

Nutraceutici e integratori alimentari nella gestione della sindrome dell'ovaio policistico (PCOS)

Manuela Cimorelli¹, Nadia Cerutti¹, Filomena Corbo², Simonetta Marucci³, Roberta Zupo⁴, Guido Almerighi⁵,
Giovanni De Pergola⁶

¹UOSD Medicina generale ad indirizzo dietologico, ASST Pavia

²Dipartimento di Farmacia-Scienze del Farmaco, Università degli Studi Aldo Moro Bari

³Unità di Scienza dell'Alimentazione e Nutrizione Umana, Università Campus Biomedico di Roma

⁴Unità di Metodologia della Ricerca e Scienze dei Dati per la Salute della Popolazione, Istituto Nazionale di Gastroenterologia "Saverio de Bellis", IRCCS, Castellana Grotte (BA)

⁵UOC di Endocrinologia, ASL Cagliari, ATS Sardegna

⁶Unità di Geriatria e Medicina Interna, Istituto Nazionale di Gastroenterologia "Saverio de Bellis", IRCCS, Castellana Grotte (BA) e Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana, Scuola di Medicina, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"

Abstract

I nutraceutici, inquadrati dalla legislazione italiana nella categoria degli integratori alimentari, sono definiti come componenti bioattivi derivati da alimenti, in grado di esercitare un effetto benefico su una specifica funzione dell'organismo (1). Nella pratica clinica attuale, i nutraceutici sono sempre più assimilabili agli alimenti funzionali, differenziandosi di fatto dagli integratori alimentari (2). Un alimento è definito funzionale se, oltre alle sue proprietà nutrizionali, è scientificamente dimostrata la sua capacità di influire positivamente su uno o più funzioni fisiologiche, contribuendo a migliorare lo stato di salute e a ridurre il rischio di insorgenza delle malattie correlate al regime alimentare. I nutraceutici trovano impiego soprattutto nell'ambito del mantenimento dello stato di salute e nella prevenzione primaria, ma anche sempre più spesso nella cura, grazie alle indicazioni supportate da studi clinici. Occorre tuttavia considerare che la loro sicurezza a lungo termine e le possibili interazioni con i farmaci non sono sempre adeguatamente vagliate e per questo grande importanza è rivestita dalla qualità produttiva e dalla corretta indicazione all'uso da parte del personale sanitario.

Esiste la possibilità d'introdurre nutraceutici volti a supplire eventuali carenze oppure a coadiuvare le modifiche dello stile di vita e delle abitudini alimentari delle pazienti affette da sindrome dell'ovaio policistico (PCOS). Nell'ambito del trattamento dell'insulino-resistenza, che connota la PCOS, è possibile anche coadiuvare il trattamento farmacologico con prodotti nutraceutici insulino-sensibilizzanti.

Questa revisione narrativa è stata elaborata prendendo in rassegna i più importanti studi clinici e le più recenti revisioni sistematiche della letteratura condotte in pazienti affette da PCOS e/o interessate da insulino-resistenza, che hanno riportato ed analizzato soprattutto i risultati di studi clinici randomizzati (RCT), sull'effetto di nutraceutici e integratori alimentari in gruppi confrontati con *placebo* o in trattamento convenzionale (farmacologico o intervento sullo stile di vita).

Introduzione

La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS), caratterizzata da iperandrogenismo, anovulazione cronica e/o evidenze ecografiche della presenza di micro-cisti in una o entrambe le ovaie, è il più comune disturbo endocrino riproduttivo femminile (3), che si stima interessi fino a una donna su cinque (4).

La PCOS è spesso associata a disturbi del metabolismo (obesità, diabete mellito di tipo 2, malattie cardio-vascolari — CV), della riproduzione (infertilità, aborto spontaneo e complicazioni della gravidanza, come il diabete gestazionale, e neonatali) (5,6) e della psiche (ansia, depressione e *stress*) (7,8).



Nonostante l'eziologia della PCOS non sia ancora nota, la patogenesi è sostenuta dalla resistenza all'insulina (9), che colpisce fino al 75% delle donne normopeso e fino al 95% delle donne obese (rispetto al 62% dei soggetti di controllo non affetti da PCOS e con analogo BMI) (10).

