

## NUOVA DEFINIZIONE DI IPERANDROGENISMO NELLA PCOS

Responsabile Editoriale  
**Renato Cozzi**

L'iperandrogenismo, criterio diagnostico cardine nella sindrome dell'ovaio policistico (PCOS), viene definito sia dalla presenza di irsutismo che dalla presenza di elevati valori plasmatici di testosterone (T) (1). In realtà, non tutte le donne affette da PCOS sono irsute e non più del 50% presentano valori di T aumentati, quando misurati con le metodiche immunologiche comunemente in commercio.

**L'iperandrogenismo si presenta quindi in modo eterogeneo**, anche a causa della **scarsa affidabilità delle metodiche diagnostiche** disponibili. Il punteggio di Ferriman e Gallwey modificato (*mFG score*), oltre a presentare ampie differenze inter-osservatore e un'intrinseca variabilità, correla solo debolmente con i valori di T, soprattutto quando questo è dosato con metodiche non *gold-standard* (2).

Studi recenti (3) hanno suggerito che un profilo steroideo, che includa anche il dosaggio dell'androstenedione (A) e del T libero, possa essere più appropriato rispetto al solo T nella diagnostica della PCOS, e possa aiutare a comprendere l'eterogeneità di questa sindrome.

Sulla base di queste premesse, Pasquali et al (4) hanno recentemente condotto uno studio per valutare l'utilità di eseguire un "profilo" steroideo, attraverso cromatografia liquida-spettrometria di massa (LC-MS/MS), in donne affette da PCOS. Sono state arruolate 156 pazienti affette da PCOS (diagnosi posta con i criteri di Rotterdam), in cui la presenza di iperandrogenismo è stata definita da valori di T  $\geq 0.454$  ng/mL (*cut-off* derivato da precedenti studi in cui erano state confrontate donne affette con controlli sani); questo gruppo è stato confrontato con 141 donne sane di pari età.

Le 156 pazienti affette da PCOS sono state ulteriormente suddivise in sottogruppi, secondo il fenotipo:

- con iperandrogenismo (IA) + oligo-anovulazione (OA) + ovaie policistiche all'ecografia (PCO): 31%;
- con IA + OA: 42%;
- con OA + PCO: 28%;
- con IA + PCO: nessuna.

### Risultati

I valori di BMI, circonferenza vita (CV) e glicemia a digiuno delle pazienti affette da PCOS erano maggiori rispetto a quelli del gruppo di controllo, mentre non sono state riscontrate differenze nei valori di lipidi, insulinemia a digiuno, insulino-resistenza (HOMA-IR) e insulino-sensibilità (QUICKI).

**Il 56% delle PCOS presentava anche elevati livelli di A** (in particolare: il 73% del fenotipo IA + OA + PCO, il 58% del fenotipo IA + OA e il 33% del fenotipo OA + PCO); quindi, *la prevalenza di iperandrogenismo*, considerando come diagnostici anche i valori di A, **arrivava all'81%** delle pazienti. Inoltre, il 51% delle PCOS presentavano valori di *Free Androgen Index* (FAI) elevati (65% nel fenotipo IA + OA + PCO, 54% nel fenotipo IA + OA e 30% del fenotipo OA + PCO); in questo caso, volendo considerare nella diagnosi di iperandrogenismo i valori di T, di A e il calcolo del FAI, la prevalenza di questa alterazione nelle pazienti affette da PCOS sale al 90%. Va sottolineato come 27 delle 43 pazienti (circa **il 63%**) inizialmente **incluse nel fenotipo non iperandrogenico**, OA + PCO, **presentavano in realtà valori di A o di FAI elevati**.

I valori di LH e del rapporto LH/FSH sono risultati maggiori nel gruppo di pazienti non irsute con T, A e FAI elevati. I valori di DHEA erano maggiori in tutte coloro con A elevato, indipendentemente dalla presenza o meno di irsutismo, T o FAI elevato. I valori di cortisolo e corticosterone erano significativamente maggiori nel gruppo di pazienti con irsutismo ed elevato A. I valori di SHBG erano minori in tutti i sottogruppi con iperandrogenismo rispetto al sottogruppo OA + PCO.

