

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e

Chirurgia

Dipartimento di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo

Direttore: Prof.ssa Carla Scaroni

TESI DI LAUREA

**Prevalenza delle patologie endocrinologiche in pazienti
consecutive con sospetta sindrome dell'ovaio policistico**

Relatore: Prof. Filippo Ceccato

Correlatrice: Dott.ssa Chiara Sabbadin

Laureanda: Elisa Gentiletti

N. matricola: 1176765

Anno accademico: 2022-2023

Sede di Padova Sede di Padova

A Miriam.

INDICE

RIASSUNTO	1
ABSTRACT	3
1. INTRODUZIONE	5
1.1. Epidemiologia	5
1.2. Definizione di PCOS	5
1.3. Eziologia	8
1.3.1. PCOS e predisposizione familiare	8
1.3.2. Iperandrogenismo e PCOS	9
1.3.3. Insulino-resistenza e PCOS	10
1.3.4. Obesità e PCOS	11
1.3.5. Infiammazione cronica e PCOS	12
1.4. Diagnosi	13
1.4.1. Iperandrogenismo Clinico	13
1.4.1.1. Irsutismo	13
1.4.1.2. Acne	16
1.4.1.3. Alopecia	16
1.4.2. Iperandrogenismo biochimico	17
1.4.3. Disfunzione ovarica	18
1.4.4. Morfologia ovarica policistica	19
1.4.5. Valutazione del rischio cardiovascolare e metabolico	20
1.5. Terapia	20
1.5.1. Terapia per l'eccesso androgenico	20

1.5.1.1.	Trattamento non farmacologico	20
1.5.1.2.	Terapia topica	21
1.5.1.3.	Terapia orale	22
1.5.2.	Terapia per la disfunzione ovarica	23
1.5.3.	Terapia per le alterazioni metaboliche	24
1.6.	PCOS e patologie endocrinologiche	25
1.6.1.	Tireopatie autoimmuni	25
1.6.2.	Iperprolattinemia e prolattinoma	27
1.6.3.	Iperplasia surrenalica congenita non classica	29
1.6.4.	Sindrome di Cushing	31
1.6.5.	Neoplasie surrenaliche secernenti androgeni	33
2.	SCOPO DELLO STUDIO	35
2.1.	Obiettivo primario	35
2.2.	Obiettivi secondari	35
3.	MATERIALI E METODI	37
3.1.	Modello di studio	37
3.2.	Popolazione	37
3.3.	Raccolta dati	38
3.3.1.	Dati clinici e anamnestici	38
3.3.2.	Dati ecografici	39
3.3.3.	Dati biochimici	39
3.3.3.1.	Profilo ormonale e valutazione dell'iperandrogenismo	39
3.3.3.2.	Valutazione delle tireopatie	40
3.3.3.3.	Valutazione dell'iperprolattinemia e delle sue cause	41

3.3.3.4.	Valutazione dell'ipercortisolismo	41
3.3.3.5.	Valutazione del profilo metabolico	42
3.3.4.	Analisi statistica	43
4.	RISULTATI	45
4.1.	Caratteristiche della popolazione	45
4.2.	Prevalenza delle patologie endocrinologiche e delle diagnosi di esclusione nelle pazienti con sospetta PCOS	48
4.3.	Caratteristiche cliniche e biochimiche delle patologie endocrinologiche e delle diagnosi di esclusione	51
4.3.1.	Caratteristiche cliniche	51
4.3.2.	Caratteristiche ormonali	53
4.3.3.	Confronto tra le condizioni causanti iperandrogenismo	55
4.3.4.	Prolattinoma, sindrome di Cushing e neoplasie secernenti androgeni	58
4.4.	Prevalenza delle endocrinopatie in accordo con lo studio ormonale	59
4.4.1.	Misurazione PRL	59
4.4.2.	Misurazione 17OHP	59
4.4.3.	Misurazione UFC, LNSC e test al desametasone a basse dosi	60
4.5.	Disturbi endocrinologici nelle pazienti con diagnosi di PCOS	62
4.6.	Confronto tra i fenotipi di PCOS	62
4.7.	Caratteristiche metaboliche	65
4.7.1.	Caratteristiche metaboliche delle pazienti con PCOS	65
5.	DISCUSSIONE	69
5.1.	Caratteristiche della popolazione	69

5.2. Prevalenza delle patologie endocrinologiche e delle diagnosi di esclusione nelle pazienti con sospetta PCOS	72
5.3. Caratteristiche cliniche e biochimiche delle patologie endocrinologiche e delle diagnosi di esclusione	73
5.4. Prevalenza delle endocrinopatie in accordo con lo studio ormonale	79
5.5. Disturbi endocrinologici nelle pazienti con diagnosi di PCOS	81
5.6. Confronto tra i fenotipi di PCOS	82
5.7. Caratteristiche metaboliche	83
6. CONCLUSIONI	87
BIBLIOGRAFIA	89

RIASSUNTO

La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) è il disturbo endocrinologico più frequente nelle donne in età fertile e si caratterizza per la presenza di segni e sintomi di iperandrogenismo e disfunzione ovarica che interagiscono tra loro generando diversi fenotipi. La PCOS è una sindrome ad eziologia multifattoriale e la sua patogenesi prevede l'interazione di molteplici fattori, genetici ed ambientali, come l'insulino-resistenza, l'iperandrogenismo, l'obesità centrale, ma anche la dieta e lo stile di vita. Esistono diversi criteri diagnostici, ma quelli maggiormente utilizzati sono i criteri di Rotterdam che richiedono la presenza di almeno due caratteristiche tra segni clinici e biochimici di iperandrogenismo, disfunzione ovarica con oligo-anovulazione e quadro ecografico di ovaie policistiche. Nel processo diagnostico resta comunque fondamentale escludere quelle patologie che possono generare un quadro clinico sovrapponibile con la PCOS come la sindrome adrenogenitale (SAG), la sindrome di Cushing, la presenza di iperprolattinemia associata o meno a prolattinoma o la presenza di un carcinoma surrenalico.

L'obiettivo di questo studio è valutare la prevalenza delle principali patologie endocrinologiche in una popolazione di pazienti che presentano un quadro clinico compatibile con la PCOS.

Sono state reclutate 628 pazienti, di età compresa tra 15 e 40 anni, che si sono rivolte agli ambulatori dell'Endocrinologia dell'Azienda Ospedaliera di Padova, da gennaio 2009 a maggio 2023, con un quadro clinico sospetto per PCOS. Sono stati dunque valutati la clinica, gli esami ematochimici e il percorso diagnostico di queste pazienti per inquadrare quante fossero davvero affette da PCOS, quante fossero le pazienti con una diagnosi alternativa, quale fosse quest'ultima e, all'interno del gruppo PCOS, quali fossero le principali patologie endocrinologiche in comorbidità.

I risultati hanno mostrato che la prevalenza di diagnosi endocrinologiche specifiche, nella popolazione di donne con sospetta PCOS, si attestava al 22.61%; mentre il restante 77.39% della popolazione, presentava una diagnosi finale di PCOS o

iperandrogenismo idiopatico. In particolare: il 63.54% della popolazione presentava PCOS, il 17.99% era affetto da tireopatie autoimmuni, il 13.85% da iperandrogenismo idiopatico, il 2.07% da NCCAH, l'1.59% da prolattinoma, lo 0.48% da sindrome di Cushing e lo 0.48% da neoplasie secernenti androgeni.

I nostri dati mostrano l'importanza del processo di diagnosi differenziale tra la PCOS, che si pone come prima causa di iperandrogenismo e disfunzione ovarica, e le altre patologie endocrine considerate. Infatti, i risultati mettono in luce come, in un arco temporale di 14 anni, i nostri ambulatori hanno diagnosticato, a donne che si presentavano per sospetta PCOS, 13 casi di NCCAH, 10 di prolattinoma, 3 di carcinoma surrenalico e di sindrome di Cushing. È dunque fondamentale, nell'approccio ad una paziente con dubbia PCOS, ricordare l'esistenza di queste patologie che, seppur raramente, possono manifestarsi con un quadro sovrapponibile, ma che risultano ben più gravi di quest'ultima.

ABSTRACT

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most frequent endocrinological disorder in women of childbearing age and is characterised by the presence of signs and symptoms of hyperandrogenism and ovarian dysfunction that interact with each other to generate different phenotypes. PCOS is a syndrome with multifactorial aetiology and its pathogenesis involves the interaction of multiple factors, genetic and environmental, such as insulin resistance, hyperandrogenism, central obesity, but also diet and lifestyle. There are several diagnostic criteria, but the most widely used are the Rotterdam criteria, which require the presence of at least two features among clinical and biochemical signs of hyperandrogenism, ovarian dysfunction with oligo-anovulation and ultrasound picture of polycystic ovaries. In the diagnostic process, however, it remains essential to exclude those pathologies that may generate a clinical picture overlapping with PCOS such as adrenogenital syndrome (SAG), Cushing's syndrome, the presence of hyperprolactinaemia associated or not with prolactinoma or the presence of adrenal carcinoma.

The aim of this study is to assess the prevalence of the main endocrinological diseases in a population of patients presenting a clinical overview compatible with PCOS.

628 patients, aged between 16 and 40 years, who approached the outpatient clinics of the Endocrinology Department of the Hospital of Padua, from January 2009 to May 2023, with a clinical picture suspicious for PCOS, were recruited. The clinic, haematochemical examinations and diagnostic pathway of these patients were therefore evaluated to frame how many were really suffering from PCOS, how many were patients with an alternative diagnosis, which was the latter and, within the PCOS group, which were the main endocrinological pathologies in comorbidity.

The results showed that the prevalence of specific endocrinological diagnoses, in the population of women with suspected PCOS, stood at 22.61%; while the remaining 77.39% of the population had a final diagnosis of PCOS or idiopathic hyperandrogenism. Specifically: 63.54% of the population presented PCOS,

17.99% had autoimmune thyroid diseases, 13.85% idiopathic hyperandrogenism, 2.07% NCCAH, 1.59% prolactinoma, 0.48% Cushing's syndrome and 0.48% androgen-secreting neoplasms.

Our data show the importance of the differential diagnosis process between PCOS, which is the first cause of hyperandrogenism and ovarian dysfunction, and the other endocrine disorders considered. In fact, the results highlight how, over a 14-year period, our outpatient clinics diagnosed, in women presenting for suspected PCOS, 13 cases of NCCAH, 10 of prolactinoma, 3 of adrenal carcinoma and Cushing's syndrome. It is therefore essential, when approaching a patient with suspected PCOS, to bear in mind the existence of these pathologies which, although rare, can manifest themselves with a similar picture, but which are far more serious than the latter.

1. INTRODUZIONE

1.1 EPIDEMIOLOGIA

La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) è un disturbo caratterizzato dalla presenza di segni e sintomi di iperandrogenismo e di disfunzione ovarica, declinabile in diversi fenotipi. Essa si configura come la patologia endocrinologica più frequente nelle donne in età fertile e come la prima causa di iperandrogenismo, oligomenorrea e infertilità. La prevalenza varia da un 6%, utilizzando i criteri diagnostici più restrittivi, ad un 20% se si considerano quelli più inclusivi (Héctor F. Escobar-Morreale, 2018).

Nonostante l'elevata frequenza e l'esistenza di criteri specifici, per la diagnosi di PCOS rimane fondamentale l'esclusione di altre patologie endocrine che possono comportare quadri clinici sovrapponibili.

1.2 DEFINIZIONE DI PCOS

Esistono numerosi criteri per definire la PCOS e il dibattito su quali di essi siano i più adeguati è durato a lungo.

I primi criteri diagnostici proposti furono quelli del National Institute of Child Health and Human Disease (NICHD) durante una conferenza a Bethesda nel 1990. Questi criteri includevano la presenza di iperandrogenismo clinico e/o biochimico, accompagnato dalla disfunzione ovarica con oligo-anovulazione, e l'esclusione di altre patologie (Zawadski e Dunaif, 1992).

I criteri di Rotterdam, proposti nel 2003 dall' European Society of Human Reproduction and Embryology, e dall'American Society for Reproductive Medicine, consistono nella presenza di due tra i seguenti 3 criteri: iperandrogenismo clinico e/o iperandrogenismo biochimico, disfunzione ovarica con oligo-anovulazione e quadro ecografico di ovaie policistiche (The Rotterdam ESHRE/ASRM, 2003).

I criteri proposti nel 2006 dall' Androgen excess and PCOS Society (AE-PCOS) prevedono invece la necessaria presenza di iperandrogenismo clinico e/o biochimico, accompagnato da disfunzione ovarica riscontrabile in cicli oligo-

anovulatori e/o quadro morfologico ecografico di ovaie policistiche (Azziz R., Androgen excess society et al. 2006).

Iperandrogenismo biochimico	Iperandrogenismo clinico	Alterazioni mestruali	PCOM	NICHD, 1990	AE-PCOS, 2006	Rotterdam, 2003
+	+	+	+	Si	Si	Si
+	-	+	+	Si	Si	Si
-	+	+	+	Si	Si	Si
+	+	+	-	Si	Si	Si
+	-	+	-	Si	Si	Si
-	+	+	-	Si	Si	Si
-	+	-	+	No	Si	Si
+	-	-	+	No	Si	Si
+	+	-	-	No	Si	Si
-	-	+	+	No	No	Si

Tab. 1: Definitions of PCOS

PCOM: polycystic ovarian morphology, NICHD 1990: National Institute of Child Health and Human Disease criteria of 1990, AE-PCOS 2006: Androgen excess and PCOS Society criteria of 2006, Rotterdam 2003: Rotterdam criteria of 2003

Nel 2012, l'NIH ha pubblicato il workshop "Evidence-Based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome" in cui si giunge ad un risultato condiviso che stabilisce l'utilizzo dei criteri di Rotterdam come superiore rispetto agli altri e ribadisce la necessità di incentivare l'uso di tali criteri (National Institute of Health, 2012). Nonostante questa indicazione, la superiorità dei criteri di Rotterdam non è stata universalmente accettata e le tre definizioni sopra riportate restano tutte valide (Héctor F. Escobar-Morreale, 2018).

I criteri di Rotterdam, vista la loro maggiore inclusività, permettono una descrizione della sindrome più ad ampio spettro, evidenziando tutti i possibili fenotipi in cui essa si declina e permettono di comprendere come questi si relazionino con i rischi per la salute del paziente. Il Consensus del 2003 mette in luce come sia le donne con cicli regolari e iperandrogenismo con o senza quadro di ovaio policistico possono essere diagnosticate come affette da PCOS, ma anche le donne senza evidenza clinica di eccesso di androgeni, ma evidenza di disfunzione ovarica. La PCOS è una sindrome e, come tale, nessun singolo criterio diagnostico, come

l'iperandrogenismo o la PCOM, è sufficiente per la diagnosi clinica (The Rotterdam ESHRE/ASRM).

Entrando più nello specifico, con i criteri di Rotterdam, si possono evidenziare tre fenotipi:

1. Fenotipo classico: iperandrogenismo e oligo-anovulazione con o senza quadro morfologico
2. Fenotipo ovulatorio: iperandrogenismo e quadro morfologico di policistosi ovarica, ma con normali cicli ovulatori
3. Fenotipo normoandrogenico: oligo-anovulazione e quadro morfologico di policistosi, ma senza iperandrogenismo clinico o biochimico



Fig. 1: Phenotypes of PCOS
PCOM: polycystic ovarian morphology

Risulta importante, dopo aver fatto diagnosi di PCOS, identificare il fenotipo, perché ad esso si associa un diverso rischio di comorbidità. Ad esempio; i disturbi metabolici come l'insulino-resistenza hanno una forte tendenza ad associarsi alla PCOS, ma questa associazione riguarda soprattutto il fenotipo classico, mentre risulta meno frequente negli altri due fenotipi. È dunque fondamentale, per il medico che si avvicina a questo tipo di paziente, conoscere e comprendere il fenotipo per gestire meglio i possibili rischi per la salute dello stesso (Héctor F. Escobar-Morreale, 2018).

Altro momento fondamentale della diagnosi, indipendentemente dai criteri utilizzati, è l'esclusione di altre patologie che potrebbero essere responsabili di un quadro clinico simile alla PCOS. L'iperplasia surrenalica congenita non classica da deficit della 21 α -idrossilasi (NCAH, non-classic adrenal hyperplasia) può essere esclusa misurando il 17-idrossiprogesterone ed eventuali patologie tiroidee con l'analisi di TSH e FT4. Nelle indagini di routine dovrebbe essere dosata la prolattina (PRL), per escludere un'eventuale iperprolattinemia alla base della disfunzione ovarica, anche se va tenuto a mente che la paziente iper-androgenica tende ad avere un aumento di PRL. Infine, le neoplasie secernenti androgeni, la sindrome da iperandrogenismo associato ad insulino-resistenza e achantosis nigricans (HAIRAN) e la sindrome di Cushing, dovrebbero essere indagate ogni qual volta vi sia un sospetto clinico (The Rotterdam ESHRE/ASRM).

1.3 EZIOLOGIA

La PCOS ha un'etiologia multifattoriale ed è il risultato di fattori genetici, epigenetici ed ambientali che interagiscono tra loro determinando i vari fenotipi della sindrome.

1.3.1 PCOS e predisposizione familiare

La componente di predisposizione genetica ed ereditaria è stata suggerita da diversi studi di aggregazioni familiari che dimostrano come all'interno di questi nuclei vi sia una predisposizione alla PCOS e alle varie caratteristiche ad essa correlate. I geni ritenuti responsabili di tale predisposizione sono quelli correlati alla sintesi steroidea, al metabolismo glucidico e all'azione delle gonadotropine. Tuttavia, questo spiega un'esigua percentuale, pari a circa il 10%, della componente ereditaria. Questo perché, come accade per la maggior parte delle patologie endocrinologiche e metaboliche, la familiarità è dovuta in parte alla componente dei geni ereditati, in parte ai fenomeni epigenetici avvenuti nel periodo gestazionale e post gestazionale, e in gran parte ai fattori ambientali condivisi da uno stesso nucleo familiare. (Héctor F. Escobar-Morreale, 2018)

Diversi studi hanno dimostrato come alcuni fattori materni durante il periodo gestazionale, come ipertensione e diabete mellito, comportino una maggiore

probabilità di causare un ritardo di crescita intrauterina. I feti troppo piccoli per la loro epoca gestazionale tendono, con maggiore frequenza, a sviluppare, tra i due e quattro anni, obesità centrale ed insulino-resistenza, punto cardine nella patogenesi della PCOS (Ibanez L., et al., 2006).

Per quanto riguarda la componente ambientale, la dieta ipercalorica e ricca di grassi, lo stile di vita tendente alla sedentarietà sono fattori che incidono fortemente sull'insorgenza di disfunzioni metaboliche e sono spesso elementi condivisi da gruppi di famigliari che convivono (Héctor F. Escobar-Morreale, 2018).

1.3.2 Iperandrogenismo e PCOS

L'iperandrogenismo ha un ruolo centrale nella patogenesi della PCOS. Gli androgeni vengono sintetizzati dal colesterolo a livello della teca ovarica e della zona reticolare della corticale surrenalica; la loro produzione è regolata dal rilascio pulsatile di LH e ACTH dall'ipofisi anteriore. A livello del fegato e del tessuto adiposo i precursori vengono convertiti in androgeni più potenti.

Il tessuto gonadico e quello surrenalico trasformano il pregnenolone, principale precursore, in steroidi sessuali tramite un unico enzima P450c17 che presenta un'attività di 17 α -idrossilasi e di 17-20 liasi, formando in questo modo il DHEA, un pro-androgeno. Nel surrene reticolare c'è un maggior numero di sulfo-trasferasi che genera un aumento di deidroepiandrosterone solfato (DHEAS). Il DHEA tramite l'enzima 3 β -idrossisteroide-deidrogenasi (3 β -HSD), viene convertito in Androstenedione (A4) e, in seguito, in Testosterone (T) tramite il 17 β -idrossisteroide-deidrogenasi (17 β -HSD). Il Testosterone può essere trasformato in diidrotestosterone (DHT), un androgeno cinque volte più potente, tramite l'enzima 5 α -reduttasi (Lizneva et al., 2016).

Nella donna i principali androgeni circolanti sono: DHEA, DHEAS, A4, T e DHT. Di questi solo gli ultimi due hanno una forte affinità con il recettore androgenico (AR); A4 è il principale precursore del testosterone, mentre DHEA e DHEAS sono i precursori solo del 5% e del 13% del T e DHT circolante (Lizneva et al., 2016).

Nella PCOS l'iperandrogenismo è dovuto principalmente alla componente androgenica gonadica. La teca ovarica aumenta la produzione di A4 e T a causa

dello stimolo da parte dell'LH che risulta, spesso, essere cronicamente elevato, ma anche a causa dell'iperinsulinemia (vedi sotto) e dell'eccesso di IGF-1. Inoltre, anche un aumento della produzione surrenalica di androgeni ACTH dipendente contribuisce al quadro di iper-androgenismo. Indipendentemente dalla causa che porta all'eccesso di androgeni, quest'ultimo riveste un ruolo centrale nella patogenesi della PCOS (Lizneva et al., 2016).

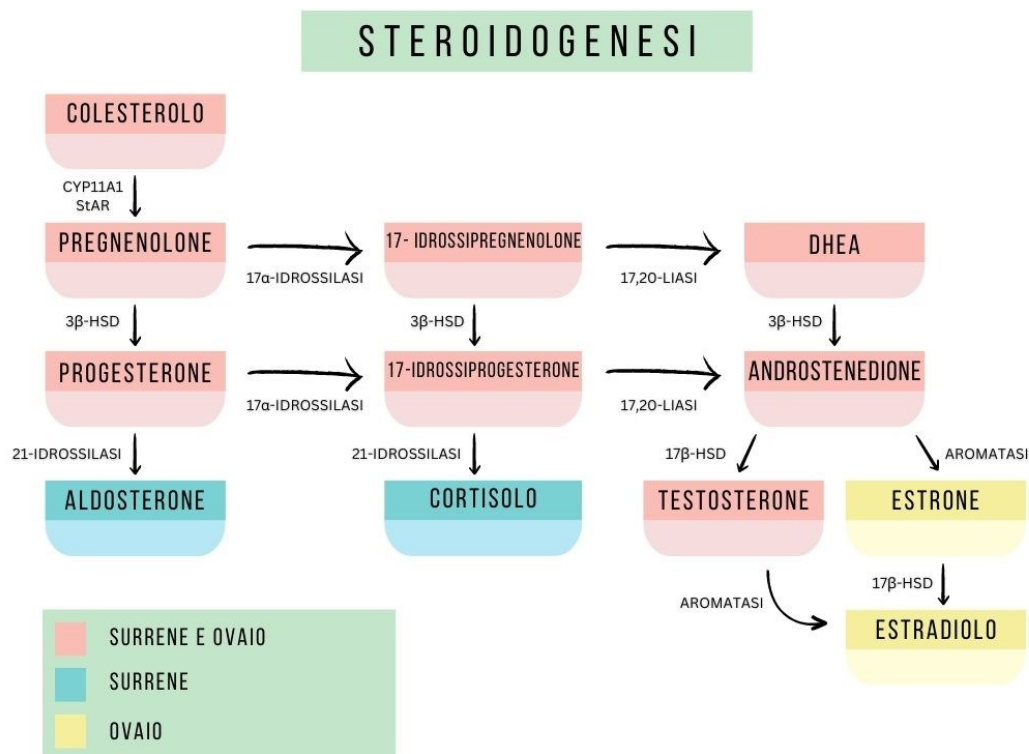


Fig. 2: Adrenal and ovarian steroidogenesis:
 3β-HSD: 3β-hydroxysteroid-dehydrogenase, 17β-HSD: 17β-hydroxysteroid-dehydrogenase

1.3.3. Insulino-resistenza e PCOS

La teoria attualmente più accreditata è che il punto cardine nella patogenesi della PCOS sia l'insulino-resistenza, presente fino al 70% delle pazienti.

L'insulino-resistenza e la conseguente iperinsulinemia vanno a determinare il quadro di iperandrogenismo, modulando la pulsatilità dell'ormone luteinizzante e diminuendo la produzione epatica di SHBG (Héctor F. Escobar-Morreale, 2018).

Diversi studi di prevalenza hanno messo in luce la stretta relazione tra insulino-resistenza e PCOS: valutando il numero di donne con PCOS in un gruppo di soggetti affetti da diabete mellito di tipo 2 (DM2), è stato riscontrato che la prevalenza di

tale sindrome è maggiore nella popolazione con DM2 rispetto a quella generale, con una percentuale che, nei vari studi, oscilla da un 26,7% ad un 52% (Conn J. J., et al., 2000; Peppard H. R. et al., 2001).

Allo stesso tempo, valutando all'interno di una popolazione di donne con PCOS il rischio d'insorgenza di diabete gestazionale, questo risultava aumentato di 2,4 volte rispetto alla popolazione di controllo (Lo J. C., et al., 2006).

La spiegazione di questi dati risiede nel fatto che sia la PCOS che il DM2 hanno come base patogenetica l'insulino-resistenza.

Nonostante le argomentazioni appena illustrate siano comprovate, non tutte le pazienti affette da PCOS hanno evidenze di resistenza insulinica e quest'ultima da sola non è sufficiente a causare la sindrome; questo dimostra come l'eccesso androgenico, indipendentemente dal *primum movens* che lo ha generato, è in grado di portare allo sviluppo di PCOS (Héctor F. Escobar-Morreale, 2018).

