

È utile valutare l'insulino-resistenza e la sindrome metabolica in adolescenti con sindrome dell'ovaio policistico?

Gianfranco Mazzarella

UOC di Pediatria e Neonatologia, Ospedale De Luca e Rossano, Vico Equense-Sorrento (Na)

Abstract

Should we consider as noteworthy searching for both Insulin Resistance and Metabolic Syndrome in adolescents affected by Polycystic Ovary Syndrome?

Recent findings suggest substantial metabolic sequelae to Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), including risk of diabetes and cardiovascular disease. In clinical practice searching for both Insulin Resistance (IR) and Metabolic Syndrome (MS) in an adolescent girl affected by PCOS is not a common practice. We report a clinical scenario where a patient affected by PCOS received several unsuccessful treatments (estrogenic pill, ointments, etc.) by different health professionals: gynecologist, dermatologist, endocrinologist, paediatrician. In order to understand if there were a different approach to the problem, we questioned the scientific literature by the PICO scheme, obtaining some interesting answers to our query. A deeper diagnostic screening showed IR and MS. Therefore a different therapeutical approach (physical exercise, diet, insulin sensiting drug Methformine) significantly reduced both the IR/MS and the PCOS. We emphasize, however, that whereas the body weight reduction has been recognized to reduce the PCOS, conclusive RCTs about both the safety and the efficacy of the above mentioned drug in the adolescent period have not been published yet.

Quaderni acp 2007; 14(1): 39-41

Key words Adolescent. Polycystic Ovary Syndrome. Insulin resistance. Metabolic Syndrome

Evidenze recenti mostrano che la Sindrome dell'Ovaio Policistico (PCOS) è associata a conseguenze metaboliche importanti come il diabete di tipo 2 e la Malattia Cardiovascolare. Nella pratica clinica corrente è inusuale che in un'adolescente affetta da PCOS vengano ricercate l'Insulino-Resistenza (IR) e la Sindrome Metabolica (SM). Viene descritto il caso di una paziente affetta da PCOS, la quale è stata sottoposta a trattamenti (pillola estroprogestinica, creme ecc.) da diversi specialisti (pediatra, endocrinologo, ginecologo, dermatologo) senza successo alcuno. Al fine di conoscere eventuali altri approcci al problema, abbiamo interrogato la letteratura scientifica mediante la metodologia del PICO. La ricerca ci ha restituito informazioni preziose per affrontare il caso. Infatti, un successivo approfondimento diagnostico ci ha permesso di ritrovare una notevole IR accompagnata dalla SM. In seguito, un differente approccio terapeutico finalizzato alla riduzione del peso corporeo (esercizio fisico, dieta) e l'utilizzo di un farmaco insulino-sensibilizzante, la metformina, ha ridotto drasticamente i segni/sintomi. Si sottolinea, comunque che, mentre è stata ben provata l'efficacia della riduzione del peso sul miglioramento dei sintomi della PCOS, ancora mancano dati conclusivi relativi all'efficacia e alla sicurezza della metformina in questa patologia e in questa fascia d'età.

Parole chiave Adolescenti. Sindrome dell'ovaio policistico. Insulino-resistenza. Sindrome metabolica.

Scenario clinico

Alessia è un'adolescente di 16 anni. Negli ultimi tre anni ha presentato una circonferenza del bacino e un Body Mass Index (BMI) > 90° e, gradualmente, ha anche sviluppato irsutismo, acne via via

più importante e irregolarità mestruali. Per tali motivi è stata visitata da alcuni specialisti (nutrizionista, dermatologo, endocrinologo, ginecologo) i quali hanno prescritto diverse terapie: diete, creme, pillola estroprogestinica. Nessuna ha ri-

solto i problemi. Alessia ha presentato il collo sempre più "sporco" e rugoso; i costosissimi prodotti prescritti dal dermatologo non hanno rimosso quel fastidiosissimo alone. Un'ecografia dell'ovaio, esame già eseguito in passato, mostra ora per la prima volta piccole cisti follicolari. La mamma di Alessia, avvilita, "ritorna" dal suo vecchio pediatra di famiglia il quale, nel frattempo, ha approfondito il probabile ruolo della Insulino-Resistenza (IR) nella patogenesi della Sindrome dell'Ovaio Policistico (PCOS).