Secondo la medicina basata sulle evidenze, gli approcci di prima linea sono la prevenzione e la riduzione del sovrappeso mediante interventi sullo stile di vita (11); tuttavia, la forza dell'evidenza in merito agli interventi sullo stile di vita è limitata dalla scarsa *compliance* delle pazienti dimostrata negli RCT (12,13). Inoltre, come per la popolazione generale, l'intervento basato sulle modifiche dieto-comportamentali e sull'aderenza allo stile di vita è influenzato da barriere psico-sociali e fisiche nelle donne con obesità conclamata (14).

Il trattamento classico della sintomatologia associata a PCOS prevede l'utilizzo di farmaci (15) (estrogeni-progestinici e metformina), ma effetti collaterali e controindicazioni della terapia contraccettiva riguardano in particolare proprio le donne in eccesso ponderale e gli insulino-sensibilizzanti orali sono spesso associati ad effetti collaterali, soprattutto a carico del tratto gastro-enterico, che possono peggiorare la qualità di vita. Le donne con PCOS hanno dimostrato di desiderare e ricercare trattamenti alternativi e adiuvanti per migliorare il proprio benessere generale e la fertilità (16). Esistono numerose evidenze circa gli effetti positivi dell'uso di integratori alimentari e fito-farmaci nelle donne con PCOS (17).

Le donne affette da PCOS hanno livelli ematici significativamente più alti di omocisteina e di indici di *stress* ossidativo, e alcuni integratori alimentari hanno dimostrato di essere efficaci nella riduzione del rischio CV, sia nelle donne con PCOS sia in altre popolazioni (17). Inoltre, alcuni fito-farmaci sono in grado di migliorare l'equilibrio ormonale nella PCOS, influenzando positivamente la regolarità mestruale (17).

Tra i fattori che possono influenzare la sintomatologia associata alla PCOS è inclusa la **dieta**, come dimostrato dall'aggravamento della disfunzione ovarica provocata da carenze nutrizionali specifiche e da una dieta ricca di zuccheri semplici e grassi (18).

Le diete **ipocaloriche**, come parte di uno stile di vita sano, possono facilitare il calo ponderale e ridurre l'insulino-resistenza. Anche una moderata perdita di peso, pari al 5–10%, può portare a numerosi vantaggi per la salute nei soggetti obesi: miglioramento dei parametri cardio-metabolici, riduzione della pressione arteriosa e aumento dell'aspettativa di vita, oltre al miglioramento della sensibilità insulinica e dei biomarcatori infiammatori.

Nell'ambito di un regime ipocalorico, è stato dimostrato che la dieta **mediterranea** si associa a miglioramento dell'insulino-resistenza nei soggetti obesi, con risultati favorevoli più evidenti rispetto ad altri approcci dietetici a basso contenuto calorico, persino dopo un calo ponderale modesto, < 5%. Inoltre, la riduzione dei livelli d'insulina e di altri indici di insulino-resistenza, come l'HOMA, osservata nell'ambito di questo regime dietetico, risulta precoce e mantenuta nel tempo. I benefici descritti sono da attribuire non solo alla restrizione calorica, che favorisce la perdita di peso e la riduzione dell'insulino-resistenza indipendentemente dalla composizione della dieta, ma anche alla grande quantità di alimenti funzionali e nutraceutici naturalmente presenti all'interno della dieta mediterranea (18). Evidenze preliminari circa gli esiti metabolici ed endocrinologici positivi, in termini di riduzione del peso corporeo, dei livelli di testosterone libero, di LH e di insulina a digiuno, sono stati riportati anche a seguito di una dieta **chetogenica** a basso contenuto calorico e bassissimo contenuto di carboidrati (VLKD). D'altra parte, è ancora incerto per quanto tempo possa essere seguito un regime dietetico a bassissimo contenuto di carboidrati per ottenere il miglior risultato, senza comportare potenziali problemi di sicurezza (19).

