

## DIFFERENZE DI FENOTIPO RIPRODUTTIVO FRA RAGAZZE PREPUBERI A RISCHIO DI PCOS

### Introduzione

Alcuni studi hanno mostrato che circa il 40% delle sorelle di donne affette da PCOS presenta livelli elevati di testosterone (T); si è inoltre osservato che anche parenti di primo grado di sesso maschile e parenti non in età fertile presentano iperandrogenemia, suggerendo una suscettibilità genetica (1). L'iperandrogenemia, come noto, può svolgere un ruolo causale nella patogenesi della PCOS e, nei modelli animali, l'esposizione agli androgeni (in utero, alla nascita o in fase peri-puberale) può provocare quadri di PCOS (2).

È stato inoltre riportato che figlie di donne affette da PCOS (PCOS-f) presentano un aumento dell'attività della 5 $\alpha$ -reduttasi nella prima infanzia e livelli elevati di T già nella prima pubertà (3). Anche ragazze obese (OB-g), durante la fase di transizione puberale, hanno livelli di T aumentati che potrebbero essere un bio-marcatore precoce per lo sviluppo di PCOS (4); mancano tuttavia studi longitudinali per verificare questa ipotesi.

Un'importante caratteristica distintiva tra PCOS-f e OB-g è il loro diverso rischio genetico per PCOS. Tutte le madri di PCOS-f sono per definizione affette dalla sindrome. Di conseguenza, una percentuale sostanziale di PCOS-f avrà ereditato una o più varianti di suscettibilità. Al contrario, la prevalenza dei loci di suscettibilità alla PCOS nelle OB-g dovrebbe riflettere la prevalenza di PCOS nella popolazione generale (7-15%). Pertanto, i meccanismi di iperandrogenemia precoce e il rischio di sviluppo futuro di PCOS possono differire fra questi due gruppi. Sulla base di questa ipotesi, è stato recentemente condotto uno studio (5) per verificare se i "fenotipi riproduttivi" pre- e peri-puberale differiscono fra OB-g e PCOS-f.

### Pazienti e metodi

Sono state arruolate 48 PCOS-f, 30 OB-g e, come gruppo di controllo, 22 ragazze normopeso (NW-g), di età compresa tra 8 e 12 anni, con stadio Tanner I-III al seno. Le OB-g avevano BMI  $\geq 97^{\circ}$  percentile e le NW-g BMI  $< 85^{\circ}$  percentile, mentre nelle PCOS-f non vi erano vincoli di BMI. Nessuna ragazza assumeva farmaci interferenti. Le madri di PCOS-f dovevano soddisfare i criteri NIH per PCOS, mentre le madri di OB-g e NW-g non dovevano presentare storia, segni o sintomi di PCOS.

A tutte le partecipanti è stato eseguito esame obiettivo, comprensivo della stadiazione di Tanner, e prelievo a digiuno per AMH (prodotto dalle cellule della granulosa dei follicoli in via di sviluppo, indice di riserva ovarica e proposto come possibile marcatore diagnostico di PCOS), T, SHBG, estradiolo, DHEAS e androstenedione. I livelli di T sono stati analizzati mediante spettrometria di massa *tandem* in cromatografia liquida.

### Risultati

- Il BMI differiva tra i gruppi a causa dei criteri di arruolamento; comunque, sia le OB-g che le PCOS-f avevano BMI maggiore delle NW-g.
- Vi erano differenze minime di età tra i gruppi ( $P = 0.05$ ), con tendenza a età inferiore nelle PCOS-f rispetto alle OB-g e NW-g. Pertanto, nelle PCOS-f vi era una percentuale più elevata di stadio Tanner I e II.
- La composizione etnica dei gruppi era diversa, con maggior prevalenza di ragazze ispaniche e nere tra le OB-g ( $P < 0.0001$ ).
- I livelli di T totale non differivano tra i gruppi ( $P = 0.53$ ); i livelli di SHBG erano più bassi nelle OB-g rispetto alle PCOS-f ( $P < 0.0001$ ) e alle NW-g ( $P < 0.0001$ ), ma comunque più bassi nelle PCOS-f rispetto alle NW-g ( $P = 0.005$ ). I livelli di T libero, calcolati con la formula di Vermeulen, erano quindi aumentati in modo simile nelle PCOS-f ( $P = 0.01$ ) e nelle OB-g ( $P = 0.0001$ ) rispetto alle NW-g. In totale, il 39% delle PCOS-f e il 38% delle OB-g presentavano livelli elevati di T libero.
- Non c'era differenza tra i gruppi nei livelli di DHEAS, androstenedione ed estradiolo, e questi ultimi erano fortemente correlati con lo stadio mammario di Tanner ( $r = 0.51$ ,  $P < 0.0001$ ).
- I livelli di AMH erano significativamente più alti nelle PCOS-f rispetto alle OB-g ( $P < 0.0001$ ).