Dal confronto con colleghi esperti e con la letteratura, mi rendo conto che l'approfondimento diagnostico della IR, e della Sindrome Metabolica (SM) sia nelle donne adulte che nelle adolescenti affette da PCOS, non è ancora la prassi; infatti la PCOS viene spesso considerata soltanto come un'iperproduzione ovarica di androgeni, secondaria a iperstimolazione di origine ipotalamo-ipofisaria. Questo approccio potrebbe essere responsabile dei frequenti insuccessi degli attuali interventi terapeutici (1-2). Dopo qualche anno, dunque, "riapri il caso" e decido di interrogare la letteratura utilizzando la metodologia degli scenari clinici per cercare una risposta a un dubbio: è possibile, e se sì, con quale probabilità, che lo sviluppo della IR possa essere associato alla PCOS in un'adolescente? Ovvero, in una paziente affetta da PCOS è ragionevole andare a cercare una IR?

Background

Nelle **tabelle 1** e **2** sono descritte le caratteristiche della PCOS e della SM (1-4). Studi effettuati prevalentemente negli USA mostrano un'alta prevalenza di IR (30%-40%) in giovani adulte affette da PCOS. In queste ultime inoltre, all'età di 40 anni, la prevalenza del diabete di tipo 2 è pari a circa il 10% (1). Un ampio studio effettuato su una popolazione italiana

Per corrispondenza:
Gianfranco Mazzarella
e-mail: gfmazzarella@libero.it

TABELLA 1: DEFINIZIONE DI SINDROME DELL'OVAIO POLICISTICO (PCOS) (1-3)

- Prevalenza: tra il 4% e il 12% nelle donne in età fertile
- Ritenuta la più frequente causa di infertilità

Per fare diagnosi

- Verificare la presenza di almeno due su tre dei seguenti segni e sintomi:
 - Anovulazione cronica (Oligo-amenorrea)
 - Iperandrogenismo clinico (acne, irsutismo, distribuzione androgena dei peli) o biochimico (iperandrogenemia: testosterone libero elevato)
 - Cisti ovariche ecograficamente rilevabili.
- Escludere le seguenti patologie surrenaliche o ipotalamo-ipofisarie che determinano eccesso di androgeni e irregolarità del ciclo mestruale
 - ▶ Iperprolattinemia
 - ▶ Iperplasia surrenale congenita (forma non classica) da deficit di 21-idrossilasi
 - ▶ Sindrome di Cushing
 - ▶ Tumori secernenti androgeni
 - ▶ Acromegalia

NB: per fare diagnosi di PCOS non è necessario che siano presenti le cisti ovariche.

TABELLA 2: DEFINIZIONE DI SINDROME METABOLICA (SM) (4)

- Non esiste ancora un consenso unanime sulla definizione della SM in età pediatrica e adolescenziale.
- La SM viene identificata mediante i criteri attualmente utilizzati per gli adulti

Verificare la presenza di almeno 3 su 5 dei seguenti segni e sintomi

	Adulti	Adolescenti
1. Trigliceridi (mg/dl)	≥ 150	≥ 110
2. Colesterolo HDL (mg/dl)	Maschi < 40 Femmine < 50	≤ 40
3. Obesità viscerale (Waist) (cm)	Maschi > 102 Femmine > 88	≥ 90° centile
4. Glicemia a digiuno (mg/dl)	≥ 110	≥ 110
5. Iperensione arteriosa (mm Hg)	≥ 130/85	≥ 90° centile

di giovani donne affette da PCOS ha dimostrato una prevalenza di Intolleranza al Glucosio (IG) del 16%; considerando che l'IG può essere espressione di una IR in fase avanzata, è ipotizzabile che in tale popolazione l'IR sia sensibilmente superiore al 16% (5). Studi recenti hanno mostrato che, in assenza di opportuno intervento, IR e iperinsulinemia, quando presenti, espongono le pazienti con PCOS a un aumentato rischio di diabete di tipo 2, di malattia cardiovascolare precoce, di cancro della sfera genitale femminile (1). L'associazione PCOS-IR non è esclusiva delle pazienti obese: è stato dimostrato, infatti, che l'IR può essere presente in pazienti con PCOS, sebbene non frequen-

temente, anche indipendentemente dall'obesità. Il pubarca prematuro, inoltre, in particolare se in un soggetto con familiarità per IR, può essere predittore di PCOS con esordio in età più avanzata (1).

