



15.45 - 17.15 OVAIO E IPERANDROGENISMI

Moderatori: V. Toscano, Lazio; V. Falzano, Abruzzo

RAGIONIAMO SUGLI IPERANDROGENISMI

- 15.45** Diagnostica massimalista, minimalista o nichilista
(O. Bartolini, Toscana)
- 16.05** PCOS: terapia farmacologica e non farmacologica
(M. G. Deiana, Lazio)
- 16:25** Iperandrogenismo: trattamenti dermo-estetici
(M. Bigiarini, Toscana)
- 16.45** Discussione sui temi precedentemente trattati
- 17.15 - 17.30** Chiusura dei lavori e compilazione
questionario ECM

Fenotipi PCOS (NIH 2012)

- **H-CA**

iperandrogenismo (clinico o biochim.) e anovulazione cronica

- **H-PCOm**

iperandrogenismo e aspetto ecografico ovarico PCO

- **CA-PCOm**

anovulazione cronica e aspetto ecografico PCO

- **H-CA-PCOm**

iperandrogenismo, anovulazione cronica e aspetto ecografico PCO

PCOS: target terapeutico

IPERANDROGENISMO: IRSUTISMO, ACNE E ALOPECIA

**ALTERAZIONE DEL CICLO MESTRUALE: OLIGOMENORREA,
AMENORREA**

INDUZIONE DELL'OVULAZIONE: RIPRODUZIONE

METABOLISMO



PCOS TERAPIA

```
graph TD; A[PCOS TERAPIA] --> B[FARMACOLOGICA]; A --> C[NON FARMACOLOGICA]; B --> D["✓ Insulino-sensibilizzanti  
✓ Contraccettivi orali  
✓ Farmaci ad azione antiandrogena  
✓ Farmaci locali: irsutismo del volto  
✓ Farmaci per induzione dell'ovulazione"]; C --> E["✓ Cambiamento stile di vita: dieta+attività fisica  
✓ Chirurgia bariatrica  
✓ Misure cosmetiche"];
```

FARMACOLOGICA

- ✓ Insulino-sensibilizzanti
- ✓ Contraccettivi orali
- ✓ Farmaci ad azione antiandrogena
- ✓ Farmaci locali: irsutismo del volto
- ✓ Farmaci per induzione dell'ovulazione

NON FARMACOLOGICA

- ✓ Cambiamento stile di vita: dieta+attività fisica
- ✓ Chirurgia bariatrica
- ✓ Misure cosmetiche

PCOS TERAPIA



NON FARMACOLOGICA

- ✓ Cambiamento stile di vita: dieta+attività fisica
- ✓ Chirurgia bariatrica
- ✓ Misure cosmetiche

Dieta e attività fisica

- Prima linea terapeutica in donne PCOS con sovrappeso-obesità
- La perdita di peso è efficace sia per l'aspetto metabolico che riproduttivo
- Non vi è evidenza di superiorità di una dieta rispetto ad un'altra (low CHO or low FAT), soprattutto in termini di mantenimento
- La funzione mestruale viene migliorata con la riduzione del 5-10% del peso
- Non ci sono dati riguardo il miglioramento della «pregnancy rate»
- La risposta alla perdita di peso è variabile nei vari pazienti
- È raccomandato l'esercizio fisico, non vi sono ampi studi in donne con PCOS: 3 ore a settimana per 12 settimane migliorano insulino-resistenza, trigliceridi e grasso viscerale



Chirurgia Bariatrica

The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology

Solo il 15% delle donne mantiene la perdita di peso

Nelle PCOS con obesità complicata (secondo le linee-guida Australiane BMI>35 kg/m²) la chirurgia bariatrica può essere considerata come mezzo efficace per la perdita di peso.