Confrontando PCOS-f obese e OB-g non si rilevava differenza di BMI, età e stadio di Tanner. Le PCOS-f avevano livelli di AMH maggiori ( $P = 0.03$ ) mentre le OB-g livelli minori di SHBG ( $P = 0.03$ ), con tendenza a valori più alti di T libero ( $p = 0.09$ ).



**Discussione**

PCOS-f e OB-g sembrano presentare assetto ormonale distinto. Nonostante entrambi i gruppi presentino incrementi simili nei valori di T libero rispetto alle NW-g, i livelli di AMH sono risultati significativamente più elevati nelle PCOS-f rispetto alle OB-g; è possibile che l'obesità contribuisca a ridurre i valori di AMH, ma va notato come questa differenza persista anche quando l'analisi è stata eseguita sui sottogruppi con BMI comparabili.

I valori normali di AMH nel gruppo OB-g suggeriscono che queste ragazze non presentino le alterazioni della follicologenesi ovarica caratteristiche della PCOS, mentre l'aumento dei livelli medi di AMH nel gruppo PCOS-f indica che almeno alcune di queste ragazze hanno verosimilmente ereditato alterazioni della follicologenesi. Sono necessari studi longitudinali per determinare se queste ragazze svilupperanno PCOS.

**Limiti dello studio:**

- BMI diversi fra i gruppi, dovuti però al disegno dello studio;
- non si è potuta eseguire analisi di confronto fra PCOS-f normopeso e NW-g a causa della scarsità del campione;
- non vi era adeguata potenza statistica per eseguire analisi separate per singola fase di Tanner;
- non si è tentata, inoltre, una stratificazione per etnia.

In **conclusione**, lo studio mostra che, nonostante analoghi incrementi nei valori di T libero, ragazze PCOS-f e ragazze OB-g hanno “fenotipi riproduttivi” distinti: a differenza delle OB-g, le PCOS-f presentano livelli elevati di AMH, bio-marcatore di uno sviluppo follicolare alterato e ciò potrebbe riflettere la presenza, in questo gruppo, di un rischio genetico aumentato per lo sviluppo di PCOS. Resta ovviamente possibile che entrambi i gruppi siano a maggior rischio di sviluppare PCOS mediante meccanismi diversi. Sarebbe pertanto utile riuscire a riconoscere sin dalla prima adolescenza le ragazze a rischio di sviluppare PCOS, per poterle trattare all'esordio delle prime alterazioni cliniche che caratterizzano la sindrome.

**Bibliografia**

1. Sam S, Legro RS, Essah PA, et al. Evidence for metabolic and reproductive phenotypes in mothers of women with polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* [2006, 103: 7030-5](#).
2. Eisner JR, Barnett MA, Dumesic DA, Abbott DH. Ovarian hyperandrogenism in adult female rhesus monkeys exposed to prenatal androgen excess. *Fertil Steril* [2002, 77: 167-72](#).
3. Sir-Petermann T, Codner E, Perez V, et al. Metabolic and reproductive features before and during puberty in daughters of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* [2009, 94: 1923-30](#).
4. McCartney CR, Blank SK, Prendergast KA, et al. Obesity and sex steroid changes across puberty: evidence for marked hyperandrogenemia in pre- and early pubertal obese girls. *J Clin Endocrinol Metab* [2007, 92: 430-6](#).
5. Torchen LC, Legro RS, Dunaif A. Distinctive reproductive phenotypes in peripubertal girls at risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* [2019, 104: 3355-61](#).