

CARATTERISTICHE METABOLICHE IN DONNE MEDITERRANEE CON DIVERSI FENOTIPI DI PCOS

La Sindrome dell'Ovaio Policistico (PCOS) è un disordine eterogeneo che si può presentare con fenotipi diversi ed è spesso associata a obesità e alterazioni metaboliche. Utilizzando i criteri di Rotterdam, le pazienti si possono suddividere in **4 fenotipi**:

- fenotipo A: presenza di tutti i criteri diagnostici (anovulazione cronica, iperandrogenismo clinico e/o biochimico ed ovaie policistiche all'ecografia pelvica-PCO);
- fenotipo B: considerato la "definizione originale NIH", presenza di anovulazione cronica e iperandrogenismo clinico e/o biochimico, in assenza di PCO;
- fenotipo C: iperandrogenismo clinico e/o biochimico e PCO, in presenza di cicli mestruali ovulatori;
- fenotipo D: PCO e anovulazione, in assenza di iperandrogenismo clinico e/o biochimico.

Quando si pone diagnosi di PCOS, stabilire quale sia il fenotipo della paziente è estremamente importante, poiché i **fenotipi A e B sembrano associati ad alterazioni metaboliche più severe** mentre i fenotipi C e D sono considerati forme più "lievi" di PCOS, con anomalie metaboliche scarse o assenti, che non necessitano quindi di *screening* per diabete o malattie cardio-vascolari (1). Le differenze metaboliche fra questi 4 fenotipi non sono però state ampiamente studiate e le differenze riportate potrebbero dipendere dall'etnia e soprattutto dalle differenze nell'indice di massa corporea (BMI); ad esempio, negli USA, dove le donne affette da PCOS hanno generalmente un BMI elevato, non si sono evidenziate differenze fra i diversi fenotipi nella prevalenza delle alterazioni metaboliche (2).

In un recente studio, gli autori hanno deciso di studiare dal punto di vista metabolico le pazienti afferenti negli ultimi 10 anni al loro centro di Palermo, dove vi sono una minor prevalenza di obesità ed abitudini alimentari diverse rispetto agli USA, con lo scopo di valutare se vi sia una reale differenza nei parametri metabolici tra i diversi fenotipi di PCOS (3).

Materiali e metodi

Sono state analizzate **retrospettivamente 1215 pazienti con PCOS**, diagnosticate fra il 2008 e il 2018, di età media 24 ± 5 anni (*range* 18-40 anni). La diagnosi di PCOS è stata posta seguendo i criteri di Rotterdam dopo l'esclusione di altre patologie. Sono stati poi scelti 108 soggetti sani, come gruppo di controllo. La diagnosi di sindrome metabolica (SM) è stata posta seguendo i criteri dell'ATP-III.

Risultati

Parametro	PCOS	Controlli	P
BMI medio (kg/m ²)	27.4 ± 7	23.5 ± 3.6	< 0.01
Presenza di obesità	31%	6%	< 0.01
Presenza di SM	6.6%	2.5%	< 0.01
Presenza di DM2	2.1%	1.4%	< 0.01
Presenza di IFG e/o IGT	13.1%	3.5%	< 0.01
Bassi valori di HDL	45%	8%	< 0.01
Trigliceridi elevati	3.7%	2%	< 0.01
Valori aumentati LDL	17.9%	2.5%	< 0.01
IFG = alterata glicemia a digiuno; IGT = intolleranza glucidica			

La regressione multivariata ha mostrato che il BMI, e non il testosterone, era significativamente associato ai valori di glicemia a digiuno e trigliceridi ma non agli altri parametri.



Differenze fra i fenotipi

Le 1215 donne affette da PCOS risultavano così suddivise:

- fenotipo A: N = 701 (57.7%);
- fenotipo B: N = 112 (9.2%);
- fenotipo C: N = 364 (30%);
- fenotipo D: N = 38 (3.1%).

BMI (e prevalenza di obesità): nel fenotipo B significativamente maggiore rispetto a tutti gli altri fenotipi e ai controlli; nel fenotipo A maggiore rispetto ai C, D e controlli; nel fenotipo C maggiore rispetto ai D e ai controlli; sovrapponibile tra fenotipo D e controlli sani.

Androgeni: testosterone e DHEA-S erano significativamente maggiori nei fenotipi A, B e C, senza differenze tra loro, rispetto al fenotipo D e ai controlli.

Parametri metabolici:

- insulinemia e HOMA-IR: significativamente maggiori nei fenotipi A, B e C rispetto al fenotipo D e ai controlli, con i fenotipi A e B che presentavano valori maggiori rispetto ai C;
- glicemia a digiuno: non differenze;
- IGF e IGT: più frequenti in tutti i fenotipi iperandrogenici (A, B, C) rispetto ai non iperandrogenici (D e controlli);
- lipidi: la maggior prevalenza di alterati valori si è riscontrata nel fenotipo B; donne con fenotipo A e C avevano la stessa prevalenza di bassi valori di HDL, ma l'aumento delle LDL-c era nettamente maggiore in quelle con fenotipo A; non differenze fra fenotipo D e controlli;
- SM: significativamente più comune nelle pazienti rispetto ai controlli, con prevalenza maggiore nel fenotipo B (17.6%), senza differenza fra fenotipo D e controlli.