1.3.4. Obesità e PCOS

È stato dimostrato che l'eccesso di androgeni comporta delle alterazioni metaboliche rendendo la paziente maggiormente incline alla deposizione di tessuto adiposo viscerale e all'obesità androide che risulta nel 50%-60% della popolazione di donne con PCOS. In uno studio del 2004, su un totale di 873 pazienti con iperandrogenismo, il 60% erano obese e il 20% presentavano un'obesità grave (BMI > 40 Kg/m²); le prevalenze risultano dunque raddoppiate rispetto alla popolazione generale (Azziz R. et al., 2004).

Il tessuto adiposo, il cui profilo genomico è stato rivelato essere diverso da quello di un soggetto obeso senza iperandrogenismo, peggiora la condizione di insulino-resistenza. Viene così a delinearsi un circolo vizioso, in cui iperandrogenismo, obesità viscerale e insulino-resistenza si alimentano vicendevolmente (Héctor F. Escobar-Morreale, 2018).

1.3.5. Infiammazione cronica e PCOS

Un altro legame che è stato evidenziato è quello tra infiammazione cronica e PCOS; in particolare i livelli di TNF- α risultano aumentati nei soggetti affetti da obesità centrale e nei pazienti con PCOS indipendentemente dal loro stato di obesità. Questa citochina pro-infiammatoria ha un ruolo anche nella resistenza insulinica,

infatti media un aumento di fosforilazione di serine nella cascata post recettoriale del recettore insulinico. Da qui risulta uno stretto legame tra l'aumento dei livelli di TNF- α circolante e l'insulino-resistenza nelle pazienti con PCOS (Frank González et al., 2012).

È evidente come i fattori appena descritti entrino in gioco in diverse modalità e in differenti quote, andando a delineare l'ampio spettro di fenotipi di PCOS; è proprio la molteplicità di questi fattori patogenetici e le diverse modalità d'azione di ognuno di essi, a rendere ragione dell'eterogeneità di questa sindrome.

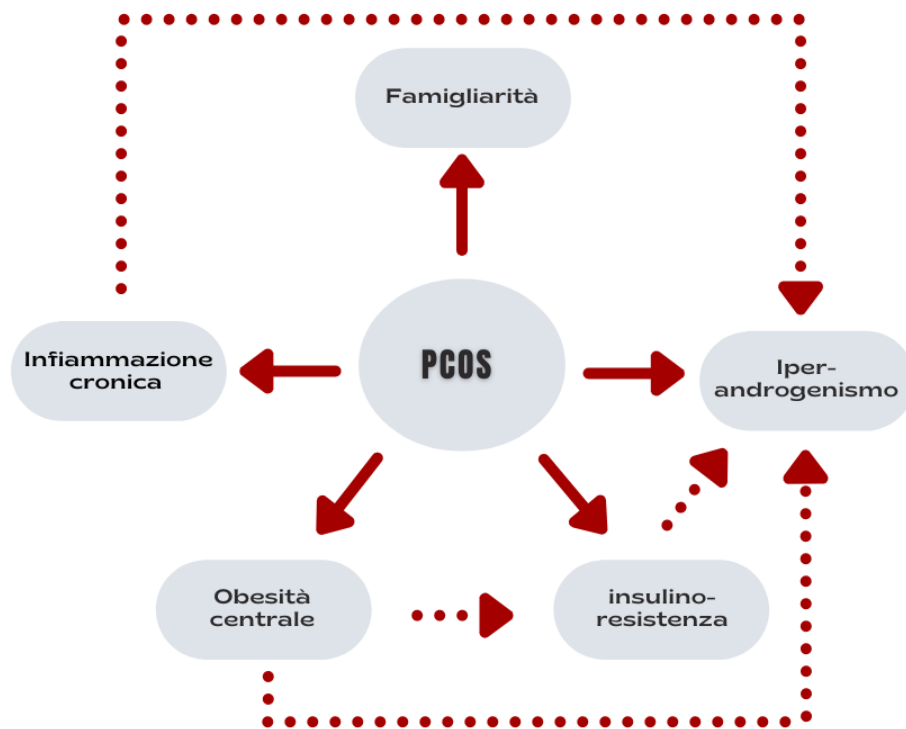


Fig. 3: Aetiology of PCOS

1.4 DIAGNOSI DI PCOS

Come già visto nei paragrafi precedenti, esistono diversi criteri diagnostici per la PCOS; le caratteristiche da valutare rimangono le stesse, nonostante cambi la combinazione necessaria per la diagnosi. Nell'approcciarsi ad una paziente con sospetta PCOS risulta quindi necessario valutare attentamente la clinica per rilevare eventuali segni di iperandrogenismo, la storia anamnestica per mettere in luce la disfunzione ovarica con eventuali irregolarità del ciclo mestruale, gli esami bioumorali per valutare l'iperandrogenismo biochimico e infine l'imaging ecografico per ricercare la presenza di policistosi ovarica.

1.4.1. Iperandrogenismo clinico

I principali segni di iperandrogenismo clinico che vanno ricercati nelle pazienti con sospetta PCOS sono l'irsutismo, l'acne e l'alopecia androgenetica.

Occorre ricordare che l'iperandrogenismo non caratterizza esclusivamente la PCOS, ma è un reperto che può essere associato a diverse condizioni, prima tra tutte la PCOS. Lo studio di Azziz R. et al. del 2004 ha valutato un totale di 873 donne con iperandrogenismo analizzando le prevalenze delle varie cause. Le diagnosi di esclusione risultavano tra le prime cause di iperandrogenismo: la PCOS con una prevalenza dell'82%, l'iperandrogenismo biochimico con irsutismo nel 6.75% dei casi, mentre, l'androgenemia risultava normale nel 4.47% andando a costituire la prevalenza di donne con irsutismo idiopatico. Tra i disturbi specifici causanti iperandrogenismo si ritrovavano: neoplasie secernenti androgeni (con una prevalenza dello 0.2%), l'iperplasia congenita surrenalica nella forma classica (0,69%) e forma non classica (2,06%) e la HAIRAN (3,78%). (Azziz R. et al., 2004).

1.4.1.1. Irsutismo

Dal punto di vista clinico l'irsutismo è uno dei principali segni di iperandrogenismo; tuttavia, bisogna ricordare che la sua valutazione potrebbe essere problematica in quanto viene spesso trattato molto prima che la paziente giunga in visita dall'endocrinologo; inoltre è una valutazione relativamente soggettiva e pochi medici nella pratica clinica utilizzano sistemi standardizzati.

Infine, l'irsutismo può essere meno diffuso nelle donne iperandrogeniche adolescenti o originarie dell'Asia orientale (Héctor F. Escobar-Morreale, 2018).

Risulta fondamentale, approcciandosi a queste pazienti, distinguere l'irsutismo dall'ipertricosi, poiché quest'ultima indica l'aumento di peluria in zone non androgeniche e non dipende da un aumento di androgeni o da una maggiore sensibilità a questi ultimi. Invece, con il termine irsutismo si intende la crescita, nella donna, di peli più spessi e maggiormente pigmentati, con un pattern tipicamente maschile; la peluria in eccesso si concentra dunque in sedi androgeniche quali linea alba, areole mammarie, dorso, mento, labbro superiore e interno coscia.

Considerando la popolazione di donne con irsutismo di qualsiasi grado, circa un 70% rientra nei criteri diagnostici per PCOS. Nelle pazienti con irsutismo moderato, circa una metà di esse presenta anche un iperandrogenismo biochimico; se invece ci riferiamo ad un irsutismo severo, la percentuale sale all'80%. Vi sono tuttavia un 5%-20% di pazienti con irsutismo che non presentano iperandrogenismo biochimico né altri criteri necessari per la diagnosi di PCOS; in questo caso si parla di irsutismo idiopatico (Kathryn A. et al., 2018). Alla luce di ciò risulta fondamentale una corretta valutazione clinica dell'irsutismo che va inserita e contestualizzata nel quadro globale della paziente, valutando le altre componenti cliniche, biochimiche, morfologiche.

Per quanto riguarda la valutazione clinica dell'irsutismo esistono vari metodi di valutazione, sia oggettivi che soggettivi. La valutazione soggettiva risulta quella maggiormente pratica, basandosi sull'utilizzo di scale e punteggi che vengono assegnati dal medico sulla base della valutazione visiva dell'irsutismo. Per migliorare la qualità della valutazione i pazienti devono evitare l'uso di laser per almeno 3 mesi, depilazione o ceretta per 4 settimane e di rasoio per almeno 5 giorni prima della visita (Kathryn A. et al., 2018).

Ad oggi il gold standard per la valutazione dell'irsutismo è la scala modificata di Ferriman-Gallwey (mFG).

In questa valutazione l'operatore assegna un punteggio da 0 a 4 ad ognuna delle nove parti del corpo sensibili agli androgeni: labbro superiore, mento, areole mammarie, linea alba, torace, dorso superiore e zona lombare, arto superiore e arto

inferiore. La somma di questi punteggi separati darà lo score di mFG. L'irsutismo viene diagnosticato quando lo score di mFG è superiore al 95esimo percentile; ovviamente il cut-off risulta diverso in base alla popolazione di riferimento: negli Stati Uniti e nel Regno Unito, per donne nere o bianche il punteggio che definisce l'irsutismo è maggiore di 8, per la popolazione mediterranea e ispanica è 9 e per le donne asiatiche il punteggio scende a 2 o a 7 in base alla zona dell'asia che si considera (Kathryn A. et al., 2018).

Nonostante sia il gold standard, questo score ha dei limiti, primo tra tutti la sua natura soggettiva e, inoltre, la mancanza della valutazione di alcune aree sensibili agli androgeni come le basette, i lati del viso, l'attaccatura dei capelli e i glutei. L'autovalutazione da parte del paziente può aiutare la valutazione clinica, specialmente se associata a dei punteggi di mFG fatti da un esaminatore esperto; infatti, è stato valutato su 633 donne, sia bianche che di colore, che un 70% delle pazienti con mFG maggiore di 3 si dichiarava irsuta, mentre solo un 16% delle donne con un punteggio minore di 3 si definiva tale (DeUgarte CM et al. 2006).

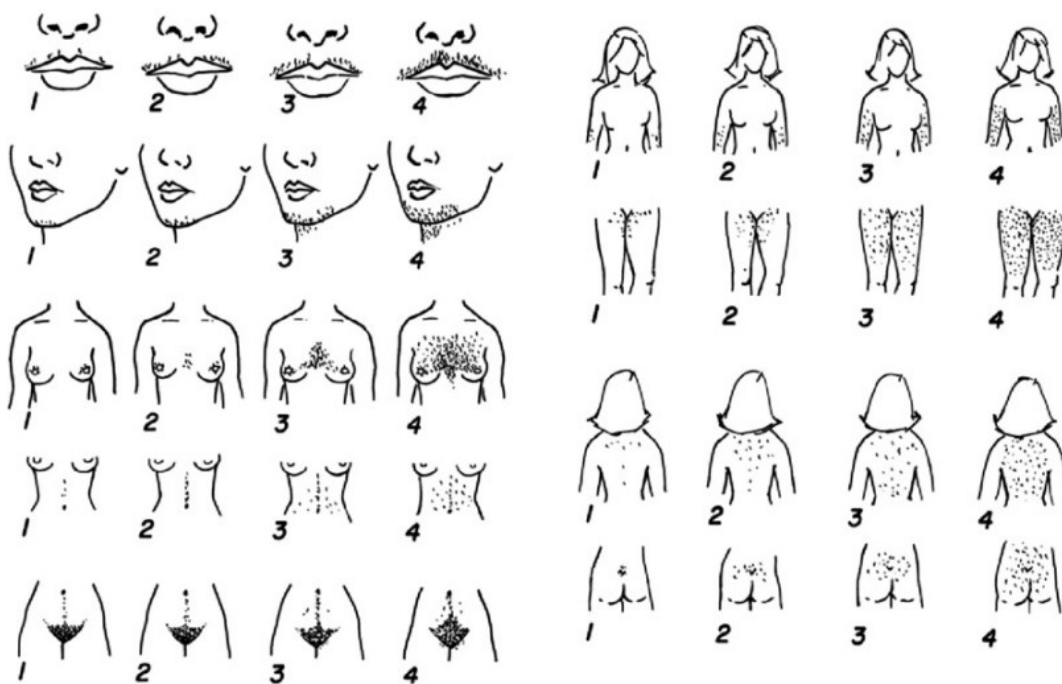


Fig. 4: Modified Ferriman Gallwey score (mFG)

1.4.1.2. Acne

Riguardo alla presenza di acne senza irsutismo come potenziale marcatore di iperandrogenismo ci sono studi contrastanti, anche se è stato messo in luce come vi sia iperandrogenemia nella maggior parte di pazienti (63%) con acne isolata e dunque questa si possa considerare un buon marcatore di iperandrogenismo. (Slayden SM. et al., 2001). Nello studio di Azziz del 2004, il 4.8% delle pazienti presentava come manifestazione acne isolata e tutte presentavano iperandrogenemia o alterazioni del ciclo (Azziz R. et al., 2004).

Risulta di fondamentale importanza valutare qualitativamente e quantitativamente l'acne della paziente iperandrogenica. Generalmente le lesioni da acne possono essere non infiammatorie: comedoni aperti o chiusi; o infiammatorie: papule, pustole e noduli. La maggior parte dei pazienti presenta contemporaneamente entrambi i tipi di lesioni (Lizneva D. et al., 2016).

Esistono diversi sistemi di classificazione dell'acne; le linee guida europee evidence-based del 2012 individuano quattro categorie in ordine crescente di gravità (Nast A. et al., 2012)

- I. acne comedonica,
- II. acne papulo-pustolosa lieve-moderata,
- III. acne papulo-pustolosa grave e acne nodulare moderata,
- IV. acne nodulare grave, acne conglobata

1.4.1.3. Alopecia

Nella donna l'alopecia può presentarsi con diversi pattern, ma quello che ritroviamo maggiormente nelle donne con PCOS è il pattern androgenico o di Ludwig. In questo modello il diradamento e la perdita dei capelli avvengono soprattutto nella zona centro-parietale preservando la zona frontale, a differenza del pattern "ad albero di Natale" in cui quest'ultima risulta colpita. Si deve inoltre ricordare che esistono tre fasi della crescita del capello: la fase attiva, la fase inattiva in cui il capello cessa la sua crescita e la fase terminale in cui il capello risulta staccato dal bulbo e giace dentro di esso. L'alopecia androgenica è caratterizzata da un aumento dei capelli in fase terminale e ciò è evidenziabile tramite il pull test: l'esaminatore tira delicatamente una cinquantina di capelli; se più di sei di essi si staccano (>10%)

allora si può dedurre che vi sia un aumento dei capelli in fase terminale. Affinché il test sia attendibile occorre avvisare la donna di non lavarsi o spazzolarsi nelle 24-48 ore precedenti.

Come per l'irsutismo, anche per valutazione clinica dell'alopecia vengono utilizzate scale soggettive per quantificare la perdita di capelli; le più usate sono la scala di Ludwig e la scala "ad albero di Natale" (Lizneva D. et al., 2016).

La scala di Ludwig divide l'alopecia in tre gradi di gravità (Mrinal Gupta et al., 2016):

- Grado I: Percettibile diradamento dei capelli nella zona centro-parietale, limitato anteriormente da una linea situata 1-3 cm dietro l'attaccatura frontale
- Grado II: pronunciata rarefazione dei capelli nella zona centro parietale all'interno dell'area vista nel Grado I.
- Grado III: calvizie completa e denudazione totale dell'area vista nei gradi I e II

La scala "triangolare" o ad "albero di Natale" presenta anch'essa tre gradi (Mrinal Gupta et al., 2016):

- Grado I: perdita dei capelli a livello centro parietale (come la classificazione di Ludwig) ma anche perdita iniziale di capelli dalla linea dei capelli frontotemporale.
- Grado II: peggioramento del diradamento della linea frontotemporale.
- Grado III: completa perdita di capelli sulla parte superiore del cuoio capelluto che ricorda un modello maschile di calvizie.

1.4.2. Iperandrogenismo biochimico

Dopo un lungo dibattito si è giunti alla conclusione che il testosterone libero, dosato con metodi affidabili, sia la misura più sensibile per l'iperandrogenemia.

Un'alternativa è il calcolo delle concentrazioni di testosterone libero dalle concentrazioni circolanti di globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG) e di testosterone totale. Inoltre, si possono misurare i livelli degli altri androgeni circolanti come androstenedione, DHEA e DHEAS; tuttavia, la loro utilità è ampiamente discussa in quanto sembra che solo in pochi pazienti, con

concentrazioni di testosterone libero o totale normali, questi androgeni siano aumentati (Héctor F. Escobar-Morreale, 2018).

Bisogna ricordare l'importanza del metodo utilizzato nella misurazione; occorre infatti utilizzare sistemi ad alta sensibilità come la high quality radioimmunoassay (RIA), la cromatografia liquida e la spettrometria di massa. Uno studio del 2016 suggerisce che, utilizzando cromatografia liquida e spettrometria di massa, l'iperandrogenemia è presente nel 90% delle donne con PCOS. Fondamentale risulta anche la scelta dei valori di riferimento che devono essere stabiliti a partire dalla popolazione locale sana (Héctor F. Escobar-Morreale, 2018).

Complessivamente, la concentrazione di T totale risulta elevata nel 22-85% dei pazienti con PCOS (definite con i criteri NIH del 1990); per quanto riguarda il T libero, questo risulta elevato nel 70% dei casi. La concentrazione di A4 è aumentata nel 18% delle donne con PCOS, ma solo nel 9% dei casi questi aumenti sono isolati, il DHEAS nel 25% dei casi e il suo aumento isolato è presente solo nel 10% delle donne PCOS (Lizneva D. et al., 2016).

Nello studio di Azziz et al. del 2004, su un totale di 873 pazienti con iperandrogenismo, di cui un 78% mostrava alti livelli ematici di androgeni, nel 65% dei casi il T libero risultava elevato; nel 15% di essi si trattava di un aumento isolato, mentre nel restante 40% in combinazione con il T totale o il DHEAS (Azziz R. et al., 2004).

Quindi, l'aggiunta dei valori di misurazione DHEAS e A4 durante la valutazione dei pazienti con sospetta PCOS aumenta del 10% la percentuale di pazienti identificati come iperandrogenici (Lizneva D. et al., 2016).

1.4.3. Disfunzione ovarica

Nelle donne con PCOS la disfunzione ovarica può presentarsi come oligomenorrea (cicli da 35 a 90 giorni), amenorrea (cicli superiori a 90 giorni), o, più raramente, come polimenorrea (cicli più brevi di 21 giorni). Occorre ricordare che anche le donne con cicli mestruali regolari potrebbero presentare delle disfunzioni ovulatorie; in questi casi per evidenziare l'assenza di ovulazione si possono utilizzare misurazioni di progesterone, salivare o sierico, durante la fase luteale del

ciclo, o rilevazioni seriate di temperature. Nello studio di Azziz R. et al., su 873 pazienti con iperandrogenismo, quasi il 90% presentava una disfunzione ovulatoria: circa l'85% con oligomenorrea, circa l'1,5% con polimenorrea e circa il 15% presentava eumenorrea con oligo-ovulazione (Azziz R. et al., 2004).

Di fronte ad una paziente con disfunzione ovarica, soprattutto se non presente concomitante iperandrogenismo, occorre escludere altre cause come la gravidanza o l'amenorrea ipotalamica funzionale che deve essere sospettata in donne con basso BMI o che praticano esercizio fisico estremo (Héctor F. Escobar-Morreale, 2018). Per distinguere l'amenorrea da PCOS da quella ipotalamica funzionale, oltre che la valutazione dell'iperandrogenismo e della morfologia ovarica, può essere utile il "Map test". Si tratta di un esame che prevede la somministrazione di un progestinico per 5-10 giorni, alla sospensione del quale dovrebbe verificarsi un sanguinamento entro due settimane. Se ciò non avviene ci si può orientare su una causa centrale ipotalamica causante riduzione di estrogeni o, più raramente, su insufficienza ovarica primaria o ostruzione del tratto di efflusso genitale.

1.4.4. Morfologia ovarica policistica

È fondamentale utilizzare dei criteri stringenti e precisi per definire la morfologia ovarica policistica (PCOM) per evitare una sovra diagnosi di PCOS.

La diagnosi di PCOM è stata aggiornata nel 2014, tenendo conto del miglioramento delle apparecchiature ecografiche. Attualmente la diagnosi di PCOM richiede la presenza di un volume ovarico ≥ 10 ml - criterio preferito con frequenze del trasduttore < 8 MHz - e/o 25 follicoli per ovaio - criterio preferito con frequenze ≥ 8 MHz -. (Héctor F. Escobar-Morreale, 2018)

Alcuni dati suggeriscono che il dosaggio delle concentrazioni di ormone antimulleriano (AMH) in circolo potrebbe essere un buon marcatore di PCOM e potrebbe prevedere la conta dei follicoli ovarici sia in pazienti con PCOS che in donne sane. Infatti, su 59 donne infertili - di cui 22 donne con PCOS (iperandrogenismo e oligo-ovulazione), 15 con sospetta PCOS (iperandrogenismo o oligo-ovulazione), 22 donne sane - si è confermato che il dosaggio dell'ormone AMH ha un elevato potere diagnostico quando si sceglie una soglia elevata. Si presenta dunque l'ipotesi di inserirlo come ulteriore criterio diagnostico qualora

manchi il criterio di iperandrogenismo o di oligo-anovulazione e non si possa ottenere una conta affidabile dei follicoli antrali (Casadei L. et al., 2013).

1.4.5. Valutazione del rischio cardiovascolare e metabolico

Questo passaggio risulta fondamentale nel percorso diagnostico delle pazienti con sospetta PCOS, in quanto molte di esse presentano alterazioni metaboliche. Dal punto di vista clinico occorre valutare il BMI, la circonferenza addominale, la pressione arteriosa, la presenza di acanthosis nigricans. A livello ematochimico è necessario valutare la glicemia e l'insulinemia basale in modo da verificare, attraverso il calcolo dell'HOMA index, la presenza di insulino-resistenza. Inoltre, risulta fondamentale l'esecuzione di un test da tolleranza di glucosio orale (OGTT), con misurazione di glicemia e insulina, per valutare la tolleranza della donna al glucosio. Nelle pazienti con PCOS e con un BMI elevato occorre valutare il profilo lipidico, la glicemia e l'OGTT alla diagnosi e, successivamente, ogni due anni (Héctor F. Escobar-Morreale, 2018).

1.5. TERAPIA

Attualmente non esiste un trattamento standard per la PCOS e non ci sono farmaci approvati con indicazione per tale sindrome. La terapia deve essere quindi adeguata e personalizzata sulla base del singolo paziente, dei sintomi e del fenotipo di PCOS. È importante valutare, e in caso trattare, l'eccesso androgenico, la disfunzione ovarica, l'obesità e l'insulino-resistenza (Héctor F. Escobar-Morreale, 2018).

1.5.1 Terapia per l'eccesso androgenico

A seconda della gravità dell'iperandrogenismo, delle sue manifestazioni cliniche e delle ripercussioni psicologiche si possono utilizzare metodi non farmacologici, trattamenti topici o sistemici (Héctor F. Escobar-Morreale, 2018).

1.5.1.1. Trattamento non farmacologico

A livello non farmacologico l'irsutismo può essere gestito con cerette, trattamenti chimici, epilazione laser, ed elettrolisi. La foto-epilazione è consigliata per le

donne con peli ramati, castani o neri; mentre l'elettrolisi per chi ha peluria bianca o bionda. Per le donne che cercano una risposta più rapida, alla fotoepilazione si può aggiungere una crema topica di eflornitina durante il trattamento (Kathryn A. et al., 2018).

Per l'acne esistono prodotti di dermocosmesi e, nei casi estremamente gravi, la paziente può ricorrere al laser e alla chirurgia estetica. Per l'alopecia severa si può tentare il trapianto di capelli, anche se, secondo le linee guida del 2018, nelle pazienti di sesso femminile mancano prove relative alla chirurgia; si può prendere in considerazione il trapianto di capelli nello stadio Ludwig II di alopecia stabilizzata e solo con un buon numero di capelli donatori (Kanti V. et al., 2018).

I metodi farmacologici risultano spesso insoddisfacenti e non c'è grande evidenza dell'efficacia di queste tecniche, soprattutto per quanto riguarda acne e alopecia (Héctor F. Escobar-Morreale, 2018).

1.5.1.2. Trattamento topico

Per le pazienti con irsutismo si può tentare un approccio topico con creme a base di eflornitina; quest'ultima inibisce l'ornitin-decarbossilasi del bulbo follicolare rallentando così la crescita del pelo. L'eflornitina è efficace soprattutto nei casi di irsutismo localizzato al viso (Héctor F. Escobar-Morreale, 2018). Nelle linee guida del 2018 si sconsiglia l'uso della terapia antiandrogena topica per l'irsutismo (Kathryn A. et al., 2018).

Per l'acne esistono creme a base di retinoidi (come adapalene o tretinoina) indicate, secondo le linee guida 2016, soprattutto per l'acne comedonale; con forza di raccomandazione minore è possibile utilizzare creme a base di benzoilperossido (BPO) o di acido azelaico che, a differenza dei retinoidi, non risultano teratogene. Queste si possono associare anche ad antibiotici ad uso topico (Nast A. et al., 2016).

