

**NUOVO STATEMENT ESE
SU DIAGNOSI E TERAPIA DELLA PCOS**Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Nel 2014 l'*European Society of Endocrinology* ha prodotto uno *statement* sullo stato attuale delle conoscenze riguardanti definizione, diagnosi e possibili terapie della Sindrome dell'Ovaio Policistico (PCOS), malattia endocrina più frequente nelle donne in età riproduttiva (1). Il manoscritto riporta gli aspetti più salienti; si sottolinea che alcune considerazioni del documento possono essere non completamente in accordo con l'esperienza clinica quotidiana.

IL DIBATTITO SULLA DEFINIZIONE DI PCOS

Gli esperti dell'NIH nel 2012 (2) hanno raccomandato di mantenere e utilizzare i criteri diagnostici dettati dalla *Consensus* di Rotterdam (3), sottolineando come sia necessario classificare ogni paziente in base ad uno dei quattro "fenotipi" ottenibili attraverso le diverse **possibili combinazioni dei criteri diagnostici**:

- iperandrogenismo e cicli anovulatori;
- iperandrogenismo e ovaio policistico all'ecografia pelvica, con cicli ovulatori;
- cicli anovulatori e ovaio policistico all'ecografia pelvica, senza iperandrogenismo;
- iperandrogenismo, cicli anovulatori e ovaio policistico all'ecografia pelvica.

Identificare lo specifico fenotipo è giustificato dal punto di vista metabolico. Molti studi suggeriscono che donne con diagnosi di PCOS basata su criteri NIH (iperandrogenismo e cicli anovulatori) presentino un profilo metabolico più grave rispetto a quello delle altre pazienti; la prevalenza di sindrome metabolica e il grado di insulino-resistenza nel fenotipo cosiddetto *mild* (cicli anovulatori e ovaio policistico all'ecografia pelvica, senza iperandrogenismo) sono più simili a quelli di soggetti di controllo rispetto a quelli degli altri tre fenotipi.

Un altro dei maggiori problemi nella definizione di PCOS è la mancanza di dati riguardanti la **storia naturale** della patologia: in particolare non esiste alcun consenso su come porre diagnosi di PCOS durante l'adolescenza e nemmeno dopo la menopausa. Non è noto, inoltre, se le pazienti passino o meno da un fenotipo all'altro e come questa eventuale transizione possa alterare lo stato di salute a lungo termine.

ESAMI DI LABORATORIO, NUOVI POTENZIALI MARCATORI ED ECOGRAFIA PELVICA**Esami di laboratorio e nuovi potenziali marcatori**

Testosterone: il dosaggio del testosterone totale (TT) è il primo esame da eseguire in una donna con iperandrogenismo. Il prelievo per TT si può eseguire in qualsiasi momento del ciclo mestruale. Esiste una considerevole sovrapposizione dei valori di TT tra pazienti e controlli sani; questa scarsa sensibilità è in parte dovuta alle differenze nei *kit* disponibili in commercio e in parte alla mancanza di accuratezza degli stessi. Le metodiche di dosaggio raccomandate come *gold standard* sono la gascromatografia o la cromatografia liquida entrambe accoppiate alla spettrometria di massa.

Testosterone libero, androstenedione e DHEA-S: il dosaggio del testosterone libero con gli immuno-dosaggi del commercio è inaccurato. Non vi è alcuna evidenza che dosare l'androstenedione fornisca una maggiore sensibilità o specificità nell'identificare le donne iperandrogeniche rispetto al solo TT. Allo stesso modo il DHEA-S, androgeno di origine surrenalica, non è da eseguire nella pratica di *routine*, a meno che non si sospetti una neoplasia surrenalica.

SHBG: bassi valori di SHBG hanno mostrato un'accuratezza diagnostica eccellente nella diagnosi di PCOS, sono un marcatore surrogato di eccesso di androgeni ma anche di insulino-resistenza. La riduzione dei valori di questa proteina sembra essere però legata soprattutto all'eccesso di tessuto adiposo, più che all'insulino-resistenza e all'eccesso di androgeni. Nella pratica clinica SHBG si dosa molto raramente nei laboratori clinici.



Quali procedure diagnostiche utilizzare in presenza di elevati livelli di testosterone?

