

# PCOS – SINDROME DELL’OVAIO POLICISTICO

(Sindrome di Stein-Leventhal)

## PREMESSA

Ho strutturato questo articolo in modo un po' diverso dal solito perché penso che gli argomenti trattati possano essere interessanti anche per i colleghi Medici di Medicina Generale o anche specialisti che hanno competenze specifiche diverse dall'endocrinologia ginecologica. Così ho inserito, tra parentesi quadre e in caratteri di colore e dimensioni diverse, alcune informazioni più tecniche, come ho detto indirizzate ad "addetti ai lavori" ma anche, perché no, alle ragazze più interessate e curiose che magari con l'aiuto di informazioni che possono trovare anche su internet abbiano tempo e voglia di avere qualche nozione in più.

Spero di avere da colleghi e lettrici qualche ritorno per capire se l'esperimento sia stato gradito oppure no.

Mi rivolgo però, come sempre, alle pazienti e la struttura di base dell'articolo è quindi abbastanza discorsiva e con frequenti spiegazioni dei termini e dei concetti espressi

Buona lettura.

## INTRODUZIONE

La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) causa importanti effetti sulla salute della donna a livello metabolico e riproduttivo. La diagnosi è complicata in quanto, come vedremo, si può presentare con caratteristiche cliniche (dati ricavati dall'esame della paziente), endocrinologiche (riguardanti gli ormoni) e metaboliche (riguardanti l'assorbimento delle varie sostanze, come vengono modificate, usate ed eliminate dall'organismo) diverse, non sempre tutte presenti e, quando presenti, quasi sempre diversamente associate. È caratterizzata spesso dall'ingrossamento delle ovaie, dalla presenza di cisti ovariche (raccolte di liquido rivestite da una membrana) multiple e da alterazioni endocrinologiche e metaboliche (iperandrogenismo, resistenza all'insulina e conseguente iperinsulinemia), ma nessuna di queste caratteristiche è necessaria, né sufficiente se presente, per fare diagnosi. Cercherò più avanti di chiarirti meglio questi concetti.

La PCOS colpisce il 5-10% delle donne, origina nel periodo puberale ed è considerata l'alterazione endocrina più comune in età fertile.

## ETIOLOGIA/ETIOPATOGENESI

L'etiologia (da cosa è causata) è ancora oggi controversa. Si può dire che l'ovaio policistico è espressione di una complessa alterazione funzionale del sistema riproduttivo data, ma non sempre e non solo, dall'aumento degli ormoni maschili (androgeni).

Una teoria eziopatogenetica considera tra le cause della PCOS un'alterazione primitiva della normale steroidogenesi ovarica (produzione di ormoni che derivano dal colesterolo che avviene a livello delle ovaie) che comporta un aumento della produzione di androgeni: questa condizione è ritenuta una delle principali alterazioni ormonali presenti nella PCOS.

[L'eccessiva produzione di androgeni, infatti, determina:

- Attivazione della crescita dei piccoli follicoli antrali che, pertanto, aumentano di numero rispetto a quanto avviene nell'ovaio normale;
- Induzione prematura di un eccesso di recettori follicolari per l'LH;
- Arresto della maturazione dei follicoli;
- Disturbo nella selezione del follicolo dominante, come conseguenza della prematura luteinizzazione follicolare;
- Morfologia policistica dell'ovaio.

Nel tempo, l'evoluzione delle conoscenze sulla PCOS ha progressivamente definito il ruolo dell'LH (ormone luteinizzante), degli androgeni e dell'insulino-resistenza in questa complessa patologia. Allo stesso tempo, il contributo della diagnostica ecografica applicata alla PCOS ha consentito di definire meglio i quadri morfologici che la caratterizzano.]

La PCOS è quindi un disturbo eterogeneo dall'etiologia incerta. Esistono alcune prove a dimostrazione dell'importanza del fattore genetico nel determinare l'insorgere della patologia, quali una certa familiarità, una maggiore concordanza nei gemelli monozigoti (cioè che derivano da un solo ovulo fecondato) rispetto ai dizigoti (cioè che derivano dallo sviluppo di ovuli diversi fecondati) e l'ereditarietà di caratteristiche endocrine e metaboliche associate alla PCOS.

È documentata una familiarità nel 50% dei casi ma non è stato ancora dimostrato un esatto meccanismo di trasmissione familiare.

Irregolarità mestruali e cicli anovulatori sono più frequenti e severi nelle donne obese con PCOS rispetto alle normopeso così come una maggiore difficoltà di concepimento.

[La componente genetica sembra essere ereditata in modo autosomico dominante con elevata penetranza genetica ma espressività variabile nelle femmine: ciò significa che ogni bambino ha una probabilità del 50% di ereditare la variante genetica predisponente da un genitore e, nel caso in cui una bambina riceva l'allele (o gli alleli) patologico, quest'ultima svilupperà il fenotipo patologico in una certa misura. La variante allelica patologica può essere ereditata sia dal padre che dalla madre, sia dai figli maschi (che possono essere portatori asintomatici o manifestare calvizie precoce e peluria in eccesso) che dalle figlie femmine (con segni di PCOS). Il fenotipo sembra manifestarsi, almeno parzialmente, attraverso l'aumento dei livelli di androgeni secreti dalle cellule della teca follicolare ovarica. L'esatto gene colpito non è ancora stato individuato. Le attuali conoscenze della patogenesi della PCOS, comunque, suggeriscono che si tratti di un complesso disordine poligenico.

### Ruolo degli adipociti

Il tessuto adiposo è attualmente considerato endocrinologicamente attivo, ovvero in grado di giocare un ruolo importante nelle regolazioni del metabolismo glicidico e lipidico e ad avere un impatto significativo sui livelli di infiammazione oltre che sui sistemi immunitario, cardiovascolare e riproduttivo. Questo pattern di elementi è stato riscontrato sia nelle pazienti PCOS obese o in sovrappeso sia in quelle normopeso.

In donne con PCOS è stato valutato che gli adipociti localizzati a livello viscerale si comportano in maniera anormale in termini metabolici ed ormonali ovvero manifestano una ridotta attività insulinica che corrisponde ad una alterata tolleranza glucidica, iperinsulinemia ed insulino-resistenza.

Nonostante non sia stata ancora perfettamente chiarita la relazione fra obesità, insulino-resistenza e le anomalie endocrinologiche della PCOS, si ritiene che l'iperinsulinemia stia alla base della patogenesi e l'obesità ne amplifichi le caratteristiche cliniche in quanto l'insulina stimola la produzione ovarica di androgeni, ne regola il metabolismo e ne influenza lo sviluppo follicolare.

Gli adipociti svolgono un ruolo estremamente importante nel metabolismo degli ormoni steroidei. Questi, localizzati a livello del tessuto adiposo viscerale, sono in grado di trasformare il  $\Delta$ -4 androstenedione in testosterone attraverso l'attivazione della 17- $\beta$ -idrossideidrogenasi, il quale a sua volta promuove l'adiposità viscerale. In più, sono in grado di convertire il cortisone in cortisolo, la sua forma attiva, che incrementa anch'esso l'insulino resistenza.

