affette da PCOS.

La terapia con metformina si è dimostrata utile anche nelle pazienti PCOS che si sottopongono ad induzione dell'ovulazione con clomifene citrato o gonadotropine nei percorsi di procreazione medicalmente assistita (PMA) (57).

Da alcuni anni, l'**inositolo**, un nuovo preparato insulino-sensibilizzante viene proposto per la terapia della PCOS. L'inositolo, è uno zucchero carbociclico, particolarmente abbondante nel mondo vegetale e negli organismi viventi; nell' uomo può essere sintetizzato a partire dal glucosio-6-fosfato. Dell'inositolo si conoscono 9 stereoisomeri: di questi solo due sono attualmente impiegati nel trattamento della PCOS: il **myo-inositolo** e il **D-chiro-inositolo**.

Il myo-inositolo è l'isoforma dell'inositolo più rappresentato in natura, mentre il D-chiro-inositolo viene sintetizzato grazie a un'epimerasi che lo converte a partire dal myo-inositolo.

La reazione di epimerizzazione è dipendente dall'insulina e avviene principalmente nei tessuti insulino-sensibili, quali il fegato e il muscolo. Entrambi gli inositoli sono secondi messaggeri dell'insulina ed hanno *in vivo* un'azione insulino-simile attraverso due meccanismi diversi. Il legame dell'insulina al proprio recettore attiva i fosfolipidi contenenti myo-inositolo con conseguente aumentata permeabilità della membrana cellulare al glucosio che entra nella cellula pronto per essere utilizzato. L'attivazione della via alternativa del D-chiro-inositolo da parte del legame insulina-recettore, favorisce l'accumolo intracellulare del glucosio in forma di glicogeno. Entrambe le molecole sono quindi in grado di favorire una riduzione dei livelli circolanti di glucosio e quindi di insulina (58).

Il coinvolgimento di questo sistema insulino-dipendente nel metabolismo del glucosio, è stato dimostrato anche dal fatto che i soggetti con ridotta tolleranza al glucosio o diabete di tipo 2 hanno un'aumentata escrezione urinaria di D-chiro-inositolo portando ad una riduzione della sua biodisponibilità, meccanismo che contribuisce ad aumentare la resistenza all'insulina con conseguente iperinsulinemia compensatoria. Analoghi risultati sono stati osservati in donne con PCOS (59).

In Italia esistono diverse formulazioni commerciali contenenti myo-inositolo e/o D-chiro-inositolo associati o meno ad altre molecole (es acido alfa-lipoico, glucomannano, acido folico) sottoforma di integratori alimentari e pertanto non necessitano di prescrizione medica. Non sono noti effetti collaterali.

La somministrazione di D-chiro-inositolo in donne con PCOS ha portato ad una riduzione dei livelli sierici di testosterone e del rapporto LH/FSH, ad un miglioramento della ciclicità mestruale e ad un miglioramento del tasso di ovulazione e dei parametri metabolici quali pressione arteriosa e profilo lipidico. Inoltre, la sensibilità all'insulina, espressa dal rapporto glucosio/insulina e dall'HOMA, è risultata significativamente migliorata (60).

Risultati simili sono stati riscontrati dopo somministrazione orale di myo-inositolo, precursore del D-chiro-inositolo(61-62).

In accordo con i comprovati effetti benefici dell'inositolo nel ridurre l'insulino-resistenza, migliorare la funzione ovarica e ridurre l'iperandrogenismo e le manifestazioni cutanee a esso associate, l'utilizzo dei preparati contenenti inositolo da soli e/o in combinazione al trattamento con metformina è stato proposto nelle pazienti con PCOS con la finalità di migliorare la condizione metabolica e ormonale di queste pazienti .

Alla luce dei comprovati effetti benefici degli agenti insulino-sensibilizzanti nella PCOS, questo lavoro di tesi si propone di confrontare l'efficacia della metformina e dell'inositolo in giovani donne affette da PCOS per quanto riguarda i parametri clinici e metabolici della sindrome.

2. MATERIALI E METODI

2.1. SOGGETTI

Per questo lavoro di tesi sono state prese in considerazione 50 donne in età fertile, che si sono recate all'Ambulatorio di Endocrinologia Ginecologica appartenente alla Divisione di Ginecologia ed Ostetricia ad indirizzo Oncologico di Pisa. A tutte queste pazienti è stata fatta diagnosi di PCOS in base ai criteri di Rotterdam ovvero quando presentavano almeno due tra le seguenti manifestazioni:

