

## TRATTAMENTI PER PCOS NELLE ADOLESCENTI

Porre diagnosi di sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) nelle adolescenti è difficile, soprattutto nei due anni dopo il menarca. Le strategie di trattamento sono variabili e controverse a causa della mancanza di dati e fino ad oggi non si è riusciti a definire quale sia il trattamento ideale, anche perché gli studi sulle adolescenti sono spesso sotto-dimensionati. Per provare a fare chiarezza sul trattamento della PCOS in questa categoria di pazienti è stata recentemente pubblicata una **revisione sistematica della letteratura e meta-analisi (1)**, che ha valutato:

- efficacia e sicurezza dei diversi trattamenti, sia in mono-terapia che in combinazione;
- efficacia delle diverse formulazioni di estro-progestinici (EP) utilizzate per trattare l'irsutismo.

Di 693 lavori disponibili, ne sono stati analizzati integralmente 172, tra cui **42 RCT** sono stati considerati eleggibili per la metanalisi. Sono state analizzate **2400 pazienti**, di età compresa fra 12 e 35 anni (si è tentato di contattare gli autori degli studi che includevano anche donne adulte, ai fini di escluderle dall'analisi, ma non si sono ottenute risposte), con BMI medio di 27.6 kg/m<sup>2</sup>. I criteri diagnostici di PCOS erano eterogenei fra i diversi studi. La durata **mediana** dei **trattamenti** è stata di **6 mesi** (*range* 3-24 mesi). Nel complesso, il rischio di **bias** è stato considerato **elevato** per la maggior parte degli studi (dati incompleti, non descritto il metodo di randomizzazione, non in cieco, ecc).

### Regolarità mestruale

Valutata su un totale di 607 pazienti randomizzate a 8 diversi trattamenti: **non sono stati evidenziati cambiamenti** statisticamente significativi con nessuno dei trattamenti valutati.

### Irsutismo

Valutato su 1401 pazienti randomizzate a 13 trattamenti.

Rispetto al *placebo*, sono risultati significativamente **efficaci i seguenti interventi**: modifiche dello stile di vita (dieta ed esercizio fisico), metformina, EP, spironolattone, flutamide, pioglitazone, metformina + EP, metformina + spironolattone, metformina + flutamide. Tutte le terapie combinate sono risultate più efficaci rispetto alle mono-terapie.

Fra i diversi **progestinici** contenuti negli EP, quelli efficaci rispetto al *placebo* sono stati: progesterone, ciproterone acetato, desogestrel e drospirenone (non differenze statisticamente significative con gestodene o norgestimate).

### Alterazioni glicemiche

Analizzate dopo OGTT su 639 pazienti randomizzate a 7 trattamenti. Evidenze di qualità moderata suggeriscono che il trattamento con **EP** in mono-terapia porti a **peggioramento** statisticamente significativo della glicemia rispetto alla metformina in mono-terapia. Non è emersa alcuna differenza statisticamente significativa nel confronto tra gli altri trattamenti.

### BMI

Analizzato su 1798 pazienti: **non** sono state osservate **differenze** statisticamente significative tra i diversi trattamenti.

### Profilo lipidico

**Colesterolo totale** (analizzato in 1017 pazienti): evidenze di qualità moderata-alta suggeriscono che vi sia una riduzione statisticamente significativa nelle pazienti trattate con metformina rispetto a quelle trattate con EP, con un incremento per chi assume EP rispetto al *placebo*.

**LDL** (analizzato in 1197 pazienti): evidenze di qualità moderata-alta hanno mostrato una riduzione statisticamente significativa nelle pazienti che assumono metformina + flutamide rispetto a chi assume EP in mono-terapia. Non sono state rilevate differenze per qualsiasi trattamento rispetto al *placebo*.



**HDL** (analizzato in 1255 pazienti): evidenze di qualità moderata-alta suggeriscono che il trattamento con spironolattone sia associato ad un incremento quando confrontato con *placebo* e con flutamide.

**Trigliceridi** (valutati in 1056 pazienti): nessuna differenza statisticamente significativa fra i trattamenti.

### Testosterone

Analizzato su un totale di 1811 pazienti: rispetto al *placebo*, è stato ridotto da tutti gli interventi (ad eccezione di stile di vita, flutamide e pioglitazone).

### Acne

Anche se 8 studi (478 pazienti) hanno riportato risultati su questo parametro, non hanno però utilizzato una scala di misurazione validata, pertanto non è stato possibile eseguire una sintesi quantitativa. Nel complesso, mostravano miglioramenti le pazienti che utilizzavano metformina, EP e interventi sullo stile di vita.

### Eventi avversi

Descritti in 14 studi con un totale di 1133 pazienti: l'eterogeneità nella segnalazione dei risultati ha impedito di eseguire una sintesi quantitativa delle evidenze. Nel complesso, le pazienti hanno manifestato eventi avversi minori o gastro-intestinali con metformina e EP più che con spironolattone. Con l'assunzione di EP sono stati segnalati ipertensione arteriosa (n = 1), alterazione degli indici di funzionalità epatica (n = 1), sintomi depressivi minori (n = 3), menorragia (n = 1) e sospetta trombosi degli arti inferiori (n = 1) non confermata dal doppler.

