

Obesità e sindrome dell'ovaio policistico

D. ARMANINI¹, F.L. GIORGINO², C. FIORE¹

La diagnosi di sindrome dell'ovaio policistico

La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) è attualmente una delle patologie più comuni in campo ginecologico, endocrinologico, dermatologico e metabolico. I vari aspetti della sindrome fanno afferrire le pazienti a vari specialisti che magari si concentrano sul problema di loro pertinenza mentre è oramai assodato che si tratta di una malattia sistemica, che interessa, in altre parole vari campi della medicina interna.

L'attuale definizione diagnostica di PCOS si basa sulla presenza di due di questi tre parametri:

- 1 - oligo- o amenorrea;
- 2 - segni clinici e/o biochimici di iperandrogenismo;
- 3 - quadro ecografico tipico (corona di almeno 9 cisti alla periferia dell'ovaio).

In base a tali parametri, la prevalenza della PCOS nella popolazione femminile fertile si aggira sul 10-15%.

L'aspetto metabolico è talora poco conosciuto

Un punto importante che deve essere tenuto presente, è che, trattandosi di una sindrome, la suddetta definizione di PCOS non tiene conto di altri parametri più o meno frequenti in queste pazienti.

L'aspetto più importante è quello metabolico che in base alle recenti acquisizioni sembra addirittura essere il fattore causale della sindrome stessa.

Nel 70-80% di tali pazienti vi è una resistenza in-

sulinica che si associa molto spesso ad obesità ma che è anche presente in pazienti magre. Le pazienti magre hanno talora il quadro biochimico più evidente. La patogenesi della resistenza insulinica è senz'altro un problema genetico che può estrinsecarsi in modo più o meno evidente o più o meno precoce in relazione a fattori ambientali-alimentari. L'aspetto metabolico, nei suoi vari risvolti, non deve essere visto solo come un problema contingente ma deve essere valutato considerando il rischio futuro di diabete e altre patologie associate alla sindrome metabolica.

Non è solo l'aspetto metabolico ma vi sono altri rischi

Un altro aspetto importante della PCOS è la presenza di uno stato infiammatorio con conseguente rischio cardiovascolare e ipertensione.

Non si deve inoltre dimenticare l'associazione con ipotiroidismo autoimmune. Metà delle pazienti ha un tireopatia autoimmune che può associarsi ad ipotiroidismo o a rischio di ipotiroidismo futuro. Tale aspetto deve essere tenuto presente ed il TSH andrebbe dosato a tutte le pazienti. Un ipotiroidismo, infatti, se non trattato, aggrava gli altri aspetti della sindrome e in particolare quello metabolico e quello potenziale cardiovascolare. È importante anche tener presente il contrario, cioè che una paziente ipotiroidea potrebbe avere anche la PCOS.

Spesso inoltre vi sono potenziali alterazioni del metabolismo calcico con ipovitaminosi D3.

Il procedimento diagnostico

In base a tali premesse, il medico che ha a che fare con tali pazienti deve conoscere tutti questi aspetti che spesso sono influenzati in modo negativo dalla terapia scelta.

La storia delle pazienti è spesso tipica: vi è familia-

¹ Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche – U.O. Endocrinologia
Università degli Studi di Padova

² Federazione Italiana Ostetricia e Ginecologia (FIGO)

Relazione presentata al Congresso "Nuove frontiere nella Nutrizione Clinica"
Levico Terme, 16-17 aprile 2010

rità per obesità, per diabete, per ipertensione, per sindrome dell'ovaio policistico.

Spesso l'osservare i genitori ci fornisce elementi per il sospetto diagnostico. Spesso il padre o la madre ha o ha avuto stigmate che si possono ricondurre al problema della figlia (capelli radi, acne giovanile, irsutismo, ipertricosi, disturbi mestruali, sovrappeso, ipertensione, ecc.) e frequentemente si viene a sapere che il genitore obeso non lo era in età giovanile come spesso non lo è la figlia che viene per essere visitata, ma lo potrebbe diventare.

L'anamnesi e l'esame obiettivo hanno un ruolo di fondamentale importanza per inquadrare il problema. Si dovranno tra l'altro approfondire le abitudini alimentari, le caratteristiche delle mestruazioni, la diuresi, le terapie somministrate e si valuteranno i segni e i sintomi attuali, tenendo conto anche degli esami che la paziente ha fatto in passato e delle terapie eseguite. Tutti questi dati ci servono sia per inquadrare il caso e per fare la diagnosi appropriata sia per valutare l'efficacia o no delle terapie già somministrate.

