

Gli stati iperandrogenici

Alessandro D Genazzani, Alessia Prati, Elisa Chierchia, Susanna Santagni
CLINICA OSTETRICA GINECOLOGICA, CENTRO DI GINECOLOGIA ENDOCRINOLOGICA,
UNIVERSITÀ DI MODENA E REGGIO EMILIA

ABSTRACT

{ITA} La comparsa dell'iperandrogenismo è un evento assai frequente e può presentarsi lungo tutto l'arco della vita fertile della donna. In genere si tende a minimizzare il disturbo e a risolverlo con l'uso di preparati estroprogestinici, ma molte insidie si possono nascondere nell'iperandrogenismo. Di fatto si deve sempre prestare attenzione a fare diagnosi di esclusione relativamente a patologie endocrine della tiroide o della surrene fino a quelle tumorali. Una buona anamnesi sicuramente aiuta a fare la scelta migliore ai fini clinici e terapeutici.

{ENG} The occurrence of an hyperandrogenic condition is a quite frequent event all along the fertile life in women. Usually physicians tend to minimize this disease and to solve it proposing the treatment with estroprogestin preparations, but it has to be considered that the occurrence of hyperandrogenism might hide very serious diseases. We always have to perform an exclusion diagnosis so that to be sure that, for example, no thyroid or adrenal diseases are occurring, up to tumours. A good anamnestic investigation is of great help and give a better insight from the clinical and therapeutical approach.

INTRODUZIONE

Una normale capacità riproduttiva dipende dalla normale secrezione delle gonadotropine ipofisarie e dalla loro abilità a stimolare la funzione ovarica. La caratteristica particolare del sistema riproduttivo femminile è quella di non mostrare momenti di "stasi" o di sosta. Di fatto le gonadotropine sono rilasciate nel plasma in modo pulsatile con ampiezze dei picchi e frequenza di secrezione diversa a seconda del momento del ciclo ovarico. Qualsiasi evento interferisca con queste dinamiche e/o con i sistemi di modulazione della funzione ipotalamo-ipofisaria è in grado di interferire con la normale funzione riproduttiva portando a disturbi sul controllo della funzione ovarica e di conseguenza facilitando la anovulazione fino a farla diventare anche cronica. L'anovulazione, e a maggior ragione quella cronica, dipende

da tanti fattori che in modo acuto o cronico possono condizionare la funzione dell'ipotalamo, ipofisi o dell'ovaio. Il più delle volte tali fattori si correlano a disturbi endocrini e/o alterazione di meccanismi di modulazione che dalla periferia agiscono sulle funzioni neuroendocrine centrali, cambiando la normale funzione dell'asse riproduttivo (Tab. 1). In ogni caso i sintomi che derivano da tali effetti negativi sono una mescolanza tra: oligomenorrea o amenorrea, segni di iperandrogenismo, cambiamento del BMI, stress e quindi infertilità. L'iperandrogenismo è solitamente causa di anovulazione per gli effetti che determina per un alterato feedback sull'asse riproduttivo, indipendentemente dall'origine dell'iperandrogenismo stesso (surrenalico o ovarico). Infatti le situazioni di iperandrogenismo possono realizzarsi per un eccesso di produzione extra ghiandolare, come nel caso di sovrappeso

Tabella 1

Sindrome anovulatoria cronica	
Anovulazione da causa ipotalamica	Alterata o inappropriate secrezioni di GnRH
Anovulazione da causa ipofisaria	Difetti/Disfunzioni delle cellule gonadotrope (anomalie recettoriali, alterata sintesi delle sub-unità)
Feedback inappropriato	- Uso di contraccettivi orali - Eccesso di produzione di estrogeni extraghiandolari (obesità) - Iperandrogenismo funzionale (ovarico, surrenalico) - Tumori estrogeno/androgeno secernenti - Malattie autoimmuni
Feedback inappropriato da alterazioni funzionali centrali/periferiche	- Eccesso di produzione di cortisolo/androgeni (malattia/sindrome di Cushing) - Ipo/Ipertiroidismo - Iper PRL/GH - Malnutrizione

so (BMI>25) o obesità (BMI>30) in cui sia ha una quantità esagerata di androgeni prodotta dal tessuto adiposo, oppure per un iperandrogenismo ovarico o per una disfunzione surrenalica. Tutte queste condizioni sono in grado di aumentare i livelli di androgeni circolanti e di modificare di conseguenza i controlli neuroendocrini dell'asse ipotalamo-ipofisario e successivamente la funzione e la morfologia dell'ovaio. Si può riscontrare una condizione di iperandrogenismo in vari disordini di tipo endocrino come il diabete, l'obesità, patologie tiroidee, iper prolattinemia. Tutte queste situazioni cliniche possono indurre in tempi non lunghi il quadro clinico di iperandrogenismo e della sindrome dell'ovaio policistico (PCOS). Va comunque precisato che la dizione PCOS è da usarsi per quelle pazienti che presentano almeno 2 dei seguenti caratteri: a) oligomenorrea, con cicli ogni 35-40 giorni, b) segni clinici di iperandrogenismo (acne, irsutismo), c) presenza di aspetto ecografico policistico delle ovaie.

IPERANDROGENISMO OVARICO: PCOS E ALTERATO METABOLISMO

La PCOS è il disturbo con iperandrogenismo e mal funzione ovarica più di frequente riscontro [1]. Si può ritrovare nel 8-10% delle donne in età fertile [2], e l'esordio può essere già nel corso dello sviluppo puberale [3]. Benché non siano state riscontrate alterazioni enzimatiche a livello ovarico [4], l'iperandrogenismo ovarico è la causa patogenetica della sindrome [5] e gli alti livelli di androstenedione e testosterone prodotti dall'ovaio sono indotti non solo da più alti livelli di LH, ma anche dalla modulazione dell'insulina e da una maggiore secrezione androgenica da parte delle cellule della teca dell'ovaio (6, 7). È ben noto che le pazienti con PCOS presentano una ampiezza maggiore dei picchi di LH, con alti livelli di LH (30% o più) rispetto a donne fertili non PCOS: dato che i livelli dell'FSH non cambiano, il rapporto LH/FSH è quindi aumentato. Nelle PCOS infatti in genere tale rapporto è > 2.5 [8-10], si ha una maggiore risposta allo stimolo con GnRH [1, 8, 9] e una maggiore frequenza di rilascio pulsatile di LH [8, 9, 11] che è alla base della maggiore