- irregolarità mestruali e/o anovulazione
- segni clinici e/o biochimici di iperandrogenismo
- ovaie policistiche agli ultrasuoni

ed erano state escluse altre cause che potessero spiegare tali evidenze cliniche, biochimiche e ultrasonografiche. Nessuna delle donne presentava infatti manifestazioni cliniche di virilizzazione, segni che ponessero il sospetto di sindrome di Cushing o di difetti enzimatici surrenalici; nessuna faceva uso di farmaci in grado di determinare uno stato di iperandrogenismo e nessuna aveva livelli di androgeni marcatamente elevati e/o una storia compatibile con una neoplasia androgeno-secerne. Tutte le pazienti avevano livelli di prolattinemia

nella norma (PRL nel range 5-25 ng/mL) e nessuna aveva ricevuto alcun trattamento ormonale nei 6 mesi precedenti alla diagnosi. Le adolescenti incluse nello studio avevano avuto il menarca almeno 3 anni prima della diagnosi di PCOS. Le pazienti incluse presentavano insulino-resistenza (indice HOMA > 2.5) o uno stato di iperinsulinemia dopo carico orale di 75 mg glucosio (AUC insulina > 6500). Acne e/o irsutismo erano presenti nella forma lieve o moderata.

Dopo la diagnosi di PCOS alle donne in oggetto era stata proposta in maniera randomizzata terapia con insulino-sensibilizzanti. Di queste, 25 donne (PCOS-M) avevano ricevuto terapia con metformina 1500 mg/die (Glucophage® 500 mg cpr, 3 somministrazioni al giorno) mentre 25 donne (PCOS-I) erano state trattate con myo-inositolo 4 g + acido folico 400 mcg/die (Inofolic® bustine, 2 somministrazioni al giorno). Durante il tempo di osservazione alle donne era stato chiesto di non modificare il proprio stile di vita. Le donne sono state nuovamente valutate al termine del sesto mese di terapia per verificare l'efficacia dei trattamenti insulino-sensibilizzanti in termini di: modificazioni del peso corporeo, modificazioni del metabolismo glucidico, ripristino della ciclicità mestruale e miglioramento delle manifestazioni cliniche di iperandrogenismo (irsutismo ed acne). Non hanno completato il protocollo di studio 3 pazienti del gruppo di trattamento della metformina per la comparsa di effetti collaterali quali nausea e diarrea e una paziente del gruppo inositolo è stata eliminata per scarsa compliance.

2.2. PROTOCOLLO DI STUDIO

Tutte le donne prese in considerazione per questo studio sono state sottoposte alle seguenti indagini:

- 1) **Valutazione clinica:** determinazione del peso corporeo e dell'altezza per il calcolo del BMI (Body Mass Index). È stato valutato l'irsutismo mediante la scala di Ferriman-Galway, e il grado di acne. La ciclicità mestruale è stata espressa come numero medio di giorni tra l'inizio di una mestruazione e l'inizio della successiva nei 6 mesi precedenti.
- 2) **Valutazione endocrina:** alle 08:00 del mattino, dopo una notte di digiuno è stata inserita un'agocannula in polietilene nella vena antecubitale dell'arto superiore ed è stato effettuato un prelievo di sangue per il dosaggio di gonadotropine (LH ed FSH), estradiolo, progesterone, prolattina, androgeni (testosterone totale, androstenedione, DHEAS e 17-OHP), SHBG e cortisolo.
- 3) **Valutazione metabolica:** utilizzando la stessa agocannula le pazienti sono state sottoposte ad esame OGTT (Oral Glucose Tolerance Test) che consiste nel dosaggio di glicemia e di insulina basale (t0) e ai tempi 30, 60, 90 e 120 minuti dopo somministrazione orale di 75 g di glucosio. Da tale esame sono stati ricavati i dati di AUC-insulina e HOMA.
- 4) **Valutazione ecografia:** terminati i prelievi, le pazienti sono state sottoposte ad ecografia pelvica per lo studio del volume e dell'aspetto delle ovaie.

Durante il sesto mese di terapia le donne sono state sottoposte a nuova valutazione clinica e metabolica.

3. ANALISI STATISTICA

Per ciascun gruppo di pazienti, i parametri ormonali e metabolici sono stati espressi come valore medio \pm deviazione standard ($M \pm SD$).

Il confronto tra i parametri prima e dopo trattamento per ogni variabile è stato effettuato tramite Wilcoxon-Signed-Rank test e tra i due diversi gruppi attraverso il test Mann-Whitney. Sono stati considerati statisticamente significativi valori di p inferiori a 0.05.

Tutte le analisi sono state eseguite con l'utilizzo di StatView software versione 5.0.

4. RISULTATI

4.1. CONFRONTO TRA I DUE GRUPPI DI TRATTAMENTO IN CONDIZIONI BASALI

I dati relativi ai parametri ormonali (LH, FSH, Estradiolo, Progesterone, Prolattina, Androgeni e Cortisolo), clinici (età, BMI, ciclicità mestruale) e metabolici (HOMA index e AUC insulina) delle PCOS trattate con metformina vs le PCOS trattate con inositolo sono riportati nella Tabella 2. Il confronto ha evidenziato lo stesso pattern ormonale tra i due gruppi in condizione basale. Nessuna differenza statisticamente significativa è emersa dal confronto sui parametri metabolici prima della somministrazione della terapia. L'entità delle irregolarità mestruali era simile in entrambi i gruppi.

