



UNIVERSITA' DI PISA
FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

*Dipartimento ad attivita' integrata di
endocrinologia e malattie metaboliche
Direttore: Prof. Aldo Pinchera*



Sezione di Endocrinologia Ginecologica

Prof. Enrico Pucci

Dott. Alessandro Burelli

Dott.ssa Rossana Cionini

Dott.ssa Elena Benelli

Dott.ssa Elisabetta Rinaldi



*La Barbuda" di Ribera.
Taverna Hospital di Toledo*

VADEMECUM DEGLI IRSUTISMI

Prefazione

L'"Homo Sapiens" nel corso del suo sviluppo filogenetico oltre ad assumere la stazione eretta ridusse il fitto vello che ricopriva il corpo degli altri primati. Già l'uomo di Neanderthal , che visse in Europa da 70.000 a 40.000 anni or sono aveva perso molto del pelo che ricopriva i suoi predecessori. Attualmente peli a carattere terminale si sviluppano solo in particolari aree cutanee, ma le vestigia del passato vengono testimoniate dalla persistenza di follicoli diffusi su quasi tutto il corpo che producono pelo, anche se estremamente sottile. La presenza e la quantità di tricosi presente al cuoio capelluto e al volto sono state oggetto di attenta osservazione nel corso dei tempi; in particolare la crescita di pelo corporeo e anche l'abbondanza di capigliatura sono state associate, nel sesso maschile, all'idea di evidente virilità. Nel sesso femminile, al contrario, la comparsa di tricosi al volto, la rarefazione dei capelli o la loro recessione venivano intese come una riduzione della femminilità e della fertilità. Per tale motivo, in ogni tempo, la donna ha tentato di ovviare a queste problematiche con ogni mezzo disponibile. Si narra che anche la regina Cleopatra VII^o, famosa per la sua eccezionale bellezza, fosse affetta dal problema dell'ipertricosi, e, in alcune tombe

egizie, si sono trovati strumenti che probabilmente venivano usati come depilatori. Anche nel mondo Greco la pratica della depilazione era comune tra le donne. Attualmente, nonostante l'evolvere dei tempi, la distribuzione mascolina del pelo, nel sesso femminile, rappresenta, non soltanto un problema cosmetico, ma anche una considerevole fonte di disturbi psicologici.

Prevalenza

La prevalenza dell'irsutismo dipende in primo luogo dal metodo usato per definirne la presenza e dalla popolazione oggetto dello studio e sembra comunque essere compresa tra il 5 ed il 15% delle donne. Il metodo più frequentemente usato è quello di Ferriman e Gallwey anche se sono state proposte metodiche diverse come quella di Lorenzo e di Hatch che però non mostrano sostanziali vantaggi. In recenti studi di Lobo, che hanno preso in considerazione diversi gruppi etnici, la prevalenza dell'irsutismo è stata stimata in circa l'8% usando, come riferimento, uno score di Ferriman minimo di 6. Questa valutazione permette di considerare che, nei soli Stati Uniti, su una popolazione femminile in età fertile di 52 milioni di donne, esistano almeno 4 milioni di donne irsute di cui la maggior parte, almeno il 70-80%, sono affette da iperandrogenismo.

Struttura dell'unità pilo-sebacea

La regione più importante di un follicolo pilifero è rappresentata dalla sua estremità inferiore, il bulbo dove sono situate la matrice del pelo e la papilla dermica. A livello della matrice si trovano cellule con indice mitotico molto alto, paragonabile solo a quello del midollo osseo; tra le cellule della matrice sono presenti, in numero variabile, i melanociti che, con il loro prodotto, conferiscono la pigmentazione alla struttura pilifera. La parte principale del pelo è costituita dalla corteccia ricoperta dalla cuticola del pelo. Infine, al centro del pelo, si ritrova il midollo presente solo nei peli terminali e assente in quelli più sottili del vello.

Le ghiandole sebacee, olocrine, che sono presenti su tutta la superficie corporea (ad eccezione delle palme delle mani e delle piante dei piedi), sono quasi sempre associate, anatomicamente, ad un follicolo pilifero e solo raramente si presentano autonome; il loro secreto, il sebo, viene eliminato attraverso un dotto che sbocca nel canale pilare.

Biologia e sviluppo dei follicoli piliferi

I follicoli piliferi, come le ghiandole sebacee, sono distribuiti su tutta la superficie cutanea, la loro distribuzione, ma soprattutto il loro sviluppo varia notevolmente nelle diverse parti del corpo in rapporto al sesso, all'età e all'appartenenza etnica del soggetto. Dal punto di vista morfologico possiamo distinguere follicoli produttori vello, peli medi e terminali; i primi si presentano di fine struttura e scarsamente profondi; producono pelo sottile, morbido, privo di midollare e, solitamente

non pigmentato. I peli del vello sono presenti nella maggior parte delle regioni corporee fatta eccezione per il cuoio capelluto, ciglia e sopracciglia. I follicoli medi si presentano invece di dimensioni maggiori e più profondamente indovati nel derma; producono peli scarsamente pigmentati presenti sulle braccia e nella parte inferiore delle gambe (normalmente la loro lunghezza non supera i 2 cm.) e rappresentano la fase di transizione tra la lanugine ed i peli terminali. Questi ultimi, spessi ed intensamente pigmentati, vengono prodotti da grossi follicoli profondamente radicati nei vari strati cutanei sino a raggiungere la fascia adiposa sottostante; sono principalmente rappresentati a livello del cuoio capelluto, nelle regioni ascellari e pubiche dei soggetti adulti di ambo i sessi e solo al volto e al petto dei maschi. Da un punto di vista clinico si distinguono invece tre tipi di peli:

- peli non sessuali che comprendono ciglia, sopracciglia e capelli, i peli della parte terminale delle braccia, delle gambe e della parte media delle falangi delle dita.
- peli bisessuali rappresentati dai peli pubici, ascellari, dell'avambraccio e della parte inferiore della gamba
- peli sessuali o propri del sesso maschile come barba, baffi, vibrisse nasali e peli delle orecchie, del petto, del sacro, e della linea alba al disopra del triangolo pubico; il loro accrescimento è sotto il diretto controllo degli androgeni.

Attività ciclica dei follicoli

Il pelo corporeo non è soggetto ad un accrescimento continuo, ma alterna fasi di attività a periodi di inattività; questi cicli vengono definiti come :

- **anagene**: o fase di crescita. La durata di questa fase è diversa nelle varie zone corporee e varia da alcune settimane a livello delle dita ai quattro-sei mesi al volto e alle cosce sino ai tre-otto anni a livello del cuoio capelluto
- **catagene**: è la fase di involuzione. Inizia quando la crescita del pelo ha raggiunto la sua completa espressione con una riduzione del pigmento alla base del pelo per cessazione dell'attività dei melanociti che si trovano nella parte più bassa del bulbo. Le mitosi nella matrice diminuiscono sino a scomparire. In questa fase la regione mediana del bulbo si restringe e la parte superiore delle cellule comincia a decheratinizzarsi.
- **telogene**: fase di riposo. Rispetto alla fase anagena il follicolo pilifero presenta una lunghezza pari alla metà/un terzo; l'estensione è limitata allo spessore del derma. La base del pelo comincia quindi a muoversi distalmente lasciando una colonna epidermica al di sotto che va a formare la papilla dermica. Il pelo viene mantenuto in vita finché dalla papilla non inizia la crescita di un nuovo pelo. Ogni follicolo possiede una attività ciclica caratteristica della regione cutanea cui

appartiene e della peculiare sensibilità all'azione dei vari ormoni. In particolare la fase di quiescenza può essere profondamente condizionata dai fattori ormonali capaci di interferire con il successivo accrescimento anticipandolo o ritardandolo anche di diverse settimane .

Fattori che influenzano l'accrescimento pilifero

Interagiscono con l'accrescimento della tricosi corporea , ed in particolare di quella così detta sessuale, una serie di fattori ormonali e non. Una breve osservazione dei principali effetti ormonali sul metabolismo dell'apparato pilifero evidenzia quanto segue:

- **gli estrogeni**, generalmente, agiscono ritardando la velocità di accrescimento e in conseguenza della loro azione si assiste alla produzione di peli più sottili e con pigmentazione più scarsa. D'altro canto stimolano l'accrescimento della tricosi pubica e ascellare e probabilmente, a quel livello, inducono un aumento dei recettori per gli androgeni e/o incrementano l'attività degli insulin-like-growth factors.

- al contrario degli estrogeni il progesterone non possiede spiccate attività sull'accrescimento del pelo;

- gli ormoni tiroidei, quando in eccesso, possono stimolare l'accrescimento pilifero; negli stati di ipotiroidismo invece la carenza ormonale, tramite meccanismi diretti ed indiretti, produce una rarefazione a carico dei peli ascellari e pubici ed in particolare della parte laterale delle sovracciglia. I peli residui mostrano una evidente riduzione del loro diametro .

Gli **insulin-like-growth factors** (IGF-1) probabilmente agiscono in sinergismo con gli androgeni sull'accrescimento pilifero; è stato infatti dimostrato come soggetti GH-deficienti con ridotta tricosi pubico-ascellare presentino una ridotta responsività ai trattamenti con testosterone.

anche l'epidermal growth factor, sembra agire nella fase anagene dell'accrescimento incrementando la proliferazione dei cheratinociti probabilmente mediando l'azione degli androgeni .

- **gli androgeni** rappresentano i principali regolatori dell'attività dei follicoli piliferi. Sia nel maschio che nella femmina gli androgeni stimolano la crescita iniziale e la trasformazione dei follicoli produttori vello in follicoli terminali . Sotto la loro azione aumentano il diametro e la pigmentazione della colonna cheratinica e viene indotto un aumento delle mitosi nelle cellule della matrice; gli effetti descritti si invertono a livello del cuoio capelluto. Situazioni fisiologiche, come la gravidanza , sembrano interagire con lo sviluppo del pelo mantenendo i follicoli piliferi in fase anagena o comunque prevenendo la comparsa della fase telogena. Dopo il parto la diminuzione dei tassi ormonali porterebbe ad una inversione degli effetti osservati.

La crescita dei peli, sessuali o non sessuali, può essere influenzata anche dai tassi plasmatici di altri ormoni ; nell'acromegalia, per esempio, si osserva irsutismo nel 10-15% delle pazienti. Possono

inoltre risultare influenti anche variazioni della temperatura cutanea locale, della circolazione sanguigna ed in particolare fenomeni di edema e stasi venosa nonché problematiche inerenti all'innervazione locale. Infine alcuni trattamenti farmacologici più o meno comuni possono stimolare l'accrescimento pilifero con la comparsa di quadri di ipertricosi e/o irsutismo. (tab 1)

Tabella 1

Fattori che influenzano l'accrescimento della tricosi

Ormoni non sessuali

Prolattina

Insulina

IGF-1

GH

Lipoproteine

Ormoni tiroidei

Ormoni sessuali

Estrogeni

Progesterone

Testosterone

Fattori genetici

Appartenenza razziale

Fattori climatici

Periodo dell'anno

Circolazione locale

Innervazione

Variazioni stagionali dell'accrescimento del pelo corporeo.


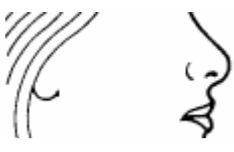

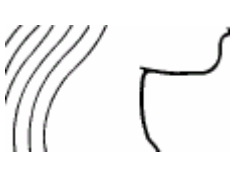



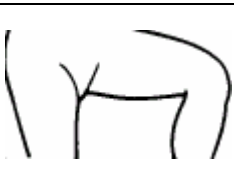
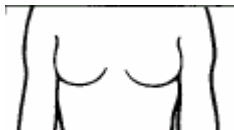

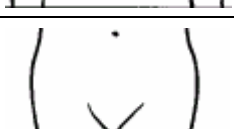
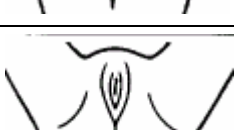
Sono ben note le modificazioni stagionali relative al vello nei mammiferi ma dati relativi all'uomo sono di recente acquisizione, e porterebbero a ritenere che vi sia, per la tricosi sessuale un minimo accrescimento nei mesi di gennaio/febbraio con un incremento graduale che raggiunge il massimo nel mese di Giugno; l'accrescimento radiale del pelo segue un ritmo simile. Per quanto concerne i capelli, invece, esisterebbe un solo ciclo annuale con circa il 90% dell'accrescimento durante il periodo primaverile e circa l'80% della

caduta alla fine del periodo estivo. Queste variazioni circannuali debbono essere tenute in considerazione quando si voglia effettuare una corretta valutazione della situazione clinica di un soggetto e soprattutto dell'attività di trattamenti antiandrogeni.