Quando i valori di TT sono più del doppio dei valori massimi, può essere presente una neoplasia androgeno-secerne: in questi casi va eseguito un dosaggio del DHEA-S e un *imaging* addominale. Se i valori di DHEA-S sono normali, la diagnosi più probabile è quella di ipertecosi ovarica, condizione menopausale in cui le cellule della teca proliferano e continuano a produrre androgeni, con conseguente iperandrogenismo, o di neoplasia ovarica. Raramente, in alcuni casi di neoplasia surrenalica i valori di DHEA-S possono essere ridotti.

Nei tumori ovarici i valori di TT possono rimanere dipendenti dall'LH, il testosterone può quindi essere soppresso da alcuni farmaci (agonisti del GnRH, estro-progestinici o ciproterone acetato).

Quando i valori di TT sono solo lievemente oltre al limite superiore della norma, la diagnosi più probabile è quella di PCOS; in questi casi va comunque eseguito uno *screening* per escludere la presenza di iperplasia surrenalica congenita da deficit di 21-idrossilasi (dosaggio del 17-OH progesterone).

Screening per DM2 e insulino-resistenza: glicemia basale ed emoglobina glicata non sono metodi sensibili per lo *screening* del DM2 in situazioni a rischio come questa. Seguendo le direttive della *Androgen Excess and PCOS (AE-PCOS) Society* (4), bisognerebbe eseguire una curva da carico orale di glucosio in tutte le donne obese e nelle pazienti normopeso con fattori di rischio (età > 40 anni, storia personale di diabete gestazionale, storia familiare di DM2). Nella *routine* clinica non sono richiesti il dosaggio dell'insulinemia e le stime di insulino-resistenza.

Gonadotropine: l'ipersecrezione di LH è molto comune, soprattutto in donne normopeso con oligo-amenorrea. Non è consigliabile eseguire un dosaggio singolo di LH proprio per la sua variabilità. Il dosaggio di LH può essere utile nella diagnosi differenziale con l'amenorrea ipotalamica.

Ormone anti-mulleriano (AMH): è un marcatore importante del numero dei piccoli follicoli antrali. Non viene utilizzato solo come stima della riserva ovarica, ma riflette anche il maggior numero di follicoli presenti nelle ovaie policistiche. Sono però necessarie ulteriori ricerche per valutare il valore predittivo di questo ormone nell'*outcome* dei trattamenti, soprattutto per quanto riguarda l'induzione dell'ovulazione. È impossibile al momento proporre un valore diagnostico di AMH che possa essere predittivo di disfunzione ovarica nella PCOS.

Vitamina D: nelle donne con PCOS, soprattutto se obese, è molto comune una ipovitaminosi D.

Valutazione della morfologia ovarica

Con l'avvento dell'ecografia trans-vaginale, contare il numero di follicoli ovarici è diventato il criterio migliore per definire un ovaio come policistico. Altri marcatori di policistosi considerati accurati sono comunque anche l'aumento del volume ovarico e l'aumento dell'area ovarica.

È ancora oggetto di controversie stabilire quali siano i valori normali per il numero di follicoli per ovaio: con l'avvento dell'ecografia ad alta risoluzione, il *cut-off* proposto nel 2003 alla *Consensus* di Rotterdam (≥ 12 follicoli che misurano almeno 29 mm di diametro, valore ottenuto dalla media in entrambe le ovaie) è infatti riscontrato in più del 50% delle donne giovani con cicli ovulatori. I risultati degli ultimi studi hanno suggerito di aumentare il *cut-off* diagnostico a ≥ 19 o ≥ 26 follicoli per ogni ovaio.

Anche il volume ovarico appare essere un buon marcatore surrogato di policistosi; il suo utilizzo è raccomandato quando la qualità delle immagini non permette una buona stima del numero di follicoli e soprattutto quando non può essere eseguita un'ecografia per via trans-vaginale. Sarebbe necessario utilizzare un *cut-off* che prenda anche in considerazione età, etnia e peso corporeo. Viene consigliato di utilizzare il valore ≥ 10 mL.

Un altro buon marcatore della presenza di policistosi può essere il rapporto fra lo stroma e il volume ovarico, con un *cut-off* di 0.32.

Al momento non vi sono dati uniformi riguardo all'utilizzo degli indici di vascolarizzazione tramite esame doppler.

OBESITÀ, COMPOSIZIONE CORPOREA E NUTRIZIONE

L'obesità è sicuramente un buon indicatore clinico di anormalità metaboliche, che possono essere presenti sin dall'inizio in pazienti con PCOS e che spesso possono anche precederne lo sviluppo. La sua esatta prevalenza non è ben definita per la mancanza di dati basati su studi di popolazione. Quello che è attualmente noto è che la PCOS e l'obesità sono fortemente associate fra loro e che l'obesità, soprattutto quella viscerale, peggiora le caratteristiche cliniche, le alterazioni metaboliche e quelle riproduttive della PCOS. È anche possibile che l'eccesso di androgeni favorisca lo sviluppo di adiposità addominale, facilitando l'insorgenza di insulino-resistenza.