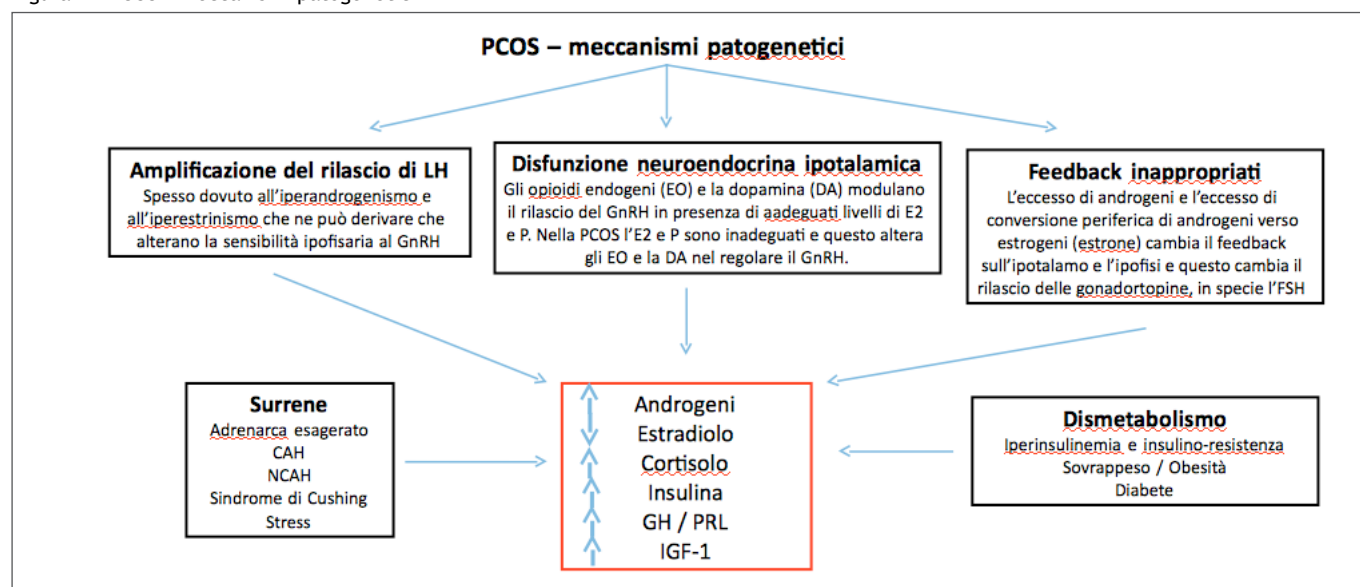
stimolazione delle cellule della teca ovarica con conseguente anomalo sviluppo dei follicoli e delle secrezioni di androgeni [12, 13]. Non è ancora del tutto chiaro il meccanismo alla base di questo anomalo rilascio del LH ma sono state proposte varie ipotesi. Una suggerisce che l'eccesso di androgeni e il relativo aumento di estrogeni induce una maggiore sensibilità ipofisaria al GnRH, determinando così un maggiore rilascio di LH con ogni singolo picco di secrezione. L'altra ipotesi invece sostiene che le alterazioni troverebbero innesco da vari cambiamenti sul sistema neuro-endocrino di modulazione dell'ipotalamo e/o dalla mancata modulazione legata al progesterone e agli estrogeni, le cui concentrazioni sono squilibrate. Come elemento aggiuntivo ci sarebbe anche un atipico modo di agire dei feedback sul sistema neuro-endocrino, per gran parte indotto dall'iperandrogenismo e da un eccesso di sintesi di estro-ne (E1), ambedue in grado di interferire sulle sintesi e rilascio delle gonadotropine (Fig. 1).

In genere, nelle pazienti con PCOS, c'è più di una fonte dell'eccesso di androgeni. Oltre alla genesi ovarica può esserci quella surrenalica [14]. L'iperandrogenismo surrenalico si può realizzare per una aumentata attività del citocromo P450c17 nelle cellule della reticolare della corteccia surrenalica. Questo evento accade in un 20-40% delle pazienti con PCOS che mostrano tipicamente un rialzo dei livelli di DHEAS e 11β-OH androstenedione in condizioni di base ma anche un aumentato rilascio di 17OHP allo stimolo con ACTH. Per questa ragione è stato proposto che un adrenaarca esagerato, prima e durante lo sviluppo puberale, possa essere responsabile dell'esagerata quantità di androgeni surrenalici (tra cui l'androstenedione) in gran parte poi aromatizzato ad estrogeni a livello del tessuto adiposo.

Il risultato finale, indipendentemente da quale sia l'origine degli androgeni, è che si realizza un alterato rilascio di gonadotropine con conseguente alterato stimolo sui follicoli ovarici, che non sviluppando in modo corretto, evolvono poi verso l'anovulazione e poi alla oligomenorrea (Fig. 1)

Come dettagli aggiuntivo dobbiamo ricordarci che non raramente lo stato iperandrogenico della PCOS si accompagna a

Figura 1 - PCOS - meccanismi patogenetici



dei problemi sul versante metabolico, correlati a condizioni di sovrappeso (BMI>25) o di franca obesità (BMI>30), insulino resistenza e iperinsulinismo. Il peso eccessivo (fino all'obesità) si riscontra nel 25-50% delle pazienti con PCOS e l'iperinsulinemia si ritrova in oltre il 40-50% delle PCOS. In genere l'iperinsulinismo è frequente il almeno il 70% delle pazienti obese ma può essere riscontrato nel 15-20% delle PCOS normopeso. Già fin dai primi anni 80 è stato dimostrato il ruolo "steroidogenetico" dell'insulina dato che è in grado di amplificare gli effetti di stimolo delle gonadotropine sia sulle cellule della teca e della granulosa dell'ovaio. Di fatto l'iperinsulinemia è in grado di indurre l'iperandrogenismo in vari modi (Fig. 1). A livello ipofisario l'insulina aumenta la capacità di risposta delle cellule gonadotrope ai picchi endogeni di GnRH [15, 16]. A livello ovarico l'insulina aumenta la produzione androgenica in modo diretto in quanto agirebbe sul citocromo P450 ed in modo indiretto in quanto aumenterebbe la risposta androgenica allo stimolo dell'LH. A livello epatico poi l'insulina diminuirebbe la sintesi della proteina legante SHBG facendo sì che meno androgeni siano legati, quindi biologicamente più attivi, documentato da un aumento del FAI (free androgen index) [19-21]. Per altro l'insulina diminuisce anche la sintesi epatica di IGF-BP1 (insulin-grow-factor binding-protein-1) con il risultato di maggiori quote liber di IGF-1, il più attivo degli insulin-like-factors [20, 22, 23]. A livello periferico l'eccesso di insulina riduce sia la clearance degli androgeni che l'attività aromatasica (Fig. 2), inducendo una maggiore attività della 5 α -reduttasi e sintesi del DHT, il metabolita biologicamente più androgenico del T [24]. E per finire, a livello surrenalico, l'insulina in eccesso promuove ed amplifica le sintesi di androgeni indotte dallo stimolo dell'ACTH [25].

Come accennato poco sopra, quando la paziente iperandrogenica è obesa (BMI>30) o semplicemente in sovrappeso (BMI>25), le alterazioni metaboliche e il quadro iperandrogenico possono essere peggiori rispetto a quello delle pazienti con iperandrogenismo ma normopeso. Il tessuto adiposo rappresenta infatti una fonte extra-ghiandolare di androgeni, fuori da ogni controllo endocrino, e la sua eccessiva presenza può peggiorare le condizioni di iperandrogenismo. L'obesità della

porzione superiore del corpo (obesità androide o dell'area addominale) è quella metabolicamente più attiva rispetto a quella della porzione inferiore del corpo (obesità ginoide); è quella più sensibile alle catecolammine e meno alla insulina e questo fa sì che produca maggiori quote di trigliceridi. Il risultato finale è quindi la iperinsulinemia compensatoria per alterata sensibilità alla insulina e un alterato profilo lipidico, con una aumentata produzione di androgeni e bassi livelli di SHBG, quindi l'anovulazione.