Escluse le altre cause di irsutismo la causa più frequente è rappresentata dall'aumento della secrezione di androgeni che può produrre, nella donna, tre quadri clinici principali variamente associati tra di loro: l'irsutismo, l'alopecia iperandrogenica e l'acne e quadri estremi di vera e propria virilizzazione

Irsutismo

L'irsutismo può essere definito come una crescita eccessiva di peli terminali in aree del corpo caratteristiche del sesso maschile. Questo quadro può essere imputabile ad una eccessiva produzione di androgeni oppure, in assenza di evidenti alterazioni endocrine ad una maggiore sensibilità della cute ad una normale, o comunque non eccessiva secrezione androgenica, e definito come "idiopatico". Nella valutazione di un irsutismo il primo passo consiste nella definizione quantitativa dell'affezione. Si deve innanzi tutto distinguere tra peli con caratteri terminali (che solitamente dipendono dalla secrezione androgenica) e vello la cui presenza è da considerare androgeno indipendente. I peli del vello sono sottili, morbidi e non pigmentati.; una loro eccessiva presenza si accompagna spesso ad affezioni endocrino-metaboliche quali ipertiroidismo, anoressia nervosa, porfiria ed impiego di alcuni farmaci. I peli terminali, come abbiamo visto, sono invece grossolani, ondulati e pigmentati. Dal momento che anche in situazioni fisiologiche la presenza di una certa quantità di questi peli può considerarsi normale, è importante fornire parametri per una loro valutazione quantitativa. Il metodo di uso più corrente si basa sull'impiego della "scala" di Ferriman e Gallway; questi autori, nel 1961, proposero un metodo per la valutazione semi-quantitativa della tricosi corporea che consiste nella determinazione dello sviluppo pilifero in 12 zone corporee androgenosensibili. Il grado di sviluppo pilifero, valutato in ciascuna zona, può essere compreso tra 0 (assenza di peli terminali) e 4 (sviluppo di peli francamente maschile). Si considera normale, nelle popolazioni mediterranee, ogni soggetto che raggiunga un punteggio inferiore a 8 (lieve da 8 a 12, modesto da 13 a 18, severo oltre 19 vedi Fig.1).

Labbro superiore		Alcuni peli terminali al margine esterno o peli diffusi su tutto il labbro <input type="checkbox"/>	Piccoli baffi al margine esterno o coprenti meno di metà del labbro. <input type="checkbox"/>	Baffi con esclusione zona centrale <input type="checkbox"/>	Baffi che ricoprono la maggior parte del labbro <input type="checkbox"/>
Basette		Alcuni peli terminali diffusi <input type="checkbox"/>	Peli terminali diffusi con piccole aree di maggior concentrazione <input type="checkbox"/>	Leggera copertura dell'intera area <input type="checkbox"/>	Marcata copertura dell'intera area <input type="checkbox"/>
Mento		Alcuni peli terminali diffusi <input type="checkbox"/>	Peli terminali diffusi con piccole aree di maggior concentrazione <input type="checkbox"/>	Leggera copertura dell'intera area <input type="checkbox"/>	Marcata copertura dell'intera area <input type="checkbox"/>
Area della mandibola e del collo		Alcuni peli terminali diffusi <input type="checkbox"/>	Peli terminali diffusi con piccole aree di maggior concentrazione <input type="checkbox"/>	Leggera copertura dell'intera area <input type="checkbox"/>	Marcata copertura dell'intera area <input type="checkbox"/>
Dorso superiore		Alcuni peli terminali diffusi <input type="checkbox"/>	Una maggiore quantità di peli terminali, ma sempre diffusi <input type="checkbox"/>	Copertura completa, ma leggera <input type="checkbox"/>	Copertura completa e densa <input type="checkbox"/>
Dorso inferiore		Peli isolati (area di copertura inferiore ai 4 cm) <input type="checkbox"/>	Con maggiore estensione laterale <input type="checkbox"/>	Copertura per 3 / 4 <input type="checkbox"/>	Copertura totale <input type="checkbox"/>
Braccio		Scarsa crescita che interessa meno di $\frac{1}{4}$ della superficie <input type="checkbox"/>	Copertura incompleta <input type="checkbox"/>	Copertura completa ma leggera <input type="checkbox"/>	Copertura totale <input type="checkbox"/>
Coscia		Scarsa crescita che interessa meno di $\frac{1}{4}$ della superficie <input type="checkbox"/>	Copertura incompleta <input type="checkbox"/>	Copertura completa ma leggera <input type="checkbox"/>	Copertura totale <input type="checkbox"/>
Torace		Peli periareolari o sulla regione intermammaria <input type="checkbox"/>	Peli sia periareolari che sulla regione intermammaria <input type="checkbox"/>	Copertura per 3 / 4 <input type="checkbox"/>	Copertura completa <input type="checkbox"/>
Addome superiore		Alcuni peli sulla linea mediana <input type="checkbox"/>	Peli diffusi sulla linea mediana <input type="checkbox"/>	Copertura per metà <input type="checkbox"/>	Copertura completa <input type="checkbox"/>
Addome inferiore		Peli isolati lungo la linea alba <input type="checkbox"/>	Peli diffusi sulla linea mediana <input type="checkbox"/>	Banda mediana non più larga di $\frac{1}{2}$ base del triangolo pubico <input type="checkbox"/>	Crescita a V invertita larga $\frac{1}{2}$ base del triangolo pubico <input type="checkbox"/>
Perineo		Peli perianali <input type="checkbox"/>	Estensione laterale dei peli <input type="checkbox"/>	Copertura per 3 / 4 delle natiche <input type="checkbox"/>	Copertura completa delle natiche <input type="checkbox"/>

1

2

3

4

L'alopecia androgenica

E' un quadro ben noto nel maschio come risposta all'azione degli androgeni in soggetti geneticamente predisposti. Una iniziale recessione frontale (detta recessione ippocratica del capello) viene seguita da una perdita nella regione del vertice del capo; le regioni parietali ed occipitali sono spesso indenni da fenomeni di rarefazione. L'alopecia androgenica nel sesso femminile e' invece caratterizzata da una diffusa caduta che interessa tutto l'ambito del cuoio capelluto senza i caratteri precisi osservabili nel maschio. Per una valutazione del grado di alopecia si utilizza la scala di Ludwig (vedi Fig.2). Modalità simili a quelle riscontrabili nel sesso maschile sono invece descritte nella post-menopausa. Oltre ai trattamenti sistemici l'alopecia iperandrogenica puo' essere trattata nella donna con l'uso del Minoxidil farmaco antiipertensivo capace di agire come vasodilatatore e rilassante la muscolatura liscia, stimola la mitosi dei cheratinociti, blocca i canali del potassio e la sintesi del PGI2 Per tali molteplici azioni farmacologiche puo' rappresentare un utile complemento ad altri approcci terapeutici in terapie a lungo termine.



Fig.2 Scala Di Ludwig per la valutazione dell'alopecia nella donna

L'acne

Rappresenta una delle piu' comuni affezioni dermatologiche; si presenta quasi in ogni individuo all'epoca della puberta' con caratteristiche di estensione e gravita' diverse, e tende a regredire spontaneamente dopo un periodo di tempo piu' o meno breve. Si ritiene che la lesione acneica prenda origine dal rigonfiamento e dall'ostruzione di una ghiandola sebacea con la formazione del cosi' detto comedone. La successiva infezione batterica del sebo accumulato portera' poi all'evolvere delle lesioni piu' gravi (papule, pustole, ascessi nodulari). Risulta quindi evidente come il primum movens delle varie lesioni acneiche sia da ricercarsi nella produzione di sebo o meglio

nella eccessiva attività produttiva delle ghiandole sebacee; la precisa causa della seborrea non è ancora ben definita ma diverse osservazioni fanno ritenere che gli androgeni giochino un ruolo essenziale nello stimolare l'attività delle ghiandole sebacee mentre gli estrogeni sembrerebbero indurre una riduzione della seborrea. Fattori emozionali unitamente a modificazioni del milieu endocrino sembrerebbero alla base dell'incremento della secrezione sebacea che si osserva nel periodo perimenzstruale. Comunque, tanto nel sesso maschile che femminile, sotto l'influenza degli androgeni si osserva un incremento secretivo all'epoca della pubertà; nelle femmine il così detto "seborca" precede il menarca di circa un anno.

La virilizzazione

Quadro estremo che comprende la comparsa di clitoridomegalia, l'abbassamento del tono della voce, l'incremento delle masse muscolari associato alla perdita dei normali tratti somatici ginecoidi e la caduta dei capelli con caratteristiche maschili.

Le cause di irsutismo e di iperandrogenismo in genere possono essere divise in **endocrine, periferiche o iatrogene**.

Le cause **endocrine** si possono distinguere in ovariche e surrenaliche o da iperprolattinemia.

Le cause periferiche comprendono l'obesità associata ad iperinsulinemia, l'aumentata attività della 5-alfa-reduttasi ed i deficit primari o secondari della SHBG.

Le **forme iatrogene** capaci di indurre ipertricosi od irsutismo possono essere causate da sostanze ad azione ormonale o non ormonale. Risulta evidente come, tra i tre gruppi di irsutismi, solo in quelli di diretta derivazione endocrina sia possibile evidenziare un'aumentata secrezione androgenica sia pure a diversa derivazione. (Tab 2)

IRSUTISMI CON AUMENTATA PRODUZIONE ANDROGENICA

Forme ovariche

- Neoplasie
- Sindrome dell'ovaio policistico (PCOS)
- Ipertricosi ovarica
- Insulino resistenza

Forme surrenaliche

- Sindrome di Cushing
- Iperplasia surrenale congenita

Forme miste

- Deficit enzimatici
- Iperprolattinemia
- Sindrome di Achard-Thiers (diabete della donna barbata)

IRSUTISMI CON NORMALE PRODUZIONE ANDROGENICA

Forme con alterato trasporto e/o metabolismo

- Irsutismo idiopatico
- Aumento recettori androgenici cutanei
- Alterazioni proteine di trasporto
- Insulino-resistenza e obesità
- HIRAN syndrome

Forme iatrogene

- a) Da sostanze ad azione ormonale:
 - b) Da farmaci non ormonali
-

L' iter diagnostico

Nel corso degli anni sono state proposte e sperimentate varie possibilità per l'approccio e l'inquadramento diagnostico dell'irsutismo. Nessuna di queste proposte però può essere considerata completa ed esaustiva in se'. La complessità e le numerose variabili in gioco nella fisiopatologia del metabolismo androgenico richiedono, per un'indagine accurata, di poter disporre del massimo numero di elementi e di possibilità metodologiche e strumentali:

- L'anamnesi ed esame clinico
- Gli esami ormonali
- Test di stimolo
- Gli esami strumentali(Ecografia pelvica e addominale, Tac addome, RMN ipofisi)

L'anamnesi ed esame clinico

Un accurato esame anamnestico e clinico può fornire chiari orientamenti ed in molti casi consentire una diagnosi puramente clinica. L'esame anamnestico sarà mirato ad indagare:

- la costituzione genetica
- il peso alla nascita
- la provenienza geografica
- l'epoca del pubarca e del menarca
- la familiarità per sintomi analoghi e per diabete
- l'epoca di insorgenza
- la rapidità di evoluzione
- l'assunzione di farmaci
- le caratteristiche dei cicli mestruali
- la storia riproduttiva
- le variazioni volumetriche del volto e delle estremità
- il contorno del volto(facies lunare)
- il peso corporeo (inteso come evoluzione nel tempo)
- l'esposizione ad agenti irritanti

L'insorgenza in età peripuberale e la lenta crescita associata a seborrea ed acne sono favorevoli per una PCOS come pure l'associazione con irregolarità mestruali, infertilità ed obesità..

Le forme di iperplasia surrenalica congenita da deficit enzimatici si evidenziano più spesso in età prepubere e presentano, in genere, segni di virilismo; L'insorgenza di un irsutismo rapidamente

evolutivo (2-6 mesi) , con segni di virilizzazione associati, è spesso indicativa di forme neoplastiche surrenali od ovariche che nel 50% dei casi presentano anche masse addominali o pelviche palpabili.