L'obesità appare ovviamente inoltre fortemente associata con la comorbilità metabolica più temuta nella PCOS, il DM2. C'è un rischio intrinseco nella sindrome di sviluppare il DM2, che aumenta con l'aumentare del BMI, soprattutto $\geq 30 \text{ kg/m}^2$.

ALTERAZIONI DEL SONNO

Esistono pochi dati che suggeriscono che la sindrome delle apnee ostruttive (OSA) sia più comune in donne obese con PCOS rispetto alla popolazione generale. Sembrerebbe comunque che, fra le pazienti affette da PCOS, la prevalenza di disturbi del sonno sia aumentata di 2 o 3 volte in quelle obese rispetto quelle normopeso. Sicuramente, BMI, insulino-resistenza e intolleranza ai carboidrati sono fattori di rischio per lo sviluppo di OSA.

SINTOMI PSICOLOGICI E QUALITÀ DELLA VITA

Oltre a tutti i segni e sintomi come irsutismo, acne, irregolarità mestruale, infertilità ed eccessivo peso corporeo, nella PCOS possono essere presenti alterazioni psicologiche, che, insieme al resto, possono avere un forte impatto sulla qualità della vita.

FATTORI DI RISCHIO CARDIO-METABOLICI

Insulino-resistenza e disfunzione endoteliale

I dati epidemiologici disponibili suggeriscono che vi sia un'aumentata prevalenza di fattori di rischio cardio-vascolare, classici e non classici, in donne con PCOS. La variabilità fenotipica, in particolare la presenza o meno di ovulazione e iperandrogenismo, sembra influenzare tutti i fattori di rischio cardio-vascolari e metabolici.

Ruolo dello stress lipo-ossidativo

La più frequente alterazione metabolica è la dislipidemia, presente nel 70% delle pazienti, soprattutto come ipertrigliceridemia, bassi valori di HDL e particelle di colesterolo LDL (LDL-C) più piccole e dense, tutte alterazioni tipiche degli stati di insulino-resistenza, tranne la presenza di LDL-C che sembra essere più correlata all'iperandrogenismo.

La PCOS, anche in donne normopeso, è inoltre associata con uno stress ossidativo, caratterizzato da aumentata produzione di radicali liberi e riduzione di tutti gli anti-ossidanti sierici.

Ruolo dello stress glico-ossidativo

Gli AGEs, prodotti della glicazione o glico-ossidazione delle proteine e dei lipidi, correlano positivamente con i marcatori di disfunzione endoteliale; sembra che siano aumentati nel siero di donne con PCOS, indipendentemente dalla presenza di obesità, insulino-resistenza, valori di glicemia.

Rischio cardio-metabolico nella PCOS

I valori di intima-media a livello delle arterie carotidi sono aumentati. Non è ancora ben chiarito se questi rischi comportino un aumento della morbilità e mortalità cardio-vascolare.

SCEGLIERE IL TRATTAMENTO IN BASE AI BISOGNI DELLA PAZIENTE: COSTI, BENEFICI ED EFFETTI COLLATERALI

Modificazioni dello stile di vita

Dieta ed esercizio fisico sono la pietra miliare nel *management* delle donne con PCOS, particolarmente quelle obese con adiposità viscerale. La riduzione dell'adiposità addominale e del peso può bloccare il circolo vizioso iperandrogenismo ↔ eccesso di tessuto adiposo, migliorando non solo le alterazioni metaboliche ma anche l'eccesso di androgeni e le alterazioni riproduttive. La dieta ha l'impatto maggiore, soprattutto in pazienti obese. In alcuni casi la perdita di peso può anche far completamente regredire sintomi e segni della PCOS.

Chirurgia bariatrica

Potrebbe rappresentare un'opzione per il calo ponderale nelle pazienti affette da obesità severa, che potrebbe anche risolvere tutti i segni e sintomi della PCOS. Le attuali Linee Guida Australiane (5) indicano un BMI > 35 kg/m² come valore soglia per accedere alla chirurgia bariatrica nelle pazienti affette da PCOS.