4.2. CONFRONTO DOPO SEI MESI DI TERAPIA NEI DUE GRUPPI

I risultati del presente studio dimostrano un'efficacia significativa per entrambi i trattamenti relativamente a tutti i parametri analizzati.

1. BMI: in entrambi i gruppi di pazienti si è verificata una riduzione del peso corporeo e quindi del BMI che è passato da $28.4 \pm \dots$ a 26.8 ± 5.8 nel gruppo PCOS-M e da $27.3 \pm \dots$ a 25.3 ± 3.9 nel gruppo PCOS-I. Non si è registrata una differenza significativa tra i due trattamenti nel determinare il decremento del BMI (Figura 1).
2. Insulino-resistenza: l'indice HOMA e AUC per insulina appaiono significativamente ridotti in entrambi i gruppi di

pazienti rispetto al valore basale. (Figura 2 e 3). L'indice HOMA di 2.4 ± 0.3 nel gruppo PCOS-M si riduce dopo terapia a 2.0 ± 0.3 mentre l'AUC insulina passa da 10870 ± 3555 a 8140 ± 2125 . Nel gruppo PCOS-I l'indice HOMA di 2.1 ± 0.5 nel basale decresce a 1.5 ± 0.4 al sesto mese di terapia mentre l'AUC insulina si riduce da 11890 ± 4830 a 7392 ± 5277 . Nessuna differenza significativa è emersa dal confronto tra i due trattamenti sull'azione insulino-sensibilizzante.

3. Ciclicità mestruale: nei due gruppi al sesto mese di terapia la ciclicità mestruale era stata ripristinata rispettivamente nel 53% e 44% delle pazienti del gruppo PCOS-M vs PCOS-I ed era migliorata nel 27% e nel 38% delle pazienti nei due gruppi. Solo nel 20% e 18% dei casi non si era registrato alcun miglioramento. In termini numerici la durata media del ciclo mestruale in condizioni basali era passata da 117 ± 64 giorni a 54 ± 40 al termine del trattamento nelle PCOS-M e da 93 ± 60 giorni a 48 ± 41 giorni nel gruppo PCOS-I (Figura 4).
4. Segni di iperandrogenismo: nel gruppo PCOS-M un miglioramento dell'irsutismo si è osservato nel 12% delle pazienti; questo è rimasto immutato nel 76% e peggiorato nel 12% dei casi. Per quanto riguarda l'acne in questo gruppo un miglioramento si è avuto nel 43% dei casi; nessuna modificazione è avvenuta nella metà dei casi ed un peggioramento si è verificato nel 7% dei casi. Nel gruppo PCOS-I, l'irsutismo è rimasto invariato nell'80% dei casi e migliorato nel 20% delle donne. Le manifestazioni dell'acne sono rimaste invariate nella metà delle donne in questo gruppo; un miglioramento si è verificato nel 38% dei casi ed un peggioramento nel 12%.

4.3. DISCUSSIONE

Negli ultimi anni, grazie alle maggiori conoscenze sul ruolo dell'insulino-resistenza e sulle complicanze metaboliche della PCOS, è andata sempre più ad affermarsi un'alternativa terapeutica al trattamento di questa sindrome con estroprogestinici, rappresentata dai farmaci insulino-sensibilizzanti. La pillola contraccettiva è stata lo strumento terapeutico più utilizzato in passato allo scopo di ripristinare la ciclicità mestruale e combattere i segni clinici di iperandrogenismo quali l'irsutismo e l'acne, senza sostanziali benefici sul profilo metabolico. L'introduzione della metformina per la PCOS ha rappresentato una svolta essendo l'unica alternativa non ormonale al trattamento di questa sindrome e portando comprovati benefici sul piano ormonale, metabolico e riproduttivo. Tuttavia, oltre ai benefici, è doveroso ricordare gli svantaggi della metformina con i quali il Ginecologo si trova a fare i conti nella pratica clinica. Il primo problema della metformina è rappresentato dagli effetti collaterali di tipo gastrointestinale quali nausea, vomito, diarrea e inappetenza. Questi effetti sono dose-dipendenti e tendono a regredire con l'assunzione frazionata del farmaco a dosi progressivamente crescenti; esiste però una parte di donne (circa il 10%) che, nonostante questi accorgimenti, non riesce a tollerare il farmaco. Il secondo problema, peraltro non trascurabile, è il fatto che in Italia la metformina è registrata come farmaco per il trattamento del Diabete Mellito di tipo II e pertanto la somministrazioni in pazienti con PCOS avviene in maniera off-label, necessitando di consenso informato. Questo fatto ha contribuito ad accrescere il timore di prescrizione da parte di alcuni medici e di assunzione da parte delle pazienti che male interpretano il significato della terapia, compromettendone la compliance.