L'esame obbiettivo permetterà di valutare:

- la reale esistenza dell'irsutismo e la sua gravità ed estensione (metodo semi quantitativo di Ferriman e Gallwey, vedi fig.1)
- la presenza di galattorrea
- la distribuzione del tessuto adiposo
- il WHR
- segni di iperfunzione surrenalica
- segni di virilizzazione
- presenza di masse addomino-pelviche
- presenza di acantosis nigricans
- segni cushingoidi
- aumento di volume della tiroide o altri segni di tireopatia

Un quadro clinico caratterizzato da obesità centrale, ipertensione, diabete suggerisce una sindrome di Cushing.

La presenza di acanthosis nigricans associata ad obesità depone per la presenza di irsutismo con insulino resistenza, ed indirizzare verso una PCOS o una HAIRAN sindrome.

Nella valutazione di un irsutismo, il primo passo consiste nella definizione quantitativa dell'affezione. Ciò richiede una distinzione, come già indicato in precedenza, tra peli terminali (grossolani, ondulati e pigmentati), la cui presenza dipende dagli androgeni e vello (peli sottili, morbidi e non pigmentati), la cui presenza è androgeno-indipendente. Dal momento che nella donna la presenza di una piccola quantità di peli terminali è normale, la loro determinazione quantitativa è importante.

Gli esami ormonali

Dosaggio delle concentrazioni ormonali plasmatiche: testosterone, delta-4-androstenedione, deidroepiandrosterone solfato, 17 a OH P, A, DHEAs, cortisolo, TSH, FT3, FT4 e PRL.

L'esame più importante è la determinazione dei livelli sierici del testosterone totale ma anche di quello libero, perché l'iperandrogenismo si accompagna ad una diminuzione delle concentrazioni delle proteine di legame per gli steroidi sessuali (Sex Hormon Binding Globulin -SHBG-), cosicché, anche in presenza di normali valori di testosterone totale, la frazione libera, può essere

aumentata. Dobbiamo anche considerare come i livelli di androgeni circolanti rappresentino il risultato della produzione e della clearance metabolica. Normali tassi di androgeni possono quindi essere osservati in pazienti con chiara ipersecrezione ma con elevata clearance metabolica dell'ormone. I tumori ovarici o surrenalici tendono ad accompagnarsi a livelli estremamente elevati di testosterone, mentre le cause idiopatiche e benigne tendono ad associarsi ad aumenti molto lievi dei livelli di questo ormone. In effetti, nell'irsutismi idiopatici i livelli di androgeni sono spesso normali.

Dal momento che il testosterone può essere prodotto tanto dalla corteccia surrenalica quanto dall'ovaio, la dimostrazione di un aumento di questo ormone non ne rivela la ghiandola d'origine. Conseguentemente, dovrebbe essere effettuata la determinazione anche dei livelli plasmatici di DHEAS. Un aumento di quest'ultimo depone per una iperproduzione d'origine surrenalica. Un aumento dei livelli basali di 17-idrossiprogesterone suggerisce un'iperplasia surrenalica congenita a insorgenza tardiva quando questi siano basalmete superiori a 3 ng/ml; se comunque siano compresi tra 2 e 3 ng/ml un test di stimolo con ACTH può consentire di formulare una diagnosi corretta se vengono raggiunti valori maggiori di 10 ed in alcuni casi 15 ng/ml.

Monitoraggio endocrino del ciclo mestruale tramite dosaggio di FSH, LH, estrogeni e progesterone può evidenziare una anovularietà anche in presenza di cicli conservati ed indirizzare verso la diagnosi di PCOS (anovularietà normoestrogenica). Il dosaggio della prolattina (PRL) può risultare utile come quello del GH e degli ormoni tiroidei in quanto i prolattinomi, come pure gli adenomi GH secernenti ed i quadri di ipotiroidismo possono accompagnarsi a un'eccessiva crescita pilifera.

Test dinamici

Attualmente i test dinamici non rivestono, nella diagnosi degli irsutismi, l'importanza che veniva loro attribuita nel passato; attualmente un corretto inquadramento basale associato ad una esauriente valutazione clinica può consentire di porre diagnosi senza altre dispendiose valutazioni. Comunque nei casi dubbi possono essere eseguiti:

Test al desametasone (rapido e lungo).

E' un test che valuta il rilascio di cortisolo sotto frenazione.. Si esegue con la somministrazione di 1 mg di desametasone alle ore 23 ed eseguendo un prelievo il mattino successivo alle ore 8 (test rapido) o assumendo 0,5 mg di desametasone ogni 6 ore per due giorni consecutivi e ripetendo il prelievo al mattino del 3 giorno (test lungo). La presenza di un iperandrogenismo di origine surrenalica viene suggerita da una riduzione inferiore al 50% delle concentrazioni androgeniche plasmatiche, in particolare DHEAS e testosterone.

ACTH test.

Viene utilizzato per verificare l'esistenza o meno di un difetto enzimatico a livello surrenalico, e precisamente della 21-idrossilasi, difetto più frequente. Si somministra 250 mcg di ACTH sintetico in bolo e si eseguono prelievi per il dosaggio di 17-OHP dopo 30, 45, 60 minuti.

GnRH test.

E' un test, attualmente molto poco usato, che valuta la risposta dell'ipofisi alla stimolazione con il fattore di rilascio per le gonadotropine. Il test si esegue somministrando 25 mcg di GnRH e.v.; i prelievi sono eseguiti dopo 15,30,45,60 e 120 minuti dalla stimolazione. In condizioni normali si osserva un'aumento dei livelli di LH fino a 2-4 volte il valore fino dai primi tempi. Nell'iperandrogenismo l'aumento dell'LH può superare i 30-45 mIU/ml. Attualmente, per distinguere tra un iperandrogenismo ovarico o surrenalico trova impiego il **test al Buserelin** (analogo del GnRH. L'iniezione di 1 mcg i.m provoca, oltre ad un importante aumento di LH,FSH ed Estradiolo un incremento di 17-a-OHP di origine ovarica.Viene ritenuto come indice di iperandrogenismo ovarico un valore superiore a 3 ng/ml.

Carico orale di glucosio. Si esegue con l'assunzione alle ore 8 del mattino, a digiuno, di 75 g di glucosio con acqua e con prelievi di sangue per la determinazione della glicemia e della insulina ogni 30 minuti fino al 180° minuto. Fornisce indicazioni su stati di iperinsulinemia con eventuale insulino resistenza: Meno indaginoso l'uso dell' **HOMA test** che valuta la presenza di insulino resistenza sulla base della sola glicemia ed insulina basale. Viene ritenuto positivo un valore superiore a 2.(**HOMA-IR** (Homeostasis Model Assessment): 1,7 (v.n. 0-2)

$$\text{[Insulina basale (mU/ml) X Glicemia basale (nmol/ml) / 22.5]}$$

Ecografia pelvica e addominale.

L'esecuzione dell'ecografia mette in evidenza le specifiche caratteristiche morfologiche degli annessi,dell'utero e del surrene, da integrare, sempre, con il rilievo anamnestico, clinico e ormonale. Nella PCOS le ovaie si presentano entrambe aumentate di volume con numerosi follicoli a classica disposizione sottocapsulare con diametro variabile da 3 a 9 millimetri; lo stroma ovarico appare ecodenso e con le valutazioni color-doppler ipervascolarizzato. Attualmente viene effettuata anche la misurazione del rapporto tra area dello stroma e area totale dell'ovaio per evidenziare un incremento del volume stromale. Normale o solo in alcuni casi ridotto il volume dell'utero con rima endometriale solitamente ben rappresentata. I dati ecografici perdono molta della loro importanza se la paziente è stata trattata con estro-progestinici.

La **TAC** consente una migliore definizione di tumefazioni ovariche e surrenaliche.;

La **RMN** risulta utile per valutare la presenza di lesioni espansive a carico della ghiandola ipofisaria (adenomi).

Analizziamo quindi brevemente i vari quadri clinici responsabili della comparsa di irsutismo

La Sindrome dell'ovaio micropolicistico

La sindrome dell'ovaio micropolicistico (PCOS) rappresenta l'endocrinopatia più comune nelle donne in età fertile e la principale causa di infertilità anovulatoria e di irsutismo (73%). Si tratta di una sindrome con sintomatologia varia e a volte non ben delineata; l'etiopatogenesi non è a tutt'oggi chiarita nonostante l'ampia mole di ipotesi a riguardo. Verosimilmente la PCOS non è ascrivibile ad una sola forma morbosa ma può definirsi come l'espressione di un insieme di disordini ed affezioni specifiche

Storia Nel 1935 Stein e Leventhal descrissero l'associazione di ovaie di tipo policistico con amenorrea irsutismo ed obesità; in queste pazienti studi morfologici ed istologici dell'ovaio mostravano una tunica albuginea ispessita, iperplasia della teca interna e molteplici follicoli a classica disposizione sottocapsulare in varia fase di sviluppo. A tale associazione venne quindi posto il nome dei ricercatori che per primi l'avevano descritta. In seguito si verificava che il quadro istologico ovarico così come i sintomi clinici potevano essere presenti in modo eterogeneo e variamente associati tra di loro; venne quindi abbandonata la definizione di sindrome di Stein e Leventhal e sostituito con quello più ampio di sindrome dell'ovaio micropolicistico. Dobbiamo comunque considerare che soggetti affetti da forme patologiche più impegnate, come l'ipertecosi e quelle invece più lievi, possono non presentare le classiche microcisti sottocapsulari quindi una recentissimo inquadramento tende ad ampliare ulteriormente il concetto indicando la definizione di "functional ovarian hyperandrogenism" a comprendere le forme di iperandrogenismo con o senza il quadro ecografico delle microcisti. .

Prevalenza

Estensivi studi epidemiologici suggeriscono, in donne in epoca riproduttiva, una prevalenza del PCOS del 5-10%. Un ampio studio del 1998 condotto su 277 donne bianche e afro-americane dai 18 ai 45 dimostrava una prevalenza di circa il 4-4,7% per le donne bianche e di circa 3,4% per le afro-americane. Anche se inferiore alle stime previste questo dato indica che approssimativamente 3 milioni di donne in età riproduttiva negli Stati Uniti sono affette dalla sindrome dell' ovaio

micropolicisticoⁱ. Dati simili sono rilevabili da studi su popolazioni europee. Una prevalenza del 20-25% viene invece riferita relativamente alla sola presenza di ovaie policistiche non necessariamente associate alla classica sindrome.

Ipotesi fisiopatogenetiche

La considerevole variabilità di presentazione clinica unitamente alla mancanza di criteri diagnostici universalmente accettati hanno finora contribuito a rendere difficoltoso individuare una chiara eziologia della PCOS. Nel corso degli anni sono state formulate diverse ipotesi fisiopatologiche il cui numero nasconde, probabilmente, la mancanza di una certa ed univoca attribuzione; tra le più note citeremo :

- L'ipotesi LH in cui viene ipotizzata una genesi centrale della PCOS sulla base della frequente osservazione di un incremento dei valori plasmatici dell' LH come conseguenza di un incremento della pulsatilità del GnRH.ⁱⁱ Per molti anni la dimostrazione di un alterato rapporto LH/FSH (2/3 a 1) era ritenuta necessaria per porre la diagnosi di PCOS.^{iii iv}
- Teoria dell'insulino resistenza che pone alla base della PCOS una condizione di iperinsulinemia che agirebbe attraverso un incremento della secrezione di LH^v, a livello centrale, mentre perifericamente favorirebbe l'attività androgeno-sintetica tanto a livello ovarico che surrenalico.^{vi vii}
- A queste forme si può aggiungere la più recente teoria basata, almeno nei soggetti obesi, su di una sindrome di resistenza alla Leptina che potremmo definire come "leptin hypotesis". La teoria si basa sull'osservazione che circa il 30% delle pazienti affette da PCOS presentano concentrazioni plasmatiche di leptina elevate relativamente al loro BMI.^{viii ix}

Per molti anni i ricercatori hanno tentato di stabilire se il difetto iniziale, nella PCOS, fosse da ricercare a livello ipotalamico o risiedesse invece a livello ovarico. Attualmente si pensa che il primum movens della PCOS sia rappresentato da un iperandrogenismo che potrebbe essere di natura ovarica, surrenalica e, in alcuni casi, combinata. Questa tesi si basa sui seguenti presupposti:

- nella PCOS sono elevati i precursori della sintesi degli androgeni (C19) tanto di origine ovarica che surrenalica.^x La soppressione separata della loro secrezione non sembra in grado di sopprimere l'iperandrogenismo mentre lo è la combinazione dei due trattamenti
- l'iperandrogenismo è certamente su base genetica con probabile trasmissione autosomica dominante

- l'esposizione prenatale di feti femmina con iperplasia surrenale congenita ad un eccesso di androgeni circolanti o l'esposizione di feti di scimmia ad androgeni esogeni è in grado di riprodurre la maggior parte delle caratteristiche della PCOS

Molte delle donne con PCOS presentano anche una ereditarietà per l'insulino resistenza spesso associata alla sindrome metabolica anche in modo indipendente dal grado di obesità.^{xi} La chiave interpretativa potrebbe essere trovata nel verificare che l'iperandrogenismo e l'insulino resistenza rappresentano gli eventi iniziali a comparsa nella vita fetale e la PCOS rappresenterebbe così un disordine genetico e non una sindrome acquisita confinata all'età adulta (Fig).