La domanda

Si tratta di un quesito di tipo eziologico. **In un'adolescente** [POPOLAZIONE] è giustificato ipotizzare che **alterazioni del metabolismo del glucosio e dell'insulina** [INTERVENTO (fattore di rischio)] possano essere **associate a PCOS?** [OUTCOME]

Strategia di ricerca

Le fonti della letteratura secondaria con-

sultate (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness e Best Bets website) non hanno dato risultato.

Dopo aver consultato il MeSH di PubMed per ottimizzare l'appropriatezza, il senso, le sfumature di significato delle parole chiave e lo *spelling*, ho utilizzato la stringa di ricerca: "Adolescent" [MeSH] AND ("Metabolic Syndrome X" [MeSH] OR "Insulin Resistance" [MeSH] OR "Glucose Intolerance" [MeSH] OR "Diabetes Mellitus Type 2"[MeSH]) AND "Polycystic Ovary Syndrome", e con LIMITS: *Clinical Trial*. La ricerca restituisce 29 articoli. Il modello epidemiologico che meglio può rispondere al quesito è certamente uno studio osservazionale. Mi aspetto, quindi, di andare a valutare studi longitudinali, di prevalenza o anche studi caso-controllo o casistiche. Eliminati i molti articoli non pertinenti, ne trovo uno utile per trovare una risposta al mio quesito (6). La lettura mi induce ad analizzare anche un altro articolo citato, poiché questo prende in esame una popolazione con caratteristiche più simili a quelle della paziente (7).

Risultati

Si tratta di uno studio caso-controllo cross sectional che include 49 ragazze adolescenti con PCOS e utilizza come controllo 165 ragazze di una popolazione simile per età e caratteristiche etniche reclutata da uno studio epidemiologico (NHANES III). Sia i casi che i controlli sono stati selezionati in quanto avevano completato l'iter diagnostico per la PCOS e la SM e ciò potrebbe renderli più selezionati rispetto all'intera popolazione. Infatti, delle 78 adolescenti eleggibili, 29 sono state escluse perché non hanno completato l'iter diagnostico per SM, e questa scelta del campione potrebbe rendere le 49 pazienti che entrano nello studio "speciali" cioè, probabilmente, "diverse dalla media" (più gravi? più attente e quindi meglio curate e quindi meno gravi? più compliant?). Comunque, nel complesso, considerando la fattibilità di uno studio di questo tipo, forse non si poteva pretendere di più; non è un caso, infatti, che in letteratura sia difficile trovare ricerche simili. Gli Autori riportano i risultati come prevalenza di SM che nei pazienti con PCOS è del 37% contro il 5% dei control-

li ($p < 0,001$). L'obesità è certamente associata sia alla SM che alla PCOS: l'analisi relativa ai soggetti obesi, infatti, ha mostrato un aumento della prevalenza della SM sia tra i casi di PCOS (63%; IC 95% 45-81) che tra i controlli (32%; IC 95% 12-52). Si potrebbe allora ipotizzare che i soggetti con PCOS siano affetti da IR in quanto anche obesi. L'analisi multivariata mostra che, pur escludendo l'effetto dell'obesità, i pazienti affetti da PCOS continuano ad avere una maggiore probabilità di essere affetti da SM rispetto ai controlli: è come dire, in concreto, che adolescenti con PCOS hanno un maggior rischio di essere affette da SM rispetto ai controlli anche in assenza di obesità/sovrappeso. Lo studio mostra anche un effetto "dose-risposta" (correlazione diretta) tra grado di gravità della SM e livelli ematici di testosterone libero, e questo suffraga la conclusione degli Autori che è l'iperandrogenemia a far aumentare il rischio di SM in pazienti con PCOS. La stragrande maggioranza degli altri Autori, invece, ritiene che l'iter fisiopatologico sia inverso: obesità, IR e SM precedono lo sviluppo della PCOS. Anzi, i più autorevoli considerano la PCOS come una manifestazione a breve-medio termine della IR e, di conseguenza, della SM. Indipendentemente da considerazioni sulla storia naturale della malattia, è dimostrato nei pazienti con PCOS il rischio di presentare SM, come mostra il calcolo da me effettuato dell'OR (tabella 3): adolescenti con PCOS hanno una maggiore probabilità di essere portatrici anche di IR e di SM. In concreto, dunque, il messaggio è: cercare l'IR in pazienti con PCOS, soprattutto se con familiarità positiva per alterazioni del metabolismo del glucosio o per altri segni di SM. Lo studio di Palmert et al. (7) è stato selezionato in quanto i criteri di inclusione sembrano definire una popolazione con caratteristiche simili a quelle della paziente. Si tratta di uno studio, effettuato in 2 centri di 2° livello, di prevalenza dell'IG in 27 pazienti affette da PCOS; gli Autori trovano una prevalenza del 33% (IC 95% 19-52). Questo dato dimostrerebbe quanto sottostimato possa essere il problema anche nella nostra popolazione, e confermano lo studio di Coviello et al. (6) e i dati, qui non riportati, di ricerche eseguite su donne giovani ma non più adolescenti.