Negli ultimi anni l'introduzione in commercio di preparati contenenti inositolo dalle proprietà insulino-sensibilizzanti, ha contribuito ad aumentare le possibilità non ormonali per la terapia della PCOS. I meriti di questi integratori alimentari, oltre a quelli dimostrati sul piano metabolico, ormonale e riproduttivo sono quelli di aver risolto il problema degli effetti collaterali e della prescrizione off label di cui era difettosa la metformina.

Sulla base di queste evidenze abbiamo proposto questo studio nel quale abbiamo voluto confrontare i due insulino-sensibilizzanti in donne affette da PCOS. I risultati ottenuti hanno confermato l'efficacia di entrambe le terapie nel determinare un decremento ponderale e migliorare lo stato di iperinsulinemia e insulinoresistenza, testimoniati rispettivamente da un decremento del BMI, dell'indice HOMA e AUC insulina. Entrambi i gruppi hanno mostrato un miglioramento delle irregolarità mestruali. Complessivamente i dati ottenuti sull'iperandrogenismo sono in linea rispetto a quanto atteso dopo soli sei mesi di terapia con insulino-sensibilizzanti. Nelle forme di acne e soprattutto di irsutismo, seppure di grado moderato, miglioramenti sostanziali possono essere osservati infatti solo dopo lunghe terapie con estrogeni in cui il progestinico sia dotato di attività antiandrogenica.

Nel presente studio tre pazienti non hanno terminato il trattamento con metformina per la comparsa di effetti collaterali a riprova di quanto detto sopra circa gli svantaggi di questo farmaco. Una paziente nel gruppo inositolo è stata esclusa per scarsa compliance; essa riferiva difficoltà nel poter assumere quotidianamente le due bustine di integratore; nella pratica clinica altre pazienti ci hanno manifestato la stessa difficoltà e l'elevato costo degli integratori come motivazione alla base della loro mancata o scarsa compliance, dato su cui riflettere.

In conclusione, alla luce dei nostri dati si può affermare che in donne affette da PCOS il confronto tra due agenti insulino-sensibilizzanti quali la metformina e l'inositolo ha dimostrato che entrambi sono utili nel ridurre il BMI, lo stato di insulinoresistenza ed iperinsulinemia e migliorare la ciclicità mestruale senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti.

In considerazione del piccolo numero di donne incluse, riteniamo siano comunque necessarie ulteriori esperienze cliniche per confermare il presente dato scientifico.

5. BIBLIOGRAFIA

1. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2745-9.
2. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81: 19-25.
3. Carmina B. Genetic and environmental aspects of polycystic ovary syndrome. *J. Endocrinol Invest* 2003;26:1151-9.
4. Deligeoroglou E, Kouskouti C, Christopoulos P. The role of genes in the polycystic ovary syndrome: predisposition and mechanism. *Gynecol Endocrinol* 2009;25:603-9.
5. Archer JS, Chang RJ, Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrome, *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004, 18:737–54.
6. Ferriman D., Purdie A.W., The inheritance of polycystic ovarian disease and possible relationship to premature balding. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1979; 1:291-299.
7. Horton R , Pasupuletti V., Antonipillai I., Androgen induction of steroid 5 α -reductase may be mediated via insulin-like growth factor-1. *Endocrinology* 1993 ; 133:447.
8. Cibula D, Hill M, Vohradnikova O, Kuzel D, Fanta M, Zivny J. The role of androgens in determining acne severity in adult women. *Br J Dermatol* 2000, 143: 399- 404.
9. Barbieri R.L., Ryan KJ., Hyperandrogenism , insulin resistance, and acanthosis nigricans syndrome. A common endocrinopathy

with distinct pathophysiologic features . Am J Obstet Gynecol 1983;147: 90.

10. Rebuffe-Scrive M., Cullberg G., Lundeberg P.A., Lindstedt G., Bjorntorp P., Anthropometric variables and metabolism in polycystic ovarian disease . Horm Metab Res 1989; 21:391.
11. Holte J., Bergh T., Berne D., Wide L., Lithell H., Restored insulin sensitivity but persistently increased early insulin secretion after weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 2586.
12. Bjorntorp P., Hormonal regulation of fat distribution In: Basdevant A., Bringer J., Lefebvre , (Ed.) Weight , nutrition and hormonal events in women., Human Reproduction 1997; Vol 1; suppl 1.
13. Ottosson M., Vikman A. K., Enerbck S., Olivecrona G., Bjorntorp., The effects of cortisol on the regulation of lipoprotein lipase activity in human adipose tissue. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79:820.
14. Fulghesu AM, Ciampelli M, Belosi C, Apa R, Pavone V, Lanzone A 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.
15. DeFronzo R.A.,Tobin J.D.,Andres R. , Glucose clamp technique : a method for quantifying insulin secretion and resistance. AM J Physiol 1979.
16. Bergman R.N., Hope I.D.,Yang Y.J.,Watanabe R.N.,Meador M.A.,Youn J.H.,Ander M. Assesemant of insulin sensitivity in vivo: a critical review. Diabetes Metab Rev 1989;5:411-429.