### Iperinsulinemia

L'iperinsulinemia interferisce aumentando l'ampiezza e la frequenza della secrezione pulsatile di GnRH e LH che si traduce in un aumento della sintesi degli ormoni steroidei a livello ovarico, androgeni in particolare. Una alterazione che molti autori hanno considerato caratteristica della PCOS, e che riguarda circa il 70-80% delle pazienti in particolare quelle normopeso, è l'aumento dei livelli circolanti di ormone luteinizzante (LH) a valori superiori a 10 UI/l e del rapporto tra concentrazioni di LH e FSH  $\geq 3$  (normale 1-1,6).

Elevati livelli di insulina sono stati associati a una riduzione dei livelli di SHBG, che regolano la biodisponibilità degli androgeni, effetto che si osserva anche in presenza di elevati livelli di glucosio e fruttosio attraverso la dieta.

L'insulino-resistenza non si manifesta a livello ovarico. Il perché di questo fenomeno non è chiaro ma può essere spiegato da tre teorie: 1) l'IGF-1, che fisiologicamente media l'azione dell'insulina, agisce sui recettori ovarici dell'IGF-1 bypassando l'insulino resistenza; 2) l'insulina si lega ai recettori ovarici dell'IGF-1 (e non ai propri in cui vi è resistenza), bypassando in tal modo l'insulino resistenza; 3) presenza di improbabili recettori ibridi che legano sia l'insulina che l'IGF1.

A completare il circolo vizioso, recenti evidenze sostengono che, nel contesto della PCOS, gli stessi androgeni possano modificare l'architettura e la funzionalità del muscolo scheletrico che si traduce in una diminuzione delle fibre muscolari di tipo I, maggiormente ossidative e sensibili all'insulina, a favore delle fibre di tipo II che sono meno glicolitiche per minor espressione della glicogeno-sintetasi.

L'iperandrogenismo è probabilmente legato ad una ipertecosi, ovvero una maggior attività delle cellule della teca, che innesca una eccessiva produzione androgenica di estrone e che a sua volta determina una iperproduzione di gonadotropine (soprattutto di LH, perché la sintesi di FSH è frenata dall'inibina). L'azione finale dell'LH, infatti, è maggiore, e non solo perché si ha un aumento della frequenza e dell'ampiezza dei suoi picchi secretori, ma anche perché, come hanno dimostrato alcuni studi, vi è una maggiore attività biologica dell'LH spiegabile, probabilmente, con una aumentata glicosilazione della molecola stessa.

### Iperandrogenismo, gonadotropine e altre disendocrinopatie

L'iperandrogenismo si manifesta prevalentemente con irsutismo. L'anomala presenza di pelo terminale riguarda prevalentemente il labbro superiore, il mento, il solco intermammario, gli avambracci, la linea alba, le cosce e le gambe. Va segnalato, però, che non sempre l'iperandrogenismo va di pari passo con l'irsutismo.

Frequente anche il riscontro di seborrea ed acne. Un sintomo più raro dell'iperandrogenismo è l'alopecia. Il meccanismo fisiopatogenetico è simile a quello dell'alopecia androgenetica maschile; si assiste, cioè, ad un assottigliamento del diametro del capello con atrofizzazione del follicolo pilifero; si distingue, però, da quella maschile perché la diminuzione della densità dei follicoli avviene in modo diffuso su tutto il cuoio capelluto e non riguarda solo una regione localizzata.

È necessario che tutte le altre possibili cause di cicli irregolari, quali disfunzione tiroidea, acromegalia o iperprolattinemia, siano state escluse, in caso di sospetto clinico. Il test biochimico raccomandato è rappresentato dall'indice di androgeni liberi (testosterone totale diviso SHBG x 100). In presenza di segni di virilizzazione come voce profonda, riduzione del volume delle mammelle, aumento della massa muscolare, ipertrofia clitoridea, irsutismo rapidamente progressivo o elevati livelli di testosterone totale ( $> 5$  nmol/l oppure  $> 2x$  limite superiore del range di riferimento normale), devono essere esclusi tumori androgeno-secernti e iperplasia surrenale congenita ad esordio tardivo/non classica (CAH).

Nel determinare l'iperandrogenismo, inoltre, possono concorrere altri fattori, come per esempio: a) un eccesso di sintesi di androgeni a livello surrenalico; b) l'insulino resistenza; c) la possibile presenza (soprattutto nei casi familiari) di lievi difetti enzimatici della steroidogenesi ovarica e surrenalica. A conferma del fatto che l'iperandrogenismo presente in questa sindrome sia l'effetto di un meccanismo disregolativo presente sia a livello ovarico che surrenalico vi è la dimostrazione dell'iperattività dell'enzima P450c17, l'unico enzima in grado di convertire i precursori C21 nei pre-ormoni steroidei. Questa aumentata attività intrinseca dell'enzima P450c17 è stata dimostrata sia nell'ovaio che nel surrene di pazienti con PCOS ed è, probabilmente, dovuta al grado di fosforilazione di alcuni residui amminoacidici di serina dell'enzima stesso. Probabilmente una mutazione del gene codificante per questa fosforilasi è la responsabile dell'iperfunzione dell'enzima. Questa iperattività enzimatica è dimostrata dalla iperfunzione della teca follicolare, regione deputata alla produzione degli androgeni e in cui è particolarmente attivo l'enzima P450c17 (ipertecosi ovarica). Questa iperfunzione non è solo anatomica ma anche funzionale perché a parità di superficie la teca dell'ovaio policistico funziona di più rispetto a quella di un ovaio normale e pertanto produce più androgeni.

Possono riscontrarsi alti valori di androgeni prodotti a livello ovarico (testosterone libero, DHT) e a livello surrenalico ( $\Delta 4$ -androstenedione, DHEA-S). Va ricordato, però, che solo il 50% delle pazienti con PCOS ha elevati valori di androgeni surrenalici. Anche i livelli di 17-OH-Progesterone possono risultare elevati; quest'ultimo è di provenienza prevalentemente ovarica e non mostra, infatti, la classica sopprimibilità al desametasone e la stimolabilità all'ACTH tipica del deficit di 21-idrossilasi a comparsa tardiva (late onset); è presente, invece, una spiccata iper-risposta del 17OH-P al test di stimolo con analoghi del GnRH con picco dopo 20 ore dall'iniezione dello stimolo.

L'iperinsulinismo presente nelle pazienti con PCOS contribuisce, in modo non trascurabile, all'iperandrogenismo. Non a caso, infatti, in passato l'insulina veniva chiamata gonadotropina; essa, infatti, agisce sull'ovaio in modo sinergico con l'LH determinando, in tal modo, un ulteriore aumento della concentrazione di androgeni. È stato dimostrato, inoltre, che l'effetto sull'ovaio derivante dall'azione di entrambe le sostanze (LH e insulina) è maggiore della semplice sommatoria dei due effetti. L'iperinsulinismo è una conseguenza dell'insulino-resistenza che si riscontra a livello recettoriale. Il grado di insulino-resistenza è determinato dal grado di fosforilazione del recettore che, a sua volta, è determinato dall'attività di una fosforilasi. E' probabile che una mutazione in una singola chinasi potrebbe iperfosforilare sia l'enzima P450c17, determinando una iperproduzione di androgeni, che il recettore insulinico, determinando insulino-resistenza e iperinsulinismo.