Insulino-sensibilizzanti e altri farmaci anti-diabetici

I benefici del trattamento con **metformina** coinvolgono sia le alterazioni metaboliche che quelle riproduttive, ma tale terapia ha efficacia lieve o nulla sui sintomi cutanei di iperandrogenismo.

Gli **analoghi del GLP-1** (exenatide, liraglutide) potrebbero rappresentare una buona opzione nel trattamento dell'obesità, soprattutto in donne con PCOS che hanno alterazioni della secrezione insulinica; in uno studio pilota su 60 pazienti obese l'utilizzo dell'exenatide ha migliorato la ciclicità mestruale, la frequenza ovulatoria, i valori ormonali e i parametri metabolici, soprattutto quando associata a metformina (6).

Contraccettivi orali e progestinici

I contraccettivi orali (CO) hanno un ruolo fondamentale nel migliorare sia la ciclicità mestruale che i sintomi da eccesso di androgeni. I progestinici, somministrati ciclicamente, hanno anch'essi un ruolo nel trattare le disfunzioni mestruali. Il preparato più comunemente prescritto è una combinazione di etinil-estradiolo (EE), in dosi fra i 20 e i 35 µg, e un progestinico ad azione anti-androgena.

I CO, anche quelli a basso dosaggio, possono contribuire alle alterazioni metaboliche e sono legati a un aumentato rischio di eventi cardio-vascolari. In realtà, i dati ottenuti da studi su donne con PCOS trattate con CO contenenti anti-androgeni, non hanno mostrato un significativo peggioramento dell'insulino-resistenza, della tolleranza glicidica e del profilo lipidico.

I CO di seconda e terza generazione sono efficaci allo stesso modo nel controllare il ciclo mestruale; sarebbe comunque meglio non assumere CO con alte dosi di estrogeni o che contengono progestinici derivati dagli androgeni. Anche i CO che contengono progestinici ad azione anti-androgena, quali il drospirenone, sono stati associati ad aumentato rischio di trombo-embolismo venoso nelle donne della popolazione generale e in particolare in quelle con PCOS.

Regolazione del ciclo mestruale

Il trattamento più conveniente è un CO a basso dosaggio. I soli progestinici assunti ciclicamente (progesterone micronizzato 100-200 mg/die o medrossiprogesterone acetato 10 mg/die, entrambi per 10-14 giorni al mese) sono una ragionevole alternativa, soprattutto in donne che non hanno bisogno dei CO a scopo contraccettivo.

In donne con severa oligomenorrea o amenorrea questo trattamento è fortemente consigliato per i rischi a lungo termine dell'esposizione dell'endometrio agli estrogeni (iperplasia endometriale, cancro).

Acne e irsutismo

I CO sono importanti anche nel trattamento di irsutismo, acne e alopecia androgenetica. Il maggior meccanismo di azione si deve alla soppressione della produzione ovarica di androgeni mediata dall'LH e all'aumento marcato delle concentrazioni di SHBG, la quale va a sequestrare il testosterone, riducendo i valori di testosterone libero. Nei casi più severi è indicata la terapia con anti-androgeni. In Europa l'anti-androgeno più comunemente utilizzato è il ciproterone acetato: esso possiede anche un'attività progestinica e può quindi essere combinato

con EE per avere anche un controllo del ciclo mestruale. Il ciproterone acetato è efficace pure nel trattamento dell'acne; in questo caso comunque esistono anche altre opzioni, come i derivati dell'acido retinoico.

Ciproterone acetato, flutamide, finasteride o spironolattone possono essere aggiunti a qualsiasi CO per amplificarne l'azione anti-androgenica, anche se, a parte il ciproterone acetato, tutti gli altri anti-androgeni non sono ancora registrati per queste indicazioni (anche se la loro efficacia sui segni dermatologici dell'iperandrogenismo è ben documentata).

Anti-androgeni

Gli anti-androgeni andrebbero utilizzati solo in presenza di una concomitante contraccezione; essi vanno assunti per almeno 9-12 mesi prima di poterne valutare l'efficacia nel miglioramento dell'irsutismo. Nello scegliere il tipo di anti-androgeno bisognerebbe considerare la gravità dell'irsutismo, il costo, l'efficacia e gli effetti collaterali del farmaco, e tutte le altre manifestazioni cliniche della paziente.

Lo **spironolattone** è un antagonista del recettore dell'aldosterone e degli androgeni. Un dosaggio compreso fra 50 e 200 mg/die è generalmente efficace nel trattamento dell'irsutismo, anche se la dose più comunemente utilizzata è 100 mg/die. È un anti-androgeno sicuro, anche se può avere molti effetti collaterali, soprattutto ad alte dosi, come tensione mammaria, alterazioni del ciclo mestruale, cefalea e poliuria.

