

## STUDIO DI POPOLAZIONE SU AUMENTATO RISCHIO DI EVENTI CV MAGGIORI NELLA PCOS

**Coordinatori**  
Vincenzo Toscano & Renato Cozzi  
**Editor**  
Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

### PREMESSE

La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) è un disordine metabolico sostenuto da difetti nella secrezione e nell'azione dell'insulina, che portano ad aumentato rischio di diabete mellito tipo 2 (DM2). Oltre all'insulino-resistenza, le donne affette da PCOS presentano una serie di fattori di rischio metabolico e vascolare, tra cui obesità centripeta, ipertensione arteriosa e dislipidemia. È stato dimostrato che, in queste pazienti, sono aumentati i marcatori surrogati di rischio cardio-vascolare (CV); tuttavia non è ancora noto se queste alterazioni portino realmente a un maggior numero di eventi CV e, conseguentemente, ad aumentata mortalità.

### LO STUDIO (1)

È stato condotto da tre autori, due dei quali fanno capo a "Pharmaintelligence" (2), azienda di *data science* nel settore sanitario.

**Disegno:** studio di coorte retrospettivo. Le informazioni sono state estratte da una banca-dati sull'assistenza primaria nel Regno Unito (*Clinical Practice Research Datalink-CPRD-Aurum database*, data-base di ricerca longitudinale e anonimo derivato da 883 studi di medici di base, collegato ad altre fonti di dati, fra cui l'*Hospital Episode Statistics*, che fornisce dati su ricoveri e accessi negli ambulatori del Sistema Sanitario Nazionale e l'*Office for National Statistics*, che fornisce dati sulla mortalità).

**Criteri di inclusione:** pazienti di età  $\geq 18$  anni, con diagnosi di PCOS posta fra il 1998 e il 2017.

**Criteri di esclusione:** soggetti che avessero una diagnosi di evento CV prima della data di inizio dello studio.

**Gruppo di controllo:** le pazienti sono state accoppiate con rapporto 1:1 a una serie di donne, abbinate per età e *body mass index* (BMI).

**Obiettivo:** valutare la differenza nell'incidenza di eventi CV maggiori fra donne con PCOS e controlli fra il 1998 e il 2019:

- **outcome primario:** tempo trascorso fino all'eventuale evento CV maggiore (composito di infarto miocardico — IM —, ictus, angina, rivascolarizzazione e mortalità CV);
- **outcome secondari:** i singoli eventi CV.

### Risultati

**Caratteristiche di base:** sono state incluse **174 660 donne** affette da PCOS, abbinate ai controlli. L'età mediana era di 29 anni (*range* interquartile 24-34) per entrambi i gruppi. Si sono osservate differenze statisticamente significative fra i due gruppi nella prevalenza dei seguenti parametri (risultata maggiore nel gruppo PCOS): obesità grave, ipertensione, pregressa abitudine al fumo, utilizzo di alcool. Al basale, il 3.09% delle PCOS era già affetta da DM2 rispetto all'1.22% dei controlli ( $P < 0.001$ ); inoltre vi erano più pazienti con anamnesi di IM (0.10% vs 0.05%;  $P < 0.001$ ).

**Follow-up** mediano: 3.83 anni per le pazienti e 3.0 anni per i controlli.

**Outcome primario:** 804 eventi CV nel gruppo PCOS rispetto a 522 eventi nel gruppo di controllo, con rischio relativo (RR) di 1.29 (IC 95% 1.15-1.44,  $P < 0.001$ ) e *adjusted Hazard Ratio* (HR) di 1.26 (IC 95% 1.13-1.41). Le variabili che presentavano un peso significativo nel modello erano fumo, età, BMI, DM2, pressione sistolica e una misura di povertà (quintile-IMD, *Index of Multiple Deprivation*). In un'analisi di sensibilità che escludeva eventi incidenti entro 3 mesi dalla data indice, l'HR è rimasto significativo a 1.33 (IC 95% 1.14-1.55); in un'analisi di sensibilità che ha seguito le pazienti sulla base dei dati estrapolati dai *data-base* di cure secondarie, RR e HR erano entrambi aumentati (1.50, IC 95% 1.37-1.63 e 1.40, IC 95% 1.28-1.53, rispettivamente). Inoltre, nel modello statistico tempo-dipendente, vi era un incremento del rischio dell'1% per ogni kg di peso in più (HR 1.01, IC 95% 1.00-1.01,  $P < 0.001$ ).