L'insulina contribuirebbe all'iperandrogenismo anche con altri meccanismi: a) stimolazione del pulse generator ipotalamico con aumento della sintesi di LH; b) stimolazione diretta delle cellule tecali; c) riduzione della SHBG con aumento della quota libera di androgeni; d) mantenimento dell'obesità e del grasso viscerale a livello del quale avviene la conversione degli androgeni in estrogeni, ma ciò avviene in modo aciclico e l'estrogeno prodotto non è l'estradiolo ma l'estrone; questa produzione è pertanto ritmicamente e ormonalmente scorretta; e) potenziamento dell'azione dell' ACTH sul surrene determinando un aumento della sintesi surrenalica di androgeni.

L'estrone prodotto aciclicamente, inoltre, determina (esattamente come l'insulina) la scomparsa della ciclicità del pulse generator ipotalamico e la stimolazione con feedback positivo dell'LH determinando un aumento relativo dell'LH rispetto all'FSH. Anche questo contribuisce a mantenere il circolo vizioso che determina la sindrome.

In condizioni fisiologiche durante la fase follicolare il rapporto LH/FSH è all'incirca pari a 1. Pertanto può essere utile, ai fini diagnostici, il riscontro di un rapporto LH/FSH >2 e una conservata responsività, se non addirittura una iper-risposta, dell'LH al GnRH.

Anche il rapporto E1/E2 a favore dell'estrone può essere utile per la diagnosi.

Per quanto precedentemente detto, si determina così un incrementato rapporto LH/FSH che causa, a sua volta, un mancata maturazione follicolare (e quindi anovulatorietà) e una iperstimolazione delle cellule tecali con iperproduzione di androgeni. Questi ultimi, infine, perpetuano e amplificano il circolo vizioso.

Si riscontrano spesso bassi valori di SHBG.

Nel 40% dei casi sono stati riscontrati anche valori elevati di prolattina, in conseguenza agli aumentati livelli circolanti di estrone, che possono contribuire a determinare le irregolarità del ciclo mestruale.

### Disordini metabolici

I disturbi metabolici più frequenti sono: intolleranza glucidica, diabete mellito, dislipidemie, difetti fibrinolitici con iperfibrinogenemia e un maggior rischio cardiovascolare, ipertensione.

L'obesità, invece, è presente nel 50% delle donne con PCOS ed è spesso associata ad uno stato di iperinsulinismo legato, a sua volta, all'insulino-resistenza.

In conclusione la PCOS è il risultato finale comune di una serie di meccanismi patogenetici differenti che, una volta avviata la sindrome, tendono ad alimentarsi reciprocamente, generando un circolo vizioso.

Possiamo concludere che la diagnosi di PCOS è di esclusione.]

## SEGNI E SINTOMI

La sindrome dell'ovaio policistico è caratterizzata da una spiccata variabilità delle manifestazioni cliniche. La sindrome può pertanto presentarsi in maniera differente da una paziente all'altra, sia in termini di tipologia di sintomi manifestati e loro intensità che per le alterazioni ormonali rilevabili con i comuni esami di laboratorio.

In molte pazienti, segni e sintomi della sindrome dell'ovaio policistico si manifestano durante lo sviluppo sessuale, con la comparsa dei primi cicli mestruali; tuttavia, in alcuni casi la sindrome può manifestarsi anche più tardi.

Fra i segni/sintomi più frequenti che si manifestano con la sindrome dell'ovaio policistico ritroviamo:

- Irregolarità del ciclo mestruale: si può assistere a cicli anovulatori, alla totale mancanza di mestruazioni (amenorrea), oppure ad oligomenorrea (cicli più distanziati del normale), o ancora a ipermenorrea (mestruazioni particolarmente abbondanti);
- Irsutismo (crescita anomala di peli in zone in cui questi sono normalmente abbondanti negli uomini, come viso, petto, pancia, parte superiore delle cosce, ecc.), generalmente lieve (trovate spiegazioni dettagliate nei miei precedenti articoli);
- Acne più o meno severa, associata o meno a seborrea (trovate spiegazioni dettagliate nei miei precedenti articoli);
- Alopecia, perdita dei capelli, stempiatura;
- Difficoltà a perdere peso, aumento di peso o obesità;
- Capelli grassi;
- Infertilità: in molti casi, la sindrome dell'ovaio policistico può essere causa di infertilità o meglio di ipofertilità (bassa fertilità), infatti non è detto che le donne che ne soffrono non possano rimanere gravide.
- Acanthosis nigricans: si tratta di una condizione generalmente associata all'insulino-resistenza e caratterizzata da zone cutanee iperpigmentate che compaiono tipicamente a livello delle pieghe cutanee di aree corporee quali collo, ombelico, inguine e ascelle. In queste aree la pelle si presenta scura, ispessita e vellutata;



Alcuni quadri di acanthosis nigricans

L'insulino-resistenza (che è una patologia per cui le cellule dell'organismo sono poco sensibili ad un ormone chiamato insulina, fondamentale soprattutto per la regolazione del livello degli zuccheri nel sangue) è una condizione che interessa molte delle donne con sindrome dell'ovaio policistico. È spesso associata all'obesità, ma può essere presente anche nelle pazienti con PCOS in normopeso.

Più di rado possono verificarsi anche segni di virilizzazione (che è una patologia caratterizzata nella donna dalla presenza di numerose alterazioni che le conferiscono alcune caratteristiche simili al maschio, a livello muscolare, cutaneo, genitale ecc.) mentre un altro possibile segno può essere l'adrenarca precoce (comparsa prima di quanto accade normalmente di peli pubici e ascellari, che solitamente precede di poco e si fonde con la pubertà), causato da un eccesso di deidroepiandrosterone solfato (DHEAS) (ormone prodotto principalmente dalle ghiandole surrenali, di cui ho già accennato in altri articoli), caratterizzato appunto da una precoce crescita di peli pubici e ascellari spesso associato a odore pungente e acne.

La tipica distribuzione di grasso corporeo nelle pazienti con PCOS in sovrappeso o obese è prevalentemente centrale, come accade tipicamente nell'iperandrogenismo.

## DIAGNOSI DIFFERENZIALE PCO/PCOS/MFO

Spesso "sindrome dell'ovaio policistico (PCOS)", "ovaio policistico (PCO)", ovaio multifollicolare (MFO) vengono utilizzati come sinonimi. In realtà, questa uguaglianza non è corretta.

Diverse situazioni hanno, in particolare del punto di vista ecografico, caratteristiche simili, spesso negli anni alcune definizioni sono state utilizzate come sinonimi anche da "addetti ai lavori". In numerose classificazioni, di diverse società, sono stati utilizzati criteri ecografici diversi per la diagnosi, sia per quanto riguarda il numero delle formazioni cistiche, che le dimensioni e la localizzazione all'interno delle ovaie. A complicare ulteriormente la classificazione è opportuno notare che negli ultimi anni la strumentazione utilizzata per le ecografie è notevolmente migliorata, permettendo definizioni impensabili precedentemente. Il risultato è che non mi è possibile darti una definizione universalmente riconosciuta dei vari aspetti dell'ovaio con presenza di cisti. Sindrome dell'ovaio policistico, policistosi ovarica, ovaio multicistico, ovaio multifollicolare, ovaio microfollicolare sono quindi ancora entità diverse ma senza un contorno ben definito.

Così diversi specialisti utilizzano diversi criteri, mediandoli da studi che ritengono più attendibili e vicini alla propria esperienza professionale.

In questa breve trattazione utilizzerò i criteri su cui sono abituato a basarmi nella mia attività professionale, semplificandoli il più possibile, come sempre cerco di fare rivolgendomi soprattutto alle pazienti.