17. Dunaif A., Segal K.R. , Shelley D.R., Green G., Dobrjansky A., Licholai T., Evidence for distinctive and intrinsic defect in polycystic ovary syndrome .Diabetes 1992;41:1257-1266.
18. Dunaif A., Segal K.R., Futterweit W., Dobrjansky A., Profound peripheral insulin-resistance , independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. Diabetes 1989; 38: 1165-1174.
19. Zhang L-H., Rodriguez H., Ohno S., Miller W.L., Serine phosphorylation of human P450c17 increases 17,20 lyase activity: implications for adrenarche and the polycystic ovary syndrome. Proc Natl Acad Sci 1995.
20. Dale P.O. , Tomb T., Voalir S., Abyholm T., Body weight , hyperinsulinemia, and gonadotropin levels in the polycystic ovary syndrome :evidence of two distinct populations. Fertil Steril 1992;58:497-91.
21. Clayton R.N., Insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome : relationship to hyperandrogenemia. Fertil Steril 1994; 61: 605- 612.
22. Martin M.L., Jensen M.D., Effects of body fat distribution on regional lipolysis in obesity J Clin Invest 1991;88:609.
23. Randle P.J., Hales C.N., Garland P.B., Newsborne E.A., The glucose fatty-acid cycle .Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. Lancet 1963;1:785.
24. Dunaif A., Finegood D., β -cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:942.
25. Waldstreicher J., Santoro NF., HallJE., Filicori M., Crowley WF., Hyperfunction of the hypothalamic –pituitary-axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial

gonadotroph desensitisation. *J Clin Endocrinol Metab* 66:165-172.

26. Rebar R., Judd HL., Yen S.S.C., Rakoff J., Vendenberg G., Naftolin F., Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1976;57:1320-1329.
27. Christman GM.; Randolph JF, Kelch RP, Marshall JC., Reduction of gonadotropin-releasing hormone pulse frequency is associated with subsequent selective follicle stimulating hormone secretion in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 1991; 72: 1278-1285.
28. Yen S.S.C. ,Arroyo A., Laughling G.A., Morales A.J., Inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome: Influence of adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82: 3728-3733.
29. Laughlin GA., Morales AJ., Yen S.S.C., Serum leptin levels in women with polycystic ovary syndrome : the role of insulin-resistance /hiperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1692-1696.
30. Veelasquez EM., Mendoza S., Wang P., Gluek CJ., Metformin Therapy is associated with a decrease in plasma plasminogen activator inhibitor-1, lipoprotein a and immunoreactive insulin levels in patients with the polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1997; 46:454-457.
31. Yen S.S.C., Vela P., Rankin J., Inappropriate secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in polycystic ovarian disease .*J Clin Endocrinol Meatab* 1970;30: 435.

32. Hoffman DI., Klive K., Lobo RA., The prevalence and significance of elevated dehydroepiandrosterone-sulfate levels in anovulatory women .Fertil Steril 1984; 42:76-81.
33. Dikoff EC., Fruzzetti F., Chang L., The impact of estrogen on adrenal androgen sensitivity and secretion in polycystic ovary syndrome . J Clin Endocrinol Metab 1995;80: 603-607.
34. Eagleson C.A., Melissa B., Gingrich, Carmen L., Arora T.K., Burt C.M., Evans W.S., Marshall J.C., Polycystic ovary syndrome : evidence that flutamide restores sensitivity of gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. J Clin Endocrinol Metab 2000 ; 85: 4047-4052.
35. Gluek CJ., Wang P., Fountaine R.N., Plasminogen activator inhibitor activity: an independent risk factor for the high miscarriage rate during pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. Metabolism 1999;48:1589-95.
36. Ashrafi M, Sheikhan F, Arabipoor A, Hosseini R, Nourbakhsh F, Zolfaghari Z. Gestational diabetes mellitus risk factors in women with polycystic ovary syndrome (**PCOS**). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014 Oct;181:195-9.
37. Gottschau M, Kjaer SK, Jensen A, Munk C, Mellemkjaer L. Risk of cancer among women with polycystic ovary syndrome: a Danish cohort study. Gynecol Oncol. 2015 Jan;136(1):99-103.
38. Ibanez L., Potau N., Virdis R., Zampolli M., Terzi C., Gussinye M., Carrascosa A., Vincens C.E., Postpubertal outcome in girls diagnosed of premature pubarche during childhood : increased frequency of functional ovarian hyperandrogenism. J Clin Endocrinol Metab 1993;76:1599.