Nella maggior parte delle donne risolve segni e sintomi tipici della PCOS :

- prevenire o invertire la sindrome metabolica
- avere effetti benefici riproduttivi
- ripristinare l'asse ipotalamo-ipofisario
- ridurre i fattori di rischio CV
- migliorare gli outcomes gestazionali

Procedure Cosmetiche

Nelle forme di irsutismo lieve e localizzato: unico trattamento

Nelle forme di irsutismo moderato-severo: in associazione alle terapie farmacologiche

Diverse tecniche

- Epilazione mediante ceretta, crema depilatoria, rasatura
- Trattamenti follicoliti:

→ Laser

→ Luce pulsata

→ Elettrolisi



A più lunga durata d'azione
Operatore-dipendente
Effetti collaterali locali

PCOS TERAPIA



FARMACOLOGICA

- ✓ Insulino-sensibilizzanti
- ✓ Contraccettivi orali
- ✓ Farmaci ad azione antiandrogena
- ✓ Farmaci locali: irsutismo del volto
- ✓ Farmaci per induzione dell'ovulazione

Insulino sensibilizzanti: Metformina

- Metformina è il maggior agente insulino-sensibilizzante in uso
- Migliora i disordini cardiometabolici e gli aspetti riproduttivi
- Il 50% circa delle donne trattate con Metformina riprende infatti ad avere cicli regolari e ovulatori

Insulino sensibilizzanti: Metformina

- Dieta ed esercizio fisico sono la prima linea terapeutica nelle donne obese
- La perdita di peso con Metformina è di circa 2,7 Kg
- Il suo uso è raccomandato in donne con PCOS in presenza di DMT2 o IGT che non rispondano alle modifiche dello stile di vita
- Terapia di seconda scelta in donne con PCOS e irregolarità mestruali che non possono assumere o non tollerano i contraccettivi ormonali
- Minima efficacia sul controllo dell'iperandrogenismo (non di prima scelta in questo caso)

JCEM 2013: Endocrine Society Guidelines

Off-label in assenza di DMT2 !

Dose ottimale: dati limitati. Dose più usata: 1500-2000 mg/die

Insulino sensibilizzanti

Glitazoni

- Non ci sono evidenze che i glitazoni siano migliori della metformina per quanto riguarda gli aspetti metabolici e riproduttivi delle PCOS
- **Uso riservato solo alle pazienti obese o insulino resistenti che non tollerano o che sono refrattarie alla metformina**
- Aumento di peso per ritenzione idrica
- Effetto teratogeno

Incretine

- Effetto terapeutico degli analoghi del GLP-1 nelle PCOS obese deve essere ulteriormente indagato
- Liraglutide potrebbe avere un affetto add-on nella perdita di peso in donne obese-PCOS che hanno perso <5% del peso in 6 mesi di terapia con Metformina

Estroprogestinici: indicazione

- Prima scelta nel trattamento di irsutismo e acne
- Singolo farmaco in donne con irsutismo lieve
- In associazione con antiandrogeni in donne con irsutismo moderato-severo anche a scopo contraccettivo per il rischio sul feto
- Per il trattamento dell'irregolarità mestruale se oligomenorrea-amenorrea
- Garantisce la contraccezione
- Almeno 6 mesi di terapia per avere risultati su acne e irsutismo

Estroprogestinici

Vantaggi

- ✓ Ripristino della ciclicità mestruale
- ✓ Riduzione dei pulse di LH
- ✓ Aumento SHBG
- ✓ Riduzione della sintesi ovarica di androgeni
- ✓ Se oligomenorrea severa riducono rischio di iperplasia endometriale e cancro per l'eccessiva esposizione dell'endometrio agli estrogeni
- ✓ Basso costo

Acne
Irsutismo

Svantaggi

- ✓ Effetto androgenizzante dei progestinici (+/-)
- ✓ Effetto neutro sulle alterazioni metaboliche (+/-)
- ✓ Efficacia incostante sulle manifestazioni androgeniche
- ✓ Recidiva delle manifestazioni alla sospensione
- ✓ Rischio tromboembolico (minore se EP seconda generazione con Levonorgestrel)