**Infarto miocardico:** 221 casi nel gruppo PCOS rispetto a 129 nei controlli, con RR di 1.43 (IC 95% 1.15-1.78,  $P < 0.001$ ) e *adjusted HR* di 1.38 (IC 95% 1.11-1.72); anche in questo caso le variabili con peso significativo erano età, fumo, DM2, quintile-IMD e pressione sistolica. Nell'analisi di sensibilità che escludeva gli eventi incidenti entro 3 mesi dalla data indice però l'HR ha perso la significatività, mentre nell'analisi di sensibilità aggiuntiva sui



**Cecilia Motta** ([dott.cecilia.motta@gmail.com](mailto:dott.cecilia.motta@gmail.com))

UOC Endocrinologia, Dipartimento Medicina Clinica e Molecolare, AO Sant'Andrea, Sapienza Università di Roma

dati delle cure secondarie, RR e HR erano significativamente aumentati (1.69, IC 95% 1.42-2.01 e 1.53, IC 95% 1.29-1.83, rispettivamente).

**Ictus:** 267 casi nel gruppo PCOS rispetto a 209 tra i controlli, con RR non significativo di 1.07 (IC 95% 0.92-1.32,  $P = 0.49$ ), mantenutosi non significativo anche escludendo gli eventi occorsi nei primi 3 mesi. L'HR non è stato calcolato. Al contrario, nell'analisi di sensibilità aggiuntiva sui dati delle cure secondarie, RR e HR erano significativamente aumentati (1.33, IC 95% 1.16-1.53 e 1.26, IC 95% 1.10-1.45, rispettivamente).

**Angina:** 319 casi nel gruppo PCOS rispetto a 161 tra i controlli, con RR 1.65 (IC 95% 1.37-2.00,  $P < 0.001$ ) e *adjusted* HR 1.60 (IC 95% 1.32-1.94). L'HR è rimasto significativo nell'analisi di sensibilità che escludeva gli eventi entro 3 mesi (2.01, IC 95% 1.53-2.64), come anche nell'analisi dei pazienti sulla base dei dati delle cure secondarie: RR 1.81 (IC 95% 1.56-2.09) e HR 1.67 (IC 95% 1.44-1.94).

**Rivascolarizzazione:** 102 pazienti vi sono state sottoposte nel gruppo PCOS rispetto a 58 tra i controlli, con RR 1.46 (IC 95% 1.06-2.02,  $P = 0.019$ ) e *adjusted* HR 1.50 (IC 95% 1.08-2.07). L'HR perdeva la significatività escludendo i casi entro 3 mesi, mentre RR e HR erano significativamente aumentati analizzando solo i dati delle cure secondarie: 1.30 (IC 95% 1.01-1.66) e 1.26 (IC 95% 0.98-1.62), rispettivamente.

**Mortalità CV:** 68 decessi nel gruppo PCOS rispetto a 63 tra i controlli, con RR non significativo e HR non calcolato. Il RR rimaneva non significativo anche analizzando solo i dati delle cure secondarie.

### Commento

In questa ampia analisi retrospettiva **il rischio di eventi CV maggiori era significativamente aumentato** nelle donne con PCOS rispetto ai controlli. Il rischio è risultato aumentato sia per l'*end-point* primario composito, sia per infarto, angina e rivascolarizzazione analizzati singolarmente; pertanto, sulla base di questi risultati, la PCOS andrebbe considerata come una patologia ad alto rischio CV.

Il fatto che al basale le pazienti presentassero un rischio significativamente aumentato di avere già una diagnosi di DM2, IM, *ictus* e angina, contrasta con i risultati di un altro studio in cui si era confrontata la prevalenza di malattie CV tra 11 035 donne con PCOS e 55 175 controlli di pari età in un sistema integrato di assistenza sanitaria nel nord California (3): nonostante una maggiore frequenza di DM2, ipertensione e dislipidemia nelle donne con PCOS, la prevalenza di malattia CV era uguale fra i due gruppi.

Anche studi longitudinali non erano riusciti a confermare un aumento dell'incidenza degli eventi CV in donne con PCOS, probabilmente poiché sotto-dimensionati a causa del basso rischio assoluto di eventi CV in questa popolazione femminile giovane. Gli stessi autori, in un precedente studio eseguito sempre su dati estrapolati dallo stesso *data-base* di cure primarie, non avevano riscontrato alcuna evidenza di aumentata incidenza di malattie dei grandi vasi in donne con PCOS (4), ma in tal caso il numero delle pazienti studiate era notevolmente inferiore ( $n = 21\,740$ ), con incidenza grezza di eventi CV bassa, dato che riflette la giovane età media della coorte e il *follow-up* relativamente limitato. Uno studio danese sempre basato su registri (5), che aveva coinvolto 18 112 pazienti e 52 769 controlli, aveva invece riscontrato un *adjusted* HR per evento CV incidente di 1.4 (IC 95% 1.3-1.5) in donne con PCOS rispetto ai controlli, ma, nella definizione di evento CV, erano incluse anche trombosi venosa/polmonare, embolia o prescrizione di farmaci per dislipidemia o ipertensione.