Il **ciproterone acetato** è un anti-androgeno steroideo. È stato dimostrato come basse e alte dosi abbiano effetti simili nel ridurre l'irsutismo, quindi il dosaggio più comunemente utilizzato rimane quello di 2 mg combinato con 35 µg di EE (Diane). Tra gli effetti collaterali, può presentare tossicità epatica, cefalea, aumento di peso, tensione mammaria, riduzione della *libido*, edema e cambiamenti dell'umore.

La **flutamide** è un anti-androgeno non steroideo. Le basse dosi (≤ 250 mg/die) sono efficaci come le alte (> 500 mg/die) nel trattamento dell'irsutismo. Nonostante siano stati riportati episodi di severa tossicità epatica con alte dosi (750-1500 mg/die), i dati disponibili non mostrano evidenza di epato-tossicità in donne iperandrogeniche che ricevono dosaggi minori (62.5-125 mg/die). Durante il trattamento vanno comunque monitorati i test di funzionalità epatica.

La **finasteride** non è propriamente un anti-androgeno, ma un inibitore della 5-alfa-reduttasi, che blocca la conversione locale del testosterone in DHT, prima che questo si leghi al recettore nucleare per gli androgeni. Cinque mg/die sono una dose sicura ed efficace nel trattamento dell'irsutismo.

Il **drospirenone**, un progestinico di nuova generazione, ha effetti anti-androgeni e anti-mineralcorticoidi. Nonostante sia più debole rispetto agli altri anti-androgeni nel trattamento dell'irsutismo, è molto utilizzato in combinazione con l'EE. Il drospirenone sembra inoltre avere anche effetti positivi sul peso corporeo.

In conclusione, i farmaci anti-androgeni possono essere utilizzati da soli o in combinazione con altri anti-androgeni, con insulino-sensibilizzanti (metformina) o con un CO. I trattamenti combinati sono generalmente più efficaci di un farmaco solo. In particolare, una combinazione di anti-androgeni ed estro-progestinici con metformina può portare a effetti metabolici benefici maggiori rispetto alla mono-terapia con solo anti-androgeno o solo CO.

TRATTAMENTO BASATO SU UN APPROCCIO FENOTIPICO

Il trattamento della PCOS dovrebbe considerare l'eterogeneità propria della sindrome.

Fenotipo metabolico

Le pazienti sia normopeso che obese presentano livelli circolanti di insulina maggiori di quelle di donne sane di pari peso, dato che suggerisce fortemente la presenza di insulino-resistenza a livello epatico, indipendente dall'obesità.

Va evitato che donne normopeso vadano incontro a obesità e adiposità viscerale, attraverso modificazioni dello stile di vita, come regolare attività fisica e consigli dietetici, e promozione della cessazione del fumo. Lo stesso tipo di approccio va applicato a donne obese, in cui si poteva considerare in passato anche l'utilizzo di farmaci anti-obesità, attualmente indisponibili. Per pazienti con obesità di secondo e terzo grado bisognerebbe prendere in considerazione la chirurgia bariatrica.

In queste pazienti l'insorgenza dei disordini metabolici avviene più precocemente rispetto alla popolazione generale; nonostante ciò, il trattamento dei disordini metabolici per via farmacologica non è specifico per questo tipo di patologia; si possono comunque utilizzare insulino-sensibilizzanti e statine, che possono, in seconda battuta, migliorare anche alcuni sintomi della PCOS.

Infine, non vi è alcuna evidenza che la presenza di complicazioni metaboliche influenzi gli altri trattamenti per la PCOS. I CO di terza generazione, contenenti anti-androgeni, non sembrano essere associati con avventi avversi significativi sul profilo metabolico in questo tipo di pazienti.

Fenotipo iperandrogenico

È probabile che la maggior parte delle pazienti con PCOS si rivolgano a un ambulatorio endocrinologico a causa dell'irsutismo. Il trattamento di scelta dovrebbe essere deciso valutando l'età della paziente e lo specifico fenotipo.

In alcune classi di pazienti irsute dovrebbe essere necessaria una maggiore attenzione per decidere la terapia: adolescenti, normopeso, obese, che stanno cercando una gravidanza, in menopausa, con alterazioni della tolleranza glucidica.

In presenza di un eccesso di peso, il trattamento dell'irsutismo può avvantaggiarsi anche delle modifiche dello stile di vita; infatti, anche un calo ponderale può aiutare a ridurre i valori di androgeni.