Genetica della PCOS

L'ipotesi che esista una componente genetica nello sviluppo della PCOS si basa sulla familiarità della forma ed è stata in passato imputata agli effetti di un singolo gene autosomico dominante a fenotipo variabile con trasmissione paterna . La PCOS è un disordine eterogeneo ed appare pertanto improbabile che la sua variabilità sia spiegabile attraverso l'alterazione di un singolo gene. Gli Recentemente Carey et al. hanno riportato, in donne di origine caucasica, una significativa associazione fra la presenza di almeno un allele A2 del gene per l'enzima P450c17 (CYP 17).^{xii} Questo polimorfismo è dovuto al cambiamento di una singola base nella regione promoter CYP 17. Tuttavia questo polimorfismo non cosegrega un fenotipo PCOS e non è stato ritenuto essere il diretto responsabile della sindrome. Altri studi hanno esaminato possibili geni candidati potenzialmente coinvolti nell'insulino-resistenza che caratterizza la sindrome in circa il 50% delle pazienti. Il sequenziamento di tutti i 22 esoni del gene del recettore dell'insulina con PCOS non ha rivelato alcuna mutazione.^{xiii} Nel 1999 Urbanek et al. hanno esaminato l'associazione fra 37 geni candidati e la presenza di PCOS in 150 nuclei familiari. Fra tutti i geni presi in considerazione, quello della follistatina presentava la maggiore percentuale di correlazione nelle coppie di sorelle affette.^{xiv} Infine, recentemente , stata evidenziata un'alterazione nel gene che codifica per il recettore per gli androgeni (AR)^{xv}; nelle pazienti irsute è stata messa in evidenza una riduzione del numero del trinucleotide CAG nell'esone 1 del gene, ma anche questo dato è ancora oggetto di valutazione.^{xvi xvii}

Aspetti clinici

I soggetti affetti da PCOS presentano un quadro di iperandrogenismo ad estrinsecazione variabile; i caratteri sessuali secondari sono di solito normalmete sviluppati anche se in alcuni casi , quando i livelli di androgeni siano particolarmente elevati e la forma abbia avuto inizio precocemente, lo sviluppo mammario può risultare compromesso in grado variabile. L'irsutismo rappresenta il segno

clinico più costante associato ad acne che spesso si aggrava nei periodi di persistente irregolarità mestruale. Raramente si osservano i segni più importanti della virilizzazione. Sin dal menarca è presente oligomenorrea con periodi di amenorrea più o meno prolungati; l'anovularietà è molto frequente.

Ecograficamente le ovaie si presentano entrambe aumentate di volume con presenza numerosi follicoli a classica disposizione sottocapsulare con diametro variabile da 3 a 9 millimetri; lo stroma ovarico appare ecodenso e con le valutazioni color-doppler ipervascolarizzato. Normale o solo in alcuni casi ridotto il volume dell'utero con rima endometriale solitamente ben rappresentata ed iperecogena con i caratteri di una fase secretiva piuttosto avanzata.

Gli esami ormonali dimostrano solitamente valori elevati dell' LH anche se il dato non è costantemente rilevabile; uno studio della pulsatilità dell' LH evidenzia un notevole incremento tanto a carico della frequenza pulsatile che dell'ampiezza dei picchi della tropina. L'FSH, al contrario, è nella norma o modestamente ridotto. Il classico e ormai desueto concetto che la sindrome dell'ovaio micropolicistico possa essere identificata da un rapporto LH/FSH superiore a 2,5-3 è da considerare superato. In molti casi, ed in particolare nelle forme associate ad iperinsulinemia, i tassi plasmatici di LH ed il rapporto LH/FSH possono infatti risultare del tutto nella norma. L'estradiolo è solitamente nella norma ma risulta incrementato il pool estrogenico (E1+E2) per incremento dell'estrone che si verifica per:

- incrementata conversione per aromatizzazione dell'androstenedione in estrone a livello dei tessuti periferici
- aumentata attività aromatasica delle cellule della granulosa ovarica

L'iperprolattinemia, come precedentemente accennato, può essere presente come conferma di una ipotesi neuroendocrina della genesi dell'affezione.

Il dato più rilevante è comunque costituito dalla valutazione dei livelli degli androgeni circolanti ed in particolare del testosterone che, per confermare una diagnosi di PCOS dovrebbe risultare costantemente elevato. Ridotta, per l'iperandrogenismo, la SHBG.

Diagnosi differenziale

La presenza di iperandrogenismi associati con microcisti ovariche non è patognomica della sindrome dell'ovaio micropolicistico ma svariate situazioni di eccessiva produzione di androgeni possono essere assimilate alla PCOS. L'ovaio, al pari del testicolo è di base una struttura tendente alla produzione di androgeni LH dipendente. Gli estrogeni vengono secreti solo in presenza di una adeguata quantità di tessuto della granulosa sviluppatosi in seguito ad una efficace azione dell'FSH. In condizioni cliniche caratterizzate da un alterato rapporto LH/FSH come

nell'anovularietà cronica, si creano quadri endocrini ed ecografici che molto assomigliano alla classica sindrome. Risulta quindi di enorme importanza che venga prontamente instaurata una diagnosi differenziale di queste PCOS-like syndromes alcune delle quali presentano una etiologia di rilevante importanza clinica la cui diagnosi non dovrebbe essere dilazionata nel tempo e ritardata da false impressioni iniziali. E' quindi necessario, in base ai caratteri clinici ed anamnestici della paziente e alle modalità di insorgenza della forma escludere soprattutto le forme surrenaliche di iperandrogenismo, neoplastiche o non, e comunque ogni forma di neoplasia androgeno secernente.

Nel 2003 sono stati rivalutati i criteri diagnostici per la diagnosi della sindrome dell'ovaio policistico (Consensus Conference Rotterdam ESHRE/ASRM)

Ipertecosi ed HAIRAN sindrome

Un particolare quadro clinico caratterizzato da grave irsutismo venne descritto per la prima volta da Fraenkel nel 1943 e definito come "ipertecosi". Macroscopicamente le ovaie si presentano ingrandite e possono presentare, a livello corticale, cisti o follicoli che possono peraltro essere del tutto assenti. Il quadro istologico é caratterizzato dalla presenza di isole di cellule tecali luteinizzate contenute nello stroma ovarico a distanza dai follicoli. Il quadro clinico evidenzia una marcata androgenizzazione con evidenti segni di virilismo; i tassi degli androgeni circolanti sono elevati con gonadotropine normali o ai limiti bassi della norma per la soppressione esercitata a livello centrale dagli steroidi circolanti. Spesso coesiste obesità con iperinsulinemia ed insulino-resistenza considerata come uno dei fattori etiopatogenetici. Possono anche coesistere blandi sintomi cushingoidi come ipertensione e presenza di strie rubre. In questa particolare forma patologica i comuni presidi terapeutici usati in altre forme iperandrogeniche si rivelano spesso inefficienti e la terapia di elezione sembra essere rappresentata dagli antiandrogeni in associazione con trattamenti prolungati con GnRH analoghi.

L'associazione tra irsutismo ed iper-insulinemia era già nota nel 1921 quando Achard e Thiers descrissero il caso di una donna di 71 anni affetta da irsutismo e diabete in cui il reperto autoptico aveva rilevato ipertrofia corticosurrenalica bilaterale in associazione con alterazioni endocrine di minor rilievo che definirono come "diabete della donna barbata". Attualmente la relazione tra iper-insulinemia ed iperandrogenismo è ben documentata e può rappresentare il primun movens fisiopatogenetico come nei quadri descritti da Barbieri e Ryan e più tardi definiti come "HAIR-AN sindrome" (acronimo di Hyper Androgenic-Insulin Resistant-Acanthosis Nigricans.) Attualmente sia l'ipertecosi che l'HAIRAN sindrome vengono interpretate come varianti della più frequente forma di iperandrogenismo rappresentata dalla PCOS.

Tumori ovarici

I tumori androgeno-secernti dell'ovaio originano prevalentemente da cellule della corda sessuale e rappresentano circa l'1% delle cause di irsutismo mentre questa percentuale risulta ulteriormente ridotta per le neoplasie surrenaliche. Una buona metà dei tumori ovarici sono clinicamente non palpabili e, in alcuni casi, non sono evidenziati chiaramente neppure dagli esami ecografici, laparoscopici o tomografici. In buona parte vengono sospettati sulla base della sintomatologia clinica, delle modalità di insorgenza e dei valori plasmatici degli androgeni e, in alcuni casi, dal gradiente testosteronemico rilevato attraverso la caterizzazione selettiva delle vene ovariche. Le modalità di comparsa dell'irsutismo, quando sia da imputare a neoplasia, differiscono profondamente dalle altre forme. Nella sindrome dell'ovaio micropolicistico, ad esempio, lo sviluppo dell'irsutismo è graduale a partenza periadolescenziale; in caso di neoplasia, al contrario, la comparsa è improvvisa ed a rapida evoluzione e può manifestarsi in qualsiasi periodo della vita della donna. I tumori ovarici possono essere classificati come non secernenti e secernenti ormoni; questi ultimi possono produrre estrogeni od androgeni come testosterone e androstenedione e, in rari casi, tanto androgeni che estrogeni od ormoni tiroidei (struna ovarico). Nel corso dell'intervento chirurgico, l'ovaio controlaterale deve essere accuratamente osservato per la possibilità che la neoplasia, anche se di ridotte dimensioni, possa essere bilaterale. non appena la causa dell'eccessiva secrezione di androgeni viene rimossa, i cicli mestruali tendono ad una spontanea ripresa ed in alcuni casi l'irsutismo può risolversi spontaneamente in tempi brevi; in altri casi può permanere per anni anche se non indefinitamente.

Tumori Surrenalici

Il tumori del corticosurrene che si presentano con irsutismo sono quasi sempre maligni e generalmente di grandi dimensioni; al momento della diagnosi spesso hanno già dato origine a metastasi loco-regionali o a distanza. e si accompagnano con una prognosi poco favorevole. Possono comparire in qualsiasi epoca della vita anche se sembrano incidere con maggior frequenza in epoca pre-puberale e post menopausale. La sintomatologia iniziale è rappresentata, nell'adulto, da una repentina comparsa di segni di virilizzazione con spesso associati segni di ipercorticismo. Gli esami dimostrano androgeni elevati in associazione con incremento dei tassi di DHEAS. Nel sesso femminile i tumori surrenalici possono anche fornire una semplice sintomatologia da iperandrogenismo senza alcuna associazione con segni cushingoidi; può essere presente anche amenorrea anche se ciò non rappresenta la regola. Quando il tumore viene rimosso i cicli riprendono la loro regolarità in breve tempo mentre l'irsutismo può permanere anche a lungo.

Iperplasia surrenale congenita

L'iperplasia surrenale congenita consiste in un gruppo di alterazioni associate a difetti enzimatici della steroidogenesi: il più frequente (90% dei casi) è il deficit di 21-idrossilasi che, nella forma classica, si manifesta precocemente dopo la nascita con segni di virilizzazione accompagnata o meno a perdita di sale. Da alcuni anni è stata focalizzata l'attenzione su forme di deficit enzimatico surrenale ad espressione tardiva (late onset).

Studi di genetica hanno dimostrato che la forma ad espressione tardiva viene trasmessa con meccanismo autosomico recessivo, come la forma classica, e presenta una stretta associazione con l'aplotipo HLA B14. L'ISC ad insorgenza tardiva si manifesta clinicamente, nelle donne in età puberale o giovanile, con irsutismo, oligomenorrea, anovulatorietà. I segni clinici peraltro sono estremamente variabili in uno spettro che va dall'evidente virilizzazione alla sola presenza dei markers biochimici del difetto enzimatico. L'incidenza tra le pazienti irsute della ISC ad espressione tardiva è stata sottostimata fino a qualche tempo fa. Nelle più recenti casistiche di diversi autori l'incidenza appare invece piuttosto rilevante (5-10%) motivando una particolare attenzione diagnostica.