Eviterò perciò precisi riferimenti a numero delle cisti, dimensioni e localizzazione, riportando fra le solite parentesi quadre qualche dato in più che ho scelto fra diversissime classificazioni.

Qualche breve accenno alle definizioni presenti nell'articolo penso possa esserti utile.

Sindrome è un termine molto utilizzato in medicina; indica quel complesso di sintomi e segni che caratterizza un determinato quadro clinico. E qui apriamo un'altra breve parentesi:

- per segni intendiamo le manifestazioni oggettivabili di una malattia, quello cioè che il sanitario rileva direttamente, per esempio visitando il paziente o attraverso esami di laboratorio o strumentali.

-per sintomi intendiamo invece tutto quello che è riferito dal paziente e filtrato dal suo modo di percepire attraverso i sensi e dalle sue esperienze.

Semplificherò di seguito il concetto espresso precedentemente per quanto riguarda le similitudini e le differenze fra diverse espressioni cliniche che si possono presentare. Utilizzerò criteri che, come ho detto, ho soggettivamente ritenuto i più adatti alla mia attività professionale. Fra le molte definizioni basate su quadri clinici e strumentali ho selezionato quelle che mi sono sembrate

un giusto compromesso fra la precisione dei dettagli e la semplicità di classificazione dei vari quadri, così da garantire una corretta riproducibilità.

E' possibile individuare delle differenze in 3 situazioni distinte:

### **- A) La prima situazione configura la sindrome dell'ovaio policistico (PCOS).**

E' una sindrome clinico-endocrino-metabolica: patologia caratterizzata da un ampio spettro di sintomi ormonali, endocrini, riproduttivi e metabolici, con possibili ovaie dall'aspetto policistico (ingrossate, con 10 o più cisti, di dimensioni solitamente sotto il centimetro).

Sono stati identificati dei criteri per la diagnosi di PCOS ovvero:

la presenza di segni di iperandrogenismo (eccesso di ormoni maschili), che possono essere clinici, come la presenza di peli in eccesso con distribuzione tipica del maschio, acne e altri, oppure rilevabili con i dosaggi ormonali.

La diagnosi della PCOS si basa, più precisamente, sui "Criteri di Rotterdam", che richiedono la presenza simultanea di almeno due dei seguenti tre criteri:

- 1) Iperandrogenismo clinico o biochimico, ovvero la presenza di segni che facciano pensare ad un eccesso di ormoni maschili. Questi segni possono essere ricercati visitando la paziente (per esempio eccesso di peli in zone tipicamente maschili, acne, obesità ...) oppure andando a cercare, con opportuni esami ematici, la presenza di alterazioni ormonali (soprattutto un eccesso di androgeni).
- 2) Alterazioni del ciclo mestruale che facciano sospettare un alterato funzionamento dell'ovaio, spesso ma non sempre, con mancanza di ovulazioni.
- 3) Criteri ecografici come sopra descritto.

#### **1) Iperandrogenismo Clinico o Biochimico:**

questo criterio si basa sulla presenza di evidenze biochimiche mediante il dosaggio degli androgeni circolanti: si parla di iperandrogenismo se l'indice degli androgeni liberi (FAI), calcolato come  $[(T/SHBG) \times 100]$ , supera il valore di 4,5. Le manifestazioni possono essere anche cliniche quando si rilevano uno o più segni quali irsutismo, acne o alopecia.

#### **2) Disfunzioni Ovulatorie:**

questo criterio, strettamente legato all'iperandrogenismo, comprende tre categorie principali in base alla lunghezza e alla frequenza del ciclo mestruale.

Si parla di oligomenorrea quando i cicli superano i 35 giorni o sono inferiori a 8 all'anno, di polimenorrea quando i cicli durano meno di 21 giorni e di amenorrea quando l'assenza di ciclo dura oltre 182 giorni. L'infertilità o la riduzione della fertilità sono conseguenze frequenti.

#### **3) Ovaio Policistico (PCO) o policistosi ovarica:**

questo criterio fa riferimento all'aspetto ecografico, identificando un ovaio policistico come una condizione ecografica caratterizzata dalla presenza di numerose cisti ovariche (nella PCOS classicamente 10 o più, ma secondo più recenti criteri scaturiti dalla maggiore accuratezza delle tecniche ecografiche si parla di almeno 20 in un ovaio di volume uguale o superiore a 10 cm<sup>3</sup>), in genere associate a stroma iperdenso e aumentato. Le cisti sono caratteristicamente localizzate alla periferia dell'ovaio a configurare un quadro che viene definito "a corona di rosario".

L'ecografia transaddominale non permette un'adeguata valutazione ovarica in circa il 42% dei casi anche per la frequente presenza di obesità che causa fenomeni di attenuazione. L'ecografia TV ha il vantaggio di una migliore risoluzione, miglior visualizzazione degli organi pelvici e maggior compliance da parte delle pazienti ma spesso non è utilizzabile visto che tale sindrome interessa per lo più adolescenti che potrebbero non avere avuto rapporti. Solitamente le modificazioni ecografiche sono presenti in entrambe le ovaie ed interessano l'intero organo. Tuttavia sono stati descritti alcuni casi di ovaie policistiche unilaterali.

in genere senza altre condizioni patologiche (ad eccezione di alcuni cicli anovulatori che possono determinare un certo grado di infertilità).

### **B) La seconda situazione configura la policistosi ovarica o ovaio policistico (PCO):**

Questa situazione è identificata dalla sola presenza di alterazioni ecografiche, senza segni di eccesso di ormoni maschili e senza importanti alterazioni del ciclo mestruale. Possono essere presenti alcuni cicli anovulatori con sporadiche irregolarità mestruali ma senza che questo comprometta in modo significativo la fertilità. L'aspetto ecografico è simile a quello della PCOS ma le cisti sono spesso di volume molto variabile, sparse in tutto il parenchima e non localizzate alla periferia, lo stroma è normale.

### **C) la terza situazione configura l'Ovaio multifollicolare o multicistico:**

Anche questa è una condizione esclusivamente ecografica determinata dalla presenza di follicoli multipli, più piccoli nel caso di ovaio microfollicolare, all'interno di ovaie con dimensioni e stroma normali. Questa condizione non è associata a cicli anovulatori o problemi di fertilità, è tipica nelle giovani con talora lievi alterazioni del ciclo mestruale. Non necessita assolutamente di alcun trattamento specifico e in genere si risolve spontaneamente con l'età.