Per l'alopecia si può utilizzare, a livello topico, una schiuma di minoxidil. Infatti, nelle donne affette da alopecia androgenetica, la soluzione di minoxidil al 2%, applicata due volte al giorno, è risultata efficace nel prevenire la progressione e nel migliorare la perdita dei capelli. L'efficacia della soluzione o della schiuma di

minoxidil al 5% applicata una volta al giorno sembra paragonabile alla soluzione di minoxidil al 2% applicata due volte al giorno (Kanti V. et al., 2018).

1.5.1.3. Trattamento orale

La maggior parte delle donne con irsutismo importante non risolve la propria condizione con le misure cosmetiche o topiche; in questo caso si passa alla terapia sistemica.

Per il trattamento dell'irsutismo, nelle donne che non desiderino una gravidanza, la prima scelta è la pillola anticoncezionale estroprogestinica o un antiandrogeno, come ciproterone acetato, spironolattone o flutamide. La scelta tra questi due farmaci è a discrezione del paziente, ricordando che gli antiandrogeni hanno potere teratogeno e vanno assunti previa contraccezione adeguata nella donna sessualmente attiva (Kathryn A. et al., 2018).

Secondo le ultime linee guida per il trattamento dell'irsutismo del 2018, non viene consigliato un contraccettivo orale piuttosto che un altro in quanto tutti hanno mostrato la stessa efficacia e hanno lo stesso rischio di effetti collaterali (Kathryn A. et al., 2018). Nelle donne con irsutismo ad elevato rischio tromboembolico si suggerisce il contraccettivo con il minor contenuto di etinilestradiolo, di solito 20 mcg (Kathryn A. et al., 2018).

Allo stesso modo le linee guide non consigliano un preciso antiandrogeno, ma sconsigliano la flutamide in quanto potenzialmente epatotossica (Kathryn A. et al., 2018).

È consigliato proseguire la terapia per almeno sei mesi, dopo i quali, se l'irsutismo persistesse, si potrebbe passare ad una terapia combinata di contraccettivi e antiandrogeni.

La terapia per l'irsutismo può aiutare anche nei casi di acne moderata; tuttavia, i retinoidi sono i farmaci di prima linea approvati per l'acne grave, secondo le linee guida 2016. Nel caso di acne papulo-pustolosa grave, nodulare moderata o grave, e acne conglobata la terapia maggiormente efficace è l'isotretinoina, un acido retinoico orale da assumere previa contraccezione dato il suo alto potere teratogeno (Nast A. et al., 2016).

Per quanto riguarda l'efficacia della terapia anti-androgenica nelle donne con alopecia, esistono prove che il ciproterone acetato (CPA) orale possa essere utile se la perdita di capelli è accompagnata da iperandrogenismo (Kanti V. et al., 2018).

Le linee guida, quindi, non raccomandano l'uso di antiandrogeni orali per l'alopecia nelle pazienti normoandrogeniche, mentre può essere considerato l'utilizzo di CPA nelle donne con alopecia e iperandrogenismo, previa copertura contraccettiva (Kanti V. et al., 2018).

Nello studio di Azziz del 2004 è stata valutata la risposta alla terapia di combinazione con pillola estroprogestinica e antiandrogeni: dei pazienti con irsutismo, il 90% aveva una risposta soddisfacente a tale terapia; considerando i pazienti con acne la percentuale di risposta scendeva a 80%; mentre, per i pazienti con alopecia la risposta era quasi nulla (Azziz R. et al., 2004).

1.5.2. Terapia per la disfunzione ovarica

Va sempre valutata e considerata la terapia per la disfunzione ovarica perché essa può comportare infertilità e, nel caso di grave disfunzione mestruale, iperplasia endometriale, con un maggior rischio di degenerazione maligna.

Per donne che non cercano la gravidanza è indicato l'uso della pillola contraccettiva orale estroprogestinica in quanto, oltre che sulla disfunzione ovarica, agisce in contemporanea sull'eventuale iperandrogenismo.

Si può considerare anche la somministrazione ciclica o continua di progestinici o l'uso di un dispositivo intrauterino a rilascio di levonorgestrel.

La risposta alla terapia estroprogestinica, per quanto riguarda la regolarizzazione del ciclo mestruale, è risultata circa dell'80% (Azziz R. et al., 2004).

Per le donne che cercano una gravidanza, qualora non presentino ovulazione e ciclo mestruale, la scelta terapeutica prevede l'induzione dell'ovulazione. Il Clomifene citrato o il letrozolo sono considerati i farmaci di prima linea per l'induzione dell'ovulazione, in quanto attualmente non ci sono prove che la metformina migliori i tassi di nati vivi (Héctor F. Escobar-Morreale, 2018). Nel caso di difficoltà nel concepimento, occorre inoltre valutare sia la fertilità femminile che maschile e in caso inviare la coppia ad un centro per riproduzione medicalmente assistita. Qualora la donna intraprenda cicli di gonadotropine esogene per stimolare

l'ovulazione, si può considerare l'associazione di metformina che si è dimostrata utile nell'evitare la sindrome da iperstimolazione ovarica (Héctor F. Escobar-Morreale, 2018).

1.5.3. Terapia per le alterazioni metaboliche

È frequente per le pazienti con PCOS presentare anche insulino-resistenza e obesità centrale; è quindi fondamentale per diminuire il profilo di rischio cardio-metabolico considerare questi elementi nella terapia.

Il primo step terapeutico è la modifica dello stile di vita, con una corretta dieta e costante attività fisica; tuttavia, gli effetti a lungo termine di questi interventi tendono ad essere poco soddisfacenti. Per quanto riguarda l'insulino-resistenza, il secondo step terapeutico è l'utilizzo di insulino-sensibilizzanti, in prima linea la metformina. La combinazione di metformina e stile di vita riduce sensibilmente il BMI, migliora la distribuzione del grasso corporeo e migliora la tolleranza al glucosio. Altri sensibilizzanti all'insulina, tra cui l'inositolo non sono stati sufficientemente testati nei pazienti con PCOS (Naderpool N. et al., 2015).

Per quanto riguarda l'obesità, dopo il fallimento della modifica dello stile di vita, si può considerare la chirurgia bariatrica. Per quanto riguarda i farmaci antiobesità, vi sono studi a lungo termine con Orlistat, in pazienti diabetici e obesi, che hanno mostrato una maggiore perdita di peso e benefici metabolici rispetto a quelli ottenuti con i soli cambiamenti dello stile di vita. Tuttavia, non ci sono dati sufficienti sull'efficacia di Orlistat nelle donne con PCOS (Pandis D. et al., 2013).

Le indicazioni alla chirurgia bariatrica restano le stesse della popolazione generale: un BMI maggiore di 40 Kg/m², o un BMI maggiore di 35 Kg/m² se associato ad un altro fattore di rischio cardiovascolare (Fried M. et al., 2014).

La chirurgia bariatrica ha dimostrato un'efficacia, nelle pazienti con PCOS, nel diminuire l'iperandrogenismo clinico, biochimico e le alterazioni del ciclo.

In particolare, successivamente alla chirurgia, si ottiene una diminuzione dei livelli sierici di testosterone totale e libero con la risoluzione di irsutismo nel 53% dei pazienti, mentre la disfunzione mestruale rientra nel 96% dei casi (Héctor F. Escobar-Morreale, 2018).

1.6. PCOS E PATOLOGIE ENDOCRINOLOGICHE

1.6.1. TIREOPATIE AUTOIMMUNI E PCOS

I disturbi tiroidei, soprattutto autoimmuni, entrano in diagnosi differenziale con la PCOS.

La causa di ipotiroidismo più frequente è la tiroidite di Hashimoto (TH), un'inflammatione cronica con presenza di infiltrato linfo-monocitario. L'incidenza di TH è aumentata rapidamente negli ultimi 3 decenni; la prevalenza è maggiore nel sesso femminile (F:M=10:1), infatti più del 10% delle donne mostra anticorpi positivi e circa il 2% mostra segni clinici di ipotiroidismo (Ralli M. et al., 2020).

L'eziologia non è completamente chiara; come in tutte le patologie autoimmuni vi è una commistione di fattori genetici predisponenti, di fattori non modificabili, come il sesso, l'età, la presenza di sindrome di Down, lo stato di gravidanza, e di fattori ambientali come le infezioni, l'assunzione di alcuni farmaci che modulano il sistema immunitario come l'interferone e l'esposizione a radiazioni (A. P. Weetman, 2021).

La patogenesi della TH è strettamente correlata agli autoanticorpi anti-TPO e anti-Tg e si riscontra un rilevante infiltrato linfocitario di cellule B e T nel tessuto tiroideo. Si ritiene che uno dei primi eventi nella patogenesi della TH sia un'alterazione funzionale delle cellule B con formazione di autoanticorpi; a questo si aggiunge la disfunzione delle cellule T regolatrici a cui segue la rottura dell'omeostasi immunitaria (Ralli M. et al., 2020).

Per quanto riguarda la sintomatologia, i disturbi tiroidei possono generare un vasto corteo di manifestazioni, tra cui i disordini del ciclo mestruale che, nel periodo prepuberale, possono generare una pubertà ritardata, mentre nelle donne adulte oligomenorrea o amenorrea, fino ad una diminuzione della fertilità. Per questo motivo alcune donne con PCOS non ancora diagnosticata sono spesso identificate come affette da patologia tiroidea o, viceversa, pazienti con ipo o ipertiroidismo possono mimare un quadro di PCOS. (K. Kowalczyk et. al., 2017)

Oltre all'importanza della diagnosi differenziale tra le due condizioni, dobbiamo anche considerare l'eventuale associazione di PCOS e disturbi tiroidei, in particolare con TH. Quest'ultima, infatti, si osserva significativamente più spesso nei pazienti con sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) che nella popolazione

generale e ciò risulta molto importante se consideriamo che entrambi i disturbi sono collegati a problemi di fertilità (K. Kowalczyk et al., 2017).

Più nel dettaglio, il primo studio sistematico sulla prevalenza della TH nelle pazienti con PCOS, pubblicato nel 2004, ha considerato 175 pazienti con PCOS e 168 donne sane: gli anticorpi anti-TPO e/o anti-Tg erano presenti nel 26,9% dei pazienti con PCOS e nell'8,3% del gruppo di controllo. Inoltre, le pazienti con PCOS avevano un titolo anticorpale maggiore e un TSH significativamente più alti. All'ecografia si poteva mostrare un quadro di autoimmunità nel 42,3% dei casi di PCOS e nel 6,5% dei soggetti sani. Infine, considerando entrambi i criteri per la diagnosi di TH, questa si verificava nel 20,6% dei casi di PCOS e nel 6,5% dei controlli (Janssen O. E. et al., 2004).

In uno studio di Garelli et al., viene confermata questa associazione con una prevalenza di tiroidite autoimmune del 27% nelle 113 pazienti con PCOS, rispetto all'8% dei controlli (Garelli S. et al., 2013).

Uno studio brasiliano del 2015 mette in luce la maggiore prevalenza di TH nel gruppo di pazienti PCOS rispetto ai controlli sani, rispettivamente un 43,1 % e un 26,2 %; tuttavia, nel momento in cui si andavano ad escludere i fattori di sovrappeso ed insulino-resistenza dal gruppo PCOS, la prevalenza ritornava simile ai controlli. Questo suggerirebbe un ruolo importante della componente metabolica rispetto a questa associazione (J de S. Mayrink Novais et al., 2015).

Infine, in una metanalisi del 2022 sono stati analizzati 20 studi, 7 studi caso-controllo e 13 trasversali, per un totale di 13 paesi coinvolti e 7857 partecipanti. È emerso che le pazienti con PCOS hanno un aumentato rischio di TH e, allo stesso tempo, anche le pazienti con TH hanno un aumentato rischio di PCOS rispetto ai controlli. La metanalisi mostra come la prevalenza di TH sia più alta nelle donne con PCOS in India e Turchia. Escludendo questi ultimi due paesi, in quanto le loro prevalenze si discostano troppo dalla media, la prevalenza media di TH nelle pazienti con PCOS era del 22,12%, mentre nel gruppo di controllo era solo del 13,52% (Xiao Jie Hu et al., 2022).

Le ragioni di quest'associazione rimangono ancora poco chiare. Sicuramente sia la componente genetica che quella autoimmune hanno un ruolo in entrambe le problematiche.

In particolare, sono stati descritti tre polimorfismi genetici con un ruolo comune sia nella PCOS che nella TH: il recettore dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRHR); il CYP11B1 che catalizza l'idrossilazione dell'estradiolo e il gene per la fibrillina 3 (FBN3) che regola la attività del TGF- β e livelli di cellule T regolatorie (K. Kowalczyk et. al., 2017).

Infatti, è emerso che i livelli di TGF β 1 sembrano più bassi sia nelle donne con TH che in quelle con PCOS portatrici del suddetto polimorfismo del gene FBN3; ciò è coerente con i processi autoimmuni nelle pazienti con PCOS (Xiao Jie Hu et al., 2022).

Sicuramente un ruolo importante nell'autoimmunità è giocato dagli ormoni sessuali, dato che questi ultimi sembrano essere coinvolti nella risposta immunitaria e che il 78% delle persone con malattie autoimmuni sono donne (Xiao Jie Hu et al., 2022). Più nello specifico sembra che l'alterato rapporto tra estrogeni e progesterone nella PCOS, causato dai cicli anovulatori, possa alterare lo sviluppo e la funzione del timo nella sua attività di tolleranza immunologica, portando così ad una aumentata risposta autoimmune nella PCOS (K. Kowalczyk et. al., 2017).

Un'ipotesi ulteriore, che necessita di ulteriori studi e conferme, è che la carenza di vitamina D sia coinvolta in entrambe le patologie (K. Kowalczyk et. al., 2017).

1.6.2. IPERPROLATTINEMIA E PROLATTINOMA

L'iperprolattinemia è tra i disturbi dell'asse ipotalamico ipofisario più comuni e riguarda donne e uomini di tutte le età.

L'iperprolattinemia può essere dovuta a condizioni fisiologiche come la gravidanza, l'allattamento, lo stress o l'eccessivo esercizio fisico; ma anche all'assunzione di farmaci, in primo luogo antidepressivi, antipsicotici e antiemetici. Una causa di iperprolattinemia può essere la presenza di macro-prolattina che genera un finto aumento dell'ormone e infine, l'iperprolattinemia può essere dovuta a cause patologiche, prima tra tutte la presenza di prolattinoma, un adenoma ipofisario secernente prolattina. In caso di prolattinoma, la PRL risulta solitamente maggiore rispetto ai rialzi fisiologici o iatrogeni e, spesso, superiore a 50 ng/ml. (Z. Davoudi et al., 2021) Le cause sconosciute dell'iperprolattinemia sono descritte come iperprolattinemia idiopatica e sono circa il 29% dei casi (Z. Davoudi et al., 2021).

I sintomi causati dal prolattinoma e, più in generale, dall'iperprolattinemia, sono principalmente l'oligomenorrea, l'amenorrea e la galattorrea.

La PCOS e l'iperprolattinemia si configurano come le due eziologie più comuni dei disturbi del ciclo mestruale nelle donne; è dunque fondamentale una corretta misurazione della PRL e una valutazione clinica della presenza di galattorrea nelle donne con sospetta PCOS in quanto queste due condizioni entrano in diagnosi differenziale. Nella pratica clinica, non è insolito riscontrare iperprolattinemia associata a PCOS, quindi, oltre alla diagnosi differenziale, bisogna considerare anche un'eventuale associazione delle due condizioni (Z. Davoudi et al., 2021).

Inoltre, occorre ricordare che, prima di indagare le cause di un'eventuale iperprolattinemia con esami di secondo livello come una RM cerebrale per l'identificazione di un prolattinoma, è raccomandato rilevare la macro-prolattina, per evitare l'esecuzione di esami superflui (Robin G. et al., 2011).

Per quanto riguarda la relazione tra PCOS e iperprolattinemia, uno studio del 2021 di Davoudi et al. ha considerato 330 pazienti con PCOS di cui 208 (63,4%) avevano livelli normali di prolattina e 122 (37%) presentavano iperprolattinemia. Tra questi ultimi 72 (59%) erano in realtà aumenti dati da macro-prolattina, 33 (27%) presentavano un adenoma ipofisario e 17 (13%) erano casi di iperprolattinemia idiopatica. Andando a considerare la popolazione di partenza delle pazienti con PCOS i risultati ottenuti erano i seguenti: 63,4% delle pazienti con PRL normale, 22% con macro-PRL, 10% con adenoma ipofisario e 5% con iperPRL idiopatica.

Inoltre, i livelli di LH e il rapporto LH/FSH erano significativamente inferiori nelle pazienti con iper-PRL rispetto a quelle con normale PRL, mentre l'estradiolo era più basso in queste ultime. Per quanto riguarda la clinica, i disturbi mestruali erano più diffusi tra le pazienti con prolattinoma; ciò può essere spiegato dal fatto che l'adenoma ipofisario può influenzare i livelli di gonadotropine circolanti.

Considerando, invece, età, BMI, livelli di androgeni, di FSH e di insulina, non sono state riscontrate differenze significative tra i due gruppi di pazienti con PCOS (Z. Davoudi et al., 2021).

Il legame fisiopatologico tra PCOS e iperprolattinemia non è del tutto conosciuto; Bahececi nel suo studio del 2003 ha messo in luce il rapporto tra PRL e insulino-resistenza. I pazienti con PCOS sono stati divisi in due gruppi in base alla presenza

di prolattinemia al di sopra o al di sotto del cutoff di 24 ng/ml. I livelli medi di insulina e di HOMA-(%B) nei pazienti iperprolattinemici erano più alti che nei soggetti normoprolattinemici; potrebbe, dunque, esserci un'associazione tra iperprolattinemia e insulino-resistenza nella PCOS che spiegherebbe l'associazione tra le due condizioni. Si potrebbe così ipotizzare che, minori sono i livelli di insulina e HOMA-IR in pazienti PCOS con iperPRL, maggiore sia la probabilità che l'aumento di PRL sia dovuto ad altre cause concomitanti, come l'esistenza di un prolattinoma, e che non sia in relazione con la PCOS (M Bahceci et al., 2003).

1.6.3. IPERPLASIA SURRENALICA CONGENITA NON CLASSICA

Con il termine iperplasia surrenalica congenita (CAH, Congenital Adrenal Hyperplasia) si fa riferimento ad un gruppo di malattie autosomiche recessive caratterizzate da una ridotta sintesi di cortisolo e, talvolta, anche di aldosterone, la cui incidenza mondiale della CAH varia da 1: 14.000 a 1: 18.000 nascite (P. W. Speiser et al., 2018).

Nel 95% dei casi la CAH è dovuta a mutazioni nel CYP21A2, gene che codifica per lo steroide surrenale 21-idrossilasi (21-OHD), enzima che converte il 17OHP in 11-desossicortisolo e il progesterone in desossicorticosterone. I prodotti di questa reazione sono i precursori del cortisolo e dell'aldosterone; dunque, il blocco enzimatico porta ad un aumento di ACTH e ad un accumulo di precursori del cortisolo che vengono dirottati verso la sintesi degli ormoni sessuali (P. W. Speiser et al., 2018).

La forma classica di iperplasia (CCAH), diagnosticata di solito in epoca neonatale, ha due sottotipi: la forma virilizzante semplice e la forma con perdita di sali. La forma classica con perdita di sali (75%) è la forma più grave: il deficit enzimatico comporta la totale perdita dell'attività della 21-OHD con incapacità di sintetizzare il cortisolo e anche l'aldosterone. I sintomi che ne conseguono sono grave iponatriemia, iperkaliemia, ipovolemia e shock potenzialmente fatale (Mert Yesiladali et al., 2022).

La forma classica virilizzante semplice comporta la presenza, nelle neonate, di genitali ambigui con fusione delle grandi labbra e clitoridomegalia, mentre nel

maschio può essere di più difficile individuazione. Se non diagnosticata e trattata comporta rapida crescita post-natale e virilizzazione. In questo caso l'attività residua dell'enzima 21-OHP, circa un 1%, è sufficiente a sintetizzare una quantità di aldosterone nella norma o lievemente ridotta (P. W. Speiser et al., 2018).

Oltre alle forme classiche esiste la forma di iperplasia surrenalica "non classica", in cui la compromissione enzimatica risulta subclinica e la diagnosi è spesso ritardata nel periodo dell'infanzia o dell'adolescenza.

L'iperplasia surrenalica congenita non classica (NCCAH, Non-Classical Congenital Adrenal Hyperplasia) ha una prevalenza di circa 1/200 e presenta ereditarietà autosomica recessiva (Mert Yesiladali et al., 2022).

Nella NCCAH l'attività residua risulta del 20-50% e spesso la condizione patologica non viene diagnosticata fino all'adolescenza; se nella CCAH i livelli di ACTH risultano elevati, nel caso nella NCCAH sono nella norma, così come i livelli di DHEAS, mentre DHT, testosterone e androstenedione sono aumentati (Mert Yesiladali et al., 2022).

I bambini con NCCAH hanno una statura ed un'età ossea elevata, mentre nell'adolescenza vanno incontro a pubertà anticipata, in media di 6 mesi, con insorgenza di sintomi di iperandrogenismo come irsutismo, alopecia, acne, disturbi mestruali e clitoridomegalia.

La CAH, sia classica che non classica, si configura dunque come una rara causa di iperandrogenismo e ciò è importante nella diagnosi differenziale della PCOS, che è la principale causa di eccesso di androgeni. Nello studio di Azziz R. et al. del 2004, su un totale di 873 pazienti con iperandrogenismo, lo 0,6% presentava una CCAH, l'1,6% una NCCAH e l'82% delle donne era affetta da PCOS. Inoltre, le pazienti con NCCAH risultavano avere un maggiore livello medio di DHEAS e T totale (Azziz R. et al., 2004).

Risulta quindi fondamentale, nell'approccio ad una paziente con sospetta PCOS, considerare la possibilità della presenza di CAH, soprattutto nella sua variante non classica. Clinicamente può essere d'aiuto il riscontro di un'eventuale clitoromegalia, tipica della popolazione con NCAH a differenza della PCOS; tuttavia, l'età media, il BMI, la circonferenza vita e fianchi, acne e irsutismo non si distinguono particolarmente nelle due condizioni (Sanchez L., et al., 2001).

Per quanto riguarda il criterio della morfologia ovarica, la condizione ecografica di PCOM è stata osservata nel 75% della popolazione con PCOS e anche nel 40% della popolazione con NCAH (Mert Yesiladali et al., 2022).

L'unico approccio per distinguere i pazienti NCAH dai pazienti con PCOS è, dunque, valutare il 17-OHP; se il livello mattutino di quest'ultimo è superiore a 2 ng/ml in fase follicolare, deve essere eseguito un test di stimolazione con ACTH, misurando cortisolo e 17-OHP sia allo stato basale che 30 e 60 minuti dopo la somministrazione di 250 microgrammi di ACTH endovena. Un valore di 17-OHP superiore a 10 ng/ml durante il test indica la presenza di NCAH e solo la successiva indagine genetica è in grado di valutare il tipo di mutazione causante la NCAH (Mert Yesiladali et al., 2022).

1.6.4. SINDROME DI CUSHING

La sindrome di Cushing (SC) è definita come un eccesso di glucocorticoidi endogeni o esogeni se dovuta a trattamenti a lungo termine con steroidi.

La SC endogena, nel 60-70% dei casi, è ACTH dipendente, dovuta quindi ad un adenoma ipofisario secernente ACTH, e nota come malattia di Cushing (MC); la secrezione di ACTH può essere anche ectopica, dovuta a carcinomi a piccole cellule polmonari, carcinoidi bronchiali o altri tumori. Nel 30-40% dei casi, invece, la sindrome è indipendente dall'ACTH e può essere dovuta ad un adenoma corticosurrenale o, più raramente, ad un carcinoma surrenalico. Infine, bisogna sempre ricordare la possibilità che la sindrome sia dovuta all'assunzione esogena di steroidi, in quanto la SC iatrogena risulta la causa più comune (Chabre O., 2014). L'entità della presentazione clinica varia da paziente a paziente in base al grado d'ipercortisolismo e alla differente sensibilità dei recettori dei glucocorticoidi.

I tipici segni della SC sono: obesità centrale, gibbo di bufalo, facies lunare, strie rubre, assottigliamento cutaneo con facile formazione di lividi e miopatia prossimale. Dal punto di vista metabolico i pazienti presentano intolleranza glucidica o franco diabete mellito ed ipertensione; a ciò si aggiungono i sintomi legati alla sfera psichica come depressione, ansia e disturbi del sonno. Altre manifestazioni sono i disturbi del ciclo mestruale, l'irsutismo, l'acne e l'alopecia, che pongono questa condizione in diagnosi differenziale con la PCOS. Inoltre,

anche il quadro metabolico è condiviso tra le due condizioni (Mert Yesiladali et al., 2022).

L'irregolarità mestruale è osservata nel 70-80% della popolazione femminile con SC e nel 46% di queste pazienti sono presenti anche segni tipici di PCOS. L'alterazione del ciclo sembra essere correlata all'ipercortisolismo piuttosto che all'eccesso di androgeni circolanti. Infatti, il cortisolo elevato, a livello ipotalamico, sopprime la sintesi e la secrezione dell'ormone di rilascio delle gonadotropine, inibendo così la secrezione degli ormoni LH e FSH. In queste pazienti si osserva spesso un calo di estradiolo, un eccesso di androgeni surrenalici, un leggero aumento dei livelli di prolattina e una diminuzione dei livelli di SHBG per la ridotta produzione epatica (Lado-Abeal J., et al., 1998).

A causa di questa presentazione clinica, non di rado, la SC viene erroneamente diagnosticata come PCOS, condizione ben più frequente.