Per la diagnosi di ISC ad insorgenza tardiva è dirimente il solo dosaggio di 17 alfa idrossiprogesterone, nei casi dubbi il sospetto diagnostico trova un riscontro decisivo dal test di stimolo con ACTH

Irsutismo idiopatico

Possiamo definire l'irsutismo idiopatico come un incremento della tricosi corporea in assenza di evidenti cause funzionali o assunzione di farmaci potenzialmente a rischio. La tricosi è spesso circoscritta al volto e non accompagnata da alterazioni del ciclo mestruale del quadro ecografico ovarico o della fertilità. L'irsutismo idiopatico rappresenta un quadro particolarmente frequente e viene spesso riferito come irsutismo genetico o familiare. I livelli degli androgeni circolanti possono risultare nella norma o comunque non elevati anche se sono frequenti modesti incrementi sia del testosterone che del Δ^4 -A. Questa forma particolare di irsutismo, come già precedentemente chiarito, non è dovuta ad un aumento degli androgeni plasmatici o dei recettori per gli androgeni stessi ma è determinata da altri fattori quali:

- L'esagerata attività della 5- α -reduttasi cutanea
- Polimorfismi del recettore androgenico
- Alterato metabolismo androgenico locale

Ipertricosi ed anoressia

Dopo un periodo piuttosto prolungato di malnutrizione la cute dei soggetti anoressici, o comunque mal nutriti, si presenta ruvida, secca, sottile ed anelastica con quasi completa assenza di secrezione sebacea. Spesso é presente un quadro di ipertricosi localizzata agli arti superiori, inferiori ed al volto; i peli presentano la caratteristica della lanugine. I capelli divengono sottili secchi e devitalizzati e in casi estremi vi é tendenza al profluvium. Il pelo pubico e ascellare é di norma conservato. In base a tali rilievi si potrebbe ipotizzare un incremento della secrezione degli androgeni mentre la secretion rate del testosterone si conserva normale e addirittura l'attivazione metabolica dello steroide da parte della 5-a-reduttasi appare ridotta. L'incremento della tricosi corporea appare pertanto da ascrivere alle complesse alterazioni endocrino-metaboliche presenti nella denutrizione più che ad un vero e proprio quadro di iperandrogenismo .

Iperandrogenismi in post-menopausa

La graduale cessazione dell'attività ovarica che porta alla menopausa é caratterizzata da una modificazione delle concentrazioni degli steroidi plasmatici circolanti. Ad una drammatica riduzione degli estrogeni corrisponde una modesta riduzione dei valori relativi al D-4-A mentre il T dimostra scarse modificazioni. Quindi, mentre in epoca fertile il rapporto tra estrogeni ed androgeni si dimostra fortemente a favore dei primi, in menopausa il netto ipoestrinismo, comporta un chiaro quadro di iperandrogenismo relativo. I sintomi più comuni sono rappresentati da alopecia, raramente irsutismo, e modificazioni della distribuzione del grasso corporeo con disposizione viscerale, che comportano un incremento dei fattori di rischio vascolare.

Irsutismo iatrogeno

I farmaci che possono indurre, come fenomeno collaterale l'insorgenza di ipertricosi o irsutismo possono essere divisi in due gruppi (vedi tab.3)

- farmaci ad effetto ormonale dotati di attività androgenica che possono causare la comparsa di tricosi in zone androgeno sensibili
- sostanze non dotate di attività ormonale che possono indurre ipertricosi;

<i>Irsutismo</i>	<i>Ipertricosi</i>
Betametasone	Diazzosido
Carbamazepina	Fenitoina
Ciclosporina	Minoxidil
Cortisone	Penicillamina
Danazolo	<i>Streptomicina</i>
Desametasone	
Diazzosido	
Etosuccimide	
Fenitoina	
Idrocortisone	
Isotretionina	
Levonorgestrel	
Medrossiprogesterone	
Metilprednisolone	
Nandrolone Decanoato	
Prednisolone	
Progesterone	
Spironolattone	
Tacrolimus	
Triamcinolone	

Tabella 3.

ELEMENTI DA CONSIDERARE NELL'APPROCCIO TERAPEUTICO AD UN IPERANDROGENISMO

Aspetti relativi al quadro di iperandrogenismo

- patogenesi
- livelli circolanti degli androgeni
- manifestazioni somatiche (gravità dell'eventuale irsutismo, etc.)
- caratteristiche del ciclo mestruale
- funzione ovulatoria

Aspetti relativi alla paziente

- percezione soggettiva del problema
- esigenza di contraccezione/ programmi di concepimento
- affidabilità (terapie protratte!)
- età
- procedure estetiche adottate e loro efficacia
- presenza di insulinoresistenza
- quadro metabolico complessivo
- patologie associate
- presenza di controindicazioni all'uso di farmaci

Aspetti relativi al farmaco

- precedenti trattamenti e loro efficacia
- tollerabilità
- costo

TERAPIA DELL'IRSUTISMO

Estro-progestinici

Estrogeni. Il trattamento estrogenico, in associazione o meno con progestinici, rappresenta la forma più semplice di trattamento degli iperandrogenismi. Il meccanismo d'azione degli estrogeni è complesso:

- soppressione della secrezione delle gonadotropine
- riduzione della sintesi di androgeni a livello ovarico
- ridotto legame del DHT ai recettori specifici
- aumento della SHBG con riduzione del testosterone libero
- riduzione dell'attività 5- α -reduttasica

Nonostante l'evidente efficacia ed il vasto impiego dei trattamenti estrogenici, non esistono in definitiva molti dati in letteratura relativi a sperimentazioni cliniche estensive in quanto, solitamente, all'uso del solo estrogeno, si preferisce l'impiego di estro-progestinici, ed in questo senso si sono mossi gli studi dei vari ricercatori. Per quanto concerne le modalità di somministrazione si segnala, anche se adesso desueta, la possibilità di un impianto sottocutaneo. Attualmente vengono usati, per os, gli estrogeni coniugati (a dosaggi compresi tra 2,5 e 3,75 mg./die) o l'etinil-estradiolo con posologia comprese tra 0,03 a 0,04 mg./die. Il trattamento segue, di solito, un andamento sequenziale.

Progestinici Scopo della somministrazione di progestinici è solitamente quello di consentire la normale comparsa di un flusso mestruale e di antagonizzare gli effetti periferici degli estrogeni prevenendo così lo sviluppo di iperplasie o neoplasie a livello endometriale o mammario nonché la comparsa e lo sviluppo di fibromatosi uterina. Nel caso specifico degli iperandrogenismi, i derivati del progesterone agiscono inibendo la secrezione di LH e quindi la produzione di androgeni ovarici, ma sono capaci anche di interferire con la secrezione surrenalica. E' necessario tener presente che, anche se i progestinici attualmente disponibili mostrano di solito una attività antiandrogena, alcuni di questi, derivati dal 19-nortestosterone, per la loro stretta affinità strutturale con il testosterone sono spesso dotati di proprietà androgeno-mimetiche capaci di antagonizzare, anche se parzialmente, la loro azione principale.(tab.4)

L'associazione estro-progestinica, per la soppressione che esercitano sulla produzione ovarica di androgeni, possono risultare efficaci nel trattamento dell'irsutismo; inducono flussi mestruali regolari oltre ad essere particolarmente utili quando la paziente assuma antiandrogeni o non voglia

andare incontro a gravidanza. Essi riassumono gli effetti terapeutici già evidenziati per i singoli steroidi.

Anche negli iperandrogenismi più severi possono trovare impiego come terapia di mantenimento una volta ottenuta una diminuzione della tricosi con terapie più specifiche. Gli effetti collaterali degli estro-progestinici sono frequenti (dal 9 al 18%) e consistono

<i>Progestinico</i>	<i>Gen eraz ione</i>	<i>Derivazione</i>	<i>Attività su rec. androgeni co</i>	<i>Azione su 5 alfa- reduttasi</i>
<i>Medrogestone Diidrogesterone</i>	<i>I</i>	<i>Progesterone</i>	<i>indifferente</i>	<i>presente</i>
<i>Medrossiprogesterone ac</i>		<i>17OH-Progest</i>	<i>indifferente</i>	<i>presente</i>
<i>Ciproterone ac</i>			<i>inibitoria</i>	<i>presente</i>
<i>Levonorgestrel Noristerone ac</i>	<i>II</i>	<i>19nor- testosterone</i>	<i>stimolatoria</i>	<i>assente</i>
<i>Desogestrel gestodene</i>	<i>III</i>		<i>indifferente</i>	<i>presente</i>
<i>Drospirenone</i>	<i>~</i>	<i>17alfa- spironolattone</i>	<i>inibitoria</i>	<i>presente</i>

Tabella 4. Principali tipi di progestinici di sintesi (presenti nelle preparazioni farmaceutiche in commercio in Italia)

principalmente in aumento del volume mammario e tensione addominale o senso di dolenzia pelvica un peggioramento della circolazione venosa periferica, riduzione del tono dell'umore sino alla franca depressione e riduzione della libido.

L'eventuale rapporto tra uso di estroprogestinici e tumori della sfera genitale femminile è oggetto di costante controllo. E' dimostrato che il loro utilizzo fornisce una protezione consistente e duratura nei confronti dei tumori dell'endometrio e dell'ovaio, che persiste per almeno dieci anni dalla sospensione. Il rischio di tumori della mammella è tuttora oggetto di discussione; sembrerebbero presentare un rischio leggermente maggiore le donne con diagnosi di tumore mammario prima dei 34 anni di età, specialmente quando l'impiego degli EP si sia protratto per un periodo più lungo di 4 anni e comunque prima dei 20 anni.

Per quel che riguarda l'aumento del rischio di malattie cardiovascolari, esso sembrerebbe da collegare agli effetti combinati di età, fumo, diabete, ipertensione ed altri fattori di rischio.

L'utilizzo degli EP è controindicato nelle donne con più di 35 anni che fumano più di 20 sigarette/die.

Il vero rischio nella terapia con contraccettivi orali è rappresentato dal rischio di tromboembolie venose ed è correlato alla dose di estrogeno presente nell'associazione. Con i moderni preparati a basso dosaggio (25-35 mcg) il rischio è circa 2-3 volte più elevato di quello della popolazione generale (40 casi su 100.000 donne all'anno). Rimane comunque l'assoluta controindicazione all'uso di questi farmaci in soggetti con precedenti di tromboembolismo.

I contraccettivi orali andrebbero sospesi almeno 3 mesi prima di una eventuale gravidanza.

Tabella 5. Controindicazioni ai contraccettivi orali (MacKay, Current Med. Diag. Treat. 2003)

<i>Assolute</i>	<i>Relative</i>
1) gravidanza	1) età >35 anni e fumo >15 sigarette/die
2) tromboflebiti o episodi tromboembolici (presenti o passati)	2) emicrania ricorrente o persistente
3) stroke o coronaropatia	3) malattie cardiache o renali
4) carcinoma mammario (noto o sospetto)	4) ipertensione
5) sanguinamenti vaginali di n.d.d.	5) diabete
6) carcinoma ormono-dipendente	6) calcolosi della colecisti
7) tumore epatico benigno o maligno (presente o passato)	7) colestasi durante la gravidanza
8) difetti coagulativi (presenti o familiarità)	8) epatite attiva o mononucleosi
9) obesità (BMI >30)	9) drepanocitosi
10) insufficienza venosa arti inferiori	10) chirurgia, fratture e traumi
11) iperlipemie	11) allattamento
12) adenoma ipofisario	12) depressione
	13) epilessia
	14) leiomiomi uterini

Blocco androgenico recettoriale

Flutamide

(125 a 250 mg /die per os)

Meccanismo d'azione

- Potente inibitore competitivo del legame del diidrotestosterone al recettore per gli androgeni

Effetti collaterali

- Epatotossicità
- Secchezza cutanea
- Cefalea
- Oligomenorrea
- Gastralgie
- Colorazione bruna delle urine

La Flutamide (4-trifluoro-2-metil-4-nitro-m-propionotoluidide) é un antiandrogeno non steroideo notevolmente attivo per via orale; a differenza di altri antiandrogeni é sprovvisto di attività ormonale. La flutamide dovrebbe sempre essere somministrata in associazione con anticoncezionali od in pazienti protette in altro modo dal rischio di gravidanza, per la potenziale azione di femminilizzazione del feto maschio da parte di qualsiasi antiandrogeno. I cicli mestruali in donne fertili restano ovulatori senza alcuna modificazione né della lunghezza né della qualità della fase luteale.

N.B. : farmaco non approvato per questa indicazione.