In donne che non stanno cercando una gravidanza si preferisce un trattamento farmacologico con CO, progestinici e anti-androgeni.

La metformina non è efficace nel trattamento dell'irsutismo.

Trattamenti addizionali possono essere tutte le procedure cosmetiche; esse possono essere molto efficaci nel controllare un irsutismo di grado lieve-moderato, localizzato, e possono inoltre essere raccomandate come adiuvanti della terapia farmacologica. I trattamenti follicololitici comprendono l'elettrolisi, la terapia laser e la luce pulsata e possono portare a un miglioramento permanente dell'irsutismo, anche se sono operatore-dipendenti e possono essere associati a effetti collaterali locali.

In alcuni casi di irsutismo di grado lieve-moderato localizzato al volto, un'alternativa può essere l'applicazione topica di eflornitina in crema, che rallenta la crescita dei peli in modo reversibile.

Fenotipo riproduttivo

Le **modifiche dello stile di vita** con riduzione del peso possono portare a un ripristino dell'ovulazione spontanea in donne sovrappeso/obese; nelle donne che non riescono a ovulare spontaneamente nonostante la riduzione di peso, la risposta all'induzione dell'ovulazione è sicuramente migliorata.

L'**induzione dell'ovulazione** può essere ottenuta aumentando i livelli endogeni di FSH, utilizzando gli anti-estrogeni o gli inibitori dell'aromatasi, oppure somministrando FSH esogeno con iniezioni giornaliere. L'antagonista del recettore degli estrogeni, clomifene citrato, rimane il trattamento di prima linea nell'induzione dell'ovulazione nelle donne con PCOS, con efficacia nel 75-80% dei casi. Viene utilizzato a una dose iniziale di 50-100 mg/die (la dose maggiore nelle donne obese) per 5 giorni durante la fase follicolare precoce del ciclo mestruale. Durante il primo ciclo va eseguito un monitoraggio ecografico, sia per valutare l'avvenuta ovulazione sia per eventuali effetti collaterali. Se è indotta l'ovulazione, è convenzione continuare il trattamento fino a 6-12 mesi.

Anche la metformina può migliorare l'ovulazione, sia assunta in monoterapia che insieme al clomifene; essa è stata frequentemente utilizzata in donne con oligo-anovulazione. I primi studi suggerivano che l'aggiunta di metformina migliorava l'efficacia del clomifene, ma tutti i risultati successivi derivati da RCT, più grandi, prospettici, in doppio cieco, hanno dimostrato che non vi è alcun beneficio della metformina da sola o in combinazione rispetto al solo clomifene in termini di aumento delle nascite.

Il trattamento delle pazienti resistenti al clomifene è difficoltoso, come lo è anche quello delle pazienti che hanno ovulato ma non sono riuscite a concepire dopo sei mesi di terapia. In molti centri il trattamento di scelta è FSH a basse dosi, con accurato monitoraggio ecografico della risposta ovarica. I dati di un RCT suggeriscono che la diatermia ovarica laparoscopica (*ovarian drilling*) potrebbe essere efficace quanto la somministrazione di FSH a basse dosi nell'indurre l'ovulazione (7).

Nelle donne che non vogliono concepire è indicato il **rispristino della ciclicità mestruale**. Il trattamento di scelta può essere un CO a basse dosi. Un'alternativa ragionevole può essere un progestinico, in maniera ciclica, particolarmente in donne che non necessitano di un contraccettivo.

BIBLIOGRAFIA

1. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol* [2014, 171: P21-9](#).
2. Final Report National Institute of Health. Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome December 3-5 2012. [Executive summary](#).
3. 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). *Hum Reprod* [2004, 19: 41-7](#).
4. Salley KE, Wickham EP, Cheang KI, et al. Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome – a position statement of the Androgen Excess Society. *J Clin Endocrinol Metab* [2007, 92: 4546-56](#).
5. Teede HJ, Misso ML, Deeks AA, et al. Assessment and management of polycystic ovary syndrome: summary of an evidence-based guideline. *Med J Aust* [2011, 195: S65-112](#).
6. Elkind-Hirsch K, Marionneaux O, Bhushan M, et al. Comparison of single and combined treatment with exenatide and metformin on menstrual cyclicity in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* [2008, 93: 2670-8](#).
7. Farquhar C, Lilford RJ, Marjoribanks J, Vandekerckhove P. Laparoscopic “drilling” by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* [2007: CD001122](#).