Molto spesso la paziente non ha eseguito la valutazione della resistenza insulinica o di un'eventuale ipoglicemia reattiva, pur essendo ambedue le situazioni in grado di portare al sovrappeso sia per l'errato utilizzo dei carboidrati sia per la sensazione di impellente fame di dolci.

Molto spesso le pazienti vengono dallo specialista dopo aver fatto per anni terapia estroprogestinica e sicuramente questo potrebbe aver avuto un effetto negativo sull'aspetto metabolico e infiammatorio.

Il medico dovrebbe, una volta raccolti gli esami e visitata la paziente, decidere quali altri accertamenti siano necessari, non affidandosi a schemi predefiniti ma adattandoli al singolo caso.

La diagnosi potrebbe essere fatta immediatamente senza bisogno di esami. Nel caso che, infatti, una paziente presenti oligo- o amenorrea e acne o irsutismo si soddisfano già due criteri diagnostici e quindi potremmo dire alla paziente che soffre di PCOS, ma questo non sarebbe sufficiente a decidere sulla terapia proprio per tutti gli aspetti attuali o ai rischi futuri che tale sindrome comporta.

Quali sono gli esami da eseguire?

La valutazione delle pazienti con PCOS deve considerare anche i seguenti esami indispensabili da eseguire in via preliminare (considerando anche il costo per la paziente): OGTT per dosare sia la glicemia che l'insulina, androstenedione, testosterone, prolattina, FSH, LH, TSH, eco pelvica per via addominale o vaginale.

Il medico dovrebbe anche essere in grado di decidere se vi sia la necessità di escludere altre patologie che possono confondersi con la PCOS, come alcuni difetti enzimatici della steroidogenesi, la sindrome di Cushing, l'assunzione factizia di anabolizzanti, i tumori ovarici o surrenalici produttori androgeni, i tumori produttori prolattina, ecc.

La scelta degli esami deve sempre basarsi sull'anamnesi e sull'esame obiettivo; in particolare si potrebbero individuare altri problemi, non connessi con la PCOS, ma che dovrebbero anche essere indagati.

Come interpretare i risultati

- L'OGTT: valutando i dati dell'OGTT dobbiamo concentrarci sia sul valore dell'insulina che su quello della glicemia. Valori di insulina superiori a 50 UI/ml durante le due-tre ore successive al carico o valori di insulina elevati dopo due ore ci fanno presupporre una resistenza insulinica o sono sospetti di rischio metabolico attuale e maggior rischio futuro di diabete di tipo 2.
- I dosaggi di androstenedione (ormone che si trasforma a livello periferico in testosterone) e di testosterone: valori elevati di uno di tali parametri sono probanti di iperandrogenismo. Nel caso che i valori siano normali in una paziente con segni di iperandrogenismo (acne, irsutismo, ecc.), l'iperandrogenismo si definisce clinico ed è anch'esso diagnostico.
- Il dosaggio di FSH e LH: essi sono necessari per confermare il sospetto di PCOS in quanto il rapporto FSH/LH è di solito spostato in favore del LH.
- La prolattina: Essa può essere implicata nei disturbi mestruali e spesso è elevata nella PCOS.
- Il quadro dell'eco pelvica: tale esame è di utilità anche se la diagnosi può essere considerata anche in assenza del quadro ovarico tipico.
- Naturalmente vi sono altri aspetti che potrebbero essere considerati, specialmente per valutare rischi futuri: valori elevati di PCR, di aldosterone o ridotti di vitamina D3 sono da considerare nella successiva scelta terapeutica.

L'aldosterone questo sconosciuto

L'aldosterone attualmente è ritenuto il principale ormone pro-infiammatorio e pro-aterogeno. Talora anche in presenza di valori normali di aldosterone vi possono essere segni clinici di iperaldosteronismo, come dimostrato dal miglioramento del rischio cardiovascolare in soggetti con aldosterone normale e pregresso infarto miocardico o fatto ischemico usando terapia con antialdosteronici.

L'aldosterone è coinvolto anche nell'obesità essendo il tessuto grasso dell'obeso infarcito di elementi mononucleati periferici, che possiedono recettori dell'aldosterone e quindi il loro arrivo permette un'azione topica dell'ormone in tale sede.

A questo punto saremo sicuramente in grado di avere una valutazione internistica completa della paziente e di fare una terapia adeguata.