In uno studio del 2014 è stato riportato che, su 50 pazienti con MC, 26 erano donne in età riproduttiva e, di queste, la metà era stata inizialmente diagnosticata e trattata come PCOS. In queste donne con diagnosi errata, i sintomi di irsutismo, acne e irregolarità mestruale erano maggiormente presenti. (Brzana J. Et al., 2014)

Nonostante la sovrapposizione del quadro clinico, quando ci si approccia ad una paziente con sospetta PCOS, bisogna tenere a mente i reperti clinici distintivi della SC e che possono far sorgere il dubbio di ipercortisolismo: le strie nella SC sono atrofiche e di colore rossastro-viola, mentre quelle della PCOS sono strette e pallide; inoltre, nei pazienti con SC si riscontra miopia prossimale, facilità alle ecchimosi e pelle sottile, mentre nelle pazienti con PCOS la pelle è spessa e la massa muscolare presente. (Mert Yesiladali et al., 2022)

Nelle pazienti con sospetto di PCOS, che mostrano clinicamente sintomi dubbi per ipercortisolismo, occorre effettuare gli esami di screening di prima linea: la misurazione del cortisolo nelle urine delle 24 ore e/o test al desametasone e/o la misurazione del cortisolo salivare a tarda notte (ore 23) (Mert Yesiladali et al., 2022).

1.6.5. NEOPLASIE SURRENALICHE SECERNENTI ANDROGENI

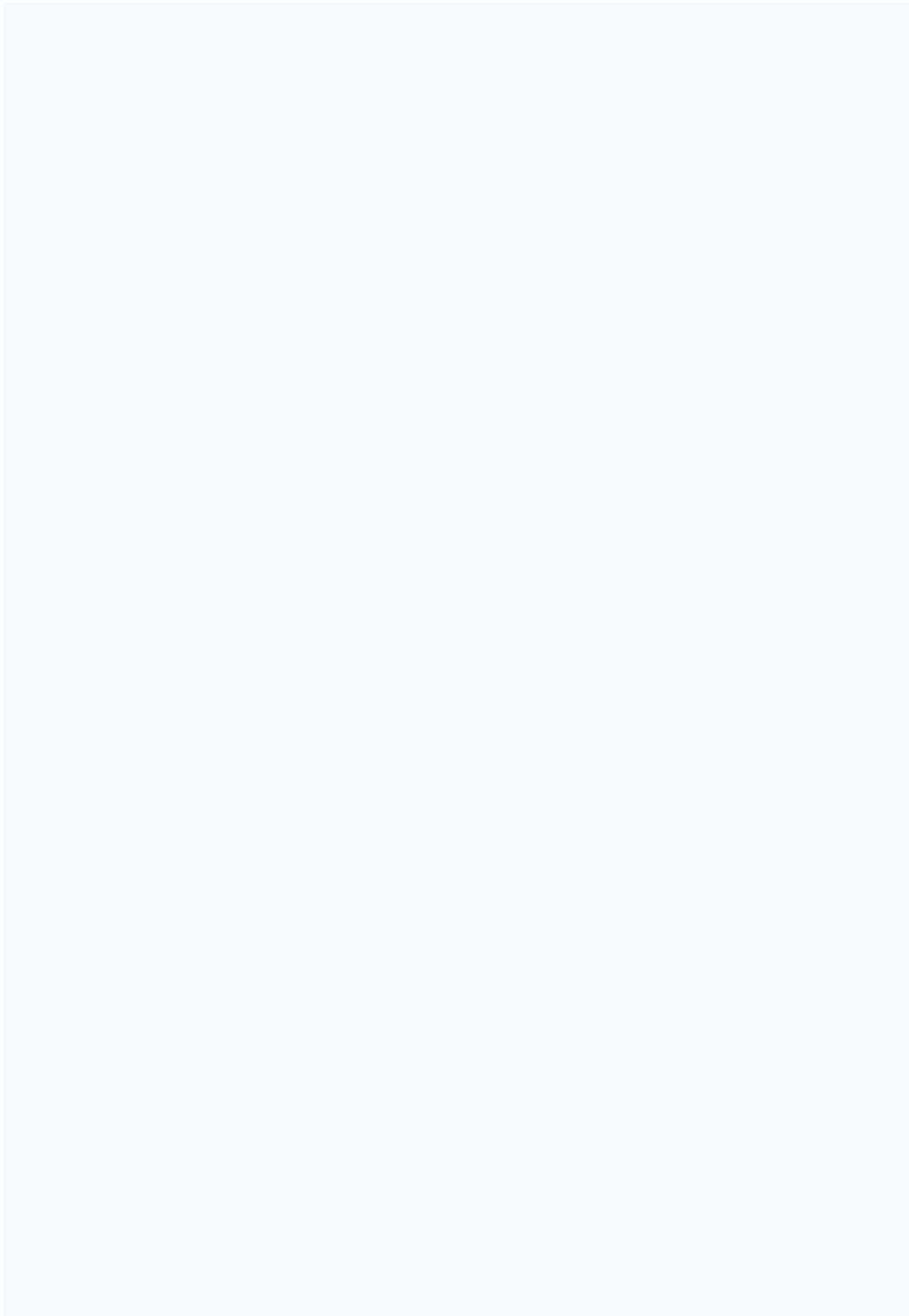
I tumori surrenalici secernenti androgeni sono una rara causa di iperandrogenismo e sono identificati in meno dell'1% dei pazienti con questa condizione; tuttavia, nei 2/3 dei casi si tratta di carcinomi e generano un'iperandrogenemia elevata, mentre nel restante 30% si tratta di adenomi che producono una scarsa quantità di androgeni (Dalmazi D. et al., 2019).

Valutando una paziente con sospetta PCOS, se l'iperandrogenismo si presenta come elevato e i sintomi si sviluppano rapidamente, dovrebbe sorgere il sospetto di un tumore maligno surrenale secernente androgeni; altri sintomi associati, che dovrebbero fungere da "red flag", sono la perdita di peso non correlata alla dieta, dolore al fianco e mal di schiena (Mert Yesiladali et al., 2022).

Dal punto di vista ematochimico i livelli di androgeni sono spesso molto alti, ad esempio DHEAS >700 ng/mL o 19 µmol/L e Testosterone > 200 ng/dL o 6,9 nmol/L e il cortisolo ematico ed urinario risultano spesso elevati (Mert Yesiladali et al., 2022).

Nello studio di Azziz R. et al. del 2004, su un totale di 873 pazienti con iperandrogenismo, la prevalenza di neoplasie secernenti androgeni era dello 0,2% e tutti i soggetti presentavano un livello di T totale maggiore di 200 ng/dL. Tuttavia, nessuno di questi pazienti presentava un carcinoma surrenalico, ma si trattava di tumori ovarici secernenti androgeni (Azziz R. et al., 2004).

Nonostante i tumori secernenti androgeni siano una rara causa di iperandrogenismo, quando si riscontrano le condizioni esaminate poc'anzi, occorre effettuare degli esami di secondo livello come TC o RM (Dalmazi D. et al., 2019).



2. SCOPO DELLO STUDIO

2.1. OBIETTIVO PRIMARIO

Con questo studio, ci siamo proposti di valutare le prevalenze delle principali patologie endocrinologiche all'interno di una popolazione di donne con sospetta PCOS. A questo scopo abbiamo raccolto i dati clinici e laboratoristici di tutte le pazienti che hanno afferto agli ambulatori di endocrinologia dell'Azienda Ospedaliera di Padova, dall'anno 2009 all'anno 2023, con una presentazione sospetta per PCOS.

Abbiamo valutato la prevalenza delle pazienti con diagnosi endocrinologiche specifiche in grado di causare il quadro clinico di sospetta PCOS con iperandrogenismo, disfunzione ovarica o entrambi. Abbiamo dunque identificato le pazienti con tireopatie non correttamente controllate, prolattinoma, NCCAH, SC e neoplasie secernenti androgeni.

Nel gruppo di pazienti senza una diagnosi specifica endocrinologica abbiamo valutato la presenza delle diagnosi di esclusione: secondo i criteri di Rotterdam del 2003, abbiamo stimato la prevalenza delle pazienti con PCOS; mentre per le pazienti che non rientravano in tali criteri abbiamo valutato la presenza di iperandrogenismo clinico o biochimico, stimando così la prevalenza di iperandrogenismo idiopatico.

2.2. OBIETTIVI SECONDARI

Come obiettivi secondari ci siamo proposti di valutare le caratteristiche cliniche e biochimiche delle pazienti con diagnosi endocrinologica specifica responsabile del quadro di sospetta PCOS, con una particolare attenzione a quei disturbi accomunati da iperandrogenismo. Abbiamo inoltre valutato il processo di diagnosi differenziale e la relazione tra la richiesta di esami specifici, come PRL, 17-OHP e UFC, e le caratteristiche delle pazienti.

Inoltre, ci siamo proposti di valutare, all'interno del gruppo di pazienti con PCOS, la prevalenza delle principali patologie endocrinologiche in comorbidità e,

successivamente, di valutare le caratteristiche cliniche e biochimiche delle pazienti con fenotipi diversi di PCOS.

Infine, un altro obiettivo secondario dello studio ha riguardato la valutazione del profilo metabolico delle pazienti con PCOS e la correlazione di esso con il fenotipo e con le caratteristiche cliniche e biochimiche delle donne.

3. MATERIALI E METODI

3.1. MODELLO DI STUDIO

Il modello di studio è di tipo osservazionale trasversale.

3.2. POPOLAZIONE

Per questo studio sono stati raccolti i dati di 628 donne afferite agli ambulatori dell'endocrinologia dell'Azienda Ospedaliera di Padova tra gennaio 2009 e maggio 2023.

Abbiamo considerato le prime visite di pazienti di sesso femminile, eseguite da gennaio 2009 a maggio 2023, e sono state arruolate per lo studio solo quelle donne che presentavano un quadro clinico sospetto per PCOS, di qualsiasi etnia e che, al momento della prima visita, avevano un'età compresa tra 15 e 40 anni.

Abbiamo dunque considerato come criteri di inclusione:

- Donne con un quadro di iperandrogenismo clinico e disfunzione ovarica;
- Donne con un quadro di iperandrogenismo clinico isolato;
- Donne inviate dal ginecologo o dal medico di medicina generale per riscontro di iperandrogenismo biochimico, associato o meno ad iperandrogenismo clinico;
- Donne con alterazioni del ciclo mestruale, senza segni clinici o biochimici di eccesso androgenico, solo se la condizione di oligomenorrea o amenorrea non fosse imputabile ad altre cause;
- Donne inviate dal ginecologo o dal medico di medicina generale, per un riscontro ecografico di PCOM, indipendentemente dalle manifestazioni cliniche di iperandrogenismo o disfunzione mestruale.

Abbiamo invece escluso dallo studio le pazienti con:

- Amenorrea per menopausa anticipata;
- Amenorrea isolata da ridotto BMI ($<18,5 \text{ Kg/m}^2$) o in concomitanza con DCA;

- Amenorrea isolata in sportiva agonista;
- Amenorrea isolata post-pillola;
- Amenorrea isolata associata a patologie note che determinano ipogonadismo ipogonadotropo;
- Pazienti con disforia di genere FtM in terapia ormonale, anche se con nota PCOS;
- Pazienti con anamnesi positiva a PCOS ma sottoposte, per qualsiasi causa, ad ovariectomia.

3.3. RACCOLTA DATI

Sono stati raccolti i dati clinici rilevati alla prima visita, mentre per quanto riguarda i dati di laboratorio sono stati utilizzati quelli portati in prima visita o il primo valore disponibile entro un anno. Inoltre, gli esami richiesti per approfondimenti di seconda linea, come RM per un sospetto prolattinoma o ACTH test per diagnosi di CAH, sono stati ritenuti validi entro i primi due anni dalla prima visita presso i nostri ambulatori.

3.3.1. DATI CLINICI E ANAMNESTICI

Per quanto riguarda i dati clinici abbiamo raccolto peso, altezza, BMI, circonferenza vita e fianchi delle pazienti alla prima visita.

Inoltre, abbiamo indagato le alterazioni del ciclo mestruale e classificato le pazienti in quattro gruppi:

1. Eumenorrea;
2. Oligomenorrea;
3. Amenorrea;
4. Polimenorrea.

Nel caso di alterazioni del ciclo isolate, associate ad un BMI inferiore a 18,5 kg/m² o ad un'attività agonistica estrema, le pazienti sono state escluse dallo studio, in quanto non si poteva più considerare la PCOS come principale sospetto diagnostico.

L'iperandrogenismo clinico è stato indagato valutando la presenza di irsutismo al corpo e al volto, di acne e di alopecia. Per quanto riguarda l'irsutismo abbiamo riportato, qualora fosse stato rilevato in prima visita e in modo attendibile, lo score di mFG.

3.3.2. DATI ECOGRAFICI

La componente morfologica ovarica è stata valutata utilizzando l'ecografia transvaginale o pelvica portata a prima visita, o la prima ecografia prescritta dall'ambulatorio dell'AOPD. Nel caso la paziente avesse eseguito sia l'ecografia pelvica che quella transvaginale, si è tenuta in considerazione la seconda, in quanto, secondo le linee guida, la valutazione di PCOM deve essere eseguita con sonda transvaginale; tuttavia, l'esecuzione di questo esame può essere problematico in adolescenti, portando all'esecuzione della sola ecografia pelvica esterna (S. F. Witchel et al., 2019). Nel caso di ecografia dubbia, si è valutata, se esistente, la seconda esecuzione; qualora la paziente non avesse eseguito altri esami si è assegnato il punteggio di "non valutabile per PCOM", perdendo in questo modo un criterio diagnostico per la PCOS secondo i criteri di Rotterdam 2003.

3.3.3. DATI BIOCHIMICI

3.3.3.1. Profilo ormonale e valutazione dell'iperandrogenismo

Per valutare l'iperandrogenismo biochimico e il profilo ormonale delle pazienti con sospetta PCOS sono stati raccolti, se disponibili, i seguenti dati: estradiolo, LH, FSH, A4, T totale, DHEAS e 17OHP per escludere un'eventuale CAH.

Le linee guida per la diagnosi di NNCAH sostengono la necessità di eseguire la valutazione del 17OHP al mattino in fase follicolare precoce e, qualora questo valore risulti alterato, di effettuare l'ACTH test. (Sarantis Livadas et al., 2019). Per questo motivo, abbiamo suddiviso le pazienti in base alla correttezza del prelievo effettuato e alla fase del ciclo in cui esso è avvenuto, ottenendo cinque gruppi possibili:

- Pazienti che hanno eseguito, correttamente, l'esame del 17OHP in fase follicolare precoce prima di recarsi in prima visita;

- Pazienti che hanno eseguito l'esame del 17OHP, in fase luteinica o non specificata, prima di recarsi in prima visita e a cui è stata richiesta una seconda misurazione corretta, in fase follicolare precoce;
- Pazienti che hanno eseguito l'esame del 17OHP, in fase luteinica o non specificata, prima di recarsi in prima visita e a cui non è stata richiesta una seconda misurazione o è stata richiesta ma non eseguita nella fase corretta;
- Pazienti che non hanno eseguito l'esame del 17OHP precedentemente alla prima visita e a cui è stata richiesta la misurazione ed eseguita correttamente in fase follicolare precoce;
- Pazienti che non hanno eseguito l'esame del 17OHP precedentemente alla prima visita e a cui non è stata richiesta la misurazione o è stata richiesta ma eseguita in fase luteinica o non specificata.

Quando il livello di 17OHP in fase follicolare precoce risultava superiore a 2 ng/ml o comunque al cut-off di laboratorio, e quando la concentrazione dello stesso, in fase non specificata, risultava superiore a 8 ng/ml o al cut-off di laboratorio, abbiamo riportato, se eseguito, i valori dell'ACTH test considerando il picco di cortisolo e quello di 17OHP. Se il picco di 17OHP superava i 10 ng/ml o comunque il cut-off del laboratorio, abbiamo valutato il risultato di un'eventuale analisi genetica, identificando così, tra le sospette PCOS, coloro che risultavano essere affette da CAH non classica.

3.3.3.2. Valutazione delle tireopatie

Per studiare la presenza di tireopatie nelle pazienti con sospetta PCOS abbiamo raccolto TSH e fT4 riportati in prima visita o i primi disponibili entro un anno dalla prima visita. Se richiesti, abbiamo raccolto la presenza di autoanticorpi anti-Tg, anti-TPO o anti- TSHR; infine, abbiamo riportato l'esito dell'ecografia tiroidea, portata in prima visita o prescritta successivamente e abbiamo assegnato un indice numerico per i vari esiti:

- 0: normale
- 1: quadro di tiroidite autoimmune

- 2: struma o nodi tiroidei

Così facendo abbiamo catalogato le pazienti con sospetta PCOS secondo la presenza di varie patologie tiroidee:

- 0: nessuna patologia tiroidea
- 1: tiroidite di Hashimoto (TH)
- 2: malattia di Basedow
- 3: nodi tiroidei
- 4: ipotiroidismo congenito
- 5: ipotiroidismo, clinico o subclinico, non specificato o comunque non TH.

3.3.3.3. Valutazione dell'iper-PRL e delle sue cause

Per analizzare la presenza di iperprolattinemia all'interno della popolazione in studio, abbiamo riportato il livello di PRL basale alla prima visita, o il primo disponibile entro un anno.

Abbiamo inoltre riportato il ritmo di PRL in tre punti, qualora fosse stato richiesto in seguito ad un riscontro di iperPRL basale o come primo esame diagnostico.

Per le pazienti con iperPRL a cui è stata richiesta, come esame di seconda linea, una RM cerebrale, abbiamo riportato il risultato di quest'ultima e l'eventuale presenza di un adenoma secernente PRL.

Abbiamo così identificato le donne con un'iperPRL e quelle con un prolattinoma all'interno della popolazione con sospetta PCOS.

3.3.3.4. Valutazione dell'ipercortisolismo

Nelle pazienti con sospetta PCOS, che presentano anche segni di ipercortisolismo, è indicata l'esecuzione di esami di screening di primo livello per l'eccesso di cortisolo: test con desametasone a basse dosi, cortisolo urinario delle 24 ore (UFC), cortisolo salivare delle ore 23 (LNSC) (L. Cussen et al., 2022). Abbiamo dunque

riportato, quando eseguiti, i risultati di tali esami e, nelle pazienti che presentavano un aumento dei valori, abbiamo analizzato il processo diagnostico eseguito e gli esami di secondo livello effettuati come il dosaggio di ACTH, il test di soppressione al desametasone ad alte dosi, il CRH test o il test alla desmopressina. Infine, abbiamo valutato l'esito di un'eventuale RM ipofisaria o, raramente, il cateterismo dei seni petrosi inferiori. Siamo arrivati dunque a identificare quelle donne che presentavano una SC e a caratterizzare se essa fosse ACTH dipendente o indipendente.

3.3.3.5. Valutazione del profilo metabolico

Dal momento che, nella popolazione di donne con PCOS, vi è un'elevata prevalenza di disfunzioni metaboliche e alterazioni alla risposta glucidica, abbiamo valutato l'anamnesi delle 628 pazienti per indagare la presenza di DM1, DM2 o altri disturbi metabolici già diagnosticati; poi, abbiamo rilevato i dati necessari a valutare il quadro metabolico delle pazienti con sospetta PCOS. (Miguel A Sanchez-Garrido et al., 2020)

Abbiamo raccolto i livelli di glicemia basale e di insulinemia portati in visione a prima visita o i primi disponibili entro l'anno; successivamente, abbiamo calcolato l'HOMA index delle pazienti per valutare quante di esse presentassero insulino-resistenza (HOMA-IR > 2,5).

Abbiamo poi riportato, qualora fosse stato eseguito, i risultati del test da carico orale di glucosio (OGTT) raccogliendo i livelli di glicemia e di insulina al basale, a 60 e a 120 minuti.

Abbiamo così catalogato le pazienti sulla base del loro quadro metabolico:

- 1: normale
- 2: insulino-resistenza (IR), se HOMA-IR > 2,5;
- 3: alterata glicemia a digiuno (IFG), se glicemia a digiuno > 5,6 mmol/L;
- 4: intolleranza al glucosio (IGT), se glicemia a 120 minuti > 7,8 mmol/L e < 11 mmol/L;

- 5: diabete mellito di tipo 2 (DM2), se glicemia a digiuno > 5 mmol/L, o glicemia a 120 minuti $> 11,1$ mmol/L;
- 6: diabete mellito di tipo 1 (DM1).

3.3.4. ANALISI STATISTICA

Per l'analisi statistica sono stati utilizzati i programmi SPSS ed Excel.

Le variabili quantitative sono state valutate con medie, valori massimi, minimi, campo di variazione e deviazioni standard; quelle qualitative come frequenza assoluta e percentuale.

Per i confronti tra variabili quantitative è stato utilizzato il t test; mentre per quelle qualitative il test del chi-quadrato. Per i confronti multipli è stata applicata la correzione con il test di Bonferroni.

4. RISULTATI

4.1. CARATTERISTICHE DELLA POPOLAZIONE

Abbiamo raccolto i dati di 628 pazienti che si sono rivolti agli ambulatori di Endocrinologia dell'AOPD con un quadro sospetto per PCOS.

Le prime visite delle pazienti che abbiamo considerato si collocano in un arco temporale che si estende dal 07/01/2009 al 08/05/2023. L'etnia della popolazione era caucasica per 617 donne, 3 pazienti erano asiatiche e 8 africane.

L'età media alla prima visita era di 22.88 anni, da un minimo di 15 ad un massimo di 40 anni. In particolare, 546 pazienti, pari all'86.94% della popolazione, avevano un'età inferiore ai 30 anni; mentre 268 pazienti, pari al 42.67%, avevano un'età inferiore ai 20 anni.

Il peso e l'altezza erano presenti alla prima visita in 484 pazienti, tra queste il 43.9% risultava normopeso, il 23% in sovrappeso e il 27% si presentava in una condizione di obesità. Più nel dettaglio, all'interno delle 484 donne prese in considerazione, i BMI erano distribuiti nel modo seguente:

- 31 presentavano un BMI minore di 18.5 Kg/m² (6.4 % della popolazione);
- 212 un BMI tra 18.5 e 24.9 Kg/m² (43.9%);
- 111 un BMI tra 25 e 29.9 Kg/m² (23.0%);
- 67 un BMI tra 30 e 34.9 Kg/m² (13.9%);
- 40 un BMI tra 35 e 39.9 Kg/m² (8.3%);
- 23 avevano un BMI maggiore di 40 (4.8%)

	N.
Sottopeso	31 (6,4%)
Normopeso	212 (43,9%)
Sovrappeso	111 (23%)
Obesità I grado	67 (13,9%)
Obesità II grado	40 (8,3%)
Obesità III grado	23 (4,8%)
Totale pazienti	628 (100%)

Tab. 2: BMI of the population with suspected PCOS

Per quanto riguarda la presentazione clinica, tutte le 628 pazienti avevano un sospetto di PCOS, in particolare:

- 378 (60.2%) pazienti si presentavano con alterazioni del ciclo e iperandrogenismo clinico o biochimico;
- 216 (34.4%) con iperandrogenismo clinico o biochimico, di cui:
 - 117 con iperandrogenismo clinico e biochimico;
 - 99 solo con iperandrogenismo clinico;
- 28 (4.46%) di esse si presentavano con alterazioni del ciclo isolate;
- 6 (0.95%) pazienti si presentavano a visita per riscontro di PCOM all'ecografia transvaginale, senza alterazioni del ciclo e senza iperandrogenismo clinico o biochimico.

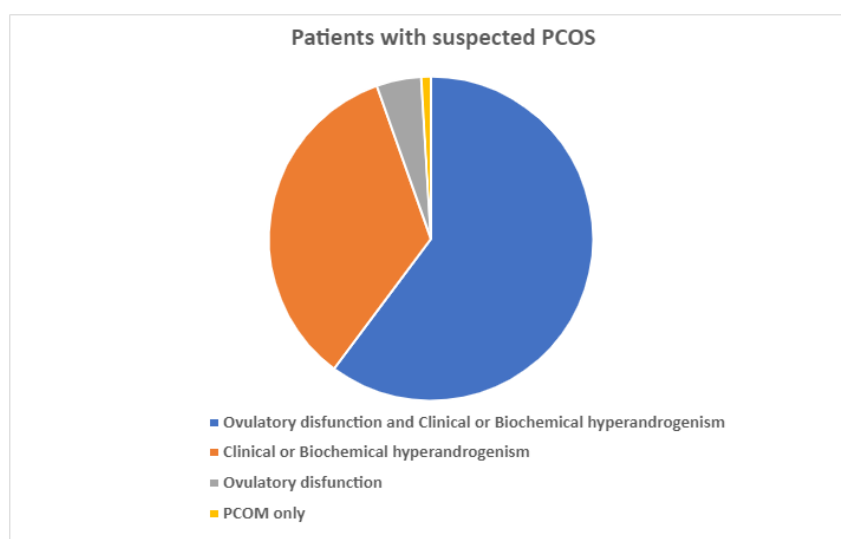


Fig. 5: Patients with suspected PCOS.

Iperandrogenismo clinico

Le donne che presentavano iperandrogenismo clinico, con o senza componente biochimica o alterazioni mestruali, erano 569, pari al 90.6% della popolazione con sospetta PCOS. Di queste pazienti 461 presentavano irsutismo, 290 mostravano acne e 95 erano affette da alopecia androgenetica.