39. Barbieri RL, Makris A, Randall RW, Daniels G, Kistner RW, Ryan KJ. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986 May;62(5):904-10.
40. Cara JF, Fan J, Azzarello J, Rosenfield RL. Insulin-like growth factor-I enhances luteinizing hormone binding to rat ovarian theca-interstitial cells. *J Clin Invest.* 1990 Aug;86(2):560-5.
41. Mayer SB, Evans WS, Nestler JE. Polycystic ovary syndrome and insulin: our understanding in the past, present and future. *Womens Health (Lond Engl).* 2015 Mar;11(2):137-49.
42. Nahum r., Thong HJ., Hillier SG., Metabolic regulation of androgen production by human thecal cells in vitro. *Human Reproduction* 1995;10: 75-81.
43. Ginsberg H.N., Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2000;106:453-458.
44. Ferri C., Desideri G.B., Baldoncini R., Early activation of vascular endothelium in non-obese , non-diabetic essential hypertensive patients with multiple metabolic abnormalities. *Diabetes* 1998; 47:660-667.
45. Diamanti-Kandarakis E. , Increased Endothelin -1 levels in women with polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4666-4673.
46. McCredie R.J, McCrohon J.A., Turner L., Griffiths K.A., Handelsman D.J., Celermajer D.S., Vascular reactivity is impaired in genetic females taking high dose androgens. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1331-1335.

47. Hutchinson S.J., Sievers R.E., Zhu B.Q., Testosterone worsens endothelial dysfunction associated with hypercholesterolemia and environmental tobacco smoke exposure in male rabbit aorta. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 600-607.
48. Robert A. Wild, Aspetti metabolici della sindrome dell'ovaio policistico, *Reproductive Endocrinology* 1997; 15: 9-14.
49. McGill Jb., Schneider DJ., Arfkef CL., Factors responsible for impaired fibrinolysis in obese subjects and NIDDM patients. *Diabetes*.1994; 43: 104-109.
50. Sappino A.P., Wohlwend A., Huarte J., The PA-plasmin system during murine embryogenesis. *Am N Y Acad Sci* . 1992; 667-41.
51. Glueck CJ., Papanna R., Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with polycystic ovarian syndrome. *Metabolism* 2003; 52: 908-915.
52. Fruzzetti F, Perini D, Lazzarini V, Parrini D, Genazzani AR. Hyperandrogenemia influences the prevalence of the metabolic syndrome abnormalities in adolescents with the polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2009 May;25(5):335-43.
53. Katsung BG., *Farmacologia generale e clinica*. 5th. Italy: Piccin; 2003.
54. Palomba S, Falbo A, Zullo F, Orlo F. Evidence-based and potential benefits of metformin in the polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *End Rew* 2009;30:1-50.
55. Palomba S, Falbo A, Orio F, Zullo F. Insulin sensitizing agents and reproductive function in polycystic ovary syndrome patients. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008;20:364-73.
56. Dronavalli S, Ehrmann DA. Pharmacologic therapy of Polycystic Ovary Syndrome. *Clin Ostet Gynec*. 2007; 50:244.

57. Costello MF, Albuquerque LE, Andriolo RB, Macedo CR
Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women
with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.*
2014 Nov 18;11:256-258.
58. Facchinetti F. Esperienza clinica con inositolo in ginecologia e
ostetricia. Ed Minerva Medica, 2014.
59. Bailargeon JP , Diamanti-Kandarakis E, Ostlund Jr RE,
Apridonize T, Iuorno Mj, Nestler Je. Altered D-chiro-inositol
urinary clearance in women with polycystic ovary syndrome.
Diabetes Care 2006;29:300-5.
60. Nestler E, jakubowicz DJ, Reamer P, Gunn RD, Allan G.
Ovulatory and metabolic effects of D-chiroinositol in the
polycystic ovary syndrome. *N Engl JMed* 1999;340:1314-20.
61. Gerli S, Mignosa M, DiRenzo GC. Effects of inositol on ovarian
function and metabolic factors in women with PCOS: a
randomized double blind placebocontrolled trial. *Eur Rev Med
Pharmacol sci* 2003;7:151-9.
62. Gerli S, Papaleo E, Ferrari A, Di Renzo GC. Randomized, double
blind placebo-controlled trial: effects of myo-inositol on ovarian
function and metabolic factors in women with PCOS. *Eur Rev
Med Pharmacol Sci* 2007;11:347-54.