La terapia

La terapia deve sì tener conto del motivo per il quale la paziente si è rivolta allo specialista, ma si devono anche conoscere i possibili rischi di ogni singola terapia per quella determinata paziente. La terapia potrebbe quindi risolvere un problema ma aggravarne un altro, che al momento potrebbe sembrare meno importante.

La paziente di solito si rivolge al medico per avere un aiuto per il problema che vorrebbe affrontare e risolvere: potrebbe avere acne, irsutismo, oligo- o amenorrea, essere preoccupata per l'obesità, avere un lieve aumento della pressione, perdere capelli, cercare la gravidanza, chiedere una terapia contraccettiva, essere delusa da precedenti terapie.

Il problema come si vede è complesso e va risolto insieme alla paziente spiegando perché la terapia magari dovrebbe essere diversa da quello che la paziente si aspetta.

Si dovrebbero trattare tutti i seguenti problemi: l'aspetto metabolico, l'aspetto estetico, l'aspetto mestruale, possibili malattie associate

Ogni aspetto deve essere curato conoscendo gli altri e le possibili connessioni tra loro.

• *L'aspetto metabolico*

Talora la paziente è sovrappeso o francamente obesa e riferisce di non capire come possa succedere che, mangiando relativamente poco o meno di qualche amica o saltando i pasti, ingrassi invece che dimagrire. È assolutamente da evitare di dire alla paziente che mangia troppo e che quindi la colpa è sua.

La presenza di obesità è quasi sempre collegata alla resistenza insulinica e si deve tener presente che l'assunzione di carboidrati da soli o il saltare un pasto hanno un effetto deleterio sulla risposta dell'insulina e favoriscono l'aumento di peso. Una dieta adeguata dovrebbe essere bilanciata non trascurando mai la quota proteica per tenere a bada l'iperinsulinemia. Si dovrebbe evitare di prescrivere diete che la paziente farebbe fatica a seguire, come spesso si vede nella pratica clinica: non ha senso prescrivere una dieta che contempla ogni giorno l'assumere e pesare cibi diversi in quanto la paziente ha anche altre cose da fare nella giornata,

creando spesso uno stato di ansia. La dieta dovrebbe lasciare la scelta alla paziente governando solo la qualità del cibo e consigliando di farsi un'idea della quantità solo nei primi giorni. Si dovrebbe suggerire una quota proteica ad ogni pasto abbinata ad altri ingredienti atti a bilanciare l'apporto di carboidrati e ridurre quello di grassi che possono essere utilizzati dai depositi in caso di obesità.

Ad esempio, a colazione si potrebbe consigliare latte totalmente o parzialmente scremato associato a pane comune o cereali. A metà mattina e metà pomeriggio frutta, a pranzo abbinare sempre il primo alla carne (o pesce) e alla verdura. Naturalmente l'assunzione di patate dovrebbe essere limitata o sostituita in parte alla pasta. L'uso della verdura di altro tipo può essere consigliato *ad libitum* in modo da ridurre il senso della fame. Si dovrebbero eliminare i grassi saturi lasciando consentito solo l'olio di oliva o altro come condimento della pasta e della verdura.

La cosa fondamentale deve essere il movimento, almeno due km al dì veloci.

L'assunzione di acqua non deve essere esagerata. Talora pazienti riferiscono di bere 3-4 litri al giorno riferendo che così si sgonfiano o si depurano. Pensiamo che un'assunzione esagerata porti l'effetto opposto e va limitata ad una quantità normale di 1-2 litri in relazione all'attività fisica e alla temperatura.

Spesso tale schema semplice di dieta si complica per le frequenti intolleranze alimentari che debbono sempre essere sospettate in caso di gonfiore e disturbi intestinali. In tal evenienza si deve verificare tale dubbio diagnostico con gli esami adeguati, escludendo i cibi incriminati.

Quali farmaci consigliare per migliorare la resistenza insulinica? È importante consigliare terapia aggiuntiva indipendentemente dal peso, ma solo sulla base dei valori di insulina e glicemia sotto OGTT.

La metformina

Il farmaco classico per curare la resistenza insulinica è la metformina che a dosi adeguate (500 mg o 850 mg tre volte al dì) riesce a migliorare l'utilizzo dei carboidrati e ridurre di conseguenza il peso. La metformina ha anche un'azione antiinfiammatoria, riduce in parte la produzione di androgeni ed è in grado di migliorare il tasso di ovulatorietà e ridurre il rischio di aborto precoce in donne gravide. Tale terapia è ancor più di utilità visto il ritiro dal commercio della silbutramina. Purtroppo spesso non è ben tollerata dalla paziente e produce disturbi gastrointestinali che ne inducono la sospensione. Può essere somministrata anche alle donne magre con insulino-resistenza.