Le linee guida internazionali raccomandano una varietà di approcci dietetici bilanciati, per ridurre l'apporto energetico alimentare e indurre perdita di peso nelle donne con PCOS in sovrappeso e in obesità; in tutte le donne con PCOS dovrebbero essere seguiti nel corso della vita i principi generali di una sana alimentazione, come da raccomandazioni per la popolazione generale, e ad esse dovrebbe essere offerta regolarmente la possibilità di monitorare i cambiamenti relativi al peso corporeo (20).

È stato ipotizzato che una nutrizione accurata, che contempli cibi funzionali e componenti nutraceutici, migliorando l'insulino-resistenza, possa essere riconosciuta come una valida soluzione, sia per prevenire la PCOS sia per limitare la sintomatologia e le espressioni della malattia. Inoltre, la sana alimentazione rappresenta il punto di partenza per lo studio e l'ottimizzazione d'utilizzo dei composti nutraceutici presenti naturalmente negli alimenti.

In questa revisione, il ruolo dei nutraceutici nella prevenzione e nella gestione della patologia è trattato da tre punti di vista:

- come i nutraceutici agiscono sulla sensibilità insulinica, riducendo l'insulino-resistenza, associata a PCOS, determinando la prevenzione e/o la riduzione della gravità della malattia;

- come i nutraceutici agiscono direttamente sulla funzionalità ovarica e sulla regolarizzazione del ciclo mestruale riducendo la gravità della malattia;
- come i nutraceutici agiscono sulle condizioni cliniche associate a PCOS, in particolare i disturbi a carico del fegato, come la NAFLD (*non alcoholic fatty liver disease*) e l'iperomocisteinemia.

Oltre a una terapia farmacologica, quindi, l'uso di integratori alimentari e nutraceutici può essere considerato come terapia alternativa e coadiuvante per la prevenzione e il trattamento della PCOS.

Azione dei nutraceutici sulla sensibilità insulinica

L'insulino-resistenza e lo *stress* ossidativo esercitano un ruolo fondamentale nella progressione e nella severità della PCOS. Alla luce di queste considerazioni, l'utilizzo di molecole derivanti da fonti alimentari con azione insulino-sensibilizzante e/o anti-ossidante è stato preso in considerazione come adjuvante delle terapie farmacologiche o ancor più nella prevenzione della patologia.

È stato dimostrato che gli **acidi grassi poli-insaturi omega-3**, come l'acido gamma-linolenico, l'acido eicosapentaenoico (EPA) e l'acido docosaesaenoico (DHA), riducono i livelli plasmatici di trigliceridi, incrementano il colesterolo HDL e hanno un effetto anti-infiammatorio. Nelle donne con obesità morbigena (BMI medio di 36 kg/m²) affette da PCOS, l'assunzione quotidiana di 720 mg di EPA e di 480 mg di DHA per almeno otto settimane, pur in assenza di effetti diretti sulla regolazione del ciclo mestruale e sui livelli di testosterone libero, determina una significativa riduzione della glicemia a digiuno, dell'insulino-resistenza e dei livelli plasmatici di colesterolo (16); ciò suggerisce, quindi, l'utilità della somministrazione di acidi grassi poli-insaturi omega-3 nella terapia delle principali complicanze relative alla PCOS (21). Sono invece pochi gli studi che hanno indagato l'effetto degli omega-3 sulla regolazione delle adipochine e dei fattori ormonali e sul miglioramento della funzione endoteliale (21).

Il **selenio** è un altro composto, in questo caso un micro-nutriente, con effetti significativi nelle donne affette da PCOS, in particolare come adjuvante al trattamento farmacologico con metformina: migliora i valori di glicemia a digiuno e riduce l'insulino-resistenza, ma anche i livelli di testosterone libero (16).