L'obesità assieme alla iperinsulinemia determina una condizione di seria predisposizione, nel lungo termine, al diabete e ai disturbi cardio-vascolari, in particolare l'ipertensione.

IPERPROLATTINAMIE E DISFUNZIONI TIROIDEE

Le situazioni di iperandrogenismo e di anovulazione possono insorgere anche per patologie endocrine. Tra le più frequenti ci sono quelle a carico della tiroide e del rilascio della PRL. La PRL è secreta dalle cellule lattotrope dell'ipofisi dipendentemente dagli stimoli o inibizioni che queste ricevono. Tra i fattori inibitori, detti PIFs, il più importante è la dopamina seguita dal GABA (acido gamma-amino-butyrico), tra i fattori stimolatori ci sono il TRH, la serotonina, gli oppioidi endogeni, l'estradiolo ed il progesterone. Un sistema paracrino di controllo a feedback lega la PRL con la dopamina: infatti la PRL induce il rilascio della dopamina in condizioni normali.

Benchè non essenziale, la PRL è un ormone di rilievo nel controllo della funzione riproduttiva sia nel maschio che nella femmina. Mentre i bassi livelli di PRL non hanno grandi effetti sia sul controllo della funzione ovarica o sulla gravidanza in atto, i quadri di iperPRL condizionano le funzioni riproduttive in varie maniere. Questo controllo negativo si esplica attraverso vari modi come riducendo il rilascio di GnRH facendo aumentare il tono oppioide endogeno e/o l'attività del sistema TIDA. Se i neuroni che fanno parte del sistema TIDA subiscono un freno, si ha un minore tono dopaminergico e ne consegue un maggior rilascio di PRL. Alti livelli di PRL possono interferire con la fase luteale inducendo una minor quantità

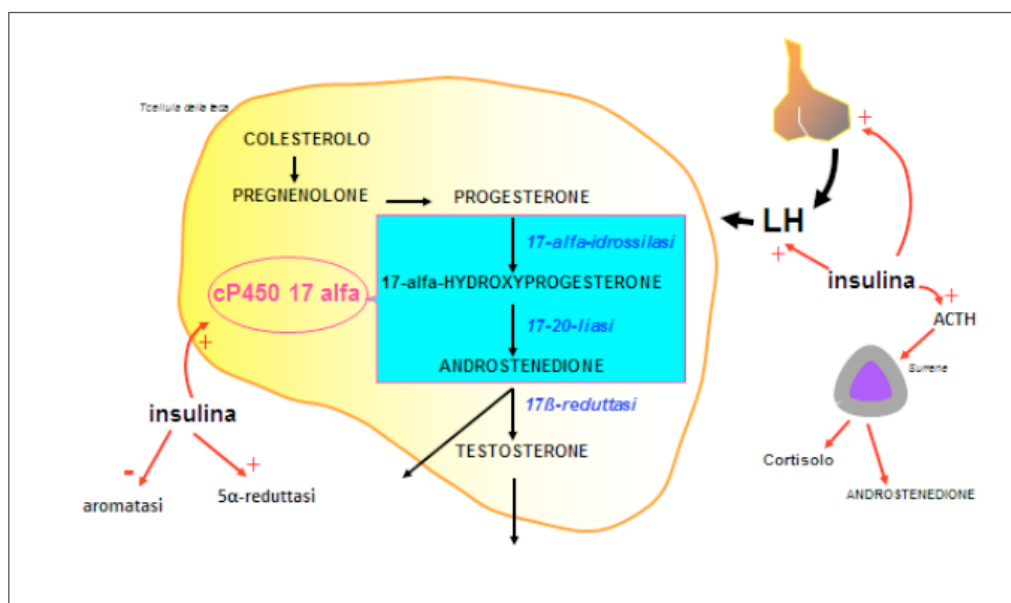


Figura 2

di progesterone. Questo avviene per un effetto di ridotta attività aromatasica indotta dalla iperPRL e da un minor effetto del FSH sulle cellule della granulosa, comportando quindi una azione di freno sulla ovulazione. I livelli anomali di PRL si riscontrano nel 60-70% dei casi di oligo/amenorrea, anovulazione cronica, anche con galattorrea [26]. Talvolta si può associare anche un moderato irsutismo: questo è dovuto sia per l'aumentata produzione di androgeni ovarici e surrenalici (DHEAS) sia per un aumento degli androgeni liberi legato alla riduzione delle sintesi di SHBG. Non è raro osservare nelle pazienti con iperPRL anche una induzione alla insulino-resistenza e alla iperinsulinemia compensatoria, dovuto alla azione della PRL sulle cellule beta del pancreas.

Quando si riscontrano livelli mossi o alti di PRL, si deve sempre capire se sono dovuti a quadri organici o disfunzionali. Le forme su base organica sono quelle legate all'adenoma ipofisario PRL-secernente, distinti in micro o macro adenoma (sotto o sopra a 1 cm) dalla risonanza magnetica nucleare. Oltre agli alti livelli di PRL, l'adenoma può nel tempo avere determinato di sintomi quali galattorrea, cefalea, disturbi visivi (emianopsia) dovuti alla posizione dell'adenoma stesso.

Al contrario, le forme disfunzionali di iperPRL si legano in genere all'uso di farmaci (preparati estro-progestinici, neurolettici, metoclopramide, etc), a patologie acute o sub-acute renali, ipotalamiche (tumori), tiroidee (ipotiroidismo), surrenaliche (Sindrome di Cushing). In genere le forme su base disfunzionale sono con PRL non estremamente elevata e rispetto alla forma dovuta all'adenoma PRL-secernente, mantengono la capacità di rispondere al test con infusione di TRH. Tra le cause più frequenti di iperPRL su base disfunzionale ci sono gli ipotiroidismi che inducono la salita della PRL per un aumentata secrezione di TRH.

I disturbi della tiroide (sia ipo che iper tiroidismo) possono indurre alterazione della funzione riproduttiva agendo sull'ovulazione, determinando irregolarità mestruali, iperandrogenismo, iperestrinismo, fin o a fare comparire quadri di PCOS. La prevalenza dell'ipotiroidismo nell'età riproduttiva (20-40 anni) varia dal 2 al 4% [27] e spesso è dovuta all'insorgenza di tiroiditi come quella su base autoimmune di Hashimoto. Le tiroiditi danno in genere letargia, parestesie, ipotermia, toni bassi della voce e rallentamento della fluidità verbale. Ovviamente l'ipotiroidismo induce anche anovulazione, irregolarità mestruali ed infertilità e se esordisce in modo misconosciuto nel periodo prepuberale, può determinare severe alterazioni sullo sviluppo sessuale e psicodinamico. Se non curato a modo e per tempo, l'ipotiroidismo è causa anche di abortività ricorrente.