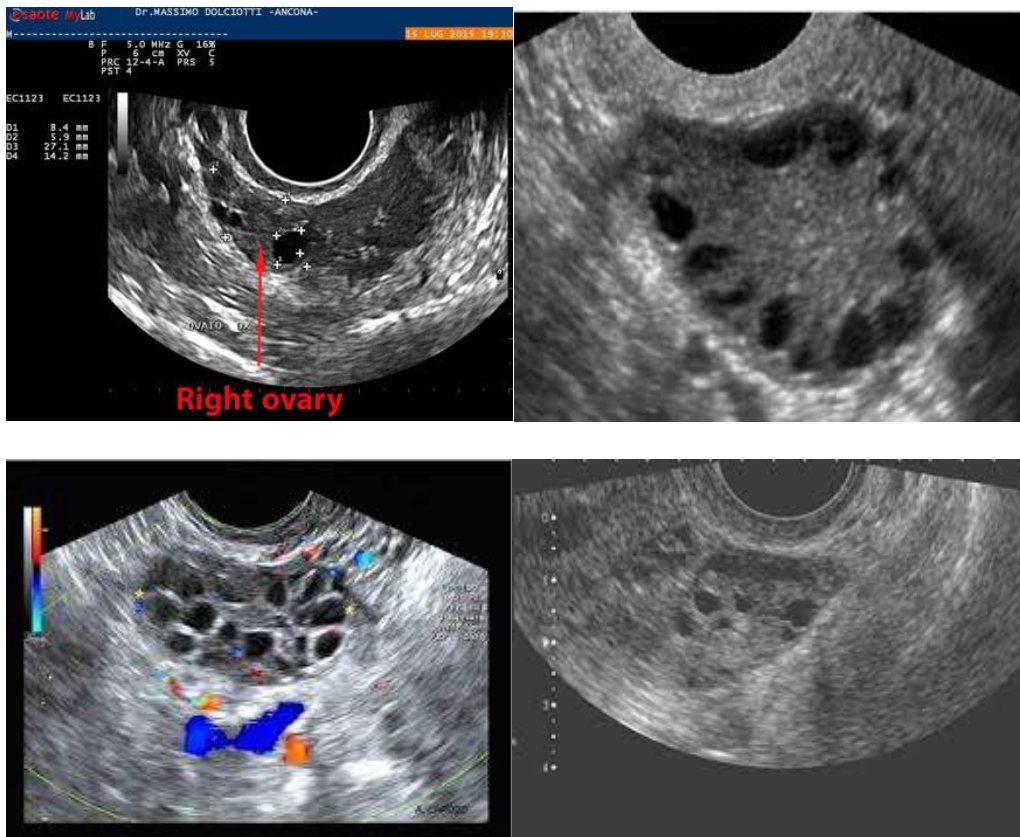
E anche qui apro una parentesi sull'importanza che queste valutazioni vengano fatte da ginecologi esperti in endocrinologia, ecografia e ginecologia delle adolescenti (ricordo che l'adolescenza è il periodo in cui quasi sempre viene posta la diagnosi). Molto spesso le diagnosi differenziali non vengono correttamente considerate o peggio situazioni normali vengono erroneamente diagnosticate come patologiche e inutilmente trattate.

E' bene quindi che ti sia chiaro il fatto che l'evidenza ecografica di ovaio policistico non è indispensabile affinché vi sia diagnosi di PCOS. Vedremo inoltre che l'assenza di policistosi ovarica non esclude in assoluto la presenza di una PCOS.

Penso che a questo punto sia piuttosto evidente cosa intendevo dicendo che è una patologia complessa, di difficile diagnosi e di ancor più difficile classificazione.

Poiché un corretto inquadramento patogenetico è fondamentale per una corretta terapia della singola paziente ecco spiegato il motivo dei frequenti fallimenti terapeutici e degli altrettanto frequenti overtreatment (trattamenti di cui la paziente non ha bisogno e che risultano perciò inutili o spesso addirittura dannosi).

Fai attenzione perciò a chi in mezz'ora ti fa una visita, un'ecografia, una diagnosi e ti imposta una terapia. Potrebbe essere molto esperto e bravo oppure un po' troppo superficiale.



Ho inserito queste quattro immagini ecografiche per evidenziare come aspetti molto simili possano riferirsi a quadri diversi. Non entro nei dettagli ma le mostro solo per farti confrontare le foto con le spiegazioni dei vari quadri appena descritti. La prima immagine in alto a sinistra è di un ovaio normale. La “pallina” scura fra le crocette non è una cisti ma un follicolo in maturazione. Proseguendo in senso orario la seconda è di una tipica PCOS. La cosa che puoi notare subito è la presenza in periferia di tante cisti disposte a “corona di rosario”. Proseguendo ancora abbiamo un esempio di MFO e per ultimo di una PCO

## TIPOLOGIE DI PCOS

A seconda delle varie combinazioni delle manifestazioni della PCOS descritte prima si possono distinguere quattro fenotipi (aspetto esterno, visibile della paziente), caratterizzati da somiglianze e differenze, soprattutto per quanto riguarda il quadro metabolico-ormonale.

In particolare, i fenotipi iperandrogenici (A, B, C) sono associati a una maggiore prevalenza di sindrome metabolica (insieme di segni e sintomi legati ad alterata funzionalità dei sistemi che si occupano di regolare la formazione e distruzione di varie sostanze nell’organismo, come zuccheri, grassi, proteine) e insulino-resistenza (a cui ho accennato prima), nonché a livelli elevati di ormoni maschili (androgeni), a differenza del fenotipo D, che presenta normali livelli di androgeni.

Questi caratteri possono presentarsi tutti insieme nelle forme di PCOS più gravi (Fenotipo A o classico) ma spesso uno di questi caratteri manca rendendo la diagnosi più complessa.

Una diagnosi di PCOS non è completa se non si specifica il fenotipo. Una diagnosi corretta non è PCOS ma ad esempio PCOS, fenotipo C.

Distinguiamo così 4 tipi di PCOS:

- Tipo A o completo
- Tipo B o Classico
- Tipo C o Ovulatorio
- Tipo D o Normoandrogenico



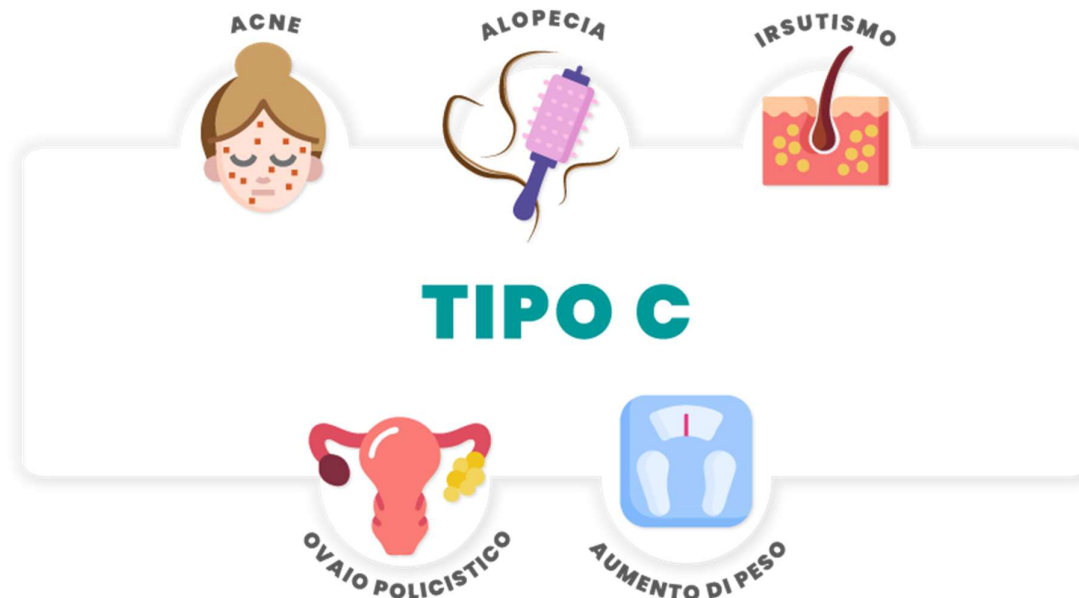
le donne presentano un quadro clinico “completo”, caratterizzato da tutte e tre le alterazioni caratteristiche della sindrome: iperandrogenismo (acne, irsutismo, alopecia), oligo/anovulazione (irregolarità mestruali) e ovaio policistico.