### Commento

Le attuali linee guida dell'*Endocrine Society* (2) raccomandano, come primo *step* di trattamento, di modificare lo stile di vita e di utilizzare in seconda linea gli EP. Altre evidenze disponibili in letteratura suggeriscono però che vi sia un beneficio solo minimo di queste terapie sulla **regolarità mestruale**, in linea con i risultati di questa metanalisi che non hanno mostrato differenze statisticamente significative, rispetto al *placebo*, con l'assunzione di metformina e/o EP.

L'**irsutismo**, invece, è risultato rispondere a un gran numero di trattamenti, sia singoli che combinati, quando confrontati con *placebo*. Tutti questi interventi hanno portato a una riduzione di circa 2.5 punti del grado di irsutismo misurato tramite il punteggio di Ferriman e Gallwey (PFG), con effetto maggiore quando venivano assunte terapie combinate. Poiché i trattamenti spesso non portano alla riduzione contemporanea del grado di irsutismo e dei valori di testosterone, nel *follow-up* delle pazienti in trattamento è consigliabile basarsi sulla clinica, senza monitoraggio laboratoristico. Tra tutti i tipi di EP, solo quelli contenenti progesterone, ciproterone acetato, desogestrel e drospirenone hanno mostrato una riduzione statisticamente significativa del PFG (e non quelli con gestodene e norgestimate), in accordo con un'altra metanalisi su pazienti adulte affette da irsutismo idiopatico o secondario a PCOS o a iperplasia surrenalica congenita (3).

Gli EP sono risultati associati a maggior rischio di **alterazioni glicemiche** rispetto all'assunzione di metformina (31 pazienti in più su 100), anche dopo aggiustamento per età e BMI. Al contrario, una recente revisione sistematica della letteratura (4) non ha mostrato differenze dei valori di glicemia a digiuno fra pazienti adulte in terapia con EP o con insulino-sensibilizzanti, ma senza analizzare i risultati dopo OGTT. Con altri trattamenti confrontati con *placebo* non è stato osservato l'aumento di questo rischio. La mancata differenza confrontando metformina e *placebo* potrebbe essere stata causata dalla bassa qualità dei dati.

I **punti di forza** di questa metanalisi sono stati la meta-regressione basata sull'età media, l'analisi sia delle monoterapie che delle terapie combinate e la valutazione della qualità delle evidenze utilizzando la metodologia GRADE, focalizzando l'attenzione sui dati con qualità da alta a moderata.

Secondo gli autori, questa metanalisi mette in dubbio la convinzione che gli EP migliorino la regolarità mestruale, ma i **limiti** sono numerosi: gli RCT inclusi sono ad alto rischio di *bias*, di piccole dimensioni, con molte pazienti perse al *follow-up* e di durata troppo breve (*follow-up* medio 3-6 mesi) per riscontrare modificazioni cliniche significative. Pertanto, i risultati osservati potrebbero non essere corrispondenti alla realtà per insufficiente potenza statistica. Non è inoltre stato possibile analizzare i risultati dei trattamenti in base ai diversi fenotipi di PCOS. Gli studi inclusi nella metanalisi hanno inoltre utilizzato diversi criteri per la diagnosi di PCOS, hanno riportato in modo variabile la ciclicità mestruale e gli eventi avversi e hanno usato scale non comparabili per la misurazione dell'acne.

In **conclusione**, dai dati di questa metanalisi sembrerebbe evincersi che metformina e EP singolarmente o in combinazione con altri interventi possano ridurre l'irsutismo, ma che nessuno di questi farmaci migliori efficacemente la regolarità mestruale o riduca il peso corporeo. L'utilizzo degli EP inoltre appare peggiorare il profilo di rischio cardio-metabolico. Vista la scarsa qualità degli studi analizzati, appare evidente come siano necessari ulteriori studi, a lungo termine, che possano confrontare i diversi trattamenti analizzando le pazienti in base ai diversi fenotipi di PCOS, con dati di alta qualità.

#### **Bibliografia**

1. Al Khalifah RA, Florez ID, Zoratti MJ, et al. Efficacy of treatments for polycystic ovarian syndrome management in adolescents. *J Endocr Soc* [2021, 5: 1-11](#).
2. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al; Endocrine Society. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [2013, 98: 4565-92](#).
3. Barrionuevo P, Nabhan M, Altayar O, et al. Treatment options for hirsutism: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* [2018, 103: 1258-64](#).
4. Luque-Ramirez M, Nattero-Chavez L, Ortiz Flores AE, Escobar-Morreale HF. Combined oral contraceptives and/or antiandrogens versus insulin sensitizers for polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* [2017, 24: 225-41](#).