In particolare, all'interno del gruppo con iperandrogenismo clinicamente evidente, le manifestazioni cliniche erano così distribuite:

- 227 irsutismo isolato;
- 168 irsutismo e acne;
- 79 acne isolata;
- 39 irsutismo e alopecia;
- 27 acne, alopecia e irsutismo
- 16 acne e alopecia;
- 13 presentavano alopecia androgenetica isolata.

Tra le 227 pazienti con irsutismo isolato, tutte presentavano anche iperandrogenismo biochimico; allo stesso modo, delle 13 pazienti con alopecia isolata, tutte mostravano iper-androgenemia.

Invece, all'interno del gruppo delle 79 pazienti che presentavano acne isolata, 36 (45.57%) di esse presentavano anche iperandrogenismo biochimico, mentre le restanti 43 (54.43%) avevano un profilo androgenico normale.

Iperandrogenismo biochimico

Tra le pazienti con sospetta PCOS 359, pari al 57.16% della popolazione di riferimento, presentavano iperandrogenismo biochimico, associato o meno alla clinica e alle alterazioni del ciclo mestruale.

Tra queste pazienti l'aumento di androgeni era distribuito nel seguente modo:

- 174 pazienti (48.47%): aumento di Androstenedione isolato;
- 67 (18.67%): Testosterone totale e Androstenedione;
- 42 (11.7%): Testosterone totale isolato;

- 27 (7.5%): DHEAS isolato;
- 23 (6.4%): Androstenedione e DHEAS;
- 21 (5.85%): Androstenedione, DHEAS e Testosterone totale;
- 5(1.39%): Testosterone totale e DHEAS.

Disfunzione ovarica

Tra le 628 pazienti con sospetto di PCOS, 406 si presentavano con alterazioni del ciclo mestruale, pari al 64.65%.

Di queste:

- 312 avevano oligomenorrea;
- 86 amenorrea;
- 8 polimenorrea.

Tra le 312 pazienti con oligomenorrea 228 erano irsute (73.07%), tra quelle con amenorrea 47 avevano irsutismo (54.65%); mentre, tra le pazienti con polimenorrea, solo 3 erano irsute (37.5%).

4.2. PREVALENZA DELLE PATOLOGIE ENDOCRINOLOGICHE E DELLE DIAGNOSI DI ESCLUSIONE NELLE PAZIENTI CON SOSPETTA PCOS

All'interno della popolazione di riferimento, rappresentata da 628 donne con un quadro di sospetta PCOS, abbiamo rilevato che 142 pazienti, pari al 22.61% di tutta la popolazione, presentavano una diagnosi specifica endocrinologica; mentre le restanti 486 donne, pari al 77.39% della popolazione, presentavano una diagnosi finale di PCOS o iperandrogenismo idiopatico.

Più nel dettaglio, tra le 628 donne con sospetta PCOS, le diagnosi endocrinologiche specifiche erano ripartite nel seguente modo:

- 113 pazienti presentavano una tireopatia e, all'interno di questo gruppo, 28 donne mostravano un ipotiroidismo subclinico con un'alterazione

transitoria del TSH; mentre 85 presentavano una tireopatia specifica diagnosticata e in trattamento.

- 13 pazienti presentavano una NCCAH;
- 10 pazienti erano affette da prolattinoma;
- 3 pazienti erano affette da sindrome di Cushing;
- 3 pazienti presentavano una neoplasia secernente androgeni

In termini percentuali, le patologie endocrinologiche avevano prevalenza pari a:

- 17.99%: tireopatie autoimmuni, di cui un 4,46% con ipotiroidismo subclinico;
- 2.07%: NCCAH;
- 1.59%: prolattinoma;
- 0.48%: sindrome di Cushing;
- 0.48%: neoplasie secernente androgeni.

Le restanti 486 donne (73.86%), che non presentavano una diagnosi endocrinologica specifica, sono state valutate per le eventuali diagnosi di esclusione: la PCOS e l'iperandrogenismo idiopatico.

In particolare, è stato rilevato che:

- 399 donne erano affette da PCOS secondo i criteri di Rotterdam del 2003;
- 87 pazienti presentavano un iperandrogenismo idiopatico.

In termini percentuali, rispetto alla popolazione in studio:

- 63.54% della popolazione presentava PCOS;
- 13.85% delle donne mostravano iperandrogenismo idiopatico.

Nel gruppo delle 399 donne affette da PCOS, i fenotipi della sindrome erano così distribuiti:

- 294 donne presentavano un fenotipo classico, pari al 73.68% delle pazienti con PCOS;
- 82 donne presentavano un fenotipo normo-ovulatorio pari al 20.55% delle pazienti con PCOS;

- 23 donne mostravano un fenotipo normo-androgenico, pari al 5.76% delle pazienti con PCOS.

	N.	%
PCOS	339	63,54%
Thyroid diseases	113	17,99%
Idiopathic hyperandrogenism	87	13,85%
NCCAH	13	2,07%
Prolactinoma	10	1,59%
Cushing's syndrome	3	0,48%
Androgen-secreting neoplasms	3	0,48%
Total	628	100%

Tab. 3: Prevalence of diagnoses in patients with suspected PCOS.
NCCAH: Non classic congenital adrenal hyperplasia.

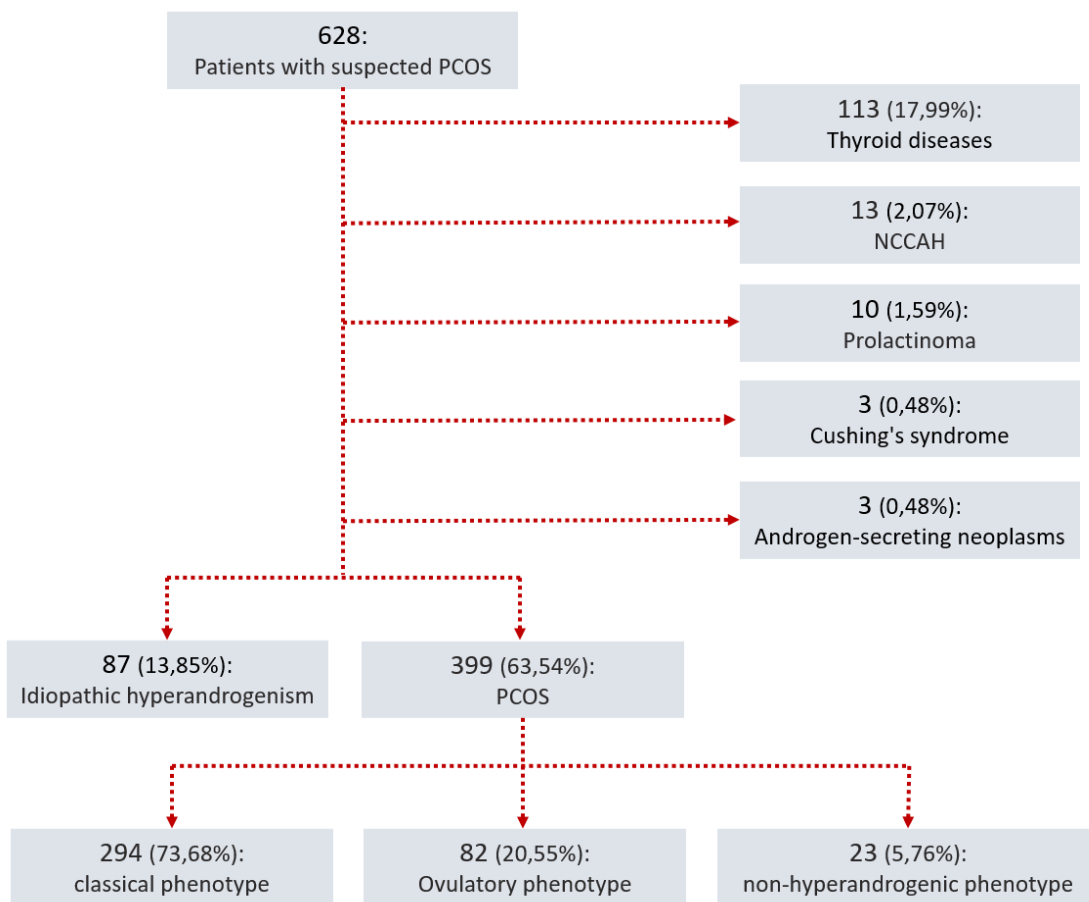


Fig. 6: Prevalence of diagnoses in patients with suspected PCO

4.3 CARATTERISTICHE CLINICHE E BIOCHIMICHE DELLE PATOLOGIE ENDOCRINOLOGICHE E DELLE DIAGNOSI DI ESCLUSIONE

Tra gli obiettivi secondari ci siamo proposti di valutare le caratteristiche cliniche e biochimiche delle pazienti con diagnosi endocrinologiche specifiche e delle pazienti con iperandrogenismo idiopatico per confrontarle con le donne a cui era stato confermato il sospetto di PCOS.

Dalla valutazione abbiamo escluso le donne affette da prolattinoma, da sindrome di Cushing e da neoplasie secernenti androgeni, in quanto la numerosità del campione era estremamente bassa e poteva creare un bias di selezione. A queste tre categorie è stato dedicato un capitolo a parte.

4.3.1. Caratteristiche cliniche

Abbiamo quindi valutato le caratteristiche delle pazienti con PCOS, iperandrogenismo idiopatico, NCCAH e disturbi tiroidei, dividendo le donne con aumento transitorio del TSH da quelle con una tireopatia diagnosticata. Per quanto riguarda la componente anamnestica e clinica abbiamo ottenuto i risultati riportati in Tabella 4.

	N.	Age	BMI	Ovulatory dysfunction	Clinical hyperandrogenism	mF G	Biochemical hyperandrogenism
PCOS	399	22,5 9 ± 5,68	26,03 ± 6,49	313/399 (78,44%)	154/399 (38,6%)	10,0 5 ± 4,02	241/399 (60,4%)
Idiopathic hyperandrogenism	87	23,5 6 ± 7,34	26,3 ± 6,6	0/87 (0%)	87/87 (100%)	11,2 2 ± 3,58	46/87 (52,87%)
Thyroid diseases	85	23,3 3 ± 6,68	26,94 ± 6,21	51/85 (60%)	76/85 (89,41%)	9,06 ± 3,91	36/85 (42,35%)
Transient thyroid disease	28	22,4 3 ± 5,24	31,79 ± 9,48	23/28 (82,14%)	24/28 (85,71%)	9,10 ± 2,6	17/28 (60,71%)
NCCAH	13	21,2 3 ± 4,86	26,95 ± 7,69	6/13 (46,15%)	13/13 (100%)	10,1 7 ±5,6	12/13 (92,31%)

Significance		-	P<0,001 Transient thyroid disease VS PCOS P= 0,004 Transient thyroid disease VS NCCAH	P<0,001 pcos vs idiopathic hyperandrogeni sm P<0,001 pcos vs thyroid disease P=0,006 <0,001 pcos vs NCCAH P<0,001 idiopathic hyperandrogeni sm VS thyroid disease/NCCAH / Transient thyroid disease P= 0,03 thyroid disease vs Transient thyroid disease P = 0,019 NCCAH vs Transient thyroid disease	P= 0,001 pcos vs idiopathic hyperandrogeni sm P=0,002 idiopathic hyperandrogeni sm vs thyroid disease P<0,001 idiopathic hyperandrogeni sm VS Transient thyroid disease	P=0,002 pcos vs thyroid disease P=0,002 pcos vs Nccah P=0,007 idiopathic hyperandrogeni sm vs nccah P=0,001 Nccah vs thyroid disease P=0,04 nccah VS Transient thyroid disease
--------------	--	---	---	---	--	---

Tab. 4: Clinical characteristics of patients with suspected PCOS.

Data are reported as mean \pm standard deviation or, when more appropriate, as median (standard error).

mFg = Ferriman Gallwey score, NCCAH = non-classical congenital adrenal hyperplasia

I nostri dati non mostrano differenze di età significative; mentre per quanto riguarda il BMI questo risulta maggiore nelle donne con disturbi tiroidei.

La disfunzione ovulatoria appare più frequente nelle pazienti con PCOS (78.44%) rispetto a tutti gli altri disturbi, tranne nel caso di alterazioni del TSH, in cui la percentuale di alterazioni mestruali è alta (82.14%). L'iperandrogenismo idiopatico mostra una differenza significativa rispetto a tutte le altre categorie, in quanto non sono presenti pazienti con alterazioni ovulatorie.

L'iperandrogenismo clinico risulta più frequente nel caso di iperandrogenismo idiopatico (100%) e NCCAH (100%) rispetto a tutti i gruppi; mentre nello score di mFG non risultano differenze significative.

L'iperandrogenismo biochimico appare più frequente nella NCCAH (92.31%) rispetto a tutte le altre categorie; la PCOS ha una frequenza di iperandrogenemia maggiore rispetto ai disturbi tiroidei (60.4%).

4.3.2. Caratteristiche ormonali

Successivamente abbiamo confrontato, negli stessi gruppi, il profilo ormonale e abbiamo ottenuto i risultati riportati in Tabella 5.

L'estradiolo risulta più basso nelle pazienti affette da NCCAH rispetto a tutte le altre categorie, mentre l'LH risulta maggiore nella PCOS rispetto all'iperandrogenismo idiopatico e ai disturbi tiroidei, tranne nel caso di un'alterazione transitoria del TSH in cui l'LH assume valori comparabili alla PCOS.

Il TSH risulta più alto in tutti i disturbi tiroidei, mentre la PRL risulta maggiore nell'iperandrogenismo idiopatico e nei disturbi tiroidei rispetto alla PCOS.

I livelli di Androstenedione e Testosterone sono più alti nelle donne con NCCAH rispetto a tutte le altre categorie; tuttavia, l'aumento di testosterone è significativo anche per le donne con PCOS rispetto alle altre diagnosi.

Infine, la quantità di 17OHP circolante è maggiore nelle pazienti affette da NCCAH rispetto a tutte le altre donne in studio.

	Estradiol	LH	FSH	TSH ratio	PRL ratio	A4 ratio	Testo ratio	DHEAS ratio	17OHp ratio
PCOS	175,33± 199,91	11,18 ± 9,77	2,3 11± 0,1 3	0,52 ± 0,22	0,78 ± 0,5	1,31 ± 3,15	0,88 ± 0,97	0,75 ±0,83	0,71 ± 0,59
Idiopathic hyperandrogenism	167,88 ± 169,87	7,89 ± 5,02	2,3 1 ± 0,2 7	0,55 ± 0,23	1,03 ± 0,54	1,12 ± 0,88	0,73 ± 0,31	0,75± 0,34	0,8 ± 0,63
Thyroid diseases	147 ± 146,27	8,85 ± 5,88	5,2 7 ± 1,9 8	1,67 ± 2,69	1,01 ± 0,7	1,03 ± 0,5	0,75 ± 0,82	0,64 ± 0,22	0,65 ± 0,51
Transient thyroid disease	267,86 ±459,53	11,49 ± 8,58	5,4 ± 1,4 9	1,17 ± 0,16	0,99 ± 0,49	1,26 ± 0,67	0,99 ±0,4	0,68 ± 0,39	0,74 ± 0,51
NCCAH	69,38 ± 52,3	10,99 ± 7,66	4,9 9 ± 1,4 9	0,56 ±0,18	0,76 ± 0,39	1,8 ± 0,36	1,17 ± 0,43	0,78±0,1 6	9,39 ± 10,93
Significance	P=0,001 PCOS vs Nccah P = 0,006 idiopathic hyperandrogenism vs Nccah P= 0,02 Nccah vs thyroid disease	P=0,006 PCOS vs idiopathic hyperandrogenism P= 0,01 PCOS vs thyroid disease P = 0,01 idiopathic hyperandrogenism vs Transient thyroid disease		P < 0,001 thyroid disease vs PCOS / idiopathic hyperandrogenism P < 0,001 Transient thyroid disease vs PCOS / idiopathic hyperandrogenism/ Nccah	P < 0,001 PCOS vs idiopathic hyperandrogenism P = 0,002 PCOS vs thyroid disease	P = 0,02 PCOS vs Nccah P = 0,01 idiopathic hyperandrogenism vs Nccah P < 0,001 Nccah vs thyroid disease P = 0,03 Nccah vs Transient thyroid disease	P=0,02 PCOS vs idiopathic hyperandrogenism P=0,03 PCOS vs thyroid disease P = 0,04 PCOS vs Nccah P < 0,001 Nccah vs idiopathic hyperandrogenism/ thyroid disease P=0,001 thyroid disease vs Transient thyroid disease	P=0,03 idiopathic hyperandrogenism/ thyroid disease	P<0,001 nccah vs PCOS/ idiopathic hyperandrogenism / thyroid disease / Transient thyroid disease

Tab. 5: Hormonal profile of patients with suspected PCOS. Data are reported as mean ± standard deviation or, when more appropriate, as median (standard error). A4= Androstenedione, Testo= testosterone, 17-OHp = 17-idrossiprogesterone

4.3.3. Confronto tra le condizioni causanti iperandrogenismo

In seguito, ci siamo proposti di confrontare le patologie che presentano un quadro di iperandrogenismo clinico e/o biochimico. Abbiamo quindi considerato le caratteristiche cliniche e biochimiche delle pazienti da PCOS con fenotipo classico o ovulatorio, le donne con iperandrogenismo idiopatico e con NCCAH.

Per la valutazione della componente clinica abbiamo ottenuto i risultati illustrati in Tabella 6.

	N.	Età	BMI	Ovulatory dysfunction	Clinical hyperandrogenism	mFG	Biochemical hyperandrogenism
PCOS classic and ovulatory	376	22,5±5,65	26,07 ± 6,4	294/376 (78,19%)	354/376 (94,15%)	10,05±4,02	241/376 (64,09%)
Idiopathic hyperandrogenism	87	23,56 ± 7,34	26,3 ± 6,6	0/87 (0%)	87/87 (100%)	11,22±3,56	46/87 (52,87%)
NCCAH	13	21,23±4,87	26,95±7,69	6/13 (46,15%)	13/13 (100%)	10,17±5,6	12/13 (92,31%)
Significance		-	-	P<0,001 PCOS (classic + ovulatory) vs idiopathic hyperandrogenism P<0,001 idiopathic hyperandrogenism VS nccah P= 0,007 PCOS (classic + ovulatory) vs Nccah	P=0,02 PCOS (classic + ovulatory) vs idiopathic hyperandrogenism	-	P=0,007 idiopathic hyperandrogenism vs nccah P=0,03 PCOS (classic + ovulatory) vs Nccah

Tab. 6: Clinical characteristics of patients with PCOS classic and ovulatory phenotype, NCCAH and idiopathic hyperandrogenism. Data are reported as mean ± standard deviation or, when more appropriate, as median (standard error).

I nostri dati non mostrano differenze di età e di BMI statisticamente significative tra i tre gruppi; mentre per quanto riguarda la disfunzione ovulatoria le pazienti con PCOS (fenotipo ovulatorio e classico) si presentano con una frequenza maggiore rispetto agli altri gruppi, tra le donne con iperandrogenismo idiopatico nessuna presenta alterazioni del ciclo mestruale.

L'iperandrogenismo clinico è presente nel 100% dei casi di iperandrogenismo idiopatico e NCCAH, mentre per i due fenotipi di PCOS sopra menzionati nel 94.15%; tuttavia, lo score di mFG non ha mostrato differenze significative.

L'iperandrogenismo biochimico risulta maggiore nelle donne con NCCAH rispetto alle altre due categorie.

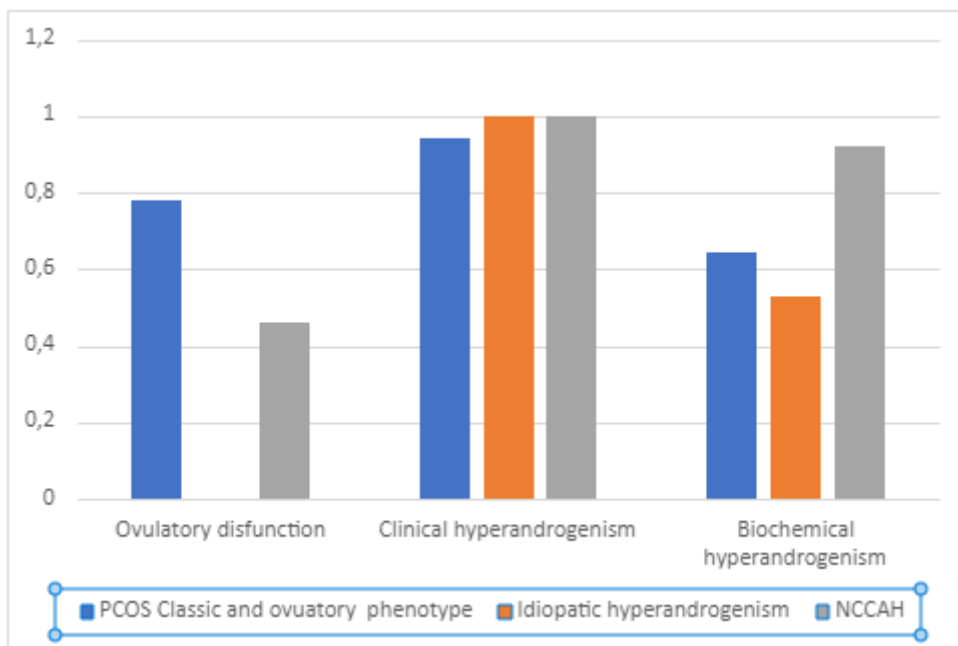


Fig. 7: Clinical characteristics of patients with PCOS classic and ovulatory phenotype, NCCAH and idiopathic hyperandrogenism.

Dal punto di vista ormonale, il confronto tra queste tre categorie diagnostiche ha prodotto i risultati mostrati in Tabella 7.

I dati mostrano livelli di estradiolo minori nelle donne affette da NCCAH rispetto alle altre patologie; mentre LH risulta maggiore nei fenotipi classico ed ovulatorio della PCOS rispetto all'iperandrogenismo idiopatico.

I livelli di PRL si presentano maggiori nelle pazienti con iperandrogenismo primario.

Dal punto di vista androgenico l'androstenedione e il testosterone sono aumentati nelle donne con NCCAH rispetto alle altre due categorie, il testosterone risulta

avere un aumento significativo anche nelle donne con fenotipo classico e ovulatorio di PCOS rispetto all'iperandrogenismo idiopatico. Infine, i livelli di 17 OHP risultano più alti, nelle donne con NCCAH rispetto alle altre due categorie diagnostiche.

	N.	Estradiol	LH	FSH	TSH ratio	PRL ratio	A4 ratio	Testo ratio	DHEAS ratio	17OHP ratio
PCOS classic and ovulatory	376	167,52 (13,24)	11,02 ± 9,84	5,49 ± 2,3	0,52 ± 0,22	0,77 ± 0,48	1,34 ± 3,2	0,89 ± 3,2	0,76 ± 0,84	0,7 ± 0,6
Idiopathic hyperandrogenism	87	167,89 (27,20)	7,89 ± 5,02	5,07 ± 2,31	0,55 ± 0,23	1,02 ± 0,54	1,12 ± 0,88	0,73 ± 0,31	0,75 ± 0,34	0,8 ± 0,63
NCCAH	13	69,38 (19,77)	10,99 ± 7,66	4,99 ± 1,49	0,57 ± 0,18	0,76 ± 0,39	1,78 ± 0,36	1,17 ± 0,43	0,78 ± 0,16	9,39 (3,03)
Significance		P=0,001 PCOS (classic + ovulatory) vs Nccah P = 0,006 idiopathic hyperandrogenism vs Nccah	P=0,01 PCOS (classic + ovulatory) vs idiopathic hyperandrogenism			P<0,001 PCOS (classic + ovulatory) vs idiopathic hyperandrogenism	P=0,028 PCOS (classic + ovulatory) vs Nccah P = 0,01 idiopathic hyperandrogenism vs Nccah	P=0,02 PCOS (classic + ovulatory) vs idiopathic hyperandrogenism P=0,04 PCOS (classic + ovulatory) vs Nccah P < 0,001 Nccah vs idiopathic hyperandrogenism		P < 0,001 nccah vs PCOS (classic + ovulatory) / idiopathic hyperandrogenism

Tab. 7: Hormonal profile of patients with PCOS classic and ovulatory phenotype, NCCAH and idiopathic hyperandrogenism. Data are reported as mean ± standard deviation or, when more appropriate, as average (standard error). A4= androstenedione, Testo= testosterone, 17-OHP = 17-hydroxyprogesterone.

4.3.4. Prolattinoma, sindrome di Cushing e Neoplasie secernenti androgeni

Tra le 628 donne afferite agli ambulatori dell'AOPD, nell'arco di 13 anni, per sospetta PCOS, 16 erano affette da patologie endocrinologiche rare o da neoplasie secernenti androgeni. In particolare:

- 10 donne avevano un prolattinoma;
- 3 presentavano sindrome di Cushing;
- 3 erano affette da neoplasia secernente androgeni.

Tra le 10 donne con prolattinoma, 9 presentavano irregolarità mestruali e 8 mostravano un iperandrogenismo clinico con irsutismo e, in 6 di esse, anche acne. Il valore medio della PRL a prima visita era di 65.06 ug/L, il ritmo a tre punti di PRL è stato eseguito in 7 pazienti, mentre in tutte è stata effettuata la RM che ha confermato la presenza di un adenoma ipofisario.