Spironolattone

(100 a 200 mg /die per os)

Meccanismo d'azione

- Riduzione della secrezione degli androgeni
- Competizione recettoriale con il DHT
- Incrementata conversione di androgeni in estrogeni

Effetti collaterali

- Irregolarità mestruali
- Dolori addominali
- Ipotassiemia
- Aumento dell'insulinemia
- Aumento della trigliceridemia
- Aumento dell'LDL
- Diminuzione dell'HDL

Uno dei maggiori vantaggi dello spironolattone é che teoricamente può essere usato senza associazione con i contraccettivi, e quindi risulterebbe il farmaco di prima scelta nelle pazienti che presentano controindicazioni relative o assolute all'uso di estro-progestinici. È in genere ben tollerato ma vi sono alcuni effetti collaterali comuni (irregolarità mestruali, menorragie e dolenzia addominale) e ciò causa l'abbandono del trattamento in circa il 30% delle pazienti. E' interessante l'osservazione che lo spironolattone possa causare un aumento della concentrazione dell'insulina sierica; questo fatto deve essere tenuto presente se le pazienti presentano ridotta tolleranza glucidica o diabete franco.

N.B. : farmaco non approvato per questa indicazione.

Ciproterone acetato

(2-100 mg/die)

Meccanismo d'azione:

- **enzimatico** (aumenta la clearance metabolica degli androgeni e riduce la 5-a-reduttasi)
- **antigonadotropinico recettoriale** (competendo con il DHT per lo specifico recettore nucleare)
- Inibitore della steroidogenesi surrenalica (dose-dipendente)

Effetti collaterali:

- Femminilizzazione del feto maschio
- Rischi cardiovascolari
- Effetti carcinogenetici al seno
- Riduzione della tolleranza glicidica
- Aumento del colesterolo plasmatico
- Epatotossicità

La più comune terapia dell'irsutismo è rappresentata dall'uso degli **estro-progestinici** che riducono i livelli circolanti di LH ed FSH, riducendo la produzione ovarica di androgeni. Il tipo di progestinico presente nella composizione è molto importante, poiché deve essere dotato di bassa attività androgenica. Il ciproterone acetato è un progestinico derivato dal 17-idrossiprogesterone; per lungo tempo è stato il più usato farmaco antiandrogeno.

N.B. : farmaco approvato per questa indicazione (solo in associazione estro-progestinica).

Attività del trattamento combinato Ciproterone-Etinilestradiolo

- **A livello Ipofisario :**
 - Diminuita secrezione di LH
 - Diminuita secrezione di ACTH
- **A livello Ovarico :**
 - Diminuita secrezione di androgeni
- **A Livello surrenalico :**
 - Possibile riduzione della secrezione di androgeni
- **A livello sistemico :**
 - Incremento della SHBG
 - Diminuzione del FAI
- **A livello degli organi bersaglio**
 - Diminuito legame degli androgeni ai recettori specifici
 - Diminuita attività dell'attività 5-a-reduttasica
 - Diminuita sintesi intracellulare di DHT

Inibitori della 5-alfa-reduttasi

Finasteride

(2,5-5 mg/die)

Meccanismo d'azione:

- Inibizione competitiva attiva della 5- α -reduttasi

Effetti collaterali:

- Femminilizzazione del feto maschio

Tra le molecole dotate di tale attività quella più frequentemente usata é la **Finasteride**. Il farmaco presenta scarsi effetti sull'isoenzima 1 (presente a livello del fegato, delle ghiandole sebacee del cuoio capelluto), mentre dimostra una elevata affinità per l'isoenzima 2 (presente a livello del bulbo pilifero). Questo rende tale farmaco particolarmente indicato nel trattamento delle pazienti affette da alopecia androgenetica.

N.B. : farmaco non approvato per questa indicazione.

PARAMETRI DA CONTROLLARE IN CORSO DI TRATTAMENTO

Tabella 6.

<i>FARMACO</i>	<i>PARAMETRI</i>	<i>FREQUENZA CONTROLLO</i>	<i>MOTIVAZIONE</i>
<i>EP</i>	<i>Glicemia, enzimi epatici, quadro lipidico</i>	<i>6-12 mesi</i>	<i>Controllo impatto metabolico</i>
	<i>AT III, ricerca del fattore V Leyden, proteine C ed S, omocisteina, fibrinogeno.</i>	<i>basale</i>	<i>In sospetto di trombofilia</i>
<i>CPA</i>	<i>Enzimi epatici</i>	<i>6-12 mesi</i>	<i>Controllo tossicità epatica</i>
<i>Spironolattone</i>	<i>Na-K</i>	<i>3-6 mesi</i>	<i>Rischio iperKaliemia</i>
	<i>PA</i>	<i>dose-dipendente</i>	<i>Controllo effetto ipotensivi</i>
<i>Flutamide</i>	<i>Enzimi epatici, bilirubina</i>	<i>15 gg (all'inizio della terapia)- 1 mese</i>	<i>Controllo tossicità epatica</i>
<i>Finasteride</i>	<i>Eventuale 3 alfa-ADG</i>	<i>3-6 mesi dall'inizio</i>	<i>Verifica dell'inibizione dell'attività 5alfa-reduttasica</i>

Glucocorticoidi

Desametasone

(0,25-0,5 mg/die)

Meccanismo d'azione:

- Riduce i livelli circolanti di ACTH

Effetti collaterali:

- Sindrome cushingoide

Utilizzati solo in quei casi in cui l'irsutismo è la manifestazione di un deficit metabolico congenito (il più frequente è il deficit di 21-idrossilasi) che provoca caratteristici accumuli dei precursori a monte della tappa bloccata e la loro deviazione verso linee biosintetiche diverse. Solo nelle pazienti in cui l'irsutismo è causato da iperproduzione di androgeni surrenali (difetto enzimatico parziale), l'uso di desametasone a basse dosi (da 0,25 a 1 mg la sera) rappresenta una terapia causale e quindi giustificata; esso è capace di sopprimere selettivamente la secrezione di androgeni surrenalici senza interferire nella produzione di cortisolo; si può osservare la comparsa del ciclo mestruale ed un recupero di una regolare ovulazione nel caso in cui fossero stati precedentemente assenti.

Farmaci prolattinostatici

L'acne e l'irsutismo sono di frequente riscontro in pazienti affette da adenoma ipofisario prolattino-secrente; in questi casi il farmaco più usato è sicuramente la Bromocriptina, ergo-derivato dotato di potente attività dopamino-agonista che si è dimostrato in grado di ridurre efficacemente i valori prolattinemici come pure l'eccessiva produzione di ormoni surrenalici. Per quanto concerne, invece, l'attività ovarica solo in pochi soggetti è stata osservata una riduzione dell'attività androgenica

mentre nessuna influenza é stata notata sulla secrezione gonadotropinica né quantitativamente né qualitativamente. In caso di mancata ovulazione o concepimento potrà essere associato il Clomifene. Attualmente sono disponibili nuovi farmaci dopaminergici come la cabergolina dotati di attività farmacologica più spiccata e prolungata con ridotti effetti collaterali.

TERAPIA DELLA PCOS ASSOCIATA AD INSULINO-RESISTENZA

Trattamento con farmaci insulino-sensibilizzanti

Il farmaco più usato nella pratica clinica è la **Metformina**, un biguanide. Di più recente introduzione è il gruppo dei tiazolidindioni e derivati, tra cui il più conosciuto è il **troglitazone**. Gli innumerevoli studi condotti sulle potenzialità terapeutiche della metformina nella PCOS hanno dimostrato l'efficacia di tale farmaco sotto diversi aspetti (vedi tab.7) e gli hanno conferito un ruolo centrale nella terapia della PCOS, non solo per l'infertilità, ma soprattutto per gli aspetti metabolici e per le loro sequele a distanza.

Nome commerciale:

N.B. : farmaco non approvato per questa indicazione.

Metformina

(500-850 x3 mg/die)

Meccanismo d'azione:

- Utilizzazione periferica del glucosio
- Metabolismo ossidativo/non ossidativo del glucosio
- Espressione del trasportatore di glucosio
- Trasportatore intracellulare del glucosio
- Produzione epatica di glucosio
- Attività tirosin-chinasica recettoriale

Effetti collaterali:

- Nausea
- Vomito
- Disturbi gastro-intestinali
- Acidosi lattica
- Ipovitaminosi B
- Ridotto assorbimento acido folico

Tabella 7.

<p>Ovulazione</p> <p>La terapia con sola Metformina determina un modesto incremento della frequenza di ovulazione spontanea.</p>
<p>Induzione dell'ovulazione</p> <p>La Metformina determina un significativo miglioramento della funzione ovarica, quando associata al Clomifene citrato.</p>
<p>Peso corporeo ed attività androgenica</p> <p>La Metformina è in grado di indurre calo ponderale, di ridurre i livelli plasmatici di Testosterone libero e totale e di aumentare la sintesi di SHBG e FSH.</p>
<p>Acne ed irsutismo</p> <p>Dopo trattamento con Metformina è stata evidenziata una significativa riduzione dello score di Ferriman-Gallwey in soggetti affetti da moderato irsutismo (score tra 8-17). Descritte anche casistiche in cui si evidenzia significativa riduzione dell'acne.</p>
<p>Rischio cardiovascolare</p> <p>Il UK Prospective Diabetes Study ha evidenziato che la Metformina è il farmaco più efficace nel ridurre il rischio di malattie cardiovascolari in soggetti esposti.</p>
<p>Gravidanza</p> <p>E' necessaria una maggiore quantità di studi per comprendere gli effetti della Metformina sulla gravidanza e sul neonato</p>

Trattamenti Chirurgici

La resezione cuneiforme dell'ovaio ha rappresentato, in passato, un tentativo di indurre ovulazione in pazienti affette da micropolicistosi ovarica che non avevano tratto beneficio dai trattamenti farmacologici. Attualmente l'evoluzione della tecnica è rappresentata dall'elettrocauterizzazione laparoscopica con l'esecuzione di 10-15 forellini di 5 mm di diametro praticati sulla superficie ovarica tramite corrente monopolare o laser. A parte i notevoli effetti collaterali che possono seguire l'intervento, l'iperandrogenismo può dimostrare un certo miglioramento ma solo temporaneo.

Terapia locale

Eflornitina idrocloride

Meccanismo d'azione:

- Inibizione irreversibile della L-ornitina decarbossilasi

Effetti collaterali:

- follicoliti
- Fenomeni irritativi locali
- Controindicato in gravidanza

La L-ornitina decarbossilasi è l'enzima chiave coinvolto nella produzione di un nuovo pelo. Il blocco di questo enzima porta alla inibizione della divisione delle cellule nel bulbo pilifero e alla cessazione della crescita. L'Eflornitina è efficace in circa il 60% delle pazienti trattate per irsutismo al volto (latenza di almeno 8 settimane dall'inizio del trattamento). La mancanza di risultati apprezzabili entro 4 mesi dimostra una insensibilità al farmaco e induce la sospensione del trattamento. Effetto transitorio (la ricrescita ritorna ai valori di pretrattamento dopo 8 settimane dalla sospensione).

Finasteride topica

Meccanismo d'azione:

- Inibizione competitiva attiva della 5- α -reduttasi

Effetti collaterali: assenti

E' stata dimostrata una diminuzione significativa della conta e dello spessore dei peli nell'area trattata.

TERAPIA DELLA INFERTILITÀ NELLA PCOS

E' stato dimostrato che in molte donne soprappeso o obese affette da PCOS un congruo calo ponderale ristabilisce cicli ovulatori. Per tale ragione, in questi casi (BMI >27) il primo step consiste nell'intraprendere una dieta ipocalorica ed una costante attività fisica (vedi tab. 8)

Successivamente si può considerare una terapia medica.

Il **clomifene citrato** ha una lunga tradizione di impiego nel ristabilire l'ovulazione e la fertilità in donne affette da PCOS ed è indicato come farmaco di prima scelta in virtù della sua efficacia, sicurezza e semplicità d'impiego. Si tratta di un antiestrogeno sintetico che blocca i recettori ipotalamici per gli estrogeni con aumento della secrezione delle gonadotropine ipofisarie. Il dosaggio è di 50 mg/die per 5 giorni e viene somministrato dal 5° al 9° giorno del ciclo per stimolare l'FSH; l'ovulazione è attesa tra il 12° ed il 18° giorno. La dose si può aumentare di 50 mg/mese fino a 100-200 mg/die. Circa il 63-95% delle donne affette da PCOS ovulano con questa terapia. È anche consigliabile, nel ciclo precedente, un pre-trattamento con progesterone, che ha il vantaggio di ridurre i livelli di LH e di rimuovere l'eventuale tessuto endometriale ipertrofico.