La **vitamina D**, ormone universalmente noto per il ruolo sulla salute dello scheletro, sta ricevendo un'attenzione crescente per le evidenze extra-ossee, fra cui un ruolo importante nella fisiologia riproduttiva e nella PCOS. È ormai noto il ruolo della vitamina D nella regolazione dell'espressione genica coinvolta nel metabolismo lipidico e glucidico e dati osservazionali e sperimentali mostrano quanto la carenza o insufficienza di vitamina D possa essere ormai considerata una caratteristica clinica della PCOS, associata alla disfunzione ovulatoria, all'iperandrogenismo, all'insulino-resistenza, alla percentuale di massa grassa, al rischio di diabete e agli indici di infiammazione sistemica (22). La supplementazione con vitamina D nelle pazienti affette da PCOS ottiene, anche se non sempre in modo significativo, miglioramento della sensibilità all'insulina, riduzione dei livelli sierici di testosterone e di colesterolo LDL e, in associazione agli omega-3, decremento del colesterolo totale e miglioramento dell'irsutismo e dei parametri relativi alla salute mentale (22).

Nelle donne con PCOS è stato recentemente studiato il **microbiota intestinale**. Studi osservazionali mostrano differenze significative di popolazione a livello di *phylum* fra le donne obese e non obese e fra quelle affette o non da PCOS. La quantità di *Tenericutes* e *Synergistetes* nelle donne non obese con PCOS è risultata significativamente minore rispetto alle donne non obese sane, mentre i *Fusobacteria* sono risultati significativamente più presenti nel microbiota intestinale delle donne non obese con PCOS; non sono state riscontrate differenze fra le donne obese con PCOS e quelle sane (23). A livello genico, sono state osservate specifiche correlazioni lineari fra caratteristiche del microbiota intestinale e livelli sierici ormonali, con alcune differenze fra le donne con PCOS obese e non obese: nelle prime, 26 specie erano associate ai livelli sierici di insulina dopo carico orale con 75 g di glucosio, *Lachnospiridium* era correlato positivamente ai livelli di PRL nelle pazienti obese e negativamente nelle non obese; *Klebsiella*, *Veillonella*, *Collinsella*, *Dialister*, *Ruminococcaceae_UCg-014*, *Ruminococcus_gnavus_group*, *Agathobacter*, *Megasphaera*, *Roseburia* e *Parassutterella* sono risultati correlati in entrambi i gruppi ai livelli sierici degli ormoni indagati, tra cui insulina, testosterone e gonadotropine (23). La biodiversità del microbiota intestinale è minore nelle donne affette da PCOS rispetto alle donne sane. Inoltre, la composizione del microbiota delle donne affette da PCOS, indipendentemente dal BMI, è del tutto diversa da quella delle donne sane ed è rappresentata da specie responsabili di eccessiva produzione di lipo-polisaccaridi, anomalie del metabolismo degli aminoacidi, della produzione di acidi grassi a catena corta (SCFA), della purina e della pirimidina e, in generale, di modificazioni patologiche del trasporto e dell'assorbimento di nutrienti, con conseguenti alterazioni endocrine dell'ospite.

Diverse metanalisi hanno evidenziato che la ridotta biodiversità del microbiota è associata al fenotipo obeso (24) e che, anche in quest'ultimo, i livelli insulinemici sono fortemente correlati a specifiche specie di batteri intestinali (23). Tali evidenze hanno suggerito la probabile efficacia sia della dieta nel ridurre la presenza di determinate specie batteriche, sia dell'integrazione orale con specifiche specie e ceppi di probiotici e prebiotici, nell'ottica di una nuova direzione terapeutica per il trattamento delle anomalie metaboliche associate alla PCOS. I **probiotici** sono quei microrganismi che si dimostrano in grado, una volta ingeriti in adeguate quantità, di esercitare funzioni benefiche per l'organismo. In donne affette da PCOS l'integrazione orale (per almeno 12 settimane) di *Lactobacillus acidophilus* (2×10^9 CFU/g), *Lactobacillus casei* (2×10^9 CFU/g) e *Bifidobacterium bifidum* (2×10^9 CFU/g) determina riduzione significativa di BMI, insulinemia, colesterolo totale, colesterolo LDL e testosterone e incremento di SHBG e colesterolo HDL (24). La letteratura sottolinea, tuttavia, i limiti attuali degli studi sull'integrazione probiotica, rappresentati principalmente dai dosaggi utilizzati non standardizzati, e raccomanda la progettazione di studi specifici.