Generalmente associato ad insulino-resistenza ed obesità, rappresenta il fenotipo più diffuso e anche quello accompagnato a maggiori rischi per la salute.

---



A differenza del fenotipo di tipo A, il fenotipo B o “classico” non prevede la presenza di ovaie policistiche. Le donne presentano evidenti segni di iperandrogenismo ed irregolarità del ciclo mestruale, spesso associati a sovrappeso ed elevati livelli di insulina nel sangue.



Le pazienti con fenotipo C, anche definito “ovulatorio”, dimostrano generalmente livelli sierici intermedi di androgeni e di insulina, accompagnati da sindrome metabolica. Tale fenotipo, quindi, è caratterizzato da iperandrogenismo e presenza di cisti ovariche ma assenza di irregolarità mestruali.



Le pazienti appartenenti a questo ultimo gruppo presentano ovaie policistiche e disordini ovulatori, mentre sono assenti segni di iperandrogenismo. Risulta modesto il grado di disfunzione metabolica ed endocrina.

[Il Fenotipo D: un tipo a parte.

Il Fenotipo D, l'unico non iperandrogenico, si presenta con normali livelli di androgeni e FAI, un valore di LH (ormone luteinizzante) inferiore e una minore prevalenza di alterazioni metaboliche. È evidente come, a questo punto, il Fenotipo D richieda un approccio terapeutico distinto rispetto agli altri fenotipi.]

## DIAGNOSI

Possiamo dire che i vari passaggi per una diagnosi di PCOS/PCO/MO dovrebbero essere:

-- Anamnesi: in pratica in linea generale si valuta la storia clinica dei parenti più prossimi e si raccolgono i segni e sintomi riferiti dalla paziente come il suo stato generale di salute, la sua storia clinica con le malattie di cui soffre e ha sofferto, le terapie che assume, i sintomi che riferisce (o i segni che a volte sono riferiti dai famigliari), la sua storia mestruale con la data di comparsa delle mestruazioni e la regolarità o meno dei cicli. Si indaga l'età di comparsa dei segni di maturazione sessuale e la loro evoluzione, utilizzando per esempio la scala di Tanner (di cui ho già parlato nei precedenti articoli che ti invito a leggere). In base ai dati che man mano si raccolgono si possono poi indagare altri apparati e così via. Questi dati vengono raccolti attraverso una serie di domande che il medico pone alla paziente.

-- Esame obiettivo completo, con particolare attenzione a: peso, altezza, aspetto della cute, presenza di acne (utilizzando anche in questo caso delle scale; quelle presenti in letteratura sono, a mio parere, poco uniformi e molto complicate, difficili da utilizzare nella pratica clinica. Io ne ho

creata una, non molto dettagliata ma facilmente utilizzabile come guida per la diagnosi e la terapia nonché piuttosto facilmente riproducibile, la trovi sempre in un mio precedente articolo). Molta attenzione alla distribuzione, qualità e quantità dei peli (si utilizza universalmente la scala di Ferriman e Gallwey, vedi sempre i precedenti articoli), l'attaccatura dei capelli, segni e sintomi di patologie diverse (in particolare quelle che possono causare disordini ormonali), calcolo del BMI (indice di massa corporea che stabilisce la presenza di un normopeso, di una obesità o di una magrezza), distribuzione del grasso corporeo, sviluppo mammario.

-- **Visita ginecologica completa**, con particolare attenzione allo sviluppo genitale e alla presenza di segni di iperandrogenismo a carico dei genitali esterni.

-- **Esame ecografico**: ecografia pelvica alla ricerca di cisti ovariche e di alterazioni dello stroma (più o meno il tessuto che forma l'ovaio e nel quale sono immersi i follicoli). Quando possibile preferire sempre una ecografia transvaginale (interna) perché più accurata. Le cisti sono il risultato della mancata ovulazione, e riflettono i disordini ormonali tipici di tale condizione. Anche se, come già detto, non sono una condizione indispensabile per la diagnosi, sono presenti nella stragrande maggioranza dei casi e sono il primo indizio per formulare il sospetto di PCOS. Per quanto riguarda il motivo per cui troviamo quasi sempre queste cisti possiamo dire, sempre semplificando per motivi di chiarezza e facile comprensione dei concetti base, che nella mestruazione fisiologica (normale) un follicolo (cosiddetto dominante) viene selezionato ad ogni ciclo mestruale e dopo l'ovulazione collassa e scompare. Nella PCOS, la mancata ovulazione porta il follicolo a rimanere nelle ovaie per molti mesi. Come già detto si possono trovare 10 o più follicoli per ovaio che possono assumere l'aspetto ecografico di una "collana di perle". Anche le dimensioni dei follicoli sono più grandi rispetto a quelli normali.

--**Esami ematici generali e mirati in particolare all'assetto ormonale**:

- Gli esami generali sono quelli che ci fa routinariamente fare il nostro MMG (medico di medicina generale) per tenere sotto controllo il nostro stato di salute. Evito di fare esempi perché tali esami devono essere mirati in base all'età e alle condizioni del paziente.

Fra quelli ormonali sarà utile eseguire, ad esempio:

- ricerca di elevati livelli sierici di androgeni incluso il testosterone e il DHEAS (deidroepiandrosterone-solfato che è un parente stretto del testosterone ma viene prodotto e "lavorato" in posti diversi)
- dosaggio di alcuni ormoni prodotti ciclicamente dall'ipofisi (una piccola ghiandola situata nell'encefalo) che hanno la funzione di regolare la maturazione dei follicoli nell'ovaio e l'ovulazione e che sono l'FSH (ormone stimolante i follicoli, dall'inglese Follicle Stimulating Hormone) che stimola la maturazione ciclica dei follicoli e l'LH (ormone luteinizzante, dall'inglese Luteinizing Hormone) che svolge diverse funzioni ma quella che in questo momento ci interessa maggiormente è quella di indurre l'ovulazione, cioè la rottura del follicolo maturo che contiene

l'uovo, con liberazione dello stesso nelle tube così che si possa incontrare con uno spermatozoo ed essere fecondato.

-dosaggio di ormoni prodotti da altre ghiandole come ad esempio la tiroide e il surrene, la cui alterazione può da un lato mimare i sintomi di una PCOS, dall'altro interferire con l'insorgenza e l'evoluzione della stessa.

[il dosaggio del testosterone libero è una metodica più specifica (cioè riduce il numero dei falsi positivi) rispetto a quello del testosterone totale; il free androgen index è spesso utilizzato come sostituto.

Nella PCOS il rapporto LH/FSH è maggiore di 1, al 3° giorno del ciclo mestruale. Tale pattern non è però molto specifico ed è presente in meno del 50% in uno studio.

Spesso vi sono anche bassi livelli di SHBG.

L'ormone antimulleriano risulta spesso aumentato.

Altri esami ematici per le condizioni associate di rischio:

-Profilo lipidico ed analisi ematiche a digiuno.

-Glicemia e test di tolleranza del glucosio a 2 ore dalla somministrazione orale di glucosio (OGTT) nelle pazienti con fattori di rischio (obesità, storia familiare, storia di diabete gestazionale): questi possono mostrare un'alterata tolleranza glucidica (insulinoresistenza) nel 15-30% delle donne con PCOS.