Estroprogestinici: quali preparati

- Nessuna formulazione di contraccettivo ormonale viene suggerita rispetto ad un'altra
- Evitare composti ad alte dosi di EE e quelli contenenti progestinici ad azione androgena
- Il preparato più comunemente prescritto è una combinazione di EtilEstradiolo, dose tra i 20 e i 35 ug, associato a un progestinico ad azione anti-androgena
- Opportuno scegliere preparati con progestinici neutri (desogestrel o gestodene) o ad azione anti-androgena, come:
 - ciproterone acetato
 - drospirenone
 - clormadinone



Criteri		Rischio
Età	Dal menarca ai 40 aa	1
	≥ 40 aa	2
Fumo	Età < 35 aa	2
	Età ≥ 35 aa e < 15 sigarette/die	3
	Età ≥ 35 aa e ≥ 15 sigarette/die	4
Obesità	BMI ≥ 30 kg/m ²	2
Ipertensione	Anamnesi di ipertensione gestazionale	2
	Ipertensione adeguatamente controllata	3
	Ipertensione sistolica 140-159 o diastolica 90-99 mmHg	3
	Ipertensione sistolica ≥ 160 o diastolica ≥ 100 mmHg	4
Dislipidemia		2-3
Depressione		1
Sanguinamenti vaginali anomali sospetti prima della diagnosi		2
Diabete	Anamnesi di diabete gestazionale	1
	tipo 1 o tipo 2, senza vasculopatia	2
	Con vasculopatia, neuropatia, nefropatia, retinopatia	3-4
	Durata > 20 aa	3-4

Rischio 1: nessuna restrizione all'uso del contraccettivo
Rischio 2: i vantaggi del contraccettivo sono generalmente superiori ai rischi
Rischio 3: i rischi teorici o dimostrati del contraccettivo sono solitamente maggiori dei vantaggi
Rischio 4: l'uso del contraccettivo comporterebbe un rischio inaccettabile per la salute

TEV e Screening trombofilico

Incidenza di TEV 8-10 casi/10000 (RR 3,5 rispetto a non-users)

Più frequente nel primo anno di terapia

Estrogeni stimola la produzione epatica di proteine coagulative e aumenta SHBG (marcatore indiretto che predice il rischio trombotico)

Progestinico aumenta la resistenza della proteina C attivata

LNG RR 2,4 rispetto a non users.

Recente studio su 85000 donne in terapia: incidenza di TEV e altre complicanze simili tra i vari progestinici (Contraception 2014).

La terapia va personalizzata

Lo screening per la trombofilia generalizzato per la prevenzione della TEV prima della prescrizione del CO: alto costo e bassa efficacia di prevenzione della TEV

Indicato se familiarità per TEV con alterazione trombofilica documentata

Per le alterazioni mestruali... se EP controindicati?

Progestinici

Medrossiprogesterone acetato 10 mg/die

Progesterone micronizzato 100-200 mg/die

→ irregolarità mestruali, non a scopo anti-concezionale

→ 10-14 giorni nella seconda metà del ciclo

Antiandrogeni: indicazione e durata

- Nei casi di irsutismo moderato-severo, soprattutto se impatta la qualità di vita
- Nei casi di irsutismo lieve in cui non si ha avuto beneficio con EP (almeno un anno di terapia) o sia controindicato EP
- Associato a EP per evitare pseudoermafroditismo nel feto maschio se insorge una gravidanza inaspettata (se controindicati EP adeguata contraccezione)
- Selezionare l'antiandrogeno secondo la severità dell'irsutismo, il costo, gli effetti collaterali
- L'efficacia non è dose dipendente
- Almeno 9-12 mesi di terapia

Antiandrogeni

CIPROTERONE ACETATO: anti-androgeno steroideo.

Unico ad avere indicazione per il trattamento dell'iperandrogenismo nella donna (**unico non off-label se CO**)

È il **più usato in Europa**, in associazione a EE o ai CO.

Dose 50-100 mg/die per 10 giorni al mese (dal 1° al 10° oppure dal 5° al 15°).

