



06

CONTRIBUTI

# PCOS

## Il trattamento del dismetabolismo



STEFANO LELLO



ANNA CAPOZZI



ANNA FAGOTTI

Dipartimento per la Tutela della Salute della Donna e del Bambino e di Sanità Pubblica, Fondazione Policlinico Gemelli-Ircs, Roma

MARY CASSATT  
*Il bagno*, 1893

**LA SINDROME DELL'OVAIO POLICISTICO (PCOS)** è una condizione multifattoriale, endocrino-metabolica, con diversi aspetti in comune con la Sindrome Metabolica (MS). Infatti, la iperinsulinemia (HI), secondaria ad insulino-resistenza (IR), può essere alla base di varie manifestazioni della PCOS: ciclo irregolare, iperandrogenismo biochimico, irsutismo, perdita di capelli, seborrea, ed acne. La iperinsulinemia tende ad essere un problema a lungo termine, e può accompagnare la paziente per tutta la vita. Infatti, mentre l'aumento degli androgeni può regredire nel tempo, sia come risultato di terapie specifiche sia quasi spontaneamente, l'aspetto metabolico tende a peggiorare nel corso della vita, con aumento del rischio di diabete e malattie cardiovascolari. In tale contesto, risulta evidente l'importanza di correggere il regime dietetico e lo stile di vita, come base di qualsiasi trattamento, come anche riportato nelle più recenti linee guida sulla PCOS (1).

Nelle pazienti con PCOS, è stata riportata una aumentata prevalenza di sovrappeso (RR: increased prevalence of (RR: 1.95; IC 95%: 1.52, 2.50), obesità (RR: 2.77, IC 95 % [1.88, 4.10]) e obesità centrale (RR: 1.73; IC 95%: 1.31, 2.30) in confronto ai soggetti non affetti da PCOS (2).

D'altra parte, la riduzione del peso, soprattutto del quota a disposizione centrale del grasso, può migliorare la funzione ovarica e ridurre i livelli di insulina e degli androgeni, ed è importante nel ridurre le possibili conseguenze a lungo termine della PCOS, come malattie cardiovascolari e metaboliche (Sindrome Metabolica, Diabete).

Inoltre, donne PCOS con sovrappeso o gravemente obese hanno un più basso livello di Sex Hormone Binding Globulin (SHBG), un aumento del Testosterone (T) e del Free Androgen Index (T/SHBG $\times 100$ ) oltre ad un profilo lipidico peggiore (2).

Da quanto riportato, risulta evidente l'importanza, nell'ambito della gestione della PCOS, agire non solo dal punto di vista ormonale, ma anche dal punto di vista metabolico.

Per ciò che riguarda l'intervento dietetico, a livello di letteratura scientifica, non viene indicata una dieta che possa essere nettamente migliore di altre. Il dato interessante è che una riduzione del 5% del peso corporeo iniziale si può accompagnare ad un ripristino della ciclicità mestruale e ad un miglioramento della sensibilità insulinica (3). Ad esempio, approcci dietetici basati su restrizione



calorica o la dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) o a basso indice glicemico (low-glycemic index, LGI) si sono dimostrate efficaci nel migliorare insulino-sensibilità, metabolismo glicidico e composizione corporea in donne PCOS (4, 5). Anche la dieta chetogenica ha mostrato dati di miglioramento su circonferenza vita, indice di massa corporea, grasso corporeo, testosterone libero e tasso di ovulazione (6). Dunque, risulta evidente come il fattore metabolico (iperinsulinemia) sia centrale nello sviluppo e nel maneggiamento di una condizione come quella della PCOS e come l'aspetto della dieta sia alla base di ogni strategia terapeutica nella gestione di tale patologia. È altrettanto evidente che l'uso di insulino-sensibilizzanti sia centrale nel perseguire un miglioramento della condizione metabolico-endocrina nei soggetti PCOS. Va ricordato, in questa sede, che l'iperinsulinemia può essere presente in circa l'80% dei soggetti PCOS con sovrappeso/obesità centrale, ma anche in circa il 30-

40% delle donne magre, non obese con PCOS (7).