I **prebiotici** sono sostanze non digeribili di origine alimentare, che, assunte in quantità adeguata, favoriscono selettivamente la crescita e l'attività di uno o più batteri, già presenti nel tratto intestinale o assunti insieme al prebiotico. I dati disponibili sugli effetti dell'integrazione con prebiotici sono al momento pochi, ma molto promettenti. Diversi studi effettuati in vivo in topi affetti da PCOS hanno mostrato, ad esempio, il ruolo dell'inulina nella riduzione del peso corporeo, dei livelli di testosterone e di marcatori infiammatori, quali TNF- α , IL-6 e IL-17, con successiva riduzione della gravità della PCOS. In attesa di studi in vivo nella donna, tali evidenze suggeriscono un possibile utilizzo dell'inulina nel miglioramento dello stato metabolico e infiammatorio caratteristico della PCOS, mediante regolazione della micro-flora intestinale, con risultati al momento sovrapponibili all'azione della metformina (24).

Sono comunque numerosi i nutraceutici con documentati effetti sul metabolismo glucidico (berberina, fucuetina, palmatina, onochiolo, amorfrutina, trigonellina, acidi gimnemic, gurmarina, florzina, *Ascophyllum nodosum*, *Fucus vesiculosus*), per i quali non sono ancora disponibili dati specifici relativi a donne affette da PCOS.

Azione dei nutraceutici sulla funzionalità ovarica

Alcuni nutraceutici sono in grado di agire direttamente sulla funzionalità ovarica e sulla regolarizzazione del ciclo mestruale. Una classe di molecole molto interessante e diffusamente studiata a tal proposito è rappresentata dagli **inositoli**. Il mio-Inositolo (myo-Ins) e i suoi derivati fosfatici, inclusi gli inositolo-fosfati (InsPs), gli inositolo-pirofosfati (IPP) e il fosfatidil-inositolo fosfato (PtdIns), agiscono come secondi messaggeri, che si accumulano rapidamente e transitoriamente in risposta a segnali endocrini o dell'ambiente esterno. Nell'ultimo decennio, in particolare, un numero crescente di studi clinici e sperimentali ha fornito solide prove sulla capacità di myo-Ins, da solo o in combinazione con il suo isomero D-Chiro-Inositolo (Dchiro-Ins), di modulare alcune delle caratteristiche cliniche, metaboliche ed endocrine tipiche della PCOS. Studi pilota e studi clinici sperimentali hanno evidenziato che la combinazione di entrambi gli isomeri potrebbe rappresentare la migliore strategia di trattamento. Tuttavia, è ancora oggetto di dibattito la percentuale relativa di myo-Ins e di D-Chiro-Ins. In molti casi non è possibile ottenere informazioni conclusive dagli studi clinici, a causa del disegno poco chiaro, del numero limitato di pazienti reclutate e di una formula variabile di composizione e dosaggio, problema tipico degli integratori orali e dei nutraceutici (25). In secondo luogo, diverse pubblicazioni sembrano ignorare il fatto che myo-Ins e D-Chiro-Ins mostrano effetti opposti sull'ovaio e sulla steroidogenesi, nonostante entrambi migliorino la trasduzione dell'insulina e l'utilizzo del glucosio, attraverso gli inositol-fosfoglicani (IPG) derivati.