L'inositolo

Nelle pazienti con PCOS la resistenza insulinica si accompagna come conseguenza a disfunzione gonadica, ridotta ovulatorietà e iperproduzione ovarica di androgeni. Tra i mediatori dell'azione dell'insulina sono noti gli inositolo-fosfoglicani che, una volta entrati nella cellula, esercitano il loro effetto metabolico. Il più importante composto di questa famiglia è il chiroinositolo, che attiva gli enzimi che catalizzano sia il metabolismo ossidativo che non ossidativo del glucosio. Un deficit di chiroinositolo è stato associato alla ridotta tolleranza glucidica, all'insulino-resistenza, alla iperinsulinemia compensatoria, alla sindrome X ed al diabete di tipo 2. Studi recenti hanno dimostrato che nell'animale la somministrazione di chiroinositolo provoca una riduzione della resistenza insulinica. La concentrazione ematica di chiroinositolo è risultata ridotta anche in pazienti con PCOS e la sua somministrazione alla dose di 1200 mg migliora la funzione gonadica, riduce il testosterone libero ed i trigliceridi e migliora la sensibilità insulinica. Di recente sono stati pubblicati lavori importanti su riviste internazionali sull'azione benefica dell'inositolo nell'insulino-resistenza in donne con PCOS. Il mioinositolo migliora la resistenza insulinica anche nelle pazienti magre che spesso hanno una resistenza più marcata delle obese mentre nelle obese ha un'azione benefica anche sulla riduzione del peso. È importante segnalare che il mioinositolo è stato somministrato anche a donne gravide con miglioramento della resistenza insulinica e protezione del feto da danni relativi all'iper-glicemia. In uno studio recente del nostro gruppo si è visto che pazienti con PCOS hanno uno stato di accentuato stress ossidativo nel globulo rosso e tale anomalia migliora *in vitro* con l'aggiunta di inositolo nel sistema. Il mioinositolo non produce effetti indesiderati a livello gastroenterico e quindi è meglio tollerato dalle pazienti.

I contraccettivi

Nella PCOS si è visto che non si debbono dare i contraccettivi in modo generalizzato ma prima deve esserne valutato il rischio a lungo termine. Di solito le pazienti con PCOS riferiscono aumento di peso sotto tale terapia, gonfiore, talora vi è un lieve aumento della pressione e spesso vi è un'amenorrea alla sospensione. Naturalmente, se la paziente con PCOS richiede una contraccezione e non vuole usare contraccettivi meccanici, la cosa deve essere discussa, privilegiando quei progestinici ad azione blandamente diuretica come il drospirenone e dosi minime di etinilestradiolo (20 ug). L'uso del contraccettivo presuppone una serie di esami ematochimici, per essere sicuri sul rischio tromboembolico.

Gli antiandrogeni

Un ottimo risultato si ottiene con gli antiandrogeni che però non sono autorizzati e che necessitano del consenso informato (quali la flutamide e la finasteride). L'unico preparato che può essere usato senza rischio è lo spironolattone che, oltre ad avere un'azione antiandrogenica, ha anche un'azione antialdosteronica e quindi antiinfiammatoria e antiaterogena.

Altri farmaci antiandrogeni sono la flutamide, che può dare rischio epatico, e la finasteride, che ha un effetto positivo soprattutto sul defluvio dei capelli e sull'acne ma poco sull'aspetto infiammatorio e metabolico.

Lo spironolattone dà ottimi risultati sull'acne e alla lunga sull'irsutismo alla dose di 100 mg al dì; spesso può dare astenia e poliuria data la sua azione diuretica. In pazienti con pressione arteriosa già bassa abbiamo ottenuto ottimi risultati con l'aggiunta della liquirizia. Si tratta di una sostanza che assomma numerose proprietà utili nella PCOS: è antiandrogena (blocca la 17 idrossisteroide-deidrogenasi impedendo l'attivazione dell'androstenedione a testosterone), ha un'azione dimagrante (che abbiamo documentato sia per uso orale che topico), e antiinfiammatoria. Il meccanismo di azione sul grasso si esplica attraverso il blocco dell'enzima 11-idrossisteroide deidrogenasi che impedisce l'attivazione del cortisone a cortisolo nel tessuto grasso. La minor disponibilità di cortisolo produce alla fine una minor incorporazione dei trigliceridi negli adipociti. Tali effetti sono anche in grado di migliorare il tasso di ovulatorietà e di favorire la gravidanza per cui la liquirizia da sola era usata sin dall'antichità per la sterilità delle donne. Naturalmente l'associazione di liquirizia con spironolattone aumentando l'ovulatorietà accentua il rischio di gravidanza. Per tale aspetto dobbiamo sempre avvisare la pazienti di non rischiare la gravidanza sotto terapia con antiandrogeni che possono portare ad uno sviluppo non adeguato dei genitali di un feto maschio.