L'ipotiroidismo severo è causa di anovulazione proprio perché determina l'elevazione della PRL a causa di un ipersecrezione di TRH compensatoria. Le alterazioni così indotte determinano una alterato rilascio di GnRH, con alterata secrezione di LH, difetto di ovulazione e quindi di fasi luteali inadeguate [28-30]. Inoltre proprio per gli effetti metabolici dell'ipotiroidismo si ha un difetto di SHBG e un alterato catabolismo di estrogeni ed androgeni, e questo condiziona con feedback alterati le funzione ipofisaria [31].

I quadri di ipotiroidismo legati a fattori di autoimmunità spesso presentano movimento di anticorpi specifici quali gli anticorpi anti TPO, anti TG. C'è una relazione specifica tra la comparsa di tiroiditi autoimmuni, ipotiroidismo e fallimento

ovarico precoce (POF) [32, 33]. Sebbene non sia una associazione molto frequente, va sempre considerato che le pazienti con PCOS hanno una maggiore incidenza di ipotiroidismo subclinico rispetto alla popolazione normale [34].

L'ipertiroidismo, come la malattia di Grave (gozzo tossico diffuso), da chiari segni di iperfunzione toroidea con intolleranza al caldo, perdita di peso, sudorazione, palpitazioni e anche tremori delle estremità degli arti (tipico alle mani). Certi di questi sintomi possono essere confusi con quelli della perimenopausa o della transizione verso la menopausa. Si osserva spesso oligomenorrea, iperandrogenismo e un modesto iperestrinismo legato alla maggiore conversione periferica degli androgeni verso gli estrogeni (specialmente Estrone (E1)) [35]. L'aumento degli ormoni tiroidei, in specie dell' fT_4 , aumenta la risposta delle gonadotropine al GnRH ipotalamico e questo spiega la elevazione dell'LH, simil PCOS, che si può osservare [31].

Un dettaglio da ricordare è che certe forme di ipotiroidismo esordiscono con una fase acuta di tireotossicosi, con segni clinici da ipertiroidismo che possono perdurare poche ore o 2-3 giorni, per poi ridursi e lentamente evolvere verso l'ipotiroidismo. In questi casi oltre agli anticorpi anti TG e TPO, si può ritrovare elevati anche gli anti TSH, che simulano un effetto del TSH sulla ghiandola tiroidea.

IPERANDROGENISMO SURRENALICO

L'altra importante fonte di androgeni nella specie umana è la ghiandola surrenalica. La produzione di steroidi surrenalici è guidata dalla stimolazione dell'ACTH ipofisario e cambia nel corso della giornata (ritmo circadiano) e vede molti ormoni secreti in modo pulsatile. Nel corso della vita può capitare che ci possa essere una maggiore produzione surrenalica di alcuni ormoni, ed esattamente quelli androgeni. L'iperandrogenismo legato alla funzione surrenalica è dovuto ad una aumentata produzione di tutti gli androgeni surrenalici, in particolare del DHEA, del 17OHP e dell'androstenedione che è trasformato in testosterone a livello periferico. È quest'ultimo la causa dei segni di androgenizzazione fino a quelli di virilizzazione (clitoridomegalia, toni bassi della voce, stempiature o calvizie, ipertrofia delle masse muscolari). Questo tipo di aumentata produzione di androgeni si lega a varie cause tra cui la attivazione indotta dallo stress, da delle deficienza parziali e complete di alcuni enzimi della corteccia della surrene, sia di tipo congenito che acquisito.

Partiamo dalle forme meno frequenti ma non certo meno importanti. La iperplasia surrenalica congenita (CAH) insorge per la mancanza funzionale di alcuni enzimi della via biosintetica che porta al cortisolo o all'aldosterone passando attraverso delle tappe intermedie biosintetiche dove si producono vari tipi di ormoni di tipo androgenico. La mancanza di questi enzimi porta classicamente ad una ridotta produzione di cortisolo e di aldosterone. Per impedire ciò a livello ipofisario il meccanismo di controllo neuroendocrino della funzione surrenalica aumenta il rilascio di CRF e quindi di ACTH

L'ACTH regola il rilascio di cortisolo e degli androgeni surrenalici e nel caso si realizzi un difetto funzionale enzimatico si ha un maggiore rilascio di ACTH nel tentativo di compensare la minore produzione surrenalica di cortisolo con il risultato di una maggiore sintesi e rilascio di androgeni.

L'iperplasia surrenalica classica (CAH) è molto rara. Si lega al

difetto congenito della 21-idrossilasi in almeno il 90% dei casi e si rende evidente dopo poco dalla nascita o nei primi anni di vita con ambiguità dei genitali, segni di virilizzazione, insufficienza surrenalica e severa alterazione dell'equilibrio elettrolitico dovuto alla concomitante ridotta secrezione dell'aldosterone.

La iperplasia surrenalica ad insorgenza tardiva (late-onset) o non classica (NCAH) è la forma più frequente e si caratterizza per uno sviluppo puberale e menarca normale con livelli di androgeni lievemente sopra la norma in condizioni di base ma molto aumentati dallo stimolo con ACTH. Il quadro clinico della NCAH sono l'ipotensione, ipoglicemia, letargia, perdita di capelli, iperandrogenismo e anovulazione. Questo quadro si lega al difetto enzimatico della 21-idrossilasi nella maggioranza dei casi, oppure della 11 β -idrossilasi o della 3 β -idrossisteroide-deidrogenasi.

Le altre cause di iperandrogenismo con virilizzazione sono dovute a tumori surrenalici come l'adenoma e l'adenocarcinoma, per altro non frequenti, di solito riconosciuti casualmente nel corso di esami radiologici come masse surrenaliche. Il sospetto di queste forme tumorali deve venire qualora si riscontri una rapida e marcata evoluzione dei segni di iperandrogenismo con alti livelli di 17-chetosteroidi urinari, del DHAS e androstenedione plasmatico. Il sospetto diagnostico deve essere confermato con un test di soppressione con Dezametasone (DXM): se la somministrazione di DXM non riduce o sopprime gli androgeni urinari e plasmatici allora la diagnosi di adenoma surrenalico è molto probabile, fatta esclusione di ipersecrezione di ACTH a livello ipofisario.

Ultimo ma non certo meno importante, è il fare menzione di una forma di temporanea iperfunzione surrenalica che si realizza per stress, come dimostrato nelle pazienti con PCOS in cui per tempi relativamente lunghi della giornata la aumenta secrezione surrenalica si correla con i livelli di cortisolo (durante lo stress) per poi correlarsi con l'LH che guida l'ovaio (quando lo stress è scomparso) [12].