Tutte le pazienti con iperandrogenismo, eccettuate coloro che presentavano un irsutismo isolato  $\pm$  elevati valori di A, avevano BMI, CV, insulinemia a digiuno e HOMA-IR maggiori e QUICKI minore rispetto al gruppo OA + PCO.



Infine gli autori hanno valutato l'effetto di ogni singolo fattore (irsutismo, elevati T, A e FAI) e della loro combinazione:

- la presenza di irsutismo è risultata associata a valori minori di LH, del rapporto LH/FSH e di SHBG, con valori di DHEA maggiori; inoltre, è associata a insulinemia a digiuno più elevata con peggioramento dello stato di insulino-resistenza solo se in presenza di elevato T;
- elevati livelli di A sono risultati associati a maggiori valori di androgeni surrenalici, LH, rapporto LH/FSH e glicemia, con minori BMI e CV;
- elevati valori di FAI sono risultati associati ovviamente a SHBG più bassa, ma anche a valori di glicemia e insulinemia basale aumentati e un peggiore stato di insulino-resistenza.

Non si sono riscontrate correlazioni significative tra il *mFG score* e i valori di T o A; vi era solo una lieve, significativa, correlazione positiva col FAI.

Tramite la curva ROC, si è visto come i valori di A presentino un'elevata accuratezza (91.1%,  $p < 0.001$ ) nel differenziare le pazienti affette da PCOS dai controlli, mentre per i valori di FAI questa sia minore, seppur significativa (75%,  $p < 0.001$ ).

### Conclusioni

Con questo studio gli autori hanno messo in luce come l'iperandrogenismo si presenti in maniera eterogenea nelle pazienti con PCOS e che eseguire un dosaggio ormonale che non comprenda solo il T, ma anche A e FAI, potrebbe identificare in modo accurato la presenza di quest'alterazione in un maggior numero di pazienti, modificandone l'inquadramento clinico.

Questi risultati inoltre suggeriscono che i meccanismi responsabili dell'eccesso di androgeni siano diversi e che, fra questi, entrino in gioco anche la disregolazione degli enzimi della steroidogenesi surrenalica e/o periferica, e valori di SHBG ridotti a causa dell'insulina, delle citochine o ereditati come tratto genetico. Inoltre, la mancata correlazione del *mFG score* con T e A, implica che lo sviluppo di irsutismo non dipenda esclusivamente dai valori di androgeni circolanti.

Concludendo, gli autori suggeriscono che:

- **l'utilizzo della triade T, A e FAI abbia un'accuratezza eccellente** nel definire lo *status* di PCOS;
- sia utile suddividere le pazienti in diversi fenotipi iperandrogenici, in quanto **le alterazioni metaboliche sembrano essere correlate più al diverso profilo di androgeni che non alla gravità dell'iperandrogenismo** stesso;
- irsutismo e iperandrogenemia dovrebbero essere considerati due criteri distinti nella diagnosi di PCOS.

### Commento

Prima di traslare questi risultati nella pratica clinica quotidiana, bisogna considerare che sono stati ottenuti con dosaggi LC-MS/MS, attualmente disponibili con il SSN solo in pochissimi laboratori.

### Bibliografia

1. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. Task force on the phenotype of the polycystic ovary syndrome of the Androgen Excess and PCOS Society. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* [2009, 91: 456-88](#).
2. Legro RS, Schlaff WD, Diamond MP, et al. Reproductive Medicine Network. Total testosterone assays in women with polycystic ovary syndrome: precision and correlation with hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* [2010, 95: 5305-13](#).
3. Lerchbaum E, Schwetz V, Rabe T, et al. Hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome: exploration of the role of free testosterone and androstenedione in metabolic phenotype. *PLoS One* [2014, 9: e108263](#).
4. Pasquali R, Zanotti L, Fanelli F, et al. Defining hyperandrogenism in women with Polycystic Ovary Syndrome: a challenging perspective. *J Clin Endocrinol Metab* [2016, 101: 2013-22](#).