Un diabete franco può essere riscontrato nel 65-68% delle donne affette da questa sindrome.

-Esclusione di altre endocrinopatie mediante dosaggi ormonali:

Prolattina per escludere iperprolattinemia

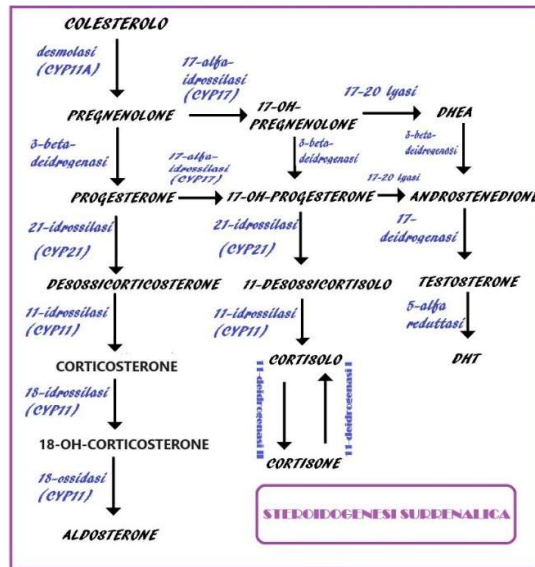
TSH per escludere un ipotiroidismo

17-idrossiprogesterone per escludere il deficit di 21-alfa idrossilasi.]

## DIAGNOSI DIFFERENZIALE CON ALTRE PATOLOGIE

La sindrome entra in diagnosi differenziale con altre condizioni che possono presentarsi con sintomi simili, soprattutto ghiandole surrenali che producono ormoni in eccesso ma anche problemi di funzionalità della tiroide, eccessiva produzione di prolattina da parte dell'ipofisi e altri ancora. Argomento complicato che in questa sede non credo sia il caso di trattare.

[DIAGNOSI DIFFERENZIALE FRA IPERANDROGENISMI OVARICI E SURRENALICI



P450c17 is the single enzyme mediating both 17 alpha-hydroxylase (steroid 17 alpha-monooxygenase, EC 1.14.99.9) and 17,20 lyase activities in the synthesis of steroid hormones. It has been suggested that different P450c17 isozymes mediate these activities in the adrenal gland and testis. We sequenced 423 of the 509 amino acids (83%) of the porcine adrenal enzyme; based on this partial sequence, a 128-fold degenerate 17-mer was synthesized and used to screen a porcine adrenal cDNA library. This yielded a 380-base cloned cDNA, which in turn was used to isolate several human adrenal cDNAs. The longest of these, lambda hac17-2, is 1754 base pairs long and includes the full-length coding region, the complete 3'-untranslated region, and 41 bases of the 5'-untranslated region. This cDNA encodes a protein of 508 amino acids having a predicted molecular weight of 57,379.82. High-stringency screening of a human testicular cDNA library yielded a partial clone containing 1303 identical bases. RNA gel blots and nuclease S1-protection experiments confirm that the adrenal and testicular P450c17 mRNAs are indistinguishable. These data indicate that the testis possesses a P450c17 identical to that in the adrenal. The human amino acid sequence is 66.7% homologous to the corresponding regions of the porcine sequence, and the human cDNA and amino acid sequences are 80.1 and 70.3% homologous, respectively, to bovine adrenal P450c17 cDNA. Both comparisons indicate that a central region comprising amino acid residues 160-268 is hypervariable among these species of P450c17. Comparison of the amino acid sequence of P450c17 with two other human steroidogenic cytochromes P450 show much greater homology with P450c21 (28.9%), another microsomal enzyme, than with P450scc (12.3%), a mitochondrial enzyme.]

## PCOS E GRAVIDANZA

Soprattutto a causa dell'effetto negativo sulla regolarità del rilascio dell'ovulo la PCOS interferisce sulla fertilità femminile ma non è sinonimo di gravidanza impossibile. Una crescita follicolare lenta e meno ovulazioni significano, in particolare, meno giorni fecondi in un anno.

[Al fine di facilitare l'ovulazione, quindi, possono essere prescritti farmaci come: anti-estrogeni da assumere all'inizio del ciclo mestruale (es. citrato di clomifene), metformina, capace di ridurre in modo indiretto la secrezione di insulina.]

Numerose terapie possono aumentare la possibilità di ovulazioni efficaci. Molte di queste possono causare gravi problemi e devono essere attuate da ginecologi esperti e in centri ospedalieri.

Alcune di queste terapie sono meno a rischio e possono essere seguite anche ambulatorialmente. Il trattamento farmacologico di prima scelta che potrebbe essere utilizzato anche ambulatorialmente per migliorare l'ovulazione, sempre in mani esperte e sotto stretto controllo, è citrato di clomifene, nome commerciale Clomid, del quale probabilmente molte pazienti con questo tipo di problema avranno già sentito parlare.

[In soggetti con ovaio policistico, la fecondazione assistita può portare alcune complicazioni: possono facilmente insorgere problematiche come la sindrome da iperstimolazione ovarica ed è necessario seguire un protocollo di stimolazione molto attento, controllato e personalizzato. In base alla risposta, è possibile utilizzare farmaci a base di gonadotropine (FSH e LH), anche associate ad antagonisti del GnRH.]

Pazienti con sindrome dell'ovaio policistico sono comunque maggiormente esposte al rischio di sviluppare complicazioni durante la gravidanza.

[Fra le più comuni complicanze troviamo:

Diabete gestazionale;  
Preeclampsia;  
Parto pretermine;  
Aborti spontanei.]

## TRATTAMENTO

### Farmaci per la Sindrome dell'Ovaio Policistico

La terapia farmacologica della sindrome dell'ovaio policistico ha lo scopo di correggere le anomalie ormonali, contrastare le irregolarità del ciclo mestruale e di ridurre gli androgeni circolanti, oltre che di alleviare la sintomatologia. Nel qual caso la donna volesse programmare una gravidanza, è possibile che il medico prescriva farmaci per facilitare l'ovulazione. Come avrai capito nulla di tutto ciò è curativo, non andrà a modificare la situazione di base della paziente. La terapia è squisitamente sintomatica.

Ad ogni modo, è bene tenere a mente che non esiste una sola terapia per la sindrome dell'ovaio policistico che sia valida per tutte le donne. Lo specialista, infatti, dovrà valutare caso per caso quale approccio terapeutico è meglio intraprendere per ciascuna paziente, questo proprio perché la causa è multifattoriale. Perciò potrebbe succedere che, se soffri di PCOS, ti venga prescritta una terapia diversa da quella di una tua amica. Non porti il problema di quale sia meglio. Probabilmente sono entrambe perfette, semplicemente potrebbero essere diverse perché, anche se avete sintomi simili, le cause potrebbero non essere esattamente le stesse.

Di seguito illustrerò brevemente i farmaci più utilizzati nell'ambito del trattamento della sindrome dell'ovaio policistico.

#### - Contraccettivi ormonali

I contraccettivi ormonali ( la pillola ) possono essere impiegati nelle donne con PCOS che non desiderano gravidanze per correggere le anomalie e le irregolarità del ciclo mestruale ed eventualmente per correggere sintomi come l'acne o l'irsutismo.

Esistono farmaci ad azione contraccettiva costituiti dall'associazione di principi attivi antiandrogeni ed estrogeni che possono essere utilizzati per contrastare alcuni dei sintomi indotti dalla sindrome dell'ovaio policistico come l'acne e l'irsutismo.