ALTRE CONDIZIONI DI IPERANDROGENISMO

La sindrome di Cushing (CS) si caratterizza per gli elevati livelli di cortisolo ed è in genere secondaria a un tumore ipofisario ACTH secernente o una produzione ectopica di ACTH oppure è dovuto ad un adenoma o adenocarcinoma surrenalico. Tutte le pazienti con la sindrome di Cushing sviluppano un quadro di iperandrogenismo e non meno del 70-80% presenta irregolarità mestruali [36, 37]. È facile intuire che almeno in una prima fase, la CS può clinicamente assomigliare ad un quadro di PCOS dato che presenta spesso un quadro di sovrappeso/obesità, spesso ipertensione, iperinsulinemia fino al quadro di diabete [38-40]. Alcuni autori sostengono che le irregolarità mestruali possono essere dovute agli alti livelli di glicocorticoidi piuttosto che agli androgeni [39]. È ovviamente importante distinguere se abbiamo a che fare con una sindrome di Cushing o con una PCOS perché la probabilità di rischio di malattia e di morte è 5 volte maggiore per il Cushing. La morbilità legata all'ipercortisolismo, in specie legata ai disturbi cardio-vascolari, può persistere nella CS nonostante la normalizzazione dei livelli di cortisolo [41, 42]. Le cause gravi di malattia e di morte si legano in genere alla ipertensione, iperglicemia e diabete, obesità, ridotta massa

ossea, anomalie della coagulazione, psicopatologie e disturbi cognitivi e migliorano tutte col trattamento della CS ma il loro rischio non è del tutto eliminato [43]. Ovviamente più precoce è la diagnosi e l'intervento terapeutico minori sono i danni organici e quindi i rischi futuri.

Anche la acromegalia è una causa, non frequente, di iperandrogenismo e irsutismo. È causata da un tumore benigno dell'ipofisi che secerne GH in modo autonomo e che presenta alti livelli di GH circolanti e nel 40-80% dei casi irsutismo ed irregolarità mestruali [44]. Nelle donne con acromegalia si può quindi ritrovare un quadro di PCOS ma si lega ai disturbi endocrini della patologia di base e cioè eccesso di GH/IGF-1, insulino resistenza, alterata sintesi di ormoni steroidei e gonadici, alterazioni dei livelli di SHBG [44].

L'iperandrogenismo può essere legato anche a cause iatrogene da farmaci come il danazolo, l'acido valproico (anticonvulsivante che aumenta i livelli di testosterone), gli steroidi anabolizzanti (assunti dagli atleti o dalle pazienti con endometriosi). Vari studi hanno infatti dimostrato che le pazienti che assumono acido valproico hanno una alta probabilità di sviluppare ovaie policistiche rispetto ad altre pazienti che assumono altri tipi di neurolettici [45, 46] sebbene non sia un dato confermato da tutti [46-48]. Anche dopo il trattamento con GH si ha un aumento della insorgenza di quadri PCO in bambine con bassa statura e/o pubertà precoce [49].

GLI ACCERTAMENTI CLINICI IN CASO DI IPERANDROGENISMO

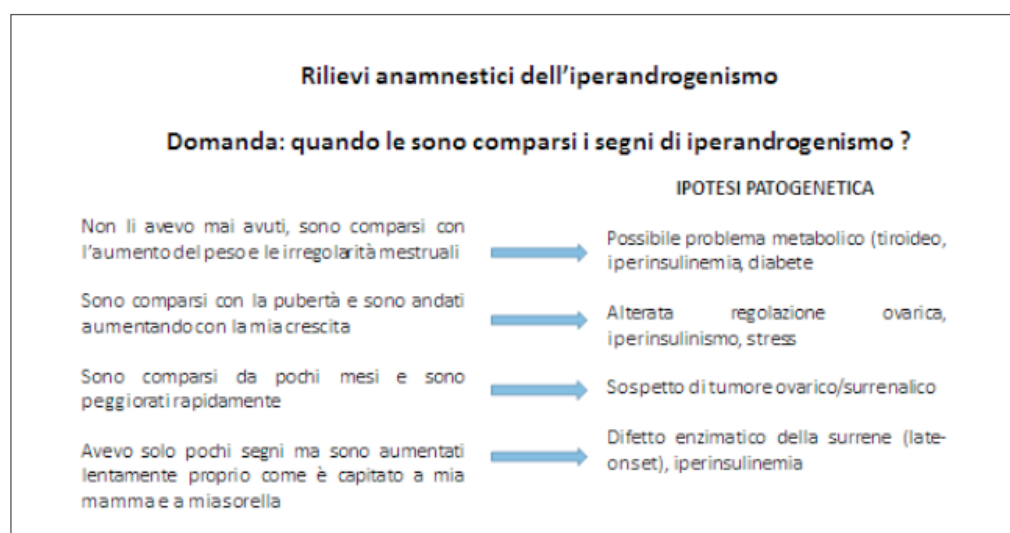
Le pazienti che hanno un quadro di iperandrogenismo riferiscono in modo specifico che soffrono di cicli mestruali irregolari (da oligomenorrea ad amenorrea), infertilità, acne, seborrea, irsutismo fino a segni di virilizzazione quali alopecia, toni bassi della voce, clitoridomegalia. È ovvio che l'anamnesi è fondamentale per arrivare ad una diagnosi dal momento che i dettagli circa l'insorgenza e la velocità di comparsa dell'iperandrogenismo indirizzano molto alla identificazione della causa patogenetica (Tabella 2).

Una anamnesi quindi che includa i farmaci usualmente assunti, le patologie pregresse, lo sviluppo puberale, le caratteristiche della propria gravidanza (nata pretermine, IUGR, madre con diabete in gravidanza), le caratteristiche della ciclicità mestruale, della comparsa dell'irsutismo e dell'acne, della loro distribuzione prevalente (fare una valutazione Ferriman-Gallwey per l'irsutismo o Global Evaluation Scale della FDA 2002 per l'acne) deve essere condotta in modo preciso. Va sempre chiesto e verificato se ci sono dei segni pur sporadici di galattorrea, di obesità tronculare (Cushingoide).

Oltre alla anamnesi ed una visita, è sempre bene eseguire una valutazione del profilo ormonale di base e una ecografia pelvica per valutare le ovaie ed nel caso di sospetti particolari, una ecografia addominale per la valutazione delle ghiandole surrenali. Se la sintomatologia riferita è suggestiva di un eventuale quadro tumorale e le valutazioni ecografiche sono negative, allora è sempre bene fare anche una TAC dell'area ovariche e surrenaliche. Vanno ovviamente escluse tutte le possibilità di avere patologie che possano mettere a rischio la vita del paziente come appunto i tumori ovarici o surrenalici che possono assomigliare all'irsutismo indotto dalla PCOS o dalla NCAH [50].

L'inquadramento ormonale è una costante da eseguire, in spe-

Tabella 2



cie se la paziente cerca una gravidanza oltre che una normalizzazione della ciclicità mestruale. In genere si suggerisce di farlo facendo 2 o 3 prelievi in momenti diversi del ciclo mestruale: se il ciclo è regolare (28-32 giorni) i prelievi si possono fare tra il 3°-7° giorno e 16°-22° giorno del ciclo, se si ha oligomenorrea (ciclo oltre i 40 giorni) i prelievi si possono fare tra il 3°-7° giorno, tra il 16°-20° giorno e tra il 28°-32° giorno del ciclo, se invece si è in amenorrea si eseguono 2 prelievi che siano distanziati tra loro di almeno 15-18 giorni.