Contrariamente alla morbilità, nello studio **non è stato riscontrato un aumento del rischio di mortalità CV**; sono quindi necessari studi ampi e un più lungo periodo di *follow-up* per poter trarre conclusioni significative.

Gli autori inoltre hanno eseguito un'analisi per valutare se il progressivo incremento ponderale potesse aumentare il rischio di eventi CV: peso, DM2 e "basso stato sociale" sono fattori di rischio significativi, con incremento del rischio dell'1% per ogni kg in più di peso.

Le linee guida internazionali sulla PCOS raccomandano di valutare i fattori di rischio CV nella gestione a lungo termine (6). Nonostante i dati di questo studio forniscano prove di un aumento del rischio CV, vale la pena sottolineare che comunque il rischio assoluto rimane basso, pertanto non è del tutto chiaro se e come eseguire uno *screening*, che sarebbe vantaggioso solo se portasse all'identificazione di fattori di rischio suscettibili di modifiche. In una situazione a basso rischio, uno *screening* di popolazione potrebbe invece essere costoso, di bassa resa e potenzialmente dannoso per *over-diagnosi*. Sarebbe quindi necessario uno studio randomizzato di *screening* e modifica dei fattori di rischio cardio-metabolico in queste pazienti, ma è quasi impossibile da eseguire visto il tempo di *follow-up* che sarebbe necessario. In assenza di certezze, i medici possono intanto informare le pazienti del loro aumentato rischio cardio-metabolico e consigliare di agire ove possibile sui fattori di rischio modificabili, quali fumo, peso e pressione arteriosa.

**Punti di forza** di questa analisi sono sicuramente l'ampia dimensione del campione, il disegno controllato, l'aggiustamento per BMI e il periodo di *follow-up* relativamente lungo (per il tipo di popolazione ma non certo per l'*outcome* che veniva indagato). Bisogna però sottolineare che, trattandosi di un'analisi di registri, vi sono dati mancanti e incompleti ed errori nelle codifiche delle patologie; ad esempio, il BMI non era disponibile in un terzo dei casi, fattore che pone dubbi su come i dati siano stati "controllati" per il peso. Gli autori riferiscono di aver ovviato a questo problema non considerando il BMI come variabile continua, ma suddividendo i valori in categorie, includendo anche una categoria "mancante". Non vi sono dati su circonferenza vita e fianchi, che avrebbero potuto offrire dettagli maggiori sul rischio legato alla diversa distribuzione del grasso nelle donne con PCOS. Non da ultimo, anzi forse aspetto di maggior rilevanza, non sono presenti dati sui diversi fenotipi di PCOS, sulle differenze etniche e sulle donne in menopausa (questi ultimi non avrebbero potuto essere raccolti nella popolazione oggetto di questa indagine, viste le sue caratteristiche anagrafiche).

In **conclusione**, in questo studio si è riscontrata una incidenza più elevata di eventi CV maggiori in donne con PCOS, con un rischio assoluto che rimane comunque relativamente basso, anche dovuto al fatto che la popolazione in analisi è relativamente giovane; rimangono comunque numerose domande e dubbi, che si potranno chiarire solo con studi ampi, con *follow-up* maggiore e su una popolazione con disponibilità di maggiori informazioni cliniche rispetto a quelle ottenibili da un *database*.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Berni T, Morgan CL, Rees DA. Women with polycystic ovary syndrome have an increased risk of major cardiovascular events: a population study. *J Clin Endocrinol Metab* [2021, 106: e3369-80](#).
2. Pharmatelligence Project - Livingstone. [Cardiff](#).
3. Lo JC, Feigenbaum SL, Yang J, et al. Epidemiology and adverse cardiovascular risk profile of diagnosed polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* [2006, 91: 1357-63](#).
4. Morgan CL, Jenkins-Jones S, Currie CJ, Rees DA. Evaluation of adverse outcome in young women with polycystic ovary syndrome versus matched, reference controls: a retrospective, observational study. *J Clin Endocrinol Metab* [2012, 97: 3251-60](#).
5. Glintborg D, Rubin KH, Nybo M, et al. Cardiovascular disease in a nationwide population of Danish women with polycystic ovary syndrome. *Cardiovasc Diabetol* [2018, 17: 37](#).
6. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* [2018, 89: 251-2](#).