Delle 3 donne affette da sindrome di Cushing, 2 presentavano la forma ipofisaria, mentre una sola paziente era affetta da una forma surrenalica. Dal punto di vista clinico tutte le pazienti presentavano cicli mestruali irregolari e iperandrogenismo clinico con irsutismo, acne e, in un caso, anche alopecia. Il valore medio di cortisolo urinario delle 24 ore (UFC) era di 188.29 nmol/24h, mentre il cortisolo salivare medio delle ore 23 (LNSC) era di 4.55 nmol/L.

Tutte le 3 donne con neoplasie secernenti androgeni presentavano un carcinoma surrenalico. Dal punto di vista clinico due di esse avevano amenorrea, mentre una si presentava con cicli regolari; tutte e tre mostravano iperandrogenismo clinico con irsutismo e acne, mentre una di esse presentava anche alopecia androgenetica. La media dei livelli di Androstenedione era di 116.8 nmol/L; mentre quella di Testosterone di 14.85 nmol/L, pari a 4.7 volte la norma. Il livello medio di 17OHP risultava essere 19.73 nmol/L, pari a 3 volte la norma. Tutte e tre le pazienti avevano un aumento importante di cortisolo con UFC media di 1171 nmol/24h e LNSC media di 19.53 nmol/L.

4.4. PREVALENZA DELLE ENDOCRINOPATIE IN ACCORDO CON LO STUDIO ORMONALE

4.4.1 Misurazione PRL

La PRL è stata dosata in 471 su 628 pazienti (75%) con sospetta PCOS; di queste 134 avevano un iper-PRL, una percentuale pari al 28.5% di coloro che avevano fatto la misurazione, e 10 erano affette da prolattinoma.

Correlando la richiesta di dosaggio dell'analita con le caratteristiche delle pazienti è emerso che: la PRL è stata richiesta nel 79.3% delle pazienti con disfunzione ovulatoria e nel 67.1 % delle pazienti con cicli regolari.

Considerando invece la gravità della disfunzione ovarica: la PRL è stata richiesta nel 77.2% delle donne con oligomenorrea e nell'84.8% delle donne con amenorrea.

	Non ovulatory disfunction	Ovulatory disfunction
PRL not measured	73/222 (32,9%)	84/406 (20,7%)
PRL measured	149/222 (67,1%)	322/406 (79,3%)
Significance	P = 0,001	P = 0,001

Tab. 9: measurement PRL and ovulatory disfunction

	Oligomenorrhoea	Amenorrhoea
PRL not measured	55/241 (22,8%)	10/66 (15,2%)
PRL measured	126/241 (77,2%)	56/66 (84,8%)
Significance		

Tab. 10: measurement PRL and severity of ovarian dysfunction

4.4.2. Misurazione 17-OHP

La misurazione del 17OHP è stata effettuata in 485 pazienti su 628 (77.23%); di queste donne 70 presentavano un aumento dell'ormone, percentuale pari a 14.43% delle pazienti che avevano effettuato la misurazione. L'ACTH test è stato effettuato in 41 pazienti (58.6% delle donne con alterazione dell'ormone) e in 13 di esse ha permesso di diagnosticare una NCCAH.

Tra le 41 pazienti che avevano effettuato l'ACTH test:

- 36 avevano precedentemente dosato il 17OHP basale rinvenuto fuori range;
- 5 donne presentavano un 17OHP nella norma, ma persisteva un sospetto diagnostico.

Correlando la richiesta del dosaggio di 17OHP con le caratteristiche cliniche delle pazienti è emerso che la misurazione di tale ormone è stata richiesta nel 79.4% delle donne con iperandrogenismo clinico e nel 54.2 % delle donne senza segni di iperandrogenismo. Tra le pazienti con irsutismo, il dosaggio di 17OHP è stato richiesto nell'81.6% dei casi; il punteggio di mFG medio delle pazienti che avevano effettuato il dosaggio di 17OHP era di 10.2, maggiore rispetto a quello delle donne che non avevano effettuato la misurazione, anche se, data la scarsità del campione, il risultato non raggiunge la significatività statistica.

Nelle pazienti con iperandrogenismo biochimico la misurazione è stata richiesta nell'80.5% dei casi; mentre, il dosaggio di 17OHP è stato effettuato nel 19.5% dei pazienti senza eccesso di androgeni circolanti. La media del livello di Androstenedione delle pazienti che avevano effettuato la misurazione di 17-OHP risulta maggiore di coloro che non l'avevano eseguita.

	Clinical hyperandrogenism	Hirsutism	mFG	Biochemical hyperandrogenism	A4 ratio
17OHP not measured	117/569 (20,6%)	85/461 (18,4%)	9,64 (0,97)	70/359 (19,49%)	1,08 (0,55)
17-OHP measured	452/569 (79,43%)	376/461 (81,6%)	10,20 (0,3)	289/359 (80,5%)	1,33 (0,14)
Significance	P< 0,001			P = 0,01	

Tab. 11: measurement of 17-OHP

4.4.3. Misurazione UFC, LNSC, Test al Desametasone a basse dosi

La misurazione della cortisoloria delle 24 h è stata effettuata in 402 su 628 pazienti (64.01%); tra queste donne, 17 mostravano un aumento dei livelli di

cortisolo urinario, percentuale pari al 4.22% di coloro che avevano effettuato la misurazione, e 3 avevano la sindrome di Cushing.

Il cortisolo salivare notturno (LNSC) è stato valutato in 60 pazienti su 628 (9.55%); il valore era aumentato solo in 17 donne, pari al 28.3% di coloro che avevano eseguito l'esame e di queste 3 erano affette da sindrome di Cushing.

Infine, il test al desametasone a basse dosi è stato effettuato in 42 pazienti su 628 (6.68%); tra queste donne solo una era positiva al test ed era affetta da sindrome di Cushing. Le altre due pazienti con la stessa diagnosi non avevano eseguito il test o mancavano i dati. Inoltre, la desametonemia era stata richiesta solo in 26 casi tra le 42 misurazioni (61.9%).

Abbiamo escluso dalle seguenti misurazioni la valutazione delle pazienti che avevano eseguito LNSC e test al desametasone a basse dosi, in quanto il campione era troppo piccolo.

Valutando le caratteristiche delle pazienti a cui è stata richiesta la misurazione della UFC è emerso che: le donne che hanno effettuato il test avevano un BMI medio maggiore (29.4 Kg/m²) rispetto alle pazienti che non avevano fatto la misurazione (24.7 Kg/m²). Inoltre, non c'era una differenza significativa, per quanto riguarda la richiesta dell'UFC, tra chi presentava iperandrogenismo clinico e/o biochimico e chi non aveva segni di eccesso androgenico; tuttavia, lo score mFG tra le pazienti che avevano effettuato la misurazione dell'UFC era più alto.

	BMI	Clinical hyperandrogenism	Hirsutism	mFG	Biochemical hyperandrogenism
UFC not measured	24,69 (0,31)	381/569 (67%)	300/461 (65,1)	9,56 (0,33)	240/359 (66,85%)
UFC measured	29,49 (0,56)	188/569 (33%)	161/461 (34,9%)	11,14 (0,54)	119/359 (33,14%)
Significance	P< 0,001			P< 0,001	

Tab. 12: measurement UFC

UFC = 24-hour urinary cortisol, mFG = Ferriman Gallwey score

4.5. DISTURBI ENDOCRINOLOGICI NELLE PAZIENTI CON PCOS

All'interno delle pazienti con diagnosi di PCOS abbiamo valutato se vi fossero disturbi endocrinologici in comorbidità, tali da non alterare o modificare il quadro clinico.

In particolare, 63 (15.79%) pazienti con PCOS, avevano anche una tireopatia controllata con TSH in range. I disturbi tiroidei associati alla PCOS erano:

- 44 (69.84%): tiroidite di Hashimoto;
- 12 (19.04%): nodi tiroidei;
- 5 (7.94%): ipotiroidismo autoimmune non specificato;
- 2 (3.17%): malattia di Basedow Graves;
- 1 (1.5%): tiroidectomia per carcinoma tiroideo.

Tra le pazienti con PCOS, 71 (20.94%) presentavano iperprolattinemia funzionale. Di queste pazienti, 42 hanno eseguito una RM come esame di secondo livello e nessuna presentava prolattinoma.

Le donne con PCOS e iper-prolattinemia funzionale mostravano nel 74.65% dei casi un fenotipo di PCOS classico.

Più nel dettaglio, tra le 71 donne con iper-PRL e PCOS:

- 53 avevano un fenotipo classico;
- 11 un fenotipo ovulatorio;
- 7 un fenotipo normo-androgenico.

4.6. CONFRONTO TRA I FENOTIPI DI PCOS

Ci siamo proposti, inoltre, di confrontare gli aspetti clinici e biochimici dei vari fenotipi di PCOS.

Dal punto di vista clinico abbiamo ottenuto i risultati in tabella 13.

L'età e il BMI non mostrano differenze significative tra i tre fenotipi di PCOS; l'irsutismo al corpo e volto, l'acne e l'alopecia si presentano nel fenotipo classico e ovulatorio con frequenze sovrapponibili, mentre non è presente in nessuna donna con fenotipo normo-androgenico. Lo score di mFG non mostra differenze tra il fenotipo classico e quello ovulatorio.

La disfunzione ovulatoria si presenta in tutte le donne con fenotipo classico e nell'82.6% delle donne con fenotipo normo-androgenico; mentre nessuna donna con fenotipo ovulatorio mostra alterazioni del ciclo mestruale.

Infine, la morfologia ovarica policistica si presenta con una frequenza maggiore nei fenotipi ovulatorio e normo-androgenico rispetto a quello classico

	N.	Age	BMI	Body hirsutism	Face hirsutism	mFG	Acne	Alopecia	Ovulatory dysfunction	PCOM
Classic phenotype	294	22,4 4 ± 5,73	26,14 ± 6,58	(195/293) 66,6%	179/293 (61,09%)	10,10 ± 4,05	147/293 (50,17%)	45/293 (15,35%)	293/293 (100%)	189/293 (64,50%)
Ovulatory phenotype	82	22,9 1 ± 5,34	25,76 ± 5,71	68/82 (75,6%)	58/82 (70,73%)	9,87 ±3,99	43/82 (52,43%)	15/82 (18,29%)	0/82(0%)	82/82 (100%)
Non-hyperandrogenic phenotype	23	23,2 6 ± 6,32	25,49 ± 7,84	0/17 (0%)	0/17 (0%)	-	0/17 (0%)	0/17 (0%)	19/23 (82,6%)	19/23 (82,6%)
Significance		-	-	P<0,001 Non-Hyperandrogenetic vs classic and ovulatory	P<0,001 Non-Hyperandrogenetic vs classic and ovulatory	-	P<0,001 Non-Hyperandrogenetic vs classic and ovulatory	-	P<0,001 Ovulatory vs classic Non-Hyperandrogenetic	P<0,001 Non-Hyperandrogenetic and ovulatory vs classic

Tab. 13: Clinical characteristics of patients with different PCOS phenotypes. Data are reported as mean ± standard deviation or, when more appropriate, as median (standard error). mFg = Ferriman Gallwey score. PCOM = polycystic ovarian morphology.

I risultati ottenuti dal confronto sul profilo ormonale sono illustrati in tabella 14 e mostrano un livello di estradiolo inferiore nel fenotipo classico rispetto agli altri due fenotipi.

Androstenedione, testosterone e DHEAS presentano livelli inferiori nel fenotipo normo-androgenico rispetto agli altri fenotipi, mentre non sussistono differenze significative tra i livelli di androgeni del fenotipo classico ed ovulatorio.

	N.	Estradiol	LH	FSH	TSH ratio	PRL ratio	A4 ratio	Testo ratio	DHEAS ratio	17OHP ratio
Classic phenotype	294	154,20 ± 152,88	10,81 ± 7,47	5,42 ± 1,94	0,52 ± 0,22	0,77 ± 0,5	1,4 ± 3,6	0,9 ± 0,89	0,74 ± 0,94	0,70 ± 0,63
Ovulatory phenotype	82	229,1 ± 289,2	11,80 ± 15,45	5,44 ± 3,33	0,51 ± 0,23	0,78 ± 0,41	1,08 ± 0,52	0,84 ± 0,45	0,80 ± 0,39	0,71 ± 0,45
Non-hyperandrogenetic phenotype	23	285,34 ± 333,17	13,59 ± 8,45	5,99 ± 2,3	0,45 ± 0,26	0,92 ± 0,7	0,59 ± 0,23	0,62 ± 0,17	0,39 ± 0,166	0,71 ± 0,46
Significance		P = 0,03 classic vs ovulatory P= 0,007 non-hyperandrogenic vs classic	-	-	-	-	P = 0,02 Non-hyperandrogenic vs ovulatory P = 0,01 Non-hyperandrogenic vs classic	P = 0,02 Non-hyperandrogenic vs ovulatory P= 0,007 01 Non-hyperandrogenic vs classic	P=0,04 Non-hyperandrogenic VS classic P=0,02 ovulatory vs Non-hyperandrogenic	-

Tab. 14: Hormonal profile of patients with different PCOS phenotypes. Data are reported as mean ± standard deviation or, when more appropriate, as average (standard error).

A4= androstenedione, Testo= testosterone, 17-OHp = 17-hydroxyprogesterone.

4.7. CARATTERISTICHE METABOLICHE

Ci siamo proposti infine di valutare il profilo metabolico della popolazione in studio, con particolare attenzione alle pazienti con PCOS e, più in generale, alle donne con un quadro iperandrogenico.

4.7.1. Caratteristiche metaboliche nelle pazienti con PCOS

Tra le 628 donne con sospetta PCOS 257 avevano un'alterazione del profilo metabolico; in particolare:

- 209 presentavano insulino-resistenza;
- 41 mostravano un quadro di IFG o IGT;
- 7 erano affette da DM2.

Inoltre, tra le 257 pazienti con un quadro metabolico alterato, le diagnosi endocrinologiche o di esclusione erano le seguenti:

- 170 presentavano PCOS;
- 34 erano donne con tireopatia;
- 30 mostravano iperandrogenismo idiopatico;
- 16 avevano un'alterazione transitoria del TSH;
- 4 avevano un prolattinoma;
- 3 erano affette da NCCAH.

Ponendo a confronto la frequenza di alterazioni metaboliche nelle diagnosi con una numerosità campionaria sufficiente, i risultati ottenuti non hanno mostrato significatività. (Tabella 15)

	Metabolism alteration	Normal metabolism
PCOS	170/333 (51,1%)	163/333 (48,9%)
Idiopathic hyperandrogenism	39/69 (43,5%)	30/69 (56,5%)
Thyroid diseases	34/72 (47,2%)	38/72 (52,8%)
NCCAH	3/10 (30%)	7/10 (70%)
Transient thyroid disease	16/27 (59,3%)	11/27 (40,7%)
Significance	-	-

Tab. 15: Metabolic alterations in patients with suspected PCOS.

NCCAH = non-classical congenital adrenal hyperplasia

Considerando le pazienti con diagnosi di PCOS:

- 163 (43.9%) non avevano alterazioni metaboliche;
- 137 (41.14%) presentavano insulino-resistenza;
- 27 (8.1%) mostravano un quadro di IFG o IGT;
- 6 (1.8%) erano affette da DM2.

All'interno del gruppo PCOS, abbiamo confrontato il profilo metabolico delle pazienti con diversi fenotipi, considerando glicemia, insulina basale e di HOMA index. Il fenotipo classico e quello ovulatorio mostrano insulina e Homa Index maggiori rispetto al fenotipo normo-androgenico, anche se con dati non significativi. (Tabella 16)

	BMI	Waist circumference	Basal glucose	Basal insulin	Basal HOMA
Classic phenotype	26,15 ± 6,58	85,27 ± 17,29	4,84 ± 0,81	12,31 (0,92)	1,74 (0,16)
Ovulatory phenotype	25,76 ± 5,72	82,33 ± 15,19	4,77 ± 0,57	10,65 (0,81)	1,44 (0,17)
Non-hyperandrogenetic phenotype	25,49 ± 7,84	90,8 ± 16,54	4,84 ± 0,81	9,12 (1,59)	1,11 (0,29)
Significance	-	-	-	-	-

Tab. 16: Metabolic profile of patients with different PCOS phenotype. Data are reported as mean ± standard deviation or, when more appropriate, as average (standard error).

Abbiamo confrontato le diagnosi di alterazioni metaboliche delle pazienti con diversi fenotipi e, anche in questo caso, non sono emerse differenze statisticamente significative. (Tabella 17)

	Normal glucose metabolism	Insulin resistance	IFG or IGT	DM2
Classic phenotype	120/249 (48,19%)	103/249 (41,36%)	21/249 (8,43%)	5/249 (2%)
Ovulatory phenotype	36/70 (51,42%)	28/70 (40%)	5/70 (7,14%)	1/70 (1,43%)
Non-hyperandrogenetic phenotype	7/14 (50%)	6/14 (42,85%)	1/14 (7,14%)	0/14 (0%)
Significance	-	-	-	-

Tab. 17: Metabolic alterations in patients with different PCOS phenotypes. IFG = impaired fasting blood glucose IGT = impaired glucose tolerance, DM2 = Diabetes mellitus 2.

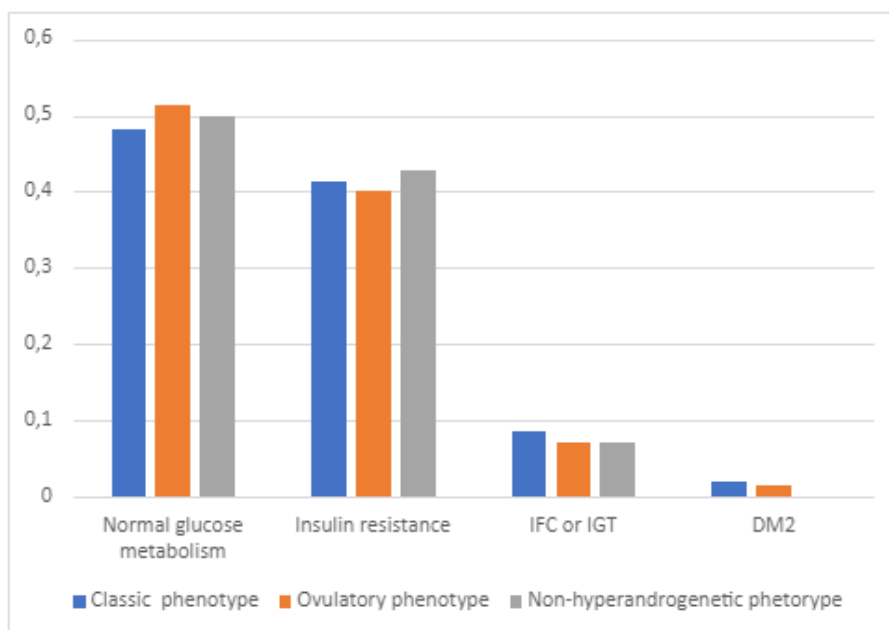


Fig. 8: Metabolic alterations in patients with different PCOS phenotypes.

Abbiamo inoltre confrontato il profilo insulinico delle pazienti con disfunzione ovarica in base alla gravità della stessa. Le pazienti con PCOS e oligomenorrea presentavano Homa Index medio di 1.63 ± 2.08 e insulina basale media di $11,71$ (0.74); mentre le pazienti con PCOS e amenorrea presentavano Homa Index medio di 1.98 ± 4.4 e insulina basale media di $13,99$ (3.1).

	BMI	Basal insulin	Basal HOMA
Oligomenorrhoea	26.0 ± 6.4	$11,71$ (0.74)	1.63 ± 2.08
Amenorrhoea	$26.33 \pm 7,67$	$13,99$ (3.1)	1.98 ± 4.4
Significance	-	-	-

Tabella 18: metabolic profile in patients with oligomenorrhoea and amenorrhoea

5. DISCUSSIONE

5.1. CARATTERISTICHE DELLA POPOLAZIONE

La popolazione presa in considerazione per questo studio è costituita da 628 donne che si sono rivolte agli ambulatori di Endocrinologia dell'AOPD, in un arco temporale di 14 anni, con precisione dal 07/01/2009 al 08/05/2023, con un quadro clinico e/o biochimico sospetto per PCOS.

L'età media della popolazione era di 22.8 anni, con un minimo di 15 e un massimo di 40 anni. Delle 628 pazienti 87% risultava avere un'età inferiore ai 30 anni, mentre il 43% aveva un'età minore di 20 anni. Dal momento che la PCOS e le altre patologie causanti un eccesso androgenico esordiscono solitamente nel periodo peri-post-puberale, questo dato suggerirebbe che in più del 40% dei casi la diagnosi è stata fatta precocemente. Questo risultato si discosta da quello ottenuto dal gruppo di Azziz, che mostrava un'età media alla diagnosi di 27.6 anni e un 20% di donne con età inferiore ai 20 anni. Quindi, a distanza di dieci anni, il nostro lavoro mostra una maggior percentuale di pazienti diagnosticate precocemente; probabilmente tale risultato è da imputare all'aumento di sensibilità riguardo alla PCOS sia dei medici che della società. (Azziz R. et al., 2004).

Nella nostra popolazione, le pazienti considerate erano tutte di etnia caucasica, tranne 8 donne africane e 3 asiatiche.

Per quanto riguarda il BMI nella popolazione con sospetta PCOS, esso risultava in un range di normopeso nel 43.9% dei casi. Il 23% della popolazione si presentava sovrappeso, il 27% risultava obesa. La prevalenza dell'obesità nella popolazione con sospetta PCOS, nel nostro studio, risulta essere 2.5 volte superiore a quella della popolazione italiana femminile che, secondo i dati Istat del 2022, era del 10.6% (Istat, 2022). Questi dati trovano conferma in diversi studi: Azziz, nel 2004, aveva messo in luce una prevalenza di obesità nel suo campione del 60% che, paragonata a quella della popolazione di riferimento americana (circa 25%), era più del doppio; mentre, in una metanalisi del 2012 pubblicata dal gruppo di Lim S.S., la prevalenza

di obesità si attestava a 2.7 volte il gruppo di controllo. (Azziz R. et al., 2004; Lim S.S. et al., 2012). I nostri dati confermano un aumento della prevalenza di obesità, nelle pazienti con una presentazione simil-PCOS, rispetto a pazienti sane dello stesso gruppo etnico di appartenenza.

Nel gruppo delle pazienti che si sono presentate per sospetto di PCOS il 60.2% si presentava con alterazioni del ciclo e iperandrogenismo clinico o biochimico; il 34.4% con iperandrogenismo clinico o biochimico; il 4.46% mostrava solo alterazioni del ciclo mestruale; mentre lo 0.95% delle donne si presentava a visita per un riscontro di PCOM all'ecografia transvaginale, senza altre manifestazioni.

Tra le donne con sospetta PCOS arruolate per lo studio 569 mostravano iperandrogenismo clinico, di queste 227 mostravano irsutismo isolato, 234 associato ad acne e /o ad alopecia.

Tra le donne con irsutismo isolato tutte le pazienti mostravano anche un iperandrogenismo biochimico; allo stesso modo tutte le donne con solo alopecia presentavano un aumento degli androgeni circolanti; mentre, tra le donne con acne isolata solo 45.5% avevano iperandrogenismo biochimico. Questi dati suggeriscono che irsutismo ed alopecia, anche isolati, sono buoni marcatori per identificare un iperandrogenismo biochimico; mentre, la stessa cosa non si può dire riguardo all'acne isolata. La spiegazione di tale dato risiede nel fatto che l'unità pilo-sebacea, quindi la crescita del pelo e del capello, risente in modo importante della quantità di androgeni circolante. Il fatto che solo un 45.5% di pazienti con acne isolata mostri anche iperandrogenismo biochimico può essere dovuto a vari fattori; sicuramente i metodi di dosaggio degli androgeni utilizzati non erano il gold standard e, molto spesso, mancava la valutazione del testosterone biodisponibile tramite SHBG; questo potrebbe aver portato alla perdita di alcune pazienti con iperandrogenismo biochimico. D'altra parte, l'acne è una manifestazione che dipende non solo dalla quantità di androgeni circolanti, ma anche da altri fattori come l'IGF-1 che stimola la crescita delle cellule sebacee, l'adiponectina, l'eccesso insulinico e la colonizzazione batterica, ma anche la dieta e lo stile di vita (Bagatin E. et al., 2019; González-Mondragón E.A. et al., 2022).