L'efficacia non è dose dipendente (maggiormente usato CPA 2 mg + EE 35 ug).

Effetti collaterali: calo della libido, cefalea, tensione mammaria, aumento di peso, tossicità epatica, edema, cambiamento del tono dell'umore

SPIRONOLATTONE: antagonista del recettore dell'aldosterone e degli androgeni.

È il **più usato negli Stati Uniti**.

Dose 50-200 mg/die (la dose maggiormente usata è 100 mg)

Effetti collaterali soprattutto ad alte dosi: cefalea, poliuria, tensione mammaria e alterazioni mestruali (spotting intermestruale).

Antiandrogeni

FLUTAMIDE: anti-androgeno non steroideo.

Dose 62,5-250 mg/die. **Le basse dosi (<250 mg/die) sono efficaci come le alte.**

Il rischio di **tossicità epatica è dose-dipendente**. Numerosi lavori non hanno riportato tossicità epatica per dosi <250 mg/die (fino a 54 mesi di tp). Probabile multifattorialità.

Necessario comunque il **monitoraggio degli enzimi epatici** durante il trattamento.

FINASTERIDE: inibitore della 5-alfa-reduttasi tipo II, inibisce la conversione del T in DHT (non vi è legame al recettore nucleare).

Dose 5 mg/die. Efficace e ben tollerato.

DROSPIRENONE: progestinico di nuova generazione ad azione anti-androgena e anti-mineralcorticoide.

Potenza minore rispetto agli altri anti-androgeni sull'irsutismo, ma ha una buona efficacia dopo sei mesi di trattamento in donne con PCOS.

Non causa aumento di peso.

Antiandrogeni: confronto su efficacia

Comparative study of the therapeutic effects of oral contraceptive pills containing desogestrel, cyproterone acetate, and drospirenone in patients with polycystic ovary syndrome

In conclusion, our study demonstrates the therapeutic effects of three contrasting oral contraceptive pills on PCOS patients. The efficacy of cyproterone acetate, desogestrel and drospirenone is comparable after the first 6 months of treatment. But certainly, at 12 months of treatment, the cyproterone acetate pill shows much stronger antiandrogen effects compared with drospirenone and lowest with the desogestrel pill. The effects on metabolic parameters are identical.

Review

R Pasquali and A Gambineri

Treating hirsutism in PCOS

170:2

R75-R90

THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE

Treatment of hirsutism in the polycystic ovary syndrome

hirsutism (69). Several randomised controlled trials support the use of antiandrogens for hirsutism (69).

Flutamide, finasteride, and spironolactone all ameliorate hirsutism more than placebo and insulin-sensitisers, both in PCOS and in idiopathic hirsutism. Furthermore, the combination of antiandrogens and EPs is more effective than EPs alone in improving hirsutism (23).

THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE

Treatment of hirsutism in the polycystic ovary syndrome

- Non vi sono raccomandazioni su quale anti-androgeno usare
- No differenze tra FLU, Finasteride e Spironolattone
- Dose minore efficace, soprattutto se terapia di lunga durata
- Ridurre la dose dopo 3-6 mesi di dosi maggiori
- FLU nelle adolescenti: bassa dose (125 mg/die) riduce il rischio di epatotossicità
- No in donne in gravidanza, necessaria contraccezione

Whether antiandrogens should be recommended according to the extent of hirsutism has never been investigated. However, there are very few studies indirectly establishing a scale of efficacy of the different antiandrogens. In general, they did not provide evidence for a significant difference in efficacy among flutamide, finasteride and spironolactone, with some exceptions (23). In any case, the lowest effective dose should be recommended, particularly if a long-term treatment is planned. This has usually been suggested by all review articles published in the field, although it should also be considered that in many cases the dose is decreased after a first 3–6-month period at higher doses. The case of flutamide has been considered with particular attention, in both adolescents (70) and adult (71) women with PCOS, due to its potential negative effect on liver function. In adolescents, it has been reported that side effects can be easily avoided if low doses are administered (generally lower than 125 mg/day). A recent review article has reported that at these low doses hepatic dysfunction is extremely rare, whereas long-term efficacy on hirsutism is preserved (72). Antiandrogens should not be given to pregnant women as there is a risk of feminisation of male foetuses and should only be prescribed to women using secure contraception.