In quelle pazienti che si sono dimostrate resistenti alla terapia con clomifene (anovulazione con dosaggio di 200 mg/die) si può ricorrere all'utilizzo di **analoghi del GnRH** in associazione con i **preparati gonadotropinici** (u-FSH o r-FSH). L'uso dell'analogo, come confermato da molti lavori in letteratura, oltre a consentire un miglior timing dell'ovulazione, tramite la somministrazione di hCG (5.000-10.000 UI i.m.) è associato ad una minore incidenza di aborti spontanei e ad un maggior numero di gravidanze a termine.

Recenti studi hanno dimostrato che gli agenti **insulino-sensibilizzanti** risultano efficaci anche per il trattamento dell'infertilità, favorendo l'induzione dell'ovulazione.

Tabella 8. Approccio sequenziale al trattamento dell'infertilità causata dalla PCOS.

Intervento	Risorse mediche richieste
Modifiche dello stile di vita in caso di soprappeso/obesità	Modeste
Monoterapia con clomifene	Minime
Monoterapia con metformina	Minime
Clomifene + metformina	Minime
FSH	Moderate/significative
Chirurgia	Significative
IVF-ET	significative

Trattamenti cutanei medico-estetici

Spesso le pazienti ricorrono a trattamenti depilatori di cui è utile che i medici conoscano le caratteristiche, le indicazioni all'utilizzo, gli effettivi risultati ed i limiti intrinseci. Inoltre, bisogna considerare che i trattamenti cosmetici rappresentano spesso un valido supporto nella terapia farmacologica (fig. 3).

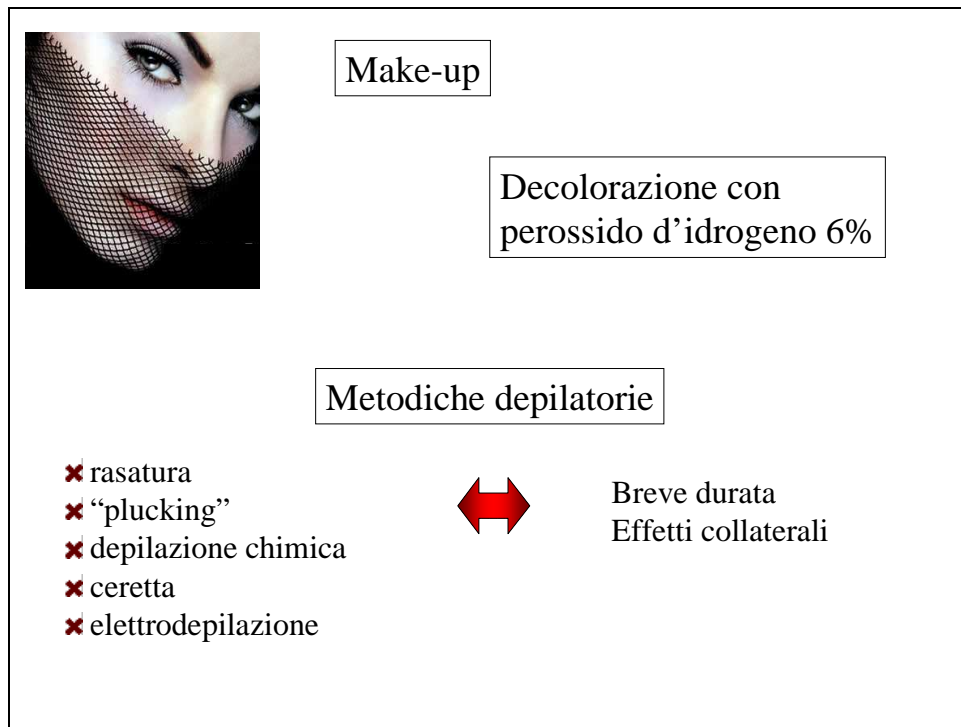


Figura 3

Rasatura. Metodo economico che consente risultati modesti e di breve durata (1-3 giorni). Frequente è il riscontro di dermatiti irritative e/o pseudofollicoliti.

N.B.: questa pratica NON aumenta la velocità di crescita o il diametro dei peli.

Depilazione chimica. Si basa sull'utilizzo di sostanze, come tiogluconati (2-10%), in grado di rompere i legami disulfidici (cisterna) nella cheratina del pelo. Gli alcali ad essi associati (2-6%) aumentano l'efficacia dei tiogluconati aumentando il pH.

Nell'1-5% dei casi l'uso di queste sostanze causa una dermatite irritativa o, più raramente, allergie.

Epilazione. L'utilizzo di pinzette o depilatori rotanti non modifica la crescita dei peli, ma produce un danno permanente della matrice del pelo che si riflette in un assottigliamento dello stesso. Si tratta di metodi spesso dolorosi che spesso provocano follicoliti ed iperpigmentazioni post-infiammatorie.

Cerette. Vengono usate masse resinose ottenute dalla distillazione della trementina e cera d'api. Si possono ottenere risultati duraturi (anche 5-8 settimane). Provocano eritemi transitori.

Elettrodepilazione. Si esegue una elettrolisi galvanica (distruzione chimica del follicolo), termica (distruzione chimica del follicolo con corrente alternata ad alta frequenza -27.12 MHz) o mista (corrente galvanica ed alternata sono prodotte dalla stessa fonte e veicolate tramite l'ago metallico). Tra

gli effetti collaterali di queste metodiche si descrivono: la comparsa di ipo- iperpigmentazioni post-infiammatorie; la formazione di cicatrici (cheloidi in pazienti predisposte); eritemi ed edemi transitori.

N.B. Controindicata in portatrici di pace-maker.

LASER

- ✘ **laser al rubino ad impulso lungo (694 nm)**
- ✘ **laser ad alessandrite ad impulso lungo (755 nm)**
- ✘ **laser a diodi pulsato ad elevata potenza (800 nm)**
- ✘ **laser Nd-Yag ad impulso lungo (1064 nm)**

- ✘ **luce pulsata ad ampio spettro (500-1200 nm)**

Il trattamento laser presenta un'efficacia depilatoria del 30-50% a distanza di circa 6 mesi dall'ultimo trattamento. Gli effetti collaterali si riscontrano con incidenza comparabile fra i diversi tipi di laser e sono: eritema; edema; perifollicolite; formazione di vescicole; ipo-iperpigmentazioni.

N.B.: NO fotoesposizione prima e dopo il trattamento.

Bibliografia

1. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele A T, Fijandra FA, Tsianaten TC, Spina 66, _ ED, Bartzis MI. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab* 84:4006. 1999.
2. Stein IF, Leventhal ML 1935. Amenorrhea associated with polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 29:181-191.
3. Scarpitta AM, Sinagra D. Polycystic ovary syndrome: an endocrine and metabolic disease. *Gynecol Endocrinol* 2000; 14: 392-5
4. Lobo RA, Carmina E. The importance of diagnosing of polycystic ovary syndrome. *Ann Intern med* 2000;132:989-93.
5. Legro RS. Polycystic ovary syndrome. The new millennium. *Mol Cell endocrinol* 2001;184:87-93.
6. Elting MW, Korsen TJM, Shoemaker J. Obesity rather than menstrual cycle pattern or follicle cohort size, determines hyperinsulinemia, dyslipidemia and hypertension in ageing women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2001; 55: 76776
7. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 18:774-800, 1997.
8. Ovalle F, Azziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Fertil Steril* 2002; 77: 1095-2002.
9. Solomon CG, Hu FB, Dunaif A, et al: Menstrual cycle irregularity and risk for future cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 87:2013, 2002.
10. Legro RS, Kusanman AR, Dunaif A. 2001 Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med* 11:607-613.
11. Yildiz BO, Haznedaroglu IC, Kirazli S, Bayraktar M.. Global fibrinolytic capacity is decreased in polycystic ovary syndrome, suggesting a prothrombotic state. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3871-5.
12. Tiras MB, Yalcin R, Noyan V, Maral I, Yildirim M, Dortlemmez O, Daya S. Alterations in cardiac flow parameters in patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1999; 14: 1949-52.
13. Yarali H, Yildirim A, Aybar F, Kabakci G, Bukulmez O, Akgul E, Oto A. Diastolic dysfunction and increased serum homocysteine concentration may contribute to increased cardiovascular risk in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2001;76:511-6.
14. Conway GS, Agrawal R, Betteridge DJ, Jacobs HS. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 31: 119, 1992. Abstract
15. Legro RS. 2003. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association?. *Endocr Rev* 24:302-312.
16. Talbott E, Guzick D, Clerici A, et al. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15: 821-826, 1995.
17. Talbott EO, Guzick DS, Sutton-Tyrre U K, et al. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20:2414-2412, 2000.

18. Knochenauer ES, Key TI, Kashar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Az2iL R. Prevalence of polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the Southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3078-1998.
19. Waldstreicher J, Santoro NF, Hall JE, Filicori M, Crowley WF. Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovary disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:165-72.
20. Kazer RR, Kessel B, Yen SSC. Circulating luteinizing hormone pulse frequency in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:233-36.
21. Adashi EY, Hsueh AJW, Yen SSC. Insulin enhancement of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone release by cultured pituitary cells. *Endocrinology* 1981;79:1077-81.
22. Adashi EY, Hsueh AJW, Yen SSC. Insulin enhancement of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone release by cultured pituitary cells. *Endocrinology* 1981;79:1077-81.
23. Adashi EY, Hsueh AJW, Yen SSC. Insulin enhancement of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone release by cultured pituitary cells. *Endocrinology* 1981;79:1077-81.
24. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endo Rev* 1995;16:322-53.
25. Taylor AE, Barbieri RL. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome in adult. *UpToDate* 2002.
26. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961;21:1440-7.
27. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice For The Diagnosis and Treatment Of Hyperandrogenic disorders. *Endocrine Practice* 2001 Vol. 7.
28. Ludwig, E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. *British Journal of Dermatology*, 1977;97:127-254.
29. Savin, R.C. Upjohn Dermatology Division. Kalamazoo, MI: Upjohn Company. 1994.
30. Schwartz RA. Acanthosis nigricans. *J Am Acad Dermatol* 1994;31(1):1-19.
31. Davidson MB. Clinical implications of insulin resistance syndromes. *Am J Med* 1995;99(4):420-6.
32. Moller DE, Flier JS. Insulin resistance--mechanisms, syndromes, and implications. *New England Journal of Medicine*, 1991 Sep 26, 325(13):938-48.
33. Cruz PD Jr, Hud JA Jr. Excess insulin binding to insulin-like growth factor receptors: proposed mechanism for acanthosis nigricans. *Journal of Investigative Dermatology*, 1992 Jun, 98:82S-85S.
34. Mei Z, Scanlon KS, Grummer-Strawn LM, Freedman DS, Yip R, Trowbridge FL. Increasing prevalence of overweight among US low-income preschool children: the Centers for Disease Control and Prevention pediatric nutrition surveillance, 1983 to 1995. *Pediatrics*, 1998 Jan, 101(1).
35. Heini AF, Weinsier RL. Divergent trends in obesity and fat intake patterns: the American paradox. *Am J Med* 1997;102(3):259-64.
36. Stuart CA, Gilkison CR, Smith MM, Bosma AM, Keenan BS, Nagamani M. Acanthosis nigricans as a risk factor for non-insulin dependent diabetes mellitus. *Clinical Pediatrics*, 1998 Feb, 37(2):73-9.
37. Flier JS. Metabolic importance of acanthosis nigricans. *Arch Dermatol* 1985;121(2):193-4.
38. Aly A, Mishal. Acanthosis nigricans: a new analysis of associated endocrine and malignant disorders. *Annals of Saudi Medicine*, 1997 Vol 17, No 6.
39. Cruz PD Jr, Hud JA Jr. Excess insulin binding to insulin-like growth factor receptors: proposed mechanism for acanthosis nigricans. *Journal of Investigative Dermatology*, 1992 Jun, 98(6 Suppl):82S-85S.