È ormai evidente da tempo che l'inositolo è coinvolto nella trasduzione di diversi segnali endocrini, come insulina, ormoni tiroidei, gonadotropine e prostaglandine. Il ruolo modulatore del metabolismo del glucosio e dell'insulina non può spiegare totalmente l'efficacia degli inositoli. Le evidenze suggeriscono che D-Chiro-Ins agisce direttamente sulla regolazione dei geni degli enzimi steroidogenici nelle cellule della granulosa umana; inoltre, D-Chiro-Ins aumenta i livelli di testosterone nelle cellule tecali di donne con PCOS (25). D'altra parte, myo-Ins partecipa alla modulazione delle vie di segnale dell'FSH. Infatti, dopo trattamento con myo-Ins, diminuisce significativamente il rapporto LH/FSH nel plasma delle donne con PCOS, mentre la supplementazione di myo-Ins permette di ridurre significativamente la quantità di FSH ricombinante da somministrare nella fecondazione in vitro (25). A sua volta, l'FSH stimola la sintesi dell'aromatasi, un passaggio fondamentale nella conversione degli androgeni in estrogeni e nella maturazione del follicolo terminale. È importante sottolineare che la *down-regulation* dell'FSH e la conseguente drastica diminuzione dell'aromatasi sintetizzata nelle cellule della granulosa costituiscono un segno distintivo della PCOS. Occorre notare che la somministrazione di alte concentrazioni di D-Chiro-Ins può avere, non solo effetti dannosi sul follicolo, ma anche compromettere la disponibilità di myo-Ins (25). Nel complesso, i dati suggeriscono

che la scelta delle concentrazioni dei due isomeri deve essere attentamente ponderata, evitando alti dosaggi di D-Chiro-Ins se lo scopo perseguito è migliorare la risposta dell'ovaio all'asse endocrino FSH-aromatasi, come nel caso della gestione della PCOS (25). Alla luce di questi dati sono quindi necessari altri studi che accertino l'attività dell'inositolo sulle cellule ovariche e indaghino gli effetti benefici di un appropriato rapporto myo-Ins/D-Chiro-Ins su coorti più ampie di pazienti e differenti fenotipi di PCOS. I risultati più promettenti sono stati finora ottenuti con formule in cui il rapporto myo-Ins/D-Chiro-Ins è fissato a 40:1, secondo la fisiologica concentrazione plasmatica (25). È sempre più acclarato il fatto che la PCOS possa assumere differenti fenotipi clinici e, di conseguenza, per adottare la migliore strategia terapeutica è necessaria una corretta valutazione delle caratteristiche biochimiche e mediche di ciascun pato-fenotipo (25). Al momento attuale, **il trattamento a base di inositolo debba essere dedicato a quei fenotipi clinici specifici di PCOS per i quali è stata fornita una solida evidenza** (25).

Recentemente è stata sottolineata l'importanza di associare l'**acido α -lipoico** (ALA) a myo-Ins e D-Chiro-Ins (26). ALA è un potente anti-ossidante e un cofattore enzimatico della catena respiratoria mitocondriale, con capacità di aumentare la sensibilità all'insulina, ed è in grado di eliminare, sia *in vivo* sia *in vitro*, le specie reattive dell'ossigeno e dell'azoto, di rigenerare le molecole anti-ossidanti essenziali, quali il coenzima Q10, la vitamina C e la vitamina E, e di riparare le proteine, i lipidi e il DNA danneggiati dallo *stress* ossidativo. Infine, alcune meta-analisi e revisioni sistematiche-suggeriscono che l'ALA possa essere in grado di ridurre le concentrazioni di leptina sierica, soprattutto nei giovani adulti, in base alla lunghezza del periodo di assunzione (26). Questo potrebbe essere alla base del calo ponderale riscontrato nei pazienti obesi che assumono ALA e suggerisce l'utilizzo dello stesso nella gestione delle complicanze correlate alla PCOS, quali l'aumento del peso corporeo e l'infiammazione. Studi effettuati in donne affette da PCOS con l'integrazione di solo ALA e con l'associazione di ALA + D-Chiro-Ins e ALA + myo-Ins hanno riportato il miglioramento, anche se non sempre significativo, dei parametri clinici e metabolici (captazione del glucosio, sensibilità all'insulina, BMI, rapporto fianchi-addome, colesterolo HDL), della regolarità del ciclo mestruale, del numero dei cicli mestruali e del volume ovarico, rispetto alle donne che non assumevano i suddetti composti; i risultati più significativi sono stati riscontrati quando l'ALA veniva associato agli inositoli (26).