In Italia...

Antiandrogeni OFF LABEL per PCOS

Farmaci approvati per la terapia dell'irsutismo:

-EP

-EP contenenti Ciproterone Acetato

Ricordare il Consenso Informato

Farmaci locali: Eflornitina topica

- **Inibitore irreversibile della L-ornitina decarbossilasi:** enzima che catalizza la conversione da ornitina a putrescina, una poliammina che svolge un'azione critica per la crescita cellulare all'interno del follicolo pilifero
- **Indicazione:** nel trattamento dell'irsutismo del volto come unico trattamento nei casi lievi e come terapia combinata con metodi estetici o trattamenti farmacologici nei casi più severi
- **Dose:** due applicazioni al giorno, a distanza di 8 ore. Non detergere la pelle per le 4 ore successive al trattamento.
- **Efficacia:** dopo 8 settimane. Regredisce dopo 8 settimane dalla sospensione
- **Limiti:** non usata per zone più estese per due motivi

1- Costo → 62,7 euro (confezione da 30 grammi)

2- Effetti indesiderati per eventuale assorbimento sistemico

How to manage the reproductive issues of PCOS: a 2015 integrated endocrinological and gynecological consensus statement of the Italian Society of Endocrinology

P. Moghetti¹ · E. Carmina² · V. De Leo³ · A. Lanzone⁴ · F. Orio⁵ · R. Pasquali⁶ · V. Toscano⁷

Induzione ovulazione

PRIMA LINEA

CLOMIFENE CITRATO: dose da 50 a 100-200 mg/die per 5 giorni iniziando tra il 3°-7° giorno di ciclo mestruale spontaneo o indotto.

Se inefficace è necessario mantenere questa terapia per 4-6 mesi prima di cambiare opzione terapeutica

METFORMINA: non è raccomandata come primo trattamento nell'infertilità
Sebbene favorisca l'ovulazione e la «pregnancy rate»

SECONDA LINEA

CLOMIFENE CITRATO associato a METFORMINA: se inefficace il solo Clomifene, soprattutto in donne con obesità viscerale.

Dose di Metformina: 1000-2500 mg/die. Non ci sono trial che abbiano stabilito la dose più adatta.

Iniziare con 500 mg/die e aumentare di 500 mg/die a settimana fino alla dose finale tollerata.

IMPORTANTE: OFF-LABEL nelle donne non diabetiche.

How to manage the reproductive issues of PCOS: a 2015 integrated endocrinological and gynecological consensus statement of the Italian Society of Endocrinology

P. Moghetti¹ · E. Carmina² · V. De Leo³ · A. Lanzone⁴ · F. Orio⁵ · R. Pasquali⁶ · V. Toscano⁷

TERZA LINEA

GONADOTROPINE: FSH rh o urinario dose 25 UI/settimana seguito da un incremento di 25 UI/settimana fino a che il follicolo sia maggiore di 12 mm.

Non ci sono differenze tra FSH rh e urinario e tra protocolli con FSH e FSH+hCG

L'associazione con la Metformina potrebbe ridurre il rischio OHSS

QUARTA LINEA

IVF

La modifica dello stile di vita è sicuramente un approccio necessario nelle donne sovrappeso/obese prima di intraprendere qualsiasi altro tipo di trattamento.

Il trattamento dell'irsutismo in questa fase si avvale dei metodi estetici, qualsiasi altra terapia è controindicata in gravidanza e va posticipata dopo il parto.

Nella vostra esperienza quale fascia di età con PCOS si rivolge più frequentemente all'endocrinologo?