6. TABELLE E FIGURE

TABELLA 1: Parametri ormonali, clinici e metabolici (Media \pm SD) relativi ai gruppi PCOS-M vs PCOS-I.

Parametro	PCOS-M	PCOS-I
Età	22.3 \pm 6.0	21.6 \pm 6.6
LH (mU/mL)	9.1 \pm 7.8	9.0 \pm 6.8
FSH (mU/mL)	4.7 \pm 1.6	4.4 \pm 1.2
Estradiolo (pg/mL)	86.6 \pm 44.0	85.6 \pm 56.3
Progesterone (pg/mL)	2276 \pm 2123	1892 \pm 829
Prolattina (ng/mL)	16.3 \pm 8.3	16.4 \pm 8.5
Testosterone totale (ng/mL)	0.5 \pm 0.3	0.5 \pm 0.2
Androstenedione (ng/mL)	2.3 \pm 0.8	2.3 \pm 0.9
DHEAS (μg/mL)	2.5 \pm 1.1	2.3 \pm 1.2
17-OH-P (ng/ml)	1.1 \pm 0.7	0.9 \pm 0.3
Cortisolo (ng/ml)	122.5 \pm 51.8	125.5 \pm 56.5
BMI (kg/m²)	28.4 \pm 5.2	27.3 \pm 4.5
HOMA	2.4 \pm 0.3	2.1 \pm 0.5
AUC-Insulina (μU/mLx180 min)	10870 \pm 3555	11890 \pm 4830
Ciclo mestruale (giorni)	119 \pm 63	93 \pm 60

FIGURA 1: BMI (kg/m²) basale e al VI° mese di terapia nei gruppi PCOS-M e PCOS-I (Media ± SD). * p<0.05 vs basale.

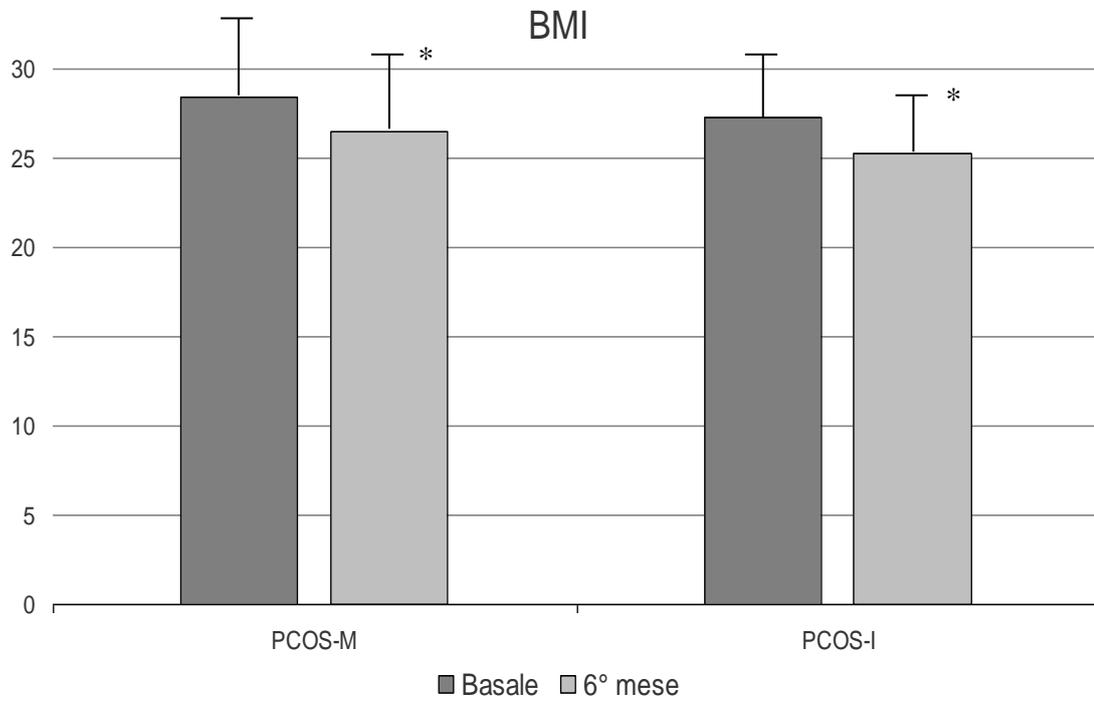


FIGURA 2: Indice HOMA basale e al VI° mese di terapia nei gruppi PCOS-M e PCOS-I (Media \pm SD). * $p < 0.05$ vs basale.