La ricerca della gravidanza

È luogo comune dire alle pazienti con PCOS che tale patologia si associa a sterilità, ma questo non è accettabile. Si può dire che vi sia un ridotto tasso di ovulatorietà, ma in caso di mancata gravidanza dopo un anno di tentativi si deve sempre studiare la coppia. Tale approccio vale per tutte le coppie che presentino il problema e nella donna in cui si riscontrasse una PCOS si dovrebbe fare lo studio diagnostico completo per migliorare eventualmente i parametri clinici e biochimici alterati. Non bisogna trascurare che spesso vi sono problemi maschili o incompatibilità di coppia.

La terapia stimolante l'ovaio in previsione di FIVET o ICSI potrebbe essere più rischiosa nella PCOS ove l'ovaio ha già numerose cisti e potrebbe più facilmente andare incontro all'iperstimolazione.

Conclusioni

L'obesità nella sindrome dell'ovaio policistico è influenzata da vari fattori che devono essere ben conosciuti da qualsiasi medico che tratti la sindrome sia es-

so il ginecologo, l'endocrinologo, il nutrizionista, il dermatologo, ecc.

La valutazione preliminare ci dà una chiara visione degli aspetti sui quali si deve intervenire. La terapia deve consistere nella dieta adeguata, nel movimento, nella correzione della resistenza insulinica, nell'uso di farmaci che non accentuino i rischi cardiovascolari o metabolici futuri.

Solo se si tiene conto di tutti questi aspetti la terapia avrà successo senza creare futuri problemi alla paziente.

Bibliografia

1. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, Gunn RD, Allan G. Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 1999 Apr 29;340(17):1314-20.
2. Genazzani AD, Lanzoni C, Ricchieri F, Jasonni VM. Myo-inositol administration positively affects hyperinsulinemia and hormonal parameters in overweight patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2008 Mar;24(3):139-44.
3. Wentzel P. Can we prevent diabetic birth defects with micronutrients? *Diabetes Obes Metab.* 2009 Aug;11(8):770-8.
4. Fiore C, Bordin L, Pellati D, Armanini D, Clari G Effect of glycyrrhetic acid on membrane band 3 in human erythrocytes. *Arch Biochem Biophys.* 2008 Nov 1;479(1):46-51.
5. Armanini D, Castello R, Scaroni C, Bonanni G, Faccini G, Pellati D, Bertoldo A, Fiore C, Moghetti P. Treatment of polycystic ovary syndrome with spironolactone plus licorice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007 Mar;131(1):61-7.
6. Armanini D, Nacamulli D, Francini-Pesenti F, Battagin G, Ragazzi E, Fiore C. Glycyrrhetic acid, the active principle of licorice, can reduce the thickness of subcutaneous thigh fat through topical application. *Steroids.* 2005 Jul;70(8):538-42.
7. Armanini D, Mattarello MJ, Fiore C, Bonanni G, Scaroni C, Sartorato P, Palermo M. Licorice reduces serum testosterone in healthy women. *Steroids.* 2004 Oct-Nov;69(11-12):763-6.
8. Fiore C, Calò LA, Ragazzi E, Bielenberg J, Armanini D. Licorice from antiquity to the end of the 19th century: applications in medical therapy. *J Nephrol.* 2004 Mar-Apr;17(2):337-41.
9. Armanini D, De Palo CB, Mattarello MJ, Spinella P, Zaccaria M, Ermolao A, Palermo M, Fiore C, Sartorato P, Francini-Pesenti F, Karbowski I. Effect of licorice on the reduction of body fat mass in healthy subjects. *J Endocrinol Invest.* 2003 Jul;26(7):646-50.
10. Armanini D, Fiore C, Calò LA. Mononuclear leukocyte mineralocorticoid receptors. A possible link between aldosterone and atherosclerosis. *Hypertension.* 2006 Feb;47(2):e4.