Un altro composto che ha mostrato di indurre effetti benefici in donne affette da PCOS, nell'ambito della regolazione ormonale, è la **Mentha spicata**, la cui assunzione è risultata associata a riduzione del testosterone totale in uno studio di comparazione con *Matricaria recutita* (16).

Azione dei nutraceutici sulle condizioni cliniche associate a PCOS

Alcuni nutraceutici possano avere un'indicazione di utilizzo nella gestione delle complicanze associate a PCOS. L'ALA stesso ha dimostrato un effetto anti-ossidante, come prima descritto, ma la letteratura mostra dati di efficacia soprattutto nella gestione della NAFLD in donne affette da PCOS. In particolare, il polifenolo **resveratrolo**, la **silibina** (derivata dal cardo mariano), la **vitamina E** e la vitamina D sono stati associati a riduzione della trigliceridemia e della fibrosi nella NAFLD e a miglioramento dei marcatori indicativi di *stress* ossidativo e disfunzione endoteliale e metabolica (26). Questi risultati preliminari suggeriscono che il ruolo dei nutraceutici nel trattamento della PCOS possa essere esteso al trattamento della NAFLD, anche se sono necessari RCT specifici.

È stato infine osservato che l'**iperomocisteinemia** è una condizione molto frequente nelle donne affette da PCOS, in cui i livelli di omocisteina sono correlati all'esito gravidanza, essendo più elevati nelle pazienti non fertili rispetto a quelle fertili (26). Inoltre, l'iperomocisteinemia è predittiva del rischio di sviluppare aterosclerosi in pazienti con sindrome metabolica ed è un fattore di rischio indipendente per *ictus* e ischemia del miocardio (26). Una recente metanalisi ha mostrato che nei pazienti con iperomocisteinemia l'integrazione con acido folico riduce il rischio di *ictus* del 10% e il rischio CV totale del 4%. Tali evidenze suggeriscono un possibile utilizzo dell'**acido folico** nella gestione della PCOS e, comunque, il regolare monitoraggio dei livelli di omocisteina (26).

Si aprono, dunque, prospettive future per l'utilizzo di altre molecole con funzione nutraceutica, che, opportunamente testate, possono rappresentare terapie coadiuvanti per la cura e la gestione della PCOS e delle condizioni cliniche ad essa associate.

Conclusioni

La PCOS è una sindrome clinicamente eterogenea. Dato l'ampio spettro di possibili scelte terapeutiche, si sottolinea l'importanza di riconoscere il pato-fenotipo per assicurare il migliore approccio terapeutico basato sull'evidenza. La letteratura scientifica suggerisce, inoltre, l'importanza di prevenire la PCOS in età infantile e/o adolescenziale o, quantomeno, di elaborare una diagnosi precoce nell'adolescente. Le donne con PCOS, infatti, sono esposte a maggior rischio di patologie metaboliche e CV, soprattutto in età adulta e geriatrica, ma anche già in età giovanile. Il rischio di

diabete gestazionale è maggiore rispetto alle loro coetanee non affette da PCOS e, a questo proposito, risulta fondamentale un *counseling* dieto-terapeutico-comportamentale mirato nelle donne che desiderino una gravidanza. Le opzioni terapeutiche spaziano dai cambiamenti dello stile di vita all'uso di nutraceutici, fino alle terapie farmacologiche. I nutraceutici, in particolare, rappresentano sempre più una sfida e un'opportunità nel trattamento delle donne con PCOS e insulino-resistenza. Oltre alle indicazioni sempre più precise e adeguate sulla corretta dose e associazione di Myo-Insit, D-Chiro-Ins e ALA, già ampiamente utilizzati, sono disponibili molti altri composti attualmente utilizzabili come terapia adiuvante delle principali complicanze, quali NAFLD e iperomocisteinemia. Tuttavia, c'è ancora molta ricerca da praticare nel settore dei nutraceutici e il mondo scientifico necessita soprattutto di RCT con un numero limitato di *bias*.