Gli ormoni da richiedere con i prelievi sono: LH, FSH, E2, P, Androstenedione, T, 17-OHP, PRL, Insulina. Il TSH, fT3, fT4, SHBG basta che siano richiesti su uno solo dei prelievi.

La diagnosi di PCOS si fa sempre sulla base dei Criteri della Rotterdam Consensus Conference 2003 [51] che prevede che siano presenti almeno 2 dei seguenti criteri: a) oligomenorrea con intervalli intermestruali superiori a 35 giorni, b) iperandrogenismo clinico (segni di irsutismo, acne) o biochimico (alti livelli ormonali degli androgeni), c) presenza di quadro ecografico di micropolicistosi delle ovaie.

Ci sono poi alcuni aspetti dei basali ormonali che agevolano la diagnosi. Si può parlare di PCOS quando il profilo ormonale tra il 3°-7° giorno presenta più di elementi dei seguenti: LH > 10 mIU/ml, LH/FSH > 2.5, A > 2.5 ng/ml, T > 1 ng/ml, 17OHP > 2 (sospettare una CAH), insulina > 15-20 µU/ml e Glucosio/Insulina < 4.5.

Quando di base la insulina è superiore a 15 µU/ml (in alcuni Centri di Ginecologia Endocrinologica il limite è posto a 12 µU/ml) e/o il rapporto glucosio/insulina o il più preciso indice HOMA sono alterati, indipendentemente dal BMI (kg/m²), è quasi sicuramente presente un iperinsulinismo e andrebbe eseguito un carico orale di glucosio (OGTT, con prelievi ai tempi 0, 60, 120 e 240) con 75 grammi di zucchero per la valutazione della risposta sia glicemica che insulinica. Si può anche eseguire un OGTT più ristretto rispetto ai tempi classici facendo i prelievi solo al tempo 0 (prima di bere il carico di glucosio) e dopo 60 o 90 minuti. Nel nostro Centro una risposta dell'insulina che supera le 50 µU/ml entro i 90 minuti dal carico orale è un indice di alterato metabolismo glicidico e di iperinsulinemia. In certe pazienti la iperinsulinemia si realizza già dopo solo 60 minuti. Se il 17 OHP > 2-3 ng/ml o più alto c'è il sospetto di una CAH. Per la definizione del caso è quindi importante fare

il test di soppressione con DXM, dato alla dose di 2 mg la notte precedente al nuovo prelievo basale (da eseguire alle 7:30-8), valutando di nuovo A, T, 17OHP e cortisolo. Se il 17OHP, A e T sono significativamente ridotti, allora si conferma la presenza di CAH. Il test con ACTH (facendo il bolo di 0.25 mg) permette di scoprire le disfunzioni surrenaliche in specie le forme late-onset, che rispondono allo stimolo con ACTH in modo simile ai controlli ma hanno dei livelli di base di A, 17OHP e cortisolo più alti dei controlli [52]. Alcuni autori avrebbero suggerito che i tumori androgeno-secernti dell'ovaio si sospettano quando i livelli di T sono > 200 ng/dL [53]. Va detto però che non c'è un livello limite certo per la diagnosi tra azilogie benigne e maligne. I tumori ovarici o surrenalici androgeno secernti devono essere sospettati ogni qualvolta ci sia il peggiorare delle situazioni cliniche nonostante la terapia. In questi casi il test di soppressione per 2 giorni col DXM non dimostra inibizioni e questo permette la diagnosi di una neoformazione funzionalmente autonoma. È stato per altro dimostrato che quando il T non è soppresso dal DXM (i controlli sani hanno una soppressione > 40%) la diagnosi è praticamente certa con una sensibilità del 100% e 88% di specificità e distingue i pazienti con tumori secernti surrenalici o ovarici da quelli che invece sono solo iperandrogenici [54]. Se il TSH è > 5 o TSH è < 0.2 allora abbiamo il chiaro segno di una tireopatia in atto (ipo o ipertiroidismo). In questi casi si deve sempre accertare anche i livelli della PRL e degli Anticorpi anti TG, anti TPO e anti TSH.

Nel caso in cui, col singolo prelievo, la PRL è superiore a 25-30 ng/ml (500-600 mU/L), è sempre consigliabile valutarla con i prelievi a tempi (0, 15 e 30 minuti) fatti dopo avere inserito una farfallina sulla vena dell'avambraccio. In questo modo si evita lo stress indotto dal buco fatto per il prelievo. Se i dosaggi di PRL si mantengono elevati e superiori a 60-80 ng/ml è sempre consigliabile fare eseguire una RMN dell'area ipofisaria per il sospetto di un micro adenoma. Se invece il dosaggio della PRL si riduce a almeno nel 3° prelievo è sotto i livelli di normalità (sotto ai 25 ng/ml) allora si può ritenere che l'elevazione della PRL era verosimilmente dovuta allo stress. Se livelli di PRL modestamente elevati si accompagnano a livelli elevati di TSH, con molta probabilità la causa è tiroidea per un ipotiroidismo o subclinico o finora misconosciuto.

I TRATTAMENTI PER GLI IPERANDROGENISMI

Il trattamento delle situazioni iperandrogeniche è essenzialmente rivolto al miglioramento dei tratti clinici dell'iperandrogenismo (acne, irsutismo, alopecia, etc) e/o alla eliminazione della situazione fisiopatologica che porta al quadro di iperandrogenismo.

Quando si affronta la correzione dei segni legati all'iperandrogenismo si deve sempre ricordare che questa richiede tempo dato che dipende dal tempo e dalla velocità necessari per la crescita e la rigenerazione delle strutture cutanee e delle unità pilo-sebacee. Di fatto l'acne ed il quadro di seborrea migliorano che relativa velocità (di solito si hanno evidenti miglioramenti dopo 3 mesi di trattamento) rispetto al quadro dell'irsutismo e dell'alopecia che richiedono tempi più lunghi (4-6 mesi in media).

Il quadro della PCOS è la situazione iperandrogenica più frequente. Essendo una sindrome, è causata da più elementi causali concomitanti la cui cura non sempre può essere agevole, fermo restando che devono essere individuati. Al contrario è più agevole impostare una cura sintomatica, facendo scelte sulla base della gravità dei sintomi, sulla presenza eventuale di disturbi metabolici e dal desiderio di gravidanza.

Partendo da queste basi si possono avere due tipologie di scelte, opposte tra loro: a) per chi cerca la gravidanza il trattamento punta a ristabilire l'ovulazione correggendo le cause della anovulazione, magari usando farmaci che inducono l'ovulazione come il clomifene citrato e/o le gonadotropine; b) per le pazienti iperandrogeniche che non hanno desiderio di gravidanza, il trattamento punta a eliminare lo stato di stallo che è responsabile della situazione iperandrogenica e dei suoi sintomi. È facilmente intuibile che questa seconda strategia aumenta notevolmente le possibilità di concepimento e il farmaco di prima scelta è l'estroprogestinico. Dal momento che la PCOS si innesca per varie cause che portano tutte ad un anomalo rilascio di LH e di conseguenza ad una anomala regolazione della funzione ovarica, usare il contraccettivo induce una soppressione (reversibile) della alterata steroidogenesi ovarica. Per altro il contraccettivo induce l'aumento delle sintesi e del rilascio di SHBG epatica riducendo così le quote di steroidi androgeni liberi. Per altro i contraccettivi riducono l'attività della 5α -reduttasi a livello tissutale [55].