In precedenza, il gruppo di Azziz, aveva trovato, sia nei pazienti con sola acne che con alopecia isolata, una presenza di iperandrogenismo biochimico del 100%. La differenza dei nostri dati si può spiegare con i diversi criteri d'inclusione utilizzati: il gruppo di Azziz reclutava solo le pazienti con iperandrogenismo, mentre noi abbiamo selezionato le pazienti con sospetta PCOS che, non sempre, include l'iperandrogenismo nei suoi criteri. (Azziz et al., 2004)

Tra le 628 pazienti, il 64.65% aveva una disfunzione ovarica e circa $\frac{3}{4}$ di esse presentava oligomenorrea; delle restanti: 86 mostravano amenorrea e solo 8 pazienti si presentavano con polimenorrea. Bisogna sottolineare che, nel lavoro del gruppo di Azziz del 2004, ad una valutazione più approfondita con misurazioni di progesterone o di temperatura, il 40% delle donne con eumenorrea ed irsutismo rivelavano una disfunzione ovarica. Nel nostro studio non è stato possibile calcolare questo dato in quanto alla prima visita e nelle successive non erano presenti le suddette misurazioni. Dobbiamo quindi ipotizzare che la prevalenza di donne con sospetta PCOS e disfunzione ovarica sia sottostimata. (Azziz et al., 2004)

Nella popolazione in studio, 359 pazienti presentavano un iperandrogenismo biochimico e, di queste, il 67.14% mostrava un aumento di Androstenedione che, quasi nel 75% dei casi era isolato, mentre nel restante 25% associato ad un aumento di Testosterone totale. Solo l'11.7% aveva un aumento di Testosterone isolato; mentre una percentuale ancora minore, pari al 7.5% dei casi aveva un aumento solo di DHEAS e l'1.59% di Testosterone e DHEAS. Infine, il 5.85% della popolazione aveva un aumento di tutti e tre gli ormoni. I nostri dati suggeriscono dunque che l'Androstenedione sembrerebbe il miglior marcatore per rilevare l'iperandrogenismo. Questo è apparentemente in conflitto con i dati in letteratura, che suggeriscono il Testosterone libero come marcatore più utile per rilevare un eccesso di androgeni circolante (Azziz et al., 2004; Lizneva D. et al., 2016; Héctor F. Escobar-Morreale, 2018). La ragione di questa discrepanza è legata al fatto che, nella nostra raccolta dati, è stato preso in considerazione il Testosterone totale, invece di quello libero, in quanto quest'ultimo non era stato misurato né a prima visita né alle successive. La motivazione è da ricercare nel fatto che la misurazione di Testosterone libero è estremamente complessa e dispendiosa in termini di tempo; inoltre, si tratta di un'analisi che dipende molto dal metodo di misurazione e gli

attuali saggi per la misurazione del Testosterone libero hanno un valore limitato, soprattutto nella valutazione della donna iperandrogenica. Per tutti questi motivi il Testosterone libero viene utilizzato poco nella routine clinica ed è il motivo per cui quasi tutte le nostre pazienti presentavano la misurazione di Androstenedione e Testosterone totale. Inoltre, occorre ricordare che le linee guida per la diagnosi di PCOS non prevedono il necessario utilizzo del Testosterone libero, soprattutto se esso non viene misurato con il metodo gold standard della spettrometria. (Vermeulen A. et al., 1999; Rosner W. Et al., 1997).

5.2. PREVALENZA DELLE PATOLOGIE ENDOCRINOLOGICHE E DELLE DIAGNOSI DI ESCLUSIONE NELLE PAZIENTI CON SOSPETTA PCOS

Della popolazione con sospetta PCOS il 23% risultava affetto da un disturbo endocrinologico specifico. In particolare: il 18% presentava un disturbo tiroideo, di cui un 4.46% con alterazione transitoria del TSH, il 2% era affetto da NCCAH, l'1.6% da prolattinoma, lo 0.5% da sindrome di Cushing e lo 0.5% da neoplasie secernenti androgeni.

I nostri dati risultano simili e coerenti con quelli riportati in letteratura; in questi studi la prevalenza di NCCAH varia dall'1 al 3%, quella di neoplasie secernenti androgeni dallo 0.6 al 2.1% (i tumori ovarici hanno prevalenza tra 0.3% e 1%; i tumori surrenali tra 0.2% e 1%), e quella di sindrome di Cushing dallo 0% all'1%. (Ferriman D. et al., 1984; O'Driscoll JB et al. 1994; Derksen J. Et al., 1994; Azziz et al., 2004).

Le diagnosi di esclusione, che riguardavano 486 pazienti, sono state quelle di PCOS per il 63.54% della popolazione e di iperandrogenismo idiopatico per il 13.85%.

Anche in questo caso i dati sono in linea con gli altri studi in letteratura, secondo i quali le prevalenze variano tra il 37.8% e il 78% per la PCOS e tra il 15% e il 38.7% per l'iperandrogenismo idiopatico. La grande variazione di questi dati è imputabile al progressivo cambiamento e adeguamento dei criteri diagnostici di tali disturbi.

(Ferriman D. et al., 1984; O'Driscoll JB et al. 1994; Derksen J. Et al., 1994; Azziz et al., 2004).

Per quanto riguarda la prevalenza delle patologie tiroidee e del prolattinoma, rispettivamente 18% e 1.6% all'interno della nostra popolazione di riferimento, i dati sembrano non trovare riscontro dagli studi sopra citati. Infatti, Ferriman e Purdie riportavano che nessuna delle loro 467 donne irsute presentava disturbi tiroidei; mentre, il gruppo di Azziz nel 2004, ha diagnosticato solo una tireopatia nelle 873 pazienti iperandrogeniche. Allo stesso modo, nessuno dei due autori ha riportato alcun caso di prolattinoma (Ferriman D. et al., 1984; Azziz et al., 2004). Questa significativa differenza è da imputare alla diversità della popolazione di riferimento: sia Ferriman che Azziz selezionavano donne con eccesso androgenico; nel nostro studio, invece, sono state selezionate le donne con sospetta PCOS. Questo ci ha portato ad includere anche quelle pazienti con alterazioni del ciclo, indipendentemente dall'iperandrogenismo, aumentando così la prevalenza, in diagnosi differenziale, dei disturbi tiroidei e del prolattinoma che, spesso, si manifestano con disfunzione ovulatoria.

Le prevalenze riscontrate in questo studio ci portano a porre l'attenzione sull'importanza del processo di diagnosi differenziale tra la PCOS, che si pone come prima causa di iperandrogenismo e disfunzione ovarica, e le altre patologie endocrine considerate. Il nostro studio ha coperto un arco temporale di 14 anni, durante i quali, negli ambulatori dell'AOPD, sono stati diagnosticati 13 casi di NCCAH, 10 di prolattinoma, 3 di carcinoma surrenalico e di sindrome di Cushing; le pazienti che hanno ricevuto queste diagnosi si rivolgevano tutte all'Endocrinologia dell'AOPD per un sospetto di PCOS. Quindi, considerando un ambulatorio che si occupa di PCOS, questo si ritroverebbe a diagnosticare circa un caso all'anno di NCCAH e di prolattinoma; mentre, ogni cinque anni, un caso di neoplasia surrenalica e di sindrome di Cushing. È dunque importante tenere a mente l'esistenza di queste patologie che, seppur raramente, possono manifestarsi con un quadro sovrapponibile alla PCOS, ma che risultano ben più gravi di quest'ultima.

5.3. CARATTERISTICHE CLINICHE E BIOCHIMICHE DELLE PATOLOGIE ENDOCRINOLOGICHE E DELLE DIAGNOSI DI ESCLUSIONE

Per comprendere le diverse caratteristiche di presentazione, ai fini di una migliore diagnosi differenziale, abbiamo confrontato le caratteristiche cliniche e biochimiche dei vari gruppi diagnostici, escludendo le pazienti con prolattinoma, neoplasie e sindrome di Cushing, per una numerosità non sufficiente. Ad esse è stato dedicato un capitolo a parte.

Dal punto di vista clinico è emerso che, sia le donne con tireopatia sia le donne con un'alterazione transitoria del TSH, avevano una più alta frequenza di disturbi ovulatori e un BMI maggiore che, nel gruppo delle donne con alterazioni di TSH transiente, risultava maggiore di 30 Kg/m². Per cui, in una paziente con sospetta PCOS, la presenza di variazioni di peso e importanti irregolarità mestruali, soprattutto se associati ad altri sintomi da ipotiroidismo, dovrebbero farci considerare la possibilità di una tireopatia ed imporci la misurazione di TSH e fT4. Questo dato è coerente anche con le linee guida sull'obesità che sottolineano l'associazione positiva tra TSH e BMI, imponendo la necessità a tutte le donne con BMI > 30 Kg/m² di dosare il TSH e l'fT4. (Pasquali R. et al., 2020).

Nelle donne con NCCAH e iperandrogenismo idiopatico, l'iperandrogenismo clinico era presente nel 100% dei casi, con una differenza statisticamente significativa nei confronti della PCOS; tuttavia, la gravità dell'irsutismo non sembra essere un buon indicatore per la diagnosi differenziale, in quanto lo score di mFG non ha mostrato differenze in questi gruppi.

L'iperandrogenismo biochimico si presentava nel 92% dei casi delle donne con NCCAH, prevalenza maggiore rispetto a tutti gli altri gruppi. Nelle donne con PCOS l'eccesso androgenico era presente nel 60% dei casi; mentre, tra le donne con iperandrogenismo idiopatico, solo il 52.87% dei casi presentava un iperandrogenismo biochimico. Tale dato ci suggerisce che le pazienti con questa diagnosi si presentano sempre con iperandrogenismo clinico ma, nella metà dei casi, senza un eccesso di androgeni circolante. Il motivo di questo dato risiede nel

fatto che la fisiopatologia dell'iperandrogenismo idiopatico non è correlata solo ad un aumento degli androgeni circolanti, ma anche alla presenza di livelli normali di androgeni con una maggiore sensibilità recettoriale dei tessuti periferici a questi ultimi; oppure, ad una quota maggiore di androgeni biodisponibili per un calo delle SHBG.

Dal punto di vista biochimico, i livelli di Androstenedione e testosterone risultavano più alti nelle donne con NCCAH, PCOS e iperandrogenismo idiopatico rispetto alle pazienti con altre diagnosi, suggerendo la loro utilità nel processo diagnostico. Lo stesso non si può dire dei livelli di DHEAS, che risultavano significativamente aumentati solo nel caso dell'iperandrogenismo idiopatico rispetto ai disturbi tiroidei.

Occorre sottolineare che i livelli di Androstenedione e testosterone si presentavano maggiori nelle pazienti con NCCAH, anche rispetto alle donne con PCOS e con iperandrogenismo idiopatico. Quindi, di fronte ad una paziente con sospetta PCOS e livelli di Androstenedione e/o Testosterone molto alti, bisogna considerare la possibilità di NCCAH e richiedere un 17-OHP in fase follicolare.

Inoltre, i livelli di Testosterone risultavano aumentati nelle donne con PCOS rispetto alle donne con iperandrogenismo idiopatico; questo stesso dato è stato rilevato anche nel lavoro di Azziz del 2004 e ci suggerisce che, in una donna con aumento di Testosterone, è più frequente la diagnosi di NCCAH o PCOS, rispetto a quella di iperandrogenismo idiopatico.

Infine, le pazienti con NCCAH mostravano un livello di estrogeni significativamente minore rispetto alle altre categorie diagnostiche; mentre, le donne con PCOS presentano un livello di LH maggiore rispetto alle altre pazienti.

Confronto tra le condizioni causanti iperandrogenismo

PCOS, NCCAH e iperandrogenismo idiopatico sono i disturbi che si presentano più frequentemente, dal punto di vista clinico, con iperandrogenismo, generando così una maggiore difficoltà nella loro diagnosi differenziale e portando facilmente a diagnosi errate.

Per questa ragione abbiamo deciso di confrontare le caratteristiche cliniche e biochimiche delle pazienti con iperandrogenismo idiopatico, NCCAH e PCOS selezionando, tra queste ultime, solo il fenotipo classico ed ovulatorio, in quanto il fenotipo normo-androgenetico non pone gli stessi problemi di diagnosi differenziale.

Dal punto di vista clinico, tutte e tre le categorie di pazienti erano caratterizzate da iperandrogenismo, che risultava essere presente nel 100% delle donne con NCCAH e iperandrogenismo idiopatico e nel 92% delle donne con fenotipo classico o ovulatorio di PCOS.

Nel confronto tra queste tre categorie di pazienti è emerso che la disfunzione ovarica è assente nelle pazienti con iperandrogenismo idiopatico, mentre è presente più frequentemente nelle donne con PCOS rispetto a quelle con NCCAH. Quindi le alterazioni del ciclo mestruale, associate all'iperandrogenismo, devono indurci a considerare la PCOS come possibile disturbo più frequente, senza dimenticare che anche un 40% di donne con NCCAH può avere questa manifestazione. Il nostro dato è coerente con il lavoro di Pall et al., che mostra una percentuale minore di alterazioni mestruali nelle donne con NCCAH rispetto alle donne con PCOS. (Pall M. et al., 2010)

Dal punto di vista ormonale si riconferma un livello di estradiolo minore nelle pazienti con NCCAH rispetto alle donne con fenotipo classico ed ovulatorio di PCOS e alle pazienti con iperandrogenismo idiopatico; mentre l'LH risulta significativamente aumentato nei fenotipi classico ed ovulatorio rispetto alle altre pazienti. Questi dati suggeriscono che i livelli di estradiolo e di LH potrebbero aiutare ad indirizzare la diagnosi, sospettando la presenza di NCCAH con valori più bassi di estradiolo e di LH.

Dal punto di vista dell'iperandrogenismo biochimico, questo si presenta con frequenza maggiore nella NCCAH, seguita dai fenotipi classico ed ovulatorio di PCOS e, meno frequentemente, nell'iperandrogenismo idiopatico che nella metà dei casi ha esclusivamente manifestazione clinica.

I livelli di Androstenedione e Testosterone risultano maggiori nella NCCAH rispetto all'iperandrogenismo idiopatico e alla PCOS con fenotipo classico ed ovulatorio; tuttavia, anche in quest'ultimi, la maggior parte delle pazienti in studio aveva un aumento dei livelli di Androstenedione e, inoltre, il Testosterone delle pazienti con fenotipo classico ed ovulatorio di PCOS risultava aumentato rispetto alle pazienti iperandrogeniche idiopatiche.

Questi dati, coerentemente alla letteratura, sottolineano l'estrema importanza di effettuare un dosaggio, in fase follicolare, di 17OHP che risulta essere l'unico metodo efficace per distinguere la NCCAH dalla PCOS e dall'iperandrogenismo idiopatico. Infatti, i valori di 17-OHP nelle donne con NCCAH sono risultati maggiori, in modo significativo e con delle differenze importanti, rispetto alle pazienti con i due fenotipi considerati di PCOS e con iperandrogenismo idiopatico. Quindi, nonostante i livelli di Androstenedione, Testosterone, Estradiolo e LH possono aiutare ad indirizzare il processo diagnostico, non risultano in grado di differenziare le tre condizioni e solo un dosaggio di 17OHP e, eventualmente, un ACTH test permettono di identificare le donne con NCCAH (Mert Yesiladali et al., 2022). Tuttavia, occorre ricordare che la misurazione del 17-OHP avviene, in molti laboratori, utilizzando l'immunometria che non garantisce un risultato attendibile quanto la spettrometria di massa che è il gold-standard per tale misurazione. L'utilizzo del metodo immunometrico non costituisce un problema per la diagnosi della CAH classica, in quanto i livelli di 17-OHP sono molto alti; tuttavia, nei casi di NCCAH l'utilizzo di tale metodo d'analisi può portare ad un valore dubbio o non attendibile. Per questo motivo, di fronte a risultati incerti occorre sempre effettuare un ACTH test. (Han L., et al., 2019)

Prolattinoma, sindrome di Cushing e Neoplasie secernenti androgeni

Prolattinoma, sindrome di Cushing e neoplasie secernenti androgeni sono patologie che, seppur raramente, possono generare un quadro clinico simile alla PCOS. Si tratta di disturbi con conseguenze più gravi e con trattamento diverso rispetto alla PCOS per cui è fondamentale tenere a mente la loro esistenza in diagnosi differenziale per evitare errori diagnostici.

La prevalenza di prolattinoma all'interno della nostra popolazione era dell'1.59%, con una frequenza di diagnosi di un paziente ogni anno e mezzo.

Il livello di prolattina medio di queste pazienti era di 65,06 ug/L, più del doppio rispetto a quello di pazienti con PCOS e iper-PRL funzionale, in cui il valore medio di PRL associato a PCOS era di 27,09 ug/L. Questi dati ci suggeriscono che, di fronte ad una paziente con sospetta PCOS e con aumento di PRL maggiore di due volte il cut-off, è doveroso considerare la possibile esistenza di prolattinoma.

La prevalenza di sindrome di Cushing era dello 0,48%, con 3 pazienti affette sul totale di 628 donne con sospetta PCOS. Queste donne sono state identificate per i livelli di cortisolo urinario sopra la norma e soprattutto per i livelli di LNSC (4.55 nmol/L) che risultavano in media più del doppio del cut-off; inoltre, due delle tre pazienti avevano effettuato il test al desametasone a basse dosi, riportando una mancata soppressione. Questi test sono lo strumento di primo livello per identificare la sindrome di Cushing; è quindi evidente l'importanza dell'occhio clinico nell'identificare, all'interno delle pazienti con sospetta PCOS, coloro che presentano possibili segni di iper-cortisolismo e che devono essere indirizzate all'esecuzione di tali esami. L'importanza di questa diagnosi differenziale e del corretto utilizzo dei test di primo livello per la diagnosi di SC è dimostrata anche dal lavoro di Brzana, dove la metà di un gruppo di pazienti con SC era stata erroneamente diagnosticata e trattata come PCOS. Queste donne mostravano delle importanti irregolarità mestruali e un irsutismo marcato. (Brzana J. Et al., 2014)

Infine, le pazienti con neoplasie secernenti androgeni erano lo 0,48% della popolazione e, tutte e tre le donne, presentavano un carcinoma surrenalico. Questo dato differisce da quello del gruppo di Azziz in cui le due pazienti diagnosticate erano entrambe affette da tumore ovarico secernente androgeni. Le pazienti di Azziz avevano livelli di T totale superiori a 6.94 nmol/L e questo cut-off risultava avere un valore predittivo positivo del 10%. Le nostre pazienti avevano invece livelli di Androstenedione medi del 116.8 nmol/L, di Testosterone del 14.85 nmol/L e di 17OHP di 19.73 nmol/L. Inoltre, tutte e tre le pazienti avevano un aumento importante di cortisolo con UFC media di 1171 nmol/24h e LNSC media di 19,53 nmol/L. Dal punto di vista clinico presentavano tutte un iperandrogenismo clinico

importante e insorto improvvisamente. Questi dati suggeriscono che, una paziente con segni di iperandrogenismo insorti rapidamente, soprattutto se accompagnati a segni di iper-corticismo, e con valore di Testosterone e 17OHP oltre 3 volte il cut-off, deve essere studiata per carcinoma surrenalico prima di porre qualsiasi altra diagnosi di esclusione.

5.4. PREVALENZA DELLE ENDOCRINOPATIE IN ACCORDO CON LO STUDIO ORMONALE

Abbiamo valutato, inoltre, i criteri con cui sono stati analizzati determinati ormoni utili nella diagnosi differenziale quali PRL, 17-OHP, UFC, LNSC e test al desametasone a basse dosi; abbiamo correlato la richiesta di tali misurazioni con le caratteristiche delle pazienti che si sono sottoposte a questi esami.

La PRL è stata dosata nel 75% delle donne con sospetta PCOS e, di queste, 28% presentava un'iper-PRL. Tra le pazienti che avevano un aumento di PRL, 10 erano affette da prolattinoma. Valutando le caratteristiche delle donne a cui è stato richiesto il dosaggio della PRL, è emerso che 80% delle donne con disfunzioni ovulatorie hanno effettuato la misurazione e, all'interno di questo gruppo, le pazienti che avevano oligomenorrea hanno misurato la PRL nel 77% dei casi, mentre quelle con amenorrea nell'85%.

Quindi, i dati confermano che la PRL è stata richiesta maggiormente nelle donne con gravi alterazioni del ciclo mestruale, in quanto la principale manifestazione del prolattinoma è la disfunzione ovarica. Per cui, di fronte ad una paziente con sospetta PCOS e grave disfunzione ovulatoria, è necessario richiedere il dosaggio della PRL.

La misurazione del 17OHP è stata effettuata nel 77% della popolazione, risultando alterata nel 14.4% delle pazienti. L'ACTH test è stato effettuato in 41 pazienti, più della metà di coloro che avevano un aumento del 17OHP, e in 13 di esse ha permesso di diagnosticare una NCCAH.

Tra le 41 pazienti che avevano effettuato l'ACTH test: 36 avevano precedentemente dosato il 17OHP basale rinvenuto fuori range; 5 donne presentavano un 17OHP

nella norma, ma persisteva un sospetto diagnostico. Questo dato si spiega con il fatto che il metodo immunometrico di dosaggio del 17OHP non è del tutto affidabile; dunque, in casi dubbi è corretto ricorrere all'ACTH test.

Correlando la richiesta del dosaggio di 17OHP con le caratteristiche cliniche delle pazienti è emerso che la misurazione di tale ormone è stata richiesta nell'80% delle donne con iperandrogenismo clinico e solo nel 54 % delle donne senza segni di iperandrogenismo. Tra le pazienti con irsutismo, il dosaggio di 17OHP è stato richiesto nell'81% dei casi e il punteggio di mFG medio dei pazienti che avevano effettuato il dosaggio era maggiore rispetto a quello delle donne che non avevano effettuato la misurazione.

Nei pazienti con iperandrogenismo biochimico la misurazione è stata richiesta nel'80.5% dei casi; mentre, solo nel 19.5% dei pazienti senza eccesso di androgeni circolanti. Inoltre, la media del livello di Androstenedione delle pazienti che avevano effettuato la misurazione di 17-OHP risultava maggiore di colore che non l'avevano eseguita.

Questi risultati mostrano come il 17-OHP sia stato richiesto in quelle donne con iperandrogenismo clinico, soprattutto con la presenza di un irsutismo severo, e nelle pazienti con un iperandrogenismo biochimico a livelli maggiori. I dati risultano coerenti con la presentazione della NCCAH che si manifesta con un iperandrogenismo biochimico di solito a livelli più elevati rispetto ad una PCOS e con segni più severi di iperandrogenismo clinico.

La misurazione della cortisoloria delle 24 ore è stata effettuata nel 64% della popolazione; tra queste donne il 4 % mostrava un aumento dei livelli di cortisolo urinario e 3 erano affette da sindrome di Cushing.

Il cortisolo salivare notturno (LNSC) è stato valutato nel 10% della popolazione e il valore era aumentato solo in 17 donne, pari al 28,3% di coloro che avevano eseguito l'esame e di queste 3 erano affette da sindrome di Cushing.

Infine, il test al desametasone a basse dosi è stato effettuato in 42 pazienti su 628, pari al 6.68% della popolazione; tra queste donne solo una era positiva al test ed era

affetta da sindrome di Cushing; inoltre, la desametonemia era stata richiesta solo nel 61.9% delle misurazioni.

Questi dati mostrano che la cortisoloria delle 24 h viene richiesta con una frequenza molto maggiore rispetto agli altri due esami. Altro dato che emerge è che nel 38% dei casi non è stata richiesta la desametonemia insieme al test a basse dosi di desametasone.

Valutando le caratteristiche delle pazienti a cui è stata richiesta la misurazione della UFC è emerso che: le donne che hanno effettuato il test avevano un BMI medio maggiore (29.4 Kg/m²) rispetto alle pazienti che non avevano fatto la misurazione (24.7 Kg/m²). Inoltre, non c'era una differenza significativa, per quanto riguarda la richiesta dell'UFC, tra chi presentava iperandrogenismo clinico e/o biochimico e chi non aveva segni di eccesso androgenico; tuttavia, lo score mFG tra le pazienti che avevano effettuato la misurazione dell'UFC era più alto.

I dati mostrano quindi che l'UFC viene richiesto soprattutto in quelle pazienti con un BMI più alto e con un iperandrogenismo più grave; infatti, le pazienti con sindrome di Cushing che più frequentemente vengono diagnosticate, in modo errato, come affette da PCOS, si presentano solitamente con obesità e grave irsutismo. (Brzana J. Et al., 2014)

5.5. PCOS E DISTURBI ENDOCRINOLOGICI NELLE PAZIENTI CON PCOS

All'interno del gruppo di donne con PCOS abbiamo valutato la prevalenza delle patologie endocrinologiche coesistenti con la sindrome, ma tali da non alterare il quadro clinico.

La prevalenza di disturbi tiroidei associati alla PCOS era del 15.79%, in confronto alla prevalenza della popolazione generale che risulta essere tra 6.5% e 8.3%. Tra questi pazienti la diagnosi più frequente era quella di tiroidite di Hashimoto (69.84% di tutte le tireopatie), seguita dai nodi tiroidei (19.04%) e nei restanti casi da ipotiroidismo autoimmune non specificato e malattia di Basedow Graves.

I nostri dati sono in linea con la letteratura, in cui la prevalenza di tireopatie associate a PCOS oscilla tra il 20% e il 27%, e confermano che le pazienti con PCOS hanno un rischio aumentato di tireopatie. (Janssen O. E. et al., 2004), (Garelli S. et al., 2013), (Xiao Jie Hu et al., 2022).

La prevalenza di iper-PRL funzionale associata a PCOS nella nostra popolazione era del 20.94%, risultato differente da quanto ottenuto dal gruppo di Azziz in cui l'iper-PRL funzionale era presente solo nello 0.3% dei casi. Tuttavia, il nostro risultato è coerente con altri studi in letteratura che attestano una prevalenza di iper-PRL funzionale nella PCOS tra 13% e 22%, suggerendo che alla base di ciò ci possa essere un legame tra iper-PRL e insulino-resistenza. (Carmina E. et al., 1984), (M Bahceci et al., 2003), (Z. Davoudi et al., 2021).

5.6. CONFRONTO TRA I FENOTIPI DI PCOS

I nostri dati confermano la maggiore gravità del fenotipo classico, seguito da quello ovulatorio e infine da quello normo-androgenico (Héctor F. Escobar-Morreale, 2018).