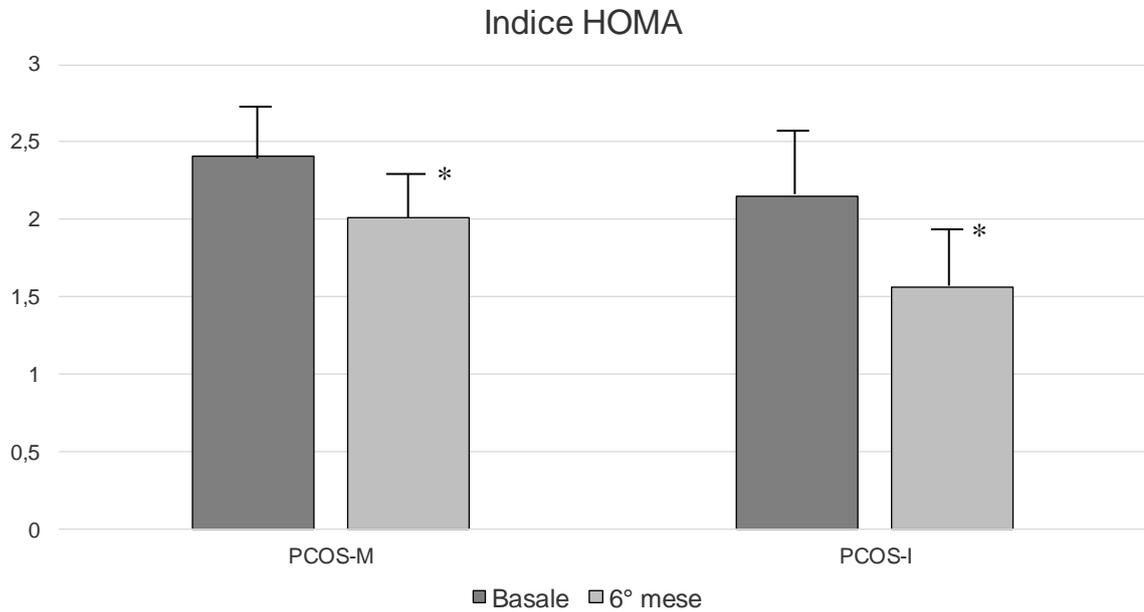


FIGURA 3: AUC insulina ($\mu\text{U}/\text{mL} \times 180 \text{ min}$) basale e al VI° mese di terapia nei gruppi PCOS-M e PCOS-I (Media \pm SD). * $p < 0.05$ vs basale.

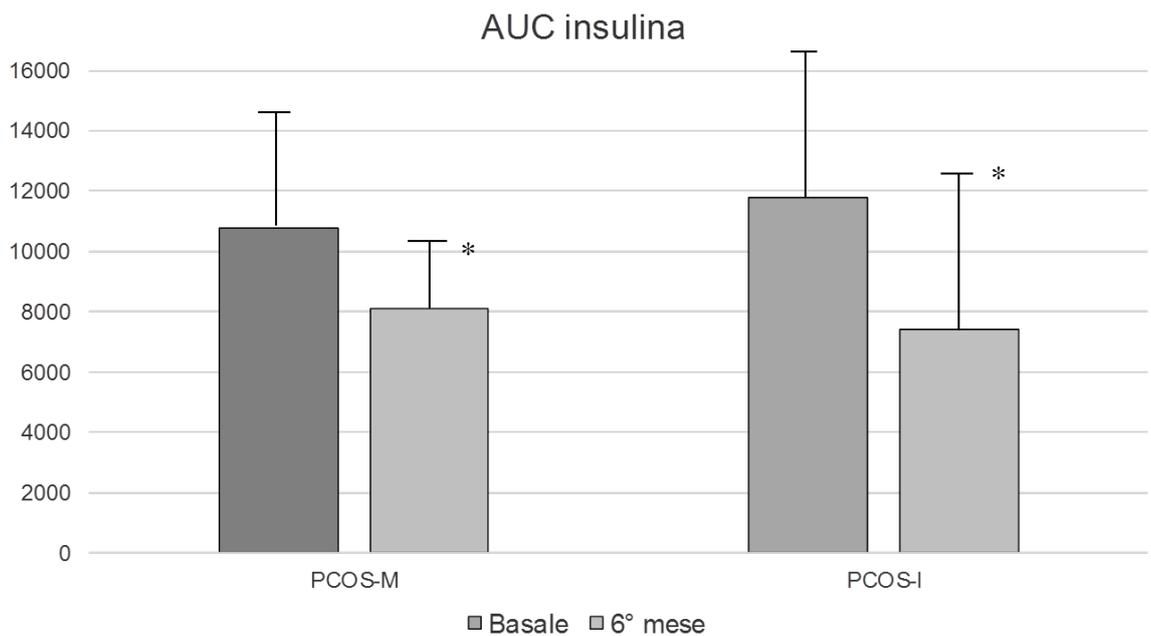


FIGURA 4: caratteristiche del ciclo mestruale espresse in percentuale prima e dopo sei mesi di terapia nei gruppi PCOS-M e PCOS-I.