Da quanto riportato in questa revisione narrativa, si evince che gli approcci più interessanti riguardano nutraceutici che migliorano la sensibilità all'insulina e ottimizzano il calo ponderale, o che contrastano lo *stress* ossidativo, o che agiscono direttamente sulla regolazione del ciclo mestruale. In sintesi, opportunamente introdotti in protocolli terapeutici di pazienti affette da PCOS o usati come prevenzione, i nutraceutici possono coadiuvare le terapie farmacologiche.

Bibliografia

1. Ministero della Salute. Nutrire il pianeta, nutrirlo in salute. Equilibri nutrizionali di una sana alimentazione. Quaderni della Salute [2015, 25](#).
2. Fundación Española para la ciencia y la tecnología. Alimentos funcionales. [2013, 287](#).
3. ESHRE. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod [2012, 27: 14–24](#).
4. March WA, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. Hum Reprod [2010, 25: 544–51](#).
5. Doherty DA, et al. Implications of polycystic ovary syndrome for pregnancy and for the health of offspring. Obstet Gynecol [2015, 125: 1397–406](#).
6. Boomsma CM, et al. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod Update [2006, 12: 673–83](#).
7. Dokras A. Mood and anxiety disorders in women with PCOS. Steroids [2012, 77: 338–41](#).
8. Hart R, Doherty DA. The potential implications of a PCOS diagnosis on a woman's long-term health using data linkage. J Clin Endocrinol Metab [2014, 100: 911–9](#).
9. Cassar S, et al. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of euglycaemic–hyperinsulinaemic clamp studies. Hum Reprod [2016, 31: 2619–31](#).
10. Stepto NK, et al. Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic–hyperinsulinaemic clamp. Hum Reprod [2013, 28: 777–84](#).
11. PCOS Australian Alliance. Evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Jean Hailes Foundation for Women's Health [2011](#).
12. Moran LJ, et al. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev [2011, 7: CD007506](#).
13. Moran LJ, et al. The contribution of diet, physical activity and sedentary behaviour to body mass index in women with and without polycystic ovary syndrome. Hum Reprod [2013, 28: 2276–83](#).
14. Diamanti-Kandarakis E, et al. A modern medical quandary: polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and oral contraceptive pills. J Clin Endocrinol Metab [2003, 88: 1927–32](#).
15. Legro RS, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. N Engl J Med [2007, 356: 551–66](#).
16. Arentz S, et al. Nutritional supplements and herbal medicines for women with polycystic ovary syndrome; a systematic review and meta-analysis. BMC Complement Altern Med [2017, 17: 500](#).
17. Arentz S, et al. A survey of the use of complementary medicine by a self-selected community group of Australian women with polycystic ovary syndrome. BMC Complement Altern Med [2014, 14: 472](#).
18. Mirabelli M, et al. Mediterranean diet nutrients to turn the tide against insulin resistance and related diseases. Nutrients [2020, 12: 1066](#).
19. McGrice M, Porter J. The effect of low carbohydrate diets on fertility hormones and outcomes in overweight and obese women: a systematic review. Nutrients [2017, 9: 204](#).

20. Teede HJ, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* [2018, 33: 1602-18](#).
21. Salek M, et al. N-3 fatty acids as preventive and therapeutic agents in attenuating PCOS complications. *EXCLI J* [2019, 18: 558-75](#).
22. Kalyanaraman R, Pal L. A narrative review of current understanding of the pathophysiology of polycystic ovary syndrome: focus on plausible relevance of vitamin D. *Int J Mol Sci* [2021, 22: 4905](#).
23. Zhou L, et al. Characteristic gut microbiota and predicted metabolic functions in women with PCOS. *Endocr Connect* [2020, 9: 63-73](#).
24. Zhao X, et al. Exploration of the relationship between gut microbiota and polycystic ovary syndrome (PCOS): a review. *Geburtsh Frauenheilk* [2020, 80: 161-71](#).
25. Monastra G, et al. PCOS and inositols: controversial results and necessary clarifications. Basic differences between D-Chiro and myo-Inositol. *Front Endocrinol* [2021, 12: 660381](#).
26. Aversa A, et al. Fundamental concepts and novel aspects of polycystic ovarian syndrome: expert consensus resolutions. *Front Endocrinol* [2020, 11: 516](#).