Tra gli insulino-sensibilizzanti, un ruolo primario è recitato indubbiamente dalla Metformina, seppur utilizzata fuori indicazione quando prescritta nella PCOS. La dose massima giornaliera di metformina negli adulti è 2.5 g/die e 2.0 g/die negli adolescenti (1).

L'uso della metformina da sola può essere preso in considerazione in adulti con PCOS e BMI  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  per gli effetti antropometrici e metabolici come insulino-resistenza, glicemia, profilo lipidico, ed in adolescenti a rischio di avere una PCOS o con PCOS per regolarizzare il ciclo mestruale (evidenza limitata). La metformina da sola può essere utilizzata anche in adulti con BMI  $\leq 25 \text{ kg/m}^2$  (evidenza limitata).

Per ciò che riguarda il meccanismo di azione della metformina, può ridurre i livelli glicenici in soggetti con diabete mellito di tipo 2 aumentando la azione della insulina attraverso la stimolazione della via AMPK (adenosine monophosphate activated protein kinase); inoltre, va ricordato come la metformina può avere effetti insulino-sensibilizzanti a livello di tessuto adiposo, muscolo scheletrico, ovaio ed endotelio (8, 9).

Nei soggetti con PCOS, la metformina è in grado di ridurre l'insulino-resistenza, la secrezione di LH (con riduzione conseguente di androgeni di origine ovarica) e di aumentare il livello di SHBG, con conseguente riduzione dei livelli di testosterone libero; inoltre questo farmaco può aumentare i livelli di Insulin-like Growth factor-1 binding protein (IGF-BP). Tra gli insulino-sensibilizzanti non farmacologici ricordiamo gli inositoli. Miosinotolo (MYO) e D-chiroinositol (DCI). Vari studi hanno dimostrato come gli inositoli possano ridurre i livelli di insulina in soggetti PCOS, con miglioramento della funzione ovarica e riduzione dei livelli androgenici. La aggiunta di acido alfa-lipoico potenzia la azione degli inositoli in maniera importante, con miglioramento ulteriore della condizione clinica associata alla PCOS (10-12).

## BIBLIOGRAFIA

- Teede HJ, Tay CT, Laven JJ, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, et al.; International PCOS Network. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2023;189: G43–64.
- 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. *Hum Reprod Update* 2012;18:618–37.
- Diamanti M, La Marca A. Ovulation induction in anovulatory PCOS women. *Minerva Obstet Gynecol* 2025. [Epub ahead of print]
- Yang J, Liang J, Xu J, Lin T, Ye Q, Lin Q, et al. The impact of dietary interventions on polycystic ovary syndrome patients with a BMI  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ : A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod Med Biol* 2024;23:e12607.
- Shang Y, Zhou H, Hu M, Feng H. Effect of Diet on Insulin Resistance in Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:dgaa425.
- Pandurevic S, et al. Efficacy of very low-calorie ketogenic diet with the Pronokal® method in obese women with polycystic ovary syndrome: a 16-week randomized controlled trial. *Endocr Connect* 2023;12:e220536.
- Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18:774–800.
- Xu Y, Qiao J. Association of insulin resistance and elevated androgen levels with polycystic ovarian syndrome (PCOS): a review of literature. *J Healthc Eng* 2022;2022:9240569.;
- Hasanvand A. The role of AMPK-dependent pathways in cellular and molecular mechanisms of metformin: a new perspective for treatment and prevention of diseases. *Inflammopharmacology* 2022;30:775–88.
- Artini PG, Di Berardino OM, Papini F, Genazzani AD, Simi G, Ruggiero M, et al. Endocrine and clinical effects of myoinositol administration in polycystic ovary syndrome. A randomized study. *Gynecol Endocrinol* 2013;29:375–9.
- Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, Gunn RD, Allan G. Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1999;340:1314–20.
- Guarano A, Capozzi A, Cristodoro M, Di Simone N, Lello S. Alpha Lipoic Acid Efficacy in PCOS Treatment: What Is the Truth? *Nutrients* 2023;15:3209.