A. 14-25 anni

B. 26-40 anni

C. > 40 anni



Terapia nell' adolescente



Non esistono studi randomizzati, controllati vs placebo

La terapia viene estrapolata dalle linee-guida e dagli studi eseguiti su donne adulte

Prima linea EP se il goal terapeutico è acne, irsutismo e l'anovulazione o la contraccezione

Prima linea cambiamento dello stile di vita: sovrappeso-obesità

IGT o sindrome metabolica: Metformina

Da due trial randomizzati verso placebo la Metformina in adolescenti con PCOS ha migliorato iperandrogenismo, ovulazione e dislipidemia. Questi dati promettenti, seppur limitati, sembrerebbero far notare che abbia più efficacia nelle adolescenti che nelle adulte

Si suggerisce di iniziare i contraccettivi orali in ragazze pre-menarca con evidenza clinica e biochimica di iperandrogenismo, se presentano uno sviluppo puberale avanzato (Tanner mammario ≥ 4)

La durata ottimale della terapia non è stata stabilita

Medications for polycystic ovary syndrome

Drug type	Active ingredient	Examples	Major mechanism	Efficacy			Indications	Comments
				Hirsutism	Menstrual irregularity	Insulin-lowering		
First-line treatment for menstrual irregularity and hyperandrogenism:								
Oral contraceptive pills	Ethinyl estradiol 30 mcg + drospirenone		Suppress ovarian function	+	+		Menstrual irregularity, hirsutism	Contraindicated in patients with venous thrombosis, uncontrolled hypertension
	Ethinyl estradiol 35 mcg + norgestimate							
	Ethinyl estradiol 50 mcg + ethynodiol diacetate							
Progestin	Micronized progesterone		Normalizes endometrial cycle		+		Menstrual irregularity	Less efficacious than oral contraceptive pills
	Medroxyprogesterone acetate							
Other options occasionally used for selected patients:								
Cell cycle inhibitor	Eflornithine HCl 13.9 percent (topical)		Irreversible inhibitor of ornithine decarboxylase	+			Focal hirsutism	Contraindicated in pregnancy and lactation
GnRH agonist*	Leuprolide acetate depot		Suppress gonadotropins	+	+		Oral contraceptive alternative	Contraindicated in patients with osteoporosis without add-back estrogen
Glucocorticoid*	Glucocorticoid		Suppress adrenal androgen	+	+		Isolated functional adrenal hyperandrogenism	Poor efficacy. Contraindicated in obese or glucose-intolerant patients.

Medications for polycystic ovary syndrome

Drug type	Active ingredient	Examples	Major mechanism	Efficacy			Indications	Comments
				Hirsutism	Menstrual irregularity	Insulin-lowering		
For patients with hirsutism that is not controlled satisfactorily within six months by the above treatments:								
Antiandrogens	Spironolactone		Competitive inhibitor of androgen binding to the androgen receptor	+	±		Severe hirsutism	Use only with appropriate contraception because of adverse effects on fetus. Contraindicated in kidney or liver failure.
	Cyproterone acetate*		Competitive inhibitor of androgen binding to the androgen receptor	+	±		Severe hirsutism	Use only with appropriate contraception because of adverse effects on fetus
	Flutamide*		Nonsteroidal competitive inhibitor of androgen binding to the androgen receptor	+	±		Severe hirsutism	Use only with appropriate contraception because of adverse effects on fetus. Monitor for liver failure. Contraindicated in liver disease.
	Finasteride*		Competitive 5 α -reductase inhibitor	+	±		Severe hirsutism	Use only with appropriate contraception because of adverse effects on fetus
For patients with obesity and marked insulin resistance:								
Biguanide	Metformin		Reduces hepatic glucose production		±	±	Obesity and insulin resistance; type 2 diabetes	Efficacy poor unless weight control is achieved
Thiazolidinedione*	Pioglitazone		Peroxisome proliferator-activated receptor agonist		±	+	Type 2 diabetes	Contraindicated in patients with hepatic or cardiac disease

+: usually effective; ±: marginally effective.