La scelta del progestinico nella preparazione estroprogestinica è fondamentale in quanto amplifica l'efficienza stessa del contraccettivo: tra i migliori progestinici con azione antiandrogena ci sono il levonorgestrel, il drospironone ed il clormadinone. La preparazione contenente il ciproterone acetato è ancor oggi valida ma questo progestinico spesso innesca qualche effetto collaterale fastidioso, tra cui cefalea, ritenzione idrica.

Tra le sostanze anti-androgeniche non progestiniche ci sono la flutamida e la finasteride. Non hanno alcuna azione ormonale diretta ma la prima si lega al recettore degli androgeni oscurandolo agli androgeni circolanti e la seconda riduce l'attività della 5α -reduttasi che trasforma il testosterone nella ben più attivo di-idro-testosterone (DHT). L'uso di questi farmaci è off-label nella donna dato che sono tipicamente usati nel maschio ma il loro uso è ormai da 20 anni codificato, a basse dosi, anche nella paziente iperandrogenica. Ovviamente la paziente deve essere adeguatamente informata del loro uso e delle loro

caratteristiche che deve essere sempre fatto concomitante a quello del contraccettivo. La combinazione della flutamida o finasteride con la pillola velocizza relativamente il tempo ma induce un miglioramento qualitativo dei segni iperandrogenici decisamente superiore a quando si usa la pillola da sola. Un piccolo trucco è che la paziente deve assumere l'antiandrogeno anche nei 7 giorni di sosta del contraccettivo, se questo li prevede.

Considerando che in certi iperandrogenismi delle PCOS il ruolo dell'insulina è centrale e che una certa percentuale di PCOS presenta l'insulino-resistenza (IR) causa di iperinsulinismo compensatorio che altera la funzione ovarica (56, 57), può essere necessario ricorrere agli insulino-sensibilizzanti come la metformina per trattare queste pazienti. Spesso infatti si riscontra in queste pazienti dei livelli basali di insulina alti sia prima che dopo l'aver perso peso che ha normalizzato la risposta all'OGTT [58]. Questo di fatto dimostra che nella PCOS indipendentemente dall'obesità, dalla distribuzione del grasso, dai livelli di androgeni, la alterata insulinemia (ed insulino sensibilità) possono essere dovute ad alterazioni della trasduzione del segnale indotto dal legame dell'insulina col suo recettore [59].

Nei casi quindi di insulino resistenza ed iperinsulinemia si può ricorrere all'uso della metformina (55, 60). La metformina sembrerebbe agire sia in modo diretto che indiretto sulla steroidogenesi [56]. Il recupero della normale funzione ovulatoria sarebbe quindi dovuto ad una azione diretta sull'ovaio e al contemporaneo ridursi del tono iperinsulinemico a cui segue un ritorno alla normale steroidogenesi e a una normale secrezione dell'LH (61, 62). La metformina ha anche specifica azione sulla ghiandola surrenalica in quanto questa è corredata dallo stesso set enzimatico dell'ovaio (63, 64) ma non è da ritenere che la sua azione sia migliore del contraccettivo nel frenare l'iperandrogenismo di origine ovarica [65]. Certamente l'efficacia della metformina è migliore quando la paziente con PCOS oltre alla iperandrogenismo presenta l'iperinsulinemia [62]. Va comunque ricordato che una Cochrane recente ha dimostrato che lo stile di vita ha un effetto rilevante sulle pazienti PCOS obese: la perdita di peso, la dieta e l'attività fisica sono la migliore cura per combattere l'insulino-resistenza, l'iperandrogenismo e la sindrome metabolica [66].

Oltre all'uso della metformina [67], ci sono alcuni preparati di tipo integrativo che possono essere utili come il mio-inositolo (MYO), d-chiro-inositolo (DCI) e l'acido alfa lipoico (ALA). I due inositoli sono e ALA si sono stati dimostrati in grado di ridurre l'insulino-resistenza nelle PCOS (68-70). Mentre il MYO e il DCI sono coinvolti come elementi strutturali del messaggio post recettoriale dell'insulina [71], ALA sarebbe in grado nel modello animale di aumentare l'utilizzazione del glucosio attraverso l'aumento della adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) del muscolo scheletrico [72] facendo quindi aumentare il trasportatore di glucosio GLUT-4 sulla superficie di membrana (73, 74). È interessante ricordare che anche la metformina farebbe aumentare l'AMPK [75].

Studi recenti hanno dimostrato che il DCI è molto utile nelle pazienti PCOS che hanno familiarità per il diabete [69]. Vari studi sono tutt'ora in corso per meglio definire i ruoli di questi integratori nel dismetabolismo come nella disendocrinia delle PCOS.

Quando l'iperandrogenismo si lega ad alterazioni dei feedback indotti da altri disturbi endocrini come l'ipo o l'ipertiroidismo, l'iperprolattinemia o l'iperfunzione surrenalica, la vera soluzione è la cura della disendocrinia di base che risolve gran parte del sintomo iperandrogenico.

Classicamente la iperprolattinemia disfunzionale e quella dovuta ad un micro adenoma ipofisario si cura con l'uso di dopamino-agonisti come la cabergolina e la bromocriptina. Mentre la bromocriptina mostra una serie di disturbi dose-correlati, la cabergolina essendo un dopamino-agonista selettivo per i recettori tipo-2 e long-acting, richiede dosi più basse e solitamente 2 volte sole a settimana, con effetti indesiderati quasi assenti [76]. La cabergolina a tutt'oggi è la vera terapia per l'iperprolattinemia e solo in caso di forme (rare) di macro adenomi, si ricorre all'intervento chirurgico per via transfenoidale. Se è la tiroide la causa del problema iperandrogenico, si distingue se si ha ipo o iper tiroidismo. Se si ha un ipertiroidismo le possibilità sono: a) l'uso di una terapia con tireo-statici (propil-tio-uracile), b) l'uso del radio iodio per distruggere il tessuto tiroideo o c) la tiroidectomia. Al contrario se si ha un ipotiroidismo, l'unica vera soluzione è la terapia sostitutiva con

L-Tiroxina (T4), talvolta associata a piccole dosi di cabergolina se si ha un quadro di iperprolattinemia concomitante.

Se l'iperandrogenismo si lega solo alla disfunzione surrenalica, allora il trattamento va studiato e programmato con un endocrinologo e spesso consiste nell'uso di basse dosi di cortisone in caso di iperplasia surrenalica funzionale o NCAH. In caso di tumori si deve ricorrere all'intervento chirurgico.

CONCLUSIONI

È ben chiaro quindi che la funzione dell'asse riproduttivo dipende dall'equilibrio non solo tra gli elementi dell'asse della riproduzione, ma anche con gli elementi degli altri assi endocrini. L'iperandrogenismo e la anovulazione sono spesso innescati da problemi endocrini dismetabolici o da problemi a carico di altre ghiandole endocrine.