Le pazienti con fenotipo classico avevano un BMI a prima visita maggiore rispetto agli altri due fenotipi; si presentavano con disfunzione ovulatoria nel 100% dei casi e con iperandrogenismo clinico nel 92.5% dei casi. Solo 22 pazienti non mostravano segni clinici di iperandrogenismo, ma presentavano un aumento isolato dei livelli ematici di androgeni. Tra queste pazienti la presenza di morfologia ovarica policistica non è un criterio necessario per la diagnosi; infatti, solo il 64.5% mostrava una PCOM all'ecografia transvaginale. La frequenza di irsutismo, di acne e di alopecia era sovrapponibile al fenotipo ovulatorio, ma con score di mFG maggiore, suggerendo quindi una maggior gravità dell'iperandrogenismo clinico nelle pazienti con fenotipo classico.

Dal punto di vista biochimico il 65.3% delle pazienti con fenotipo classico mostrava un iperandrogenismo biochimico. Escludendo dalla valutazione il fenotipo normo-androgenico che presenta, per definizione, una normale quantità di androgeni circolanti, i livelli medi di Androstenedione e Testosterone risultavano maggiori nel

fenotipo classico rispetto a quello ovulatorio. Inoltre, i livelli di estradiolo erano nettamente inferiori nel fenotipo classico rispetto a quello ovulatorio e normo-androgenico.

Le pazienti con fenotipo ovulatorio si presentavano con cicli regolari e con iperandrogenismo clinico nel 100% dei casi. La frequenza di irsutismo, di acne e di alopecia era sovrapponibile al fenotipo classico; tuttavia, lo score di mFG risultava minore, anche se non in maniera significativa. L'eccesso di androgeni ematici era presente nel 49.75% delle pazienti con fenotipo normo-ovulatorio che confrontato con la percentuale del fenotipo classico mostra la maggior frequenza e gravità dell'iperandrogenismo biochimico in quest'ultimo. Infatti, le pazienti con fenotipo normo-ovulatorio hanno, non solo una minor frequenza di iperandrogenismo biochimico, ma anche valori medi di Androstenedione e Testosterone inferiori.

Le pazienti con fenotipo normo-androgenico si presentavano con alterazioni del ciclo, oligomenorrea o amenorrea, ma senza segni clinici di iperandrogenismo. Il BMI di queste donne risultava inferiore alle pazienti con fenotipo classico ed ovulatorio, coerentemente con i dati presenti in letteratura che suggeriscono un minor rischio di sovrappeso e obesità per il fenotipo normo-androgenico. (Héctor F. Escobar-Morreale, 2018). I livelli di estradiolo erano maggiori rispetto agli altri due fenotipi e i livelli di androgeni risultavano nella norma.

5.7. CARATTERISTICHE METABOLICHE

Abbiamo valutato il profilo metabolico all'interno del gruppo delle pazienti con PCOS e il 51% di esse risultava avere un'alterazione metabolica. In particolare, 41.14% presentavano insulino-resistenza, 8.1% mostravano un quadro di IFG o IGT, 1.8% erano affette da DM2. Questi dati sono coerenti con quelli riscontrati in letteratura dove la prevalenza del diabete nelle donne con PCOS varia da 1.5 al 10% e quella di IGT dal 10% al 40% (Legro R. S. et al., 2001; Ovalle F. et al., 2002; Legro R. S. et al., 2006; Moghetti P. et al., 2013).

Dal momento che la prevalenza di insulino-resistenza nella popolazione generale si attesta tra il 10% e il 25%, i nostri dati confermano un'aumentata frequenza di

quest'alterazione metabolica nella popolazione delle pazienti con PCOS in quanto, tra le pazienti con questa sindrome, quasi una donna su due, presenta insulino-resistenza (Ovalle F. et al., 2002).

Inoltre, uno studio di Brower et al. del 2013, suggeriva che la gravità delle alterazioni del ciclo mestruale potesse predire la presenza e la severità dell'insulino-resistenza. I nostri dati sono coerenti con questo studio in quanto, indipendentemente dal fenotipo, le pazienti con PCOS e oligomenorrea presentavano un'insulina basale minore rispetto alle pazienti con PCOS e amenorrea; anche se, data la scarsità del campione, il risultato non raggiunge la significatività statistica. (Brower M. et al., 2013; Escobar-Morreale, 2014).

Confrontando i vari fenotipi, il fenotipo classico e quello ovulatorio risultano avere un'insulina basale maggiore, seppur non in modo statisticamente significativo, rispetto al fenotipo normo-androgenico. Dal punto di vista delle alterazioni metaboliche la prevalenza di DM2 e di IFG o IGT era maggiore nel fenotipo classico rispetto agli altri due fenotipi. I nostri dati mettono in luce il noto legame tra iperandrogenismo ed insulino-resistenza, confermando la maggior gravità, dal punto di vista metabolico, del fenotipo classico ed ovulatorio rispetto a quello normo-androgenico e il maggior rischio cardiovascolare a cui sono soggette le pazienti con questi fenotipi. (Legro R. S. et al., 2001; Ovalle F. et al., 2002; Legro R. S. et al., 2006; Moghetti et al., 2013, Escobar et al. 2018)

I nostri dati, tuttavia, sono diversi rispetto a quelli riportati dal gruppo di Moghetti del 2013, che aveva dimostrato un progressivo e significativo aumento dell'insulino-resistenza nel fenotipo classico rispetto a quello ovulatorio e di quest'ultimo rispetto a quello normo-androgenico. La motivazione di tale discrepanza risiede nel fatto che Moghetti aveva utilizzato il gold-standard nella misurazione della sensibilità all'insulina, ossia il clamp euglicemico iperinsulinemico. Invece, nel nostro studio sono stati utilizzati dei surrogati per il calcolo dell'insulino-resistenza: in prima analisi abbiamo usato l'Homa index e, nelle pazienti a maggior rischio, abbiamo valutato l'andamento della curva insulinica all'OGTT. Probabilmente, a causa di questi fattori, i nostri dati mostrano

un trend in aumento dell'insulina basale nel fenotipo classico rispetto agli altri, senza però ottenere una significatività statistica. (Moggetti P. et al., 2013)

In ogni caso, è importante sottolineare il maggior rischio metabolico e cardiovascolare delle pazienti con fenotipo classico, seguite da quelle con fenotipo ovulatorio; questo dato ci impone di valutare e monitorare attentamente il profilo metabolico delle donne con PCOS affette da questi fenotipi.

6. CONCLUSIONE

Nonostante la PCOS sia la prima causa di iperandrogenismo e disfunzione ovarica, bisogna ricordare che tale sindrome è una diagnosi di esclusione e che si può considerare solo dopo aver escluso disturbi endocrinologici specifici che possono mimare un quadro di PCOS.

Le patologie in diagnosi differenziale possono essere molto comuni, come le tireopatie che, in questo studio, si attestavano intorno al 18% dei casi di sospetta PCOS. Tuttavia, quadri clinici sovrapponibili possono essere generati anche da altre patologie meno frequenti come la NCCAH e il prolattinoma, con una prevalenza nel nostro studio tra l'1.5% e il 2%, e anche da altre condizioni più rare, ma più gravi, come la sindrome di Cushing e le neoplasie secernenti androgeni, riscontrate con una prevalenza dello 0.5%.

Nel nostro studio, considerando solo le pazienti che si sono presentate con sospetto di PCOS, in 14 anni sono stati diagnosticati 13 casi di NCCAH, 10 di prolattinoma, 3 di sindrome di Cushing e 3 di carcinoma surrenalico. Quindi, bisogna considerare che, in un ipotetico ambulatorio dedicato alla PCOS, si diagnosticherà un caso all'anno di NCCAH, un caso ogni anno e mezzo di prolattinoma e un caso ogni cinque anni di sindrome di Cushing e carcinoma surrenalico. Appare dunque evidente l'importanza di tenere a mente, nella diagnosi differenziale, l'esistenza di queste patologie che, seppur raramente, possono presentarsi con un quadro clinico sovrapponibile a quello della PCOS.

Più nel dettaglio, di fronte ad una paziente con presentazione simil-PCOS, affetta in particolare da sovrappeso od obesità ed irregolarità del ciclo, è fondamentale eseguire sempre lo screening per tireopatie, almeno con il dosaggio del TSH. Anche la valutazione del 17-OHP è necessaria nei quadri di sospetta PCOS associati a segni di iperandrogenismo clinico, per escludere possibili casi di NCCAH che potrebbero richiedere un diverso management. Inoltre, il dosaggio di PRL è uno degli esami consigliati nello screening di primo livello della PCOS, soprattutto nelle pazienti con disfunzione ovarica. Nel caso, invece, in cui la paziente presenti un

quadro più complesso, con segni anche suggestivi di ipercorticismo come disfunzione ovarica, iperandrogenismo clinico, obesità centrale, o una presentazione di iperandrogenismo clinico insorta rapidamente, è fondamentale escludere la presenza di una neoplasia secernente androgeni e la sindrome di Cushing attraverso almeno due dei test raccomandati nello screening di primo livello, quali CLU, LNSC o test al desametasone a basse dosi.

Ricordiamo che, una volta posta diagnosi di PCOS, è necessario identificarne il fenotipo e considerare la maggiore gravità e il maggior rischio metabolico delle pazienti con fenotipo classico ed ovulatorio rispetto alle donne con fenotipo normoandrogenico. In queste pazienti è fondamentale valutare glicemia, insulina basale e homa index e monitorare, nel tempo, l'evoluzione del profilo metabolico.

BIBLIOGRAFIA

Héctor F., Escobar-Morreale. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nature*. 2018, maggio. Volume 14: 270-284

The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human Reproduction*. 2004. V. 19: 41–47

Zawadzki JK and Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome; towards a rational approach. Blackwell Scientific. 1992, 377–384.

Ricardo Azziz , Enrico Carmino , Didier Dewailly , Evanthia Diamanti-Kandarakis , Hector F Escobar-Morreale , Walter Futterweit , Onno E Janssen , Richard S Legro , Robert J. Norman , Ann E Taylor , Selma F. Witchel Androgen Excess Society. Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. National library of Medicine. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006. V. 91: 4237–4245

Steering Committee of the National Institutes of Health. Evidence-Based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome. Final Report. National Institute of Health, Bethesda, MD, USA, 2012

Ibanez L., Ong, K., Dunger, D. B. & de Zegher, F. Early development of adiposity and insulin resistance after catchup weight gain in small-for-gestational-age

children. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006. V. 91: 2153–2158

Peppard H. R., Marfori, J., Iuorno, M. J. & Nestler, J. E. Prevalence of polycystic ovary syndrome among premenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001. V. 24: 1050–1052

Conn J. J., Jacobs, H. S. & Conway, G. S. The prevalence of polycystic ovaries in women with type 2 diabetes mellitus. *Clinical Endocrinology*. 2000. V. 52: 81–86

Lo J. C., Seth L Feigenbaum, Gabriel J Escobar, Jingrong Yang, Yvonne M Crites, Assiamira Ferrara. Increased prevalence of gestational diabetes mellitus among women with diagnosed polycystic ovary syndrome: a population-based study. *Diabetes Care*. 2006. V.29: 1915–1917

Frank González, M.D. Indiana University School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Reproductive Endocrinology and Infertility, Indianapolis, IN. Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome: Underpinning of insulin resistance and ovarian dysfunction, NIH-PA Author Manuscript. *Steroids*. 2012 March 10.V. 77: 300–305

Slayden S.M., Moran C., Sams W.M. Jr, Boots L.R. e Azziz R. Hyperandrogenemia in patients presenting with acne. *Fertility Sterility*. 2001.V.75: 888–892.

Futterweit W., Dunaif A., Yeh C. and Kingsley P. The prevalence of hyperandrogenism in 109 consecutive female patients with diffuse alopecia. *Journal of the American Academy of Dermatology* 19, 831–836.

Kathryn A. Martin R., Anderson R., R. Jeffrey Chang, David A. Ehrmann, Rogerio A. Lobo, M. Hassan Murad, Michel M. Pugeat, and Robert L. Rosenfield. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018, April. 103:1233–1257

D. Lizneva, L. Gavrilova-Jordan, W. Walker, R. Azziz, mAndrogen excess: Investigations and management. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2016. V 37: 98 – 118.

DeUgarte C.M., Woods K.S., Bartolucci A.A., Azziz R. Degree of facial and body terminal hair growth in unselected black and white women: toward a populational definition of hirsutism. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006; V91:1345–1350.

Nast A., Dreno B., Bettoli V. European evidence-based guidelines for the treatment of acne. *European Academy of Dermatology and Venereology* 2012. V.26 (Suppl 1): 1-29

Mrinal Gupta and Venkataram Mysore. Classifications of Patterned Hair Loss: A Review, *National library of medicine*. 2016 Jan-Mar; V. 9: 3–12.

Casadei L., Madrigale A., Puca F., Manicuti C., Emidi E., Piccione E., Dewaily D. The role of serum anti-Mullerian hormone (AMH) in the hormonal diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*. 2013. March. V.29: 545–550

V. Kanti, A. Messenger, G. Dobos, P. Reygagne, A. Finner, A. Blumeyer, M. Trakatelli, A. Tosti, V. Del Marmol, B. M. Piraccini, A. Nast, U. Blume-Peytavi. Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men - short version- European Academy of Dermatology and Venereology. 2018 Jan; V.32:11-22

A. Nast, B. Dréno, V. Bettoli, Z. Bukvic Mokos, K. Degitz, C. Dressler, A. Y. Finlay, M. Haedersdal, J. Lambert, A. Layton, H. B. Lomholt, J. L. López-Estebarez, F. Ochsendorf, C. Oprica, S. Rosumeck, T. Simonart, R. N. Werner, H. Gollnick. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne. European Academy of Dermatology and Venereology - update 2016 - short version. 2016, Aug. V.30:1261-8

Fried M., V. Yumuk, J. M. Oppert, N. Scopinaro, A. Torres, R. Weiner, Y. Yashkov & G. Frühbeck on behalf of International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders, European Chapter (IFSO-EC) and European Association for the Study of Obesity (EASO). Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery. Obesity Surgery. 2014. V. 24: 42–55

Panidis Dimitros, Konstantinos Tziomalos, Efstathios Papadakis, Christos Vosnakis, Panagiotis Chatzis, Ilias Katsikis. Lifestyle intervention and anti-obesity therapies in the polycystic ovary syndrome: impact on metabolism and fertility. Endocrine. V.2013: 44, 583–590

Naderpool N., Soulmaz Shorakae, Barbora de Courten, Marie L. Misso, Lisa J. Moran, Helena J. Teede. Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. Human Reproduction. Update. 2015. V.21: 560–574

Massimo Ralli, Diletta Angeletti, Marco Fiore, Vittorio D'Aguanno, Alessandro Lambiase, Marco Artico, Marco de Vincentiis, Antonio Greco. Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. *Autoimmunity Reviews*. 2020 V.19: 102-649

P. Weetman. An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2021. V. 44: 883–890

K. Kowalczyk, G. Franik, D. Kowalczyk, D. Pluta, Ł. Blukacz, P. Madej. Thyroid disorders in polycystic ovary syndrome. *European Review Medical and Pharmacological Sciences*. 2017. V. 21: 346-360

Xiao Jie Hu, Yuquan Chen , Yiting Shen , Siyuan Zhou, Wenting Fei, Yuxin Yang e Huafa Que. Association between PCOS and autoimmune thyroid disease: a systematic review and meta-analysis. *Davanti. Endocrinologia*. Sez. *Endocrinologia tiroidea*. 2022, Ott. V.13: 1158-1167

Zahra Davoudi, Farnaz Araghi, Maryam Vahedi , Navid Mokhtari, Mehdi Gheisari. Prolactin Level in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): An approach to the diagnosis and management. *Acta Biomedica*. 2021. Vol. 92, N. 5: 202-291

M Bahceci , A Tuzcu, S Bahceci, S Tuzcu. Is hyperprolactinemia associated with insulin resistance in non-obese patients with polycystic ovary syndrome? *Journal Endocrinology Investigation*. 2003 Jul. V.26: 655-9.

Geoffroy Robin, Sophie Catteau-Jonard, Jacques Young, Didier Dewailly.
Physiopathological link between polycystic ovary syndrome and
hyperprolactinemia: myth or reality? *Gynecologie Obstetrique Fertilité
& Sènologie*. 2011, Mar. V.39:141-145

Onno E Janssen , Nadine Mehlmauer, Susanne Hahn, Alexandra H Offner, Roland
Gärtner. High prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic
ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology*. 2004, Mar.V.150:363-9

Silvia Garelli , Stefano Masiero, Mario Plebani, Shu Chen, Jadwiga
Furmaniak, Decio Armanini, Corrado Betterle. High prevalence of chronic
thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome *European
Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2013 Jul.
V.169:248-51

Jussara de Souza Mayrink Novais , Cristina Laguna Benetti-Pinto, Heraldo
Mendes Garmes, Rodrigo Menezes Jales, Cássia Raquel Teatin Juliato. Polycystic
ovary syndrome and chronic autoimmune thyroiditis. *Gynecol. Endocrinol*. 2015
Jan. V.31: 48-51

Olivier Chabre. Cushing syndrome. *Physiopathology, etiology and principles of
therapy*. *Presse Medical*. 2014 Apr. V.43: 376-92

Mert Yesiladali, Melis G. K. Yazici, Erkut Attar and Fahrettin Kelestimur.
Differentiating Polycystic Ovary Syndrome from Adrenal Disorders. *Diagnostics*.
2022. Aug. 20-45

Jessica Brzana, Christine G Yedinak , Nadia Hameed , Adeline Plesiu , Shirley McCartney, Maria Fleseriu. Polycystic ovarian syndrome and Cushing's syndrome: a persistent diagnostic quandary. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2014 Apr. V.175: 145-8

Lado-Abeal, J., Rodriguez-Arno, J., Newell-Price, J.D.C.; Perry, L.A.; Grossman, A.B.; Besser, G.M.; Trainer, P.J. Menstrual abnormalities in women with Cushing's disease are correlated with hypercortisolemia rather than raised circulating androgen levels. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1998. V.83: 3083–3088

Di Dalmazi, G. Hyperandrogenism and Adrenocortical Tumors. *Hyperandrogenism Women*. 2019. V.53: 92–99.

Phyllis W. Speiser, Wiebke Arlt, Richard, J. Auchus, Laurence S. Baskin, Gerard S. Conway, Deborah P. Merke, Heino F. L. Meyer-Bahlburg, Walter L. Miller, M. Hassan Murad, Sharon E. Oberfield, and Perrin C. White. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018. V.103: 4043–4088

Azziz, R., Sanchez L.A., Knochenhauer E.S., Moran C. Lazenby, J.; Stephens K.C., Taylor K., Boots L.R. Androgen excess in women: Experience with over 1000 consecutive patients. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004. V.89: 453–462

Sanchez, L.; Knochenhauer, E.; Gatlin, R.; Moran, C.; Azziz, R. Differential diagnosis of clinically evident hyperandrogenism: Experience with over 1000 consecutive patients. *Fertility and Sterility*. 2001, V. 76: S111

Selma Feldman Witchel , Sharon E Oberfield , Alexia S Peña. Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology, Presentation, and Treatment With Emphasis on Adolescent Girls. *Journal of Endocrine Society*. 2019 Jun. V.14: 1545-1573

Sarantis Livadas and Christina Bothou. Management of the Female With Non-classical Congenital Adrenal Hyperplasia (NCCAH): A Patient-Oriented Approach. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 2019. V.10: 366

Miguel A Sanchez-Garrido, Manuel Tena-Sempere. Metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: Pathogenic role of androgen excess and potential therapeutic strategies. *Molecular Metabolism*. 2020 May. V.35: 100-937

Leanne Cussen, Tara Mc Donnell, Gillian Bennett, Christopher J. Thompson, Marco Sherlock, Michael W., O'Reilly. Approach to androgen excess in women: Clinical and biochemical insights. *Clinical Endocrinology. (Oxf)*. 2022 Aug. V.97: 174-186

Vermeulen A., Verdonck L., Kaufman J.M. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1998. V.84: 3666–3672

Rosner W. Errors in the measurement of plasma free testosterone. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997. V.82: 2014–2015

O’Driscoll JB, Mamtora H, Higginson J, Pollock A, Kane J, Anderson DC. A prospective study of the prevalence of clear-cut endocrine disorders and polycystic ovaries in 350 patients presenting with hirsutism or androgenic alopecia. *Clinical Endocrinology*. (Oxf). 1994. V.41: 231–236

Ferriman D., Purdie A.W. The aetiology of oligomenorrhoea and/or hirsuties: a study of 467 patients. *Postgraduate Medical Journal*. 1983. V.59: 17–20

Derksen J, Nagesser SK, Meinders AE, Haak HR, van de Velde CJ. Identification of virilizing adrenal tumors in hirsute women. *New England Journal of Medicine*. 1994. V.331: 968–973

Carmina E, Rosato F, Maggiore M, Gagliano AM, Indovina D, Janni A. Secrezione di prolattina nella sindrome dell'ovaio policistico (PCO): correlazione con il pattern steroideo. *Giornale europeo di endocrinologia*. 1984; V.105: 99–104

Carmina E., Napoli, N., Longo, R. A., Rini, G. B. &Lobo, R. A. Metabolic syndrome in polycystic ovarysyndrome (PCOS): lower prevalence in southern Italy than in the USA and the influence of criteria for the diagnosis of PCOS. *Eur. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006. V.154: 141–145

Escobar-Morreale, H. F. Reproductive endocrinology. Menstrual dysfunction — a proxy for insulin resistance in PCOS? *Nature Review Endocrinology*. 2014. V.10: 10–11

Richard S. Legro. Diabetes Prevalence and Risk Factors in Polycystic Ovary Syndrome. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2001, March. V.28: 99-109

Fernando Ovalle, M.D. and Ricardo Azziz, M.D., M.P.H., M.B.A. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Fertility and sterility*. 2002 June. Vol. 77: N. 6.

Richard S. Legro. Type 2 diabetes and polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2006, June. Vol. 86.

Lim SS, Davies MJ, Norman RJ, Moran LJ. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction. Update*. 2012, Nov-Dec; V.18: 618-37

Brower M, Brennan K, Pall M, Azziz R. The severity of menstrual dysfunction as a predictor of insulin resistance in PCOS. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013 Dec. V.98: 1967-71

Han L., Tavakoli NP., Morrissey M., Spink DC., Cao ZT. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis of 17-hydroxyprogesterone in dried blood spots revealed matrix effect on immunoassay. *Analytical Bioanalytical Chemistry*. 2019 Jan. V.411: 395-402

González-Mondragón EA, Ganoza-Granados LDC, Toledo-Bahena ME, Valencia-Herrera AM, Duarte-Abdala MR, Camargo-Sánchez KA, Mena-Cedillos

CA. Acne and diet: a review of pathogenic mechanisms. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*. 2022. V.79: 83-90

Bagatin E, Freitas THP, Rivitti-Machado MC, Machado MCR, Ribeiro BM, Nunes S, Rocha MADD. Adult female acne: a guide to clinical practice. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2019 Jan-Feb; v.94: 62-75.

R. Pasquali, F. Casanueva, M. Haluzik, L. van Hulsteijn, S. Ledoux, M. P. Monteiro, J. Salvador, F. Santini, H. Toplak and O. M. Dekkers. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline: Endocrine work-up in obesity. *European journal of Endocrinology*. 2020 March.

Paolo Moghetti, Flavia Tosi, Cecilia Bonin, Daniela Di Sarra, Tom Fiers, Jean-Marc Kaufman, Vito Angelo Giagulli, Chiara Signori, Francesca Zambotti, Marlene Dall'Alda, Giovanna Spiazzi, Maria Elisabetta Zanolin, and Enzo Bonora. Divergences in Insulin Resistance Between the Different Phenotypes of the Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. April 2013. V.98: E628 –E663

Marita Pall, M.D., Ph.D., Ricardo Azziz. The phenotype of hirsute women: a comparison of polycystic ovary syndrome and 21-hydroxylase– deficient nonclassic adrenal hyperplasia. *Fertility and Sterility*. 2010, July. Vol. 94.

RINGRAZIAMENTI

Vorrei ringraziare, innanzitutto, il mio relatore, Prof. Filippo Ceccato, e la mia correlatrice, Dott.ssa Chiara Sabbadin, per avermi affidato questo lavoro, che è stato per me motivo di grande crescita e per aver stimolato il mio entusiasmo verso lo studio e verso la ricerca. Ringrazio tutti gli specializzandi e tutto il personale della Semeiotica per la disponibilità e gentilezza con cui mi hanno accolta fin dal primo momento.

Inoltre, vorrei ringraziare la mia famiglia per avermi supportata in questi sei anni; ringrazio mia nipote Miriam che, inconsapevolmente, mi ha permesso di ritrovare l'entusiasmo nei momenti difficili, facendomi riscoprire il grande potere della spontaneità. A Miriam dedico queste pagine, frutto di un lungo lavoro, con l'augurio che possa sempre trovare il coraggio e la determinazione per seguire i propri sogni, qualunque essi siano e ovunque la porteranno.

Ringrazio le mie amiche di sempre, Beatrice, Eugenia, Cecilia e Silvia che mi sono state accanto dall'infanzia ad oggi; questo traguardo appartiene anche a loro.

Grazie a Massimiliano, Anna, Vittoria e Mattia, che sono stati il più bel regalo di questo periodo universitario e con cui ho condiviso molto di più di quello che mai mi sarei aspettata.

Grazie a Paolo che ha creduto in me anche quando io ci credevo di meno, ricordandomi sempre che ero sulla strada giusta.

Vorrei inoltre ringraziare Vanessa che mi ha conosciuta nel periodo più turbolento da cui sono uscita anche grazie al suo instancabile sostegno.

Infine, grazie a tutti coloro che sono qui oggi e a tutte le persone che mi hanno accompagnata in questi sei anni.