40. Polson DW, Wadsworth J, Adams J, Franks S. polycystic ovaries: a common finding in normal women. *Lancet* 1988;1:870-72.
41. Ibanez L, Potau N, Franco I, De Zegher F. Precocious pubarche, hyperinsulinism and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3558-62.
42. Cheung AP. Ultrasound and menstrual history in predicting endometrial hyperplasia in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 2001;98:325-31.
43. Balen A. Polycystic ovary syndrome and cancer. *Hum Reprod Update* 2001;7:522-5.
44. Norman RJ, Davies MJ, Lord J, Moran LJ. The role of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:251-7.
45. Islami D, Bischof P, Chardonens D. Possible interactions between leptin, gonadotrophin-releasing hormone (GnRH-I and II) and human chorionic gonadotrophin (hCG). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003 Oct 10;110(2):169-75.
46. Goumenou AG, Matalliotakis IM, Koumantakis GE, Panidis DK. The role of leptin in fertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003 Feb 10;106(2):118-24.
47. Kahsar M, Azizz R. Anamnestic PCOS. *TEM* 9: 55, 1999.
48. Azizz R 2003 The evaluation and management of irsutism. *Obstet Gynecol* 101:995-1007.
49. Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J* 1986;293:355-359.
50. Pache TD, Hop WC, Wladimiroff JW, Scipper J et al. How to discriminate between normal and polycystic ovaries. *Radiol* 1992;17:589-93.
51. Fauser BC, Pache TD Hop WC, et al. Serum bioactive and immunoreactive LH and FSH levels in women with cycle abnormalities, with or without PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:811-17.
52. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach in polycystic ovary syndrome, Dunaif A, GWms JR, Hasehine FP, Merriam GR. (EDS" CwreDt IMJ.eS m EndocriooJogy and Metabolis, 4, BlackweU Scientific Publialtions, Bostoo 1992..
53. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group 2004 Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 81:19-25.
54. G. Faglia. Malattie del sistema endocrino e del metabolismo. Ed. McGraw-Hill Libri Italia srl, 1997.
55. Meldrum DR, Abram GE. Peripheral and ovarian venous concentration of various steroid hormones in virilizing ovarian tumors. *Obstet Gynecol.* 1979;53:36.
56. Barbieri RL, Ryan KJ. Hyperandrogenism, insulin resistance and acanthosis nigricans syndrome: a common endocrinopathy with distinct pathophysiologic features. *Am J Obstet Gynecol* 1983;147:90-101.
57. Dunaif A Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 18:774-800, 1997.
58. Palmert MR, Gordon CM, Kartashov AI, Legro RS, Emans SJ, Dunaif A. Screening & abnormal glucose tolerance in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1017,2002.
59. Nestler JE, Powers LP, Matt DW. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 72:83, 1991

60. Rajhowa M, Talbot JA, Jones PW, Clayton RN. Polymorphism of glycogen synthetase gene in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;44:85-90.
61. Conway GS, Avey C, Rumsby G. The tyrosine kinase domain of the insulin receptor gene is normal in women with hyperinsulinemia and polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1994;9:1681-1683.
62. Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *Clin Invest* 1995;96:801-810.
63. PaulHardiman,Ouma S. Pillay, William Atomo Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma *Lancet* 2003; 361:1810-12
64. Balen A. Polycystic ovary syndrome and cancer. *Hum reprod Update* 2001;7:522-5.
65. Jennifer R.Wood, Velen L. Nelson et al. The molecular Phenotype of Polycystic Ovary Syndrome theca cells and new candidate PCOS genes defined by microarray analysis. *LBC papers* May 6,2003.
66. Balen A. Ovulation induction for polycystic ovary syndrome. *Hum Fertil (Camb)* 2000;106-11.
67. Balen AH, Tan SL, Jacobs HS. Hypersecretion of luteinizing hormone: a significant cause of infertility and miscarriage. *Br J Obstet Gynecol* 1993;100:1082-9.
68. Wang JX, Davies MJ, Norman RJ,. Polycystic ovarian syndrome and the risk of spontaneous abortion following assisted reproductive technology treatment. *Hum Reprod* 2001;16:2606-9.
69. Dahlgren E" Jobansson S" Lindsett G" et al.: Women with polycystic ovary syndrome wedge resected. in 1956 to 1965: a long term foUow up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril*51:505_1992.
70. Slowinska-Srzednicka J, Zgliczynski S, Wierzbicki M, Srzednicki M, Stopinska-Gluzak U, Zgliczynski W, et al. The role of hyperinsulinemia in the development of lipid disturbance in nonobese and obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 1991;14:569-575.
71. Conway GS, Agrawa J R, Betteridge DJ, Jacobs HS. Risk factors for coronary heart disease in lean and obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 31: 119, 1992. Abstract
72. Legro RS, Kunselman AR, Dunaif A 2001 Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am j Med* 11:607-613.
73. Wild S, Pierpoint t, McKeigue P, Jacobs HS. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol*,2000;52:595-600.
74. Talbott EO, Zborowski JV, Sutton-Tyrrell K, McHugh-Pemu KP, Guzick DS. Cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome [review]. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28:111-33.
75. Legro RS 2003. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association?. *Endocr Rev* 24:302-312
76. Talbott E, Guzick D, Clerici A, et al. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15: 821-826, 1995.
77. Wild RA Obesity, lipids., cardiovascular risk, and androgen excess. *Am J Med* 98 (suppl 1A):21S,1995
78. Franks S. Are women with polycystic ovary syndrome at increased risk of cardiovascular disease? Too early to be sure, but not early to act!. *Am J Med.* 2001;111:665-666.
79. Solomon CG, Hu FB, Dunaif A, et al: Menstrual cycle irregularity and risk: for future cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 87:2013, 2002.
80. Taponem S, martikainen H, jarvelin MR, Laitinen J, Pouta A, Hartikainen AL, Sovio U, McCarthy MI, Franks S, Roukonen A 2003. Hormonal profile of woman with self-reported symptoms of oligomenorrhea and/or

- hirsutism:Northern Finland Birth Cohort. 1996 Study. *J Clin Endocrinol*.
81. Pierpoint T, Mckeigue PM, Isaacs AJ, Wild SH, Jacobs HS,. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up. *J Clin Epidemiol* 1998;51:581-586.
 82. Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, Lapidus L, Oden A. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. *Acta Obstet Gynecol Scand*.1992 Dec;71:599-604.
 83. Carmina E, Legro RS, Stamets K, Lowell J, lobo RA. Difference in body weight between American and Italian women with polycystic ovary syndrome: influence of the diet. *Hum Reprod*.2003 N0v;18:2289-93.
 84. Wild RA, Painter PC, Coulson PB, Carruth KB, Ranney GB.1985 Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin endocrinol Metab* 61:946-951.
 85. Talbott E, Clerici A, Berga SL, Kuller L, Guzick D , Detre k, Daniels T, Engberg RA.1998 Adverse lipid and coronary heart disease risk profiles in young women with polycystic ovary syndrome: results of a case-control study. *J Clin Epidemiol* 51:415-422.
 86. Wild RA 2002. Long-term health consequences of PCOS. *Hum reprod Update* 8:231-241.
 87. Talbott *EO*, Guzick DS, Sutton- TyrreU K, et al Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arteriosdec Thromib Vasc BioI*20:2414-2412, 2000.
 88. Kannel WB, Wilson PWF. An update on coronary risk factors: *Med Clin North Am*. 995;79:951.
 89. Strong JP. The natural history of atherosclerosis in childhood. *Ann N Y Acad Sci* 1991;623:9.
 90. Liebermann EH, et al. Estrogen improves endothelium-dependent, flow-mediated vasodilatation in post-menopausal women. *Ann Intern Med* 1994;121:936.
 91. Welch GN, Loscalzo J:Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338:1042.
 92. Ridker P, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and othe.r markers c,f inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 342:&36, 2000.
 93. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk ractar: more than an epiphenomenon? *Circulation* 100:96, 1999.
 94. Boulman N, Levy Y, Shachar S, Linn R, Zinder O, Blumenfeld. Increased C-reactive protein levels in the polycystic ovary syndrome: a marker of cardiovascular disease.*J Clin Endocrinol Metab* 89:2160-2165 2004.
 95. Velazquez EM, Mendoza. SG, Wang P, Glueck Cl. Metformin therapy is associated with a decrease in plasma plasminogen activator inhibitor-1, lipoprotein(a), and immunoreactive inslin levels in patients with the polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 46:454-997.
 96. Talbott EO, Zborowski LV, Guzick DS, Meilahn EN, Tracy RP, McHugh KP, Kuller LH. Increased PAI-1 level in women with PCOS: evidence for a specific "PCOS effect" independent of age and BMI. *Circulation*.2000;101:716.Abstract
 97. Diamanti-Kandarakis E. Spina G. Kouli C. et al: Increased endothelin-1 levels in women widlil polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin thecapy. *J Clin Endocrinol Metab* 86:4666,2001.
 98. Hopfner RL. Gopalakrisbnan V. Endothelin: emerging role in diabetic vascular oomplication;. *Diabetologia*42:1383,1999.
 99. MacKay, *Current Med. Diag. Treat*. 2003.
 - 100.Pucci E, Tonetti A, Luisi S. Indirizzi terapeutici negli iperandrogenismi. *S.T.A.R.* 1996

101. Harborne L, Fleming R, Lyall H, Sattar N, Norman J. Metformin or antiandrogen in the treatment of hirsutism in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Sep;88(9):4116-23.
102. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):CD003053.
103. Taylor AE. Insulin-lowering medications in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2000 Sep;27(3):583-95.
104. Schena FP, Selvaggi FP. *Malattie dei reni e delle vie urinarie.* Ed. McGraw-Hill Libri Italia srl, 1997.
105. Braunwald E, Fauci AS, Kasper D, Hauser SL et al. *Harrison : Principi di medicina interna.* Ed McGraw-Hill , 2002.
106. Conlin PR et al. Disorders of the renin-angiotensin aldosterone system, in *Renal and electrolyte disorders*, 5th ed, RW Schrier. Bosto , Little, Brown,1997.
107. Hefler LA, Gregg AR. Influence of the angiotensinogen gene on the ovulatory capacity of mice. *Fert Steril* 2001;75:1206-11.
108. Sealey JE, Glorioso N et al. Prorenin as a reproductive hormone. A new form of the renin system. *Am J Med* 1980;1:365-7.
109. Tanaka M, Naruse M, Naruse K, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system in the reproductive system. *Nippon Rinsho* 1999;233:1422-4.
110. Itskovitz J, Sealey J. Ovarian prorenin-renin-angiotenin system. *Obstet Gynecol Surv* 1987;42:545-51.
111. Burak H, hakan S, Kubilay K et al. Influence of insulin resistance on total rennin level in normotensive women with polycystic ovary syndrome. *Fert Ster* 2000 73;2:261-265.
112. Anttila L, Penttila TA, Matinlauri I, Koskinen P, Irjala K.
113. Serum total renin levels after ovarian electrocautery in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 1998 Oct;12(5):327-31.
114. Jaatinen TA, Matinlauri I, Anttila L, Koskinen P, Erkkola R, Irjala K.
115. Serum total renin is elevated in women with polycystic ovarian syndrome.
116. *Fertil Steril.* 1995 May;63(5):1000-4.
117. Uncu G, Sozer MC, Develioglu O, Cengiz C. The role of plasma renin activity in distinguishing patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) from oligomenorrheic patients without PCOS. *Gynecol Endocrinol.* 2002 Dec-16(6):447-52.
118. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84 (10):3666-3672.
119. Legro RS, Castracane VD, et al. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. *Obstet Gynecol Survey.* 59(2): 141-154, February 2004.
120. Nemeth G, Pepperel JR, Yamada Y, et al. The basis and evidence of the role for the ovarian renin-angiotensin system in health and disease. *J Soc Gynecol Invest* 1994;1:118-27.
121. Hagemann A, Nielsen AH, Avery B, et al. Relationship between follicular fluid steroids and tissue rennin concentrations and secretions rates in bovine ovaries. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997;105:271-6.
122. Loret de Mola JR, Goldfarb JM, Hecht BR, et al. Gonadotropins induce higher active renin levels in the follicular fluid of normal and hyperstimulated cycles. *Gynecol Endocrinol* 1999;13:155-60.
123. Do YS, Sherrod A, Lobo RA, et al. Human ovarian theca cells are a source of rennin. *Proc Natl Acad Sci* 1998;85:1957-61.

124. Paulson RJ, Do YS, Hsueh WA, et al. Ovarian renin production *in vitro* and *in vivo*: characterization and clinical correlation. *Fertil Steril* 1989;51:634-8.
125. Itzkovitz J, Rubattu S, Rosenwaks Z, et al. Relationship of follicular fluid to oocyte maturation, steroid levels, and outcome of *in vitro* fertilization. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:165-71.
126. Li X, Shen H, Ge X. Changes of plasma renin activity and angiotensin II levels in women with polycystic ovary syndrome. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2000 Oct;35(10):586-7. Chinese.
127. Hacıhanefioglu B, Seyisoglu H, Karsidag K, Elter K, Aksu F, Yilmaz T, Gurol AO. Influence of insulin resistance on total renin level in normotensive women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2000;73:261-5.