* These medications are second- or third-line options as compared with other medications in this grouping.

Nutraceutica e PCOS: MI e DCI

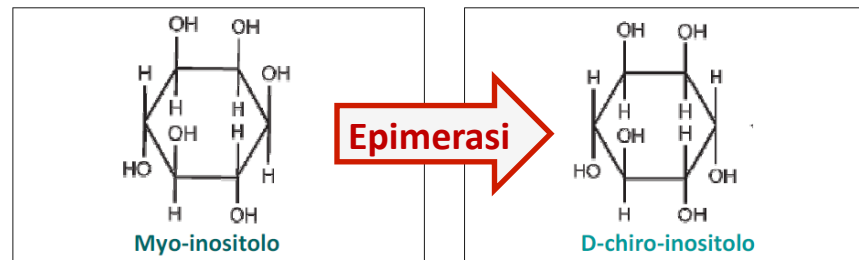
FARMACOLOGICA



NON FARMACOLOGICA

Inositolo: MI e DCI

- Polialcol cicloesano($C_6H_{12}O_6 \rightarrow$ somiglianza strutturale con glucosio)
- Contenuto in molti alimenti sia vegetali che animali
- Dose massima tollerata 18 gr (ben tollerato anche a dosaggi elevati: effetti collaterali a 12 gr/die)
- Il MI inositolo è il principale isomero dell'inositolo, agisce come secondo messaggero per l'insulina, FSH e TSH



Nei tessuti il rapporto tra MI e D-chiro è regolato dall'attività dell'enzima epimerasi (nei tessuti insulino sensibili è insulino-mediata)

L'insulina attiva i fosfolipidi contenenti **MI** sulla membrana \rightarrow **UPTAKE DI GLUCOSIO**

Il **DCI** induce \rightarrow **GLICOGENOSINTESI** (azione su grasso, fegato e muscolo)

Azione insulino-sensibilizzante

Review

Results from the International Consensus Conference on Myo-inositol and D-chiro-inositol in Obstetrics and Gynecology: the link between metabolic syndrome and PCOS



Fabio Facchinetti ^{a,1,*}, Mariano Bizzarri ^{b,1}, Salvatore Benvenga ^{c,1}, Rosario D'Anna ^{d,1}, Antonio Lanzone ^{e,1}, Christophe Soulage ^{f,1}, Gian Carlo Di Renzo ^{g,h,1}, Moshe Hod ^{i,1}, Pietro Cavalli ^{j,1}, Tony T. Chiu ^{k,1}, Zdravko A. Kamenov ^{l,1}, Arturo Bevilacqua ^{m,1}, Gianfranco Carlomagno ^{n,1}, Sandro Gerli ^{g,1}, Mario Montanino Oliva ^{o,1}, Paul Devroey ^{p,1}

Nell'ovaio: MI coinvolto nel segnale FSH mediato
DCI coinvolto nella over-produzione di T insulino-mediata

Nell'ovaio di donne PCOS:

- ✓ MI carente
- ✓ DCI in eccesso



SCARSA QUALITA' DEGLI OOCITI

L'esperienza clinica è maggiore con MI rispetto a DCI.
Sia MI che DCI sono efficaci per migliorare gli aspetti metabolici della PCOS
Il trattamento combinato MI+DCI sembra garantire buoni risultati
MI sembra migliorare l'aspetto riproduttivo

Necessità di ulteriori studi multicentrici, soprattutto volti a esplorare le combinazioni di MI/DCI a seconda dei fenotipi clinici.