Fra i principi attivi utilizzati in questo senso troviamo il ciproterone (principio attivo antiandrogeno) e l'etinilestradiolo (principio attivo estrogenico).

I nomi commerciali più conosciuti di questa associazione sono Diane e Visofid.

Sono farmaci che andrebbero utilizzati in casi selezionati e da ginecologi esperti in ginecologia endocrinologica. Troppo spesso vengono prescritti un po' superficialmente solo perché fanno fare "bella figura", riducendo quasi sempre peluria e acne. Se ti vengono spacciati come normali pillole che, in più, fanno diminuire peli e acne... cambia specialista. Possono avere importanti effetti

collaterali che vanno sempre valutati dal punto di vista di un ponderato rapporto tra efficacia e possibili danni ma non sempre funziona così.

### - Metformina

La metformina è un antidiabetico orale solitamente impiegato nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 (il più comune), efficace anche nel ridurre diversi problemi causati dalla PCOS.

[Può essere utilizzata anche nelle donne con sindrome dell'ovaio policistico con mestruazioni irregolari e insulino-resistenza o diabete allo scopo di incrementare la sensibilità all'insulina.

L'uso della metformina richiede uno stretto controllo medico e la misurazione di parametri quali la glicemia e le funzionalità renale ed epatica che dovranno essere monitorate ad intervalli di tempo regolari.

La metformina sembra aumentare, in tempi brevi e indipendentemente dalla perdita di peso, la frequenza delle ovulazioni spontanee e delle ovulazioni indotte dal clomifene. La metformina, al dosaggio di 500 mg x 3 volte al dì (oppure 850 mg x 2 volte al dì) riduce la resistenza insulinica e migliora i parametri metabolici alterati (iperuricemia, ipercolesterolemia, iperfibrinogenemia). Si riducono, inoltre, anche i livelli di testosterone, soprattutto quello libero. Va ricordato, però, che la risposta a questo trattamento non avviene in tutte le pazienti, infatti, in alcune casistiche è riportata una percentuale di responders pari al 55%. Però, ben nell'80% delle pazienti responsive si sono ottenuti subito dei cicli ovulatori. I risultati sono più brillanti nelle donne in soprappeso e la probabilità di rispondere al trattamento è tanto maggiore quanto più alta è l'insulinemia, più bassi i livelli di androstenedione e più numerose le alterazioni del ciclo.

I glitazoni, invece, in unica dose giornaliera (400-600 mg) agiscono riducendo l'insulino-resistenza e riducendo i valori plasmatici di insulina e migliorano notevolmente la secrezione di androgeni da parte dell'ovaio. Va ricordato, infine, che l'esperienza con questi farmaci, non è molta e che i dati attuali sono spesso contrastanti; pertanto altri studi saranno necessari per accertare definitivamente l'efficacia di questi ipoglicemizzanti orali nella terapia della PCOS.]

### - Stimolanti dell'ovulazione

Per favorire l'ovulazione nelle donne con sindrome dell'ovaio policistico in cui questa è assente ma che desiderano avere una gravidanza, lo specialista può prescrivere la somministrazione di farmaci stimolanti sintetici dell'ovulazione. Il principio attivo più utilizzato in questo senso è rappresentato dal clomifene, a cui ho già accennato.

### - Integratori alimentari

Buoni risultati su sintomi quale l'acne si possono ottenere con l'uso di integratori alimentari a base di mio-inositolo o di acido alfa-lipoico, ma non solo.

Il più utilizzato è certamente l'inositolo, di cui oggi le donne affette da PCOS hanno una discreta conoscenza, essendo argomento trattato frequentemente dai ginecologi con le giovani pazienti. Il tipo di inositolo, il dosaggio e la formulazione vengono scelti dal ginecologo in base al tipo di disfunzione che si intende trattare. Non tutti gli specialisti lo utilizzano. Io ho diverse pazienti trattate con inositolo e molto spesso ho avuto buoni risultati in particolare sui problemi cutanei. Visto che esistono studi scientifici attendibili che ne suggeriscono l'uso e che è praticamente privo di effetti collaterali ritengo corretto utilizzarlo.

[Inositolo

L'inositolo è un polialcol coinvolto nella trasduzione del segnale dell'insulina ed è classificato come un insulino-sensibilizzante. Gli effetti metabolici dell'inositolo sono estremamente complessi e hanno un ruolo molto importante nell'influenzare alcuni effetti metabolici intracellulari. Il trattamento con inositolo, inoltre, si è dimostrato in grado di ridurre la glicemia plasmatica a digiuno, l'insulino-resistenza e i livelli di insulinemia. La terapia con questo tipo di integratori, tuttavia, necessita di mesi di durata prima di riscontrare effettivi cambiamenti del funzionamento ormonale. Infine, esistono almeno due tipi di inositolo: il mio-inositolo (MI) e il D-chiro-inositolo (DCI)]

## COMPLICANZE

Le donne che soffrono di questa sindrome corrono il rischio di sviluppare complicanze. Non è questa la sede per trattare i motivi per cui insorgono e i trattamenti. Ne elenco comunque alcune:

- Tumore dell'endometrio (il rivestimento interno dell'utero);
- Diabete mellito;
- Ipertensione (pressione alta);
- Disturbi del metabolismo lipidico ovvero della produzione dei grassi, tipo colesterolo e trigliceridi;
- Malattie cardiovascolari e surrenali.

[La resistenza all'insulina si verifica quando alcuni tessuti, principalmente i muscoli scheletrici, non rispondono all'insulina. Ciò determina un aumento compensatorio della secrezione di insulina da parte del pancreas, causando iperinsulinemia. [L'iperinsulinemia a sua volta può portare alla produzione eccessiva di androgeni attraverso una serie di percorsi, tra cui la stimolazione dell'ipotalamo, la stimolazione delle ghiandole surrenali e delle ovaie e la soppressione dei livelli circolanti di globulina legante gli ormoni sessuali, che consente agli androgeni di lasciare facilmente la circolazione ed entrare nei tessuti (ad esempio, i follicoli piliferi) dove esercitano le loro azioni. La resistenza all'insulina e l'iperinsulinemia compensatoria sono anche fattori di rischio per altre malattie metaboliche, tra cui il diabete di tipo II e l'aterosclerosi, che le donne con sindrome di Stein-Leventhal possono sviluppare a un'età insolitamente giovane. Inoltre, l'obesità è presente in circa il 50 per cento delle donne colpite ed è spesso associata alla presenza di altri problemi metabolici. L'iperinsulinemia, l'obesità e l'anovulazione cronica possono anche portare allo sviluppo del cancro dell'endometrio.

Il rischio di cancro dell'endometrio è supportato da dati di moderata qualità ma è comunque stimato un possibile aumento di 2.89 volte. Le Linee guida raccomandano pertanto il trattamento con estrogeni, per indurre un sanguinamento da sospensione almeno ogni 3-4 mesi.]

Concludo ricordando che se avete dubbi o domande sui temi che ho trattato potete inviare un whatsapp al n° 339 4033003. Vi risponderò in privato direttamente su wa o, meglio, a un indirizzo e-mail se me lo invierete. Se riterrò che la risposta possa interessare più persone la pubblicherò sul mio profilo Facebook professionale garantendo ovviamente l'anonimato a chi mi ha scritto.



**GRAZIE DELL'ATTENZIONE!**