Prima di decidere il tipo di trattamento, anche se sintomatico, è sempre bene cercare di capire se non ci siano problemi presenti. Di fatto il sintomo dell'iperandrogenismo lo si riduce o elimina in 6 mesi ma se c'è un disturbo endocrino di altra natura questo rimane misconosciuto e può peggiorare col tempo.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Barnes RB, Rosenfield RL, Burnstein S & Ehrmann DA. Pituitary-ovarian responses to nafarelin testing in the polycystic ovary syndrome. *N Engl. J. Med.* (1989)320:559-565
2. Carmina E, Lobo RA. Polycystic ovary syndrome: arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (1999)84:1897-1899
3. Zborowski JV, Cauley JA, Talbot EO et al. Bone mineral density, androgens, and the polycystic ovary: the complex and controversial issue of androgenic influence in female bone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (2000)85: 3496-3506
4. Escobar-Mrreale HF, Luque-Ramirez M & San Millan JL. The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome. *Endoc. Rev.* (2005)26:251-282
5. Abbott DH, Barnett DK, Bruns CM & Dumesic DA. Androgen excess fetal programming of female reproduction: a developmental etiology for polycystic ovary syndrome? *Hum Reprod Update* (2005)11: 357-374
6. Gilling-Smith C, Willis DS, Beard RW & Franks S. Hypersecretion of androstenedione by isolated theca cells from polycystic ovaries. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (1994)79: 1158-1165
7. Gilling-Smith C, Story H, Rogers V & Franks S. Evidence for a primary abnormality of theca cell steroidogenesis in the polycystic ovary syndrome. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* (1997)47: 93-99
8. Hirschberg AL. Polycystic ovary syndrome, obesity and reproductive implication. *Womens Health* (2009)5, 529-540
9. Doi SA. Neuroendocrine dysfunction in PCOS: a critique of recent reviews. *Clin. Med. Res.* (2008) 6:47-53
10. Rebar R, Judd HL, Yen SS, Rakoff J, Vanderberg G, Naftolin F. Characterization of the inappropriate gonadotropine secretion in polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Invest.* (1976)57,1320-1329
11. Kalro BN, Loucks TL, Berga SL. Neuromodulation in polycystic ovary syndrome. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* (2001)28, 35-62
12. Genazzani AD, Petraglia F, Pianazzi F, Volpogni C, Genazzani AR. The concomitant release of androstenedione with cortisol and luteinizing hormone pulsatile releases distinguishes adrenal from ovarian hyperandrogenism. *Gynecol Endocrinol* (1993)7(1):33-41
13. Nelson VL, Qin KN, Rosenfield RL, et al. The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (2001)86, 5925-5933
14. Carmina E. Prevalence of adrenal androgen excess in PCOS. In *Androgen Excess Disorders in Women*. Azziz RA, Nestler JB & Dewailly D, Eds: (1997)385-393. Lippincott-Raven. Philadelphia, PA
15. Baskin DG, Figlewicz DP, Woods SC, Porte Jr D, Dopersa DM. Insulin in the brain. *Annu Rev Physiol.* (1987)49: 335-347.
16. Bruning JC, Gautam D, Burks DJ, Gillette J, Schubert M, Orban PC, Klein R, Krone W, Muller-Wieland D, Kahn CR. Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science.* (2000)289:2122-2125.
17. Cara JF, Rosenfield RL. Insulin-like growth factor I and insulin potentiate luteinizing hormone-induced androgen synthesis by rat ovarian thecal-interstitial cells. *Endocrinology.* (1988)123: 733-739 .
18. Wrathall JH, Knight PG. Effects of inhibin-related peptides and estradiol on androstenedione and progesterone secretion by bovine theca cells in vitro. *J Endocrinol.* (1996)145:491-500.

19. Kashanian M, Fazy Z, Pirak A. Evaluation of the relationship between gestational diabetes and a history of polycystic ovarian syndrome. *Diabetes Res Clin Pract.* (2008)80(2):289–292.
20. Suikkari AM, Koivisto VA, Rutanen EM, Yki-Jarvinen H, Karonen SL, Seppala M. Insulin regulates the serum levels of low molecular weight insulin-like growth factor-binding protein. *J Clin Endocrinol Metab* (1988)66: 266-272.
21. Ehrmann D, Schneider DJ, Sobel BE et al. Troglitazone improves defects in insulin action, insulin secretion, ovarian steroidogenesis and fibrinolysis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* (1997)82:2108.
22. Homburg R, Pariente C, Lunenfeld B, Jacobs HS. The role of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and IGF binding protein-1 (IGFB-1) in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. *Human Reprod* (1992)7:1379-1383.
23. Conway GS, Jacobs HS, Holly JM, Wass JA. Effects of luteinizing hormone, insulin, insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor small binding protein 1 in the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* (1990)33: 593-603.
24. Morales AJ, Laughlin GA, Butzow T, Maheshwari H, Baumann G, Yen SS. Insulin, somatotrophic, and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features. *J Clin Endocrinol Metab* (1996)81: 2854-2864.
25. Moghetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Spiazzi GG, Brun E, Balducci R, Toscano V, Muggeo M. Insulin infusion amplifies 17 α -hydroxycorticosteroid intermediates response to adrenocorticotropin in hyperandrogenic women: apparent relative impairment of 17,20-lyase activity. *J Clin Endocrinol Metab* (1996)81:881-886.
26. Schuster LD, Bantle JP, Oppenheimer JH, Seijeskog EL. Acromegaly: reassessment of the long-term therapeutic effectiveness of trans-sphenoidal pituitary surgery. *Ann Intern Med*; (1981)95:172.
27. Wang C. & Crapo L.M. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* (1997) 26, 189–218
28. Longcope, C., Abend, S., Braverman, L.E. & Emerson, C.H. Androstenedione and estrone dynamics in hypothyroid women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* (1990)70, 903–907
29. Scanlon, M.F., Chan, V., Heath, M., Pourmand, M., Rodriguez- Arnao, M.D., Weightman, D.R., Lewis, M. & Hall, R. Dopaminergic control of thyrotropin, alpha-subunit, thyrotropin beta-subunit, and prolactin in euthyroidism and hypothyroidism: dissociated responses to dopamine receptor blockade with metoclopramide in hypothyroid subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* (1981)53, 360–365.
30. Thomas, R. & Reid, R.L. Thyroid disease and reproductive dysfunction: a review. *Obstetrics and Gynecology*, (1987).70, 789–798
31. Poppe K, Velkeniers B, Glinoe† D. Thyroid disease and female reproduction. *Clinical Endocrinology* (2007)66, 309–321.
32. Janssen OE, Mehlmauer N, Hahn S, Offner AH, Gartner R. High prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology/European Federation of Endocrine Societies* (2004);150:363-369
33. Garelli S, Masiero S, Plevbani M, Chen S, Furmaniak J, Armanini D, Betterle C. High prevalence of chronic thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. *Europ J of Obstet and Reprod Biol* (2013); 169