Poly Cystic Ovarian Syndrome: An Updated Overview

Samer El Hayek^{1†}, Lynn Bitar^{1†}, Layal H. Hamdar^{1†}, Fadi G. Mirza^{2,3*} and Georges Daoud^{1*}

Azione insulino-sensibilizzante di MI

MI riduce il rischio di OHSS

MI migliora l'outcome riproduttivo da IVF

Combinazione di MI e DCI come prospettiva terapeutica futura

Necessità di trial più estesi, soprattutto mirati al confronto con le attuali terapie presenti per PCOS e che valutino gli effetti collaterali a lungo termine

Inositol

Recently, new drugs are being marketed as a novel treatment of PCOS and are gaining more recognition due to their lack of side effects. These are myo-inositol (MYO) and D-chiro-inositol (DCI), 2 stereoisomers of inositol, an insulin-sensitizing molecule.

Growing evidence suggests that insulin resistance might be induced by an alteration of the metabolism of inositol phosphoglycans (IPG) second messengers and mediators or by a defect in their tissue availability (Baillargeon et al., 2008). Many trials demonstrated that MYO administration improves insulin resistance in PCOS patients (Galazis et al., 2011; Morgante et al., 2011). One study reported that the decline in insulin resistance is positively correlated with increasing fasting insulin plasma levels, which supports the role of inositol as a modulator of insulin-mediated metabolic pathway (Genazzani et al., 2012).

More recent studies assessed the effect of MYO in combination with other new drugs. For instance, when combined with monacolin K (natural statin) and lipoic acid, inositol showed a dose-dependent improvement in dyslipidemia and hyperandrogenism-associated symptoms (Morgante et al., 2015). When combined with folic acid, MYO decreased hyperstimulation syndrome to a higher extent than folic acid alone in PCOS females undergoing oocyte retrieval (Papaleo et al., 2009). MYO also improved reproductive outcomes in those undergoing IVF when it was combined with α -lipoic acid (Rago et al., 2015). More importantly, the combination of MYO with DCI in a physiological plasma ratio of 40:1 led to a decrease in the risk of developing metabolic syndrome in obese women with PCOS (Nordio and Proietti, 2012). This has been further reinforced by another study that showed significant improvement in PCOS symptoms, in terms of more menstrual cycle regularity, decreased insulin resistance, better lipid profile, and less acne, upon the use of a MYO-DCI combination (Formoso et al., 2015).

Therefore, a combination of MYO and DCI can be a prospective therapeutic approach for the treatment of women with PCOS. New large trials are needed to assess and compare the effect of MYO and its various combinations to the classic PCOS medications and to check for any undetected long-term side effects.

Conclusioni I

- ✓ La terapia della PCOS deve essere intrapresa sulla base del fenotipo clinico più rilevante
- ✓ L'età, il peso, le comorbidità e il desiderio o meno di gravidanza condizionano la scelta terapeutica
- ✓ Se presente sovrappeso o obesità, il cambiamento dello stile di vita per riportare la paziente al peso ideale, rappresenta il primo ed irrinunciabile obiettivo della terapia
- ✓ Gli EP vanno scelti prediligendo quelli con dosaggio di estrogeno più basso e progestinico non precursore degli androgeni
- ✓ Se controindicati utile terapia con progestinico per garantire la regolarità del ciclo e ridurre la stimolazione estrogenica sull'endometrio

Conclusioni II

- ✓ Gli antiandrogeni sono tutti prescrivibili off-label, ricordando l'adeguata contraccezione e il consenso informato
- ✓ La Metformina migliora il quadro metabolico e favorisce l'ovulazione; non è efficace nel trattamento dell'irsutismo
- ✓ Il Clomifene Citrato è in prima linea nell'induzione dell'ovulazione
- ✓ Solo dopo fallimento della terapia con Clomifene sono indicate le Gonadotropine e la PMA
- ✓ I lavori presenti in letteratura sembrano dimostrare una buona azione insulino-sensibilizzante e di induzione dell'ovulazione degli inositoli
- ✓ Sono necessari ulteriori studi su MI e DCI, da soli e in combinazione, su ampie casistiche, senza interferenza con altre molecole, di confronto con le terapie attuali, per poter rafforzare i dati presenti in letteratura

Arigato

Gracias

Thank
You

T.U.

T.U.

Merci

Danke

Grazie