Discussione

In questo studio, gli autori hanno analizzato le alterazioni metaboliche nei diversi fenotipi PCOS in un'ampia popolazione siciliana, omogenea, caratterizzata da una prevalenza relativamente bassa di obesità.

I **valori riscontrati appaiono molto inferiori rispetto a quelli riportati in studi statunitensi** (BMI medio 27.4 vs 32-34.6 kg/m²; prevalenza di obesità 31% vs 64-70%; prevalenza di SM 6.6% vs 36%). Anche la prevalenza di alterazioni glucidiche e, in modo più marcato, di ipertrigliceridemia (3.5% vs > 30%) sono risultate inferiori rispetto agli studi statunitensi, differenza spiegabile, almeno in parte, con le differenze dietetiche nelle due popolazioni.

È interessante notare come non vi sia alcuna differenza confrontando il BMI medio delle donne di questo studio con quello di un gruppo di donne con PCOS valutate nello stesso centro tra il 1980 e il 2004, nonostante 15 anni di differenza, a suggerire che questa popolazione della Sicilia occidentale ha mantenuto dieta e stile di vita simili nel tempo.

Altro obiettivo dello studio è stato determinare se ci sono differenze nei fattori metabolici tra i vari fenotipi della PCOS, in una popolazione "poco obesa": i dati ottenuti suggeriscono che **i due fenotipi NIH (A e B) sono i più metabolicamente colpiti, con piccole differenze tra loro, mentre i fenotipi C e D rappresentano fenotipi con alterazioni metaboliche assenti o lievi**. Fra questi ultimi due, le donne con fenotipo C hanno mostrato più alterazioni metaboliche rispetto ai controlli e rispetto alle donne con fenotipo D; poiché nel fenotipo C vi sono elevati livelli di androgeni, si può ipotizzare che l'iperandrogenismo sia un fattore determinante per lo sviluppo di alterazioni metaboliche, piuttosto che la sola obesità.

Un'altra osservazione interessante riguarda i pazienti con fenotipo B, relativamente raro in tutti gli studi e di conseguenza non ben caratterizzato. Questo studio è riuscito ad analizzare un gran numero di pazienti con fenotipo B, osservando in loro le alterazioni metaboliche più significative, con maggiore prevalenza di obesità, SM, alterata tolleranza al glucosio e alterazioni lipidiche. Dal momento che la differenza tra i fenotipi A e B si basa sulla presenza o meno dell'ovaio policistico, si potrebbe ipotizzare che la presenza di un ovaio morfologicamente policistico non peggiori il profilo metabolico di queste donne.

Punti di forza di questo studio sono l'ampio numero omogeneo di pazienti studiate e l'accurata caratterizzazione dei diversi fenotipi. I **punti deboli** sono invece la natura retrospettiva, la mancanza di dati dettagliati su dieta e stile di vita e la mancanza di *follow-up* a lungo termine (avere un'alterazione metabolica non implica necessariamente un incremento della morbilità cardio-vascolare).

In conclusione, analizzando un gruppo molto ampio di donne con PCOS, meno obese della loro contro-parte statunitense, gli autori hanno osservato che solo il fenotipo D, non iperandrogenico, può essere considerato “lieve” dal punto di vista metabolico. Le donne con fenotipo B sembrano avere il peggior profilo metabolico, mentre le donne con fenotipo C, pur ovulando, presentano un quadro metabolico alterato, che potrebbe metterle a rischio di sviluppare DM2 e/o malattie cardio-vascolari.

Dieta, fattori genetici e di stile di vita, dati mancanti in questa analisi, possono ovviamente modulare i risultati nei vari fenotipi delle donne con PCOS.

Bibliografia

1. Azziz R, Carmina E, Chen Z, et al. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers* [2016, 2: 16057](#).
2. Shroff R, Syrop CH, Davis W, et al. Risk of metabolic complications in the new PCOS phenotypes based on the Rotterdam criteria. *Fertil Steril* [2007, 88: 1389-95](#).
3. Carmina E, Nasrallah MP, Guastella E, Lobo RA. Characterization of metabolic changes in the phenotypes of women with Polycystic Ovary Syndrome in a large Mediterranean population from Sicily. *Clin Endocrinol* [2019, 91: 553-60](#).
4. Clark NM, Podolski AJ, Brooks ED, et al. Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome phenotypes using updated criteria for polycystic ovarian morphology: an assessment of over 100 consecutive women self-reporting features of Polycystic Ovary Syndrome. *Reprod Sci* [2014, 21: 1034-43](#).