TABELLA 3: ASSOCIAZIONE TRA SM E PCOS

Risultati principali		
PCOS		
SM	Sì	No
	Sì	18 (37%)
No	31 (63%)	157 (25%)
Tot.	49	165

OR grezzo (IC 95%): 11,4 (4,5-28,5)*
 OR corretto per BMI (IC 95%):
 4,5 (1,1-17,7)**

PCOS = Sindrome dell'Ovaio Policistico.
 SM = Sindrome Metabolica.
 OR = Odds Ratio.
 IC = Intervallo di Confidenza.
 BMI = Body Mass Index
 * $p < 0,0001$; ** $p = 0,03$

Conclusioni

(aggiornamento settembre 2006)

I risultati degli studi presentati sono verosimilmente applicabili alla paziente (anche Alessia ha eseguito un percorso diagnostico presso un centro di 2° livello) sebbene le pazienti USA siano – per ambiente e genetica – differenti.

Uno dei limiti principali degli studi analizzati è la non approfondita definizione dei criteri di esclusione delle pazienti.

Pazienti affette da PCOS hanno una maggiore probabilità di sviluppare diabete di tipo 2, malattia cardio-vascolare precoce e cancro dell'apparato riproduttivo e della mammella.

Seppur in presenza di dati ancora provvisori per la popolazione adolescenziale italiana, riteniamo utile invitare i genitori a sottoporre Alessia, soprattutto perché obesa e con familiarità di diabete di tipo 2 e di SM, a indagini ematochimiche finalizzate a diagnosticare precocemente IR e SM. Tale conclusione trae spunto dalle seguenti principali considerazioni:

- probabilità della comorbidità tra PCOS e IR/SM " clinicamente significativa";
- frequenza, gravità e potenziali complicanze sia della PCOS che di IR e SM sono rilevanti;
- approfondimento diagnostico di PCOS, IR e SM semplice ed economico;

- reale e concreta possibilità di cura delle patologie;
- possibilità di evitare o ritardare le complicanze (8).

Alessia, dopo aver sperimentato due anni di insuccessi terapeutici (dieta-terapia, incremento dell'attività fisica), avendo praticato alcuni esami che mostravano la presenza di una spiccata IR con intolleranza al glucosio e SM (BMI 28.4, HOMAr (Homeostatis Model Assessment index for insulin resistance) = 12, glicemia a 120 min da carico di glucosio = 149 mg/dl, colesterolo tot 214 mg/dl, HDL 31 mg/dl, trigliceridi 163 mg/dl, steatosi epatica, pressione arteriosa sistolica > 90° e diastolica > 90°) è stata sottoposta a terapia con un farmaco insulino-sensibilizzante, la metformina). Dopo sei settimane, in assenza di altri interventi, ha perso 4,2 kg di peso, ha ridotto l'acne di più del 50%, l'irsutismo si è sensibilmente ridotto e le è ritornato il ciclo mestruale. È bene sottolineare che, a fronte dell'evidente miglioramento clinico ottenuto, in atto mancano Studi Clinici Randomizzati (RCTs) definitivi sull'efficacia della metformina in età adolescenziale. ♦

Bibliografia

- (1) Ehrmann DA. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med* 2005;352:1223-36.
- (2) Guttmann-Bauman I. Approach to adolescent polycystic ovary syndrome (PCOS) in the pediatric endocrine community in the USA. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005;18:499-505.
- (3) Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19:41-7.
- (4) Cook S, Weitzman M, Auinger P et al. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:821-7.
- (5) Gambineri A, Pelusi C, Manicardi E, et al. Glucose intolerance in a large cohort of mediterranean women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 2004;53:2353-8.
- (6) Coviello AD, Legro RS, Dunaif A. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome have an increased risk of the metabolic syndrome associated with increasing androgen levels independent of obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:492-7.
- (7) Palmert MR, Gordon CM, Kartashov AI, et al. Screening for abnormal glucose tolerance in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1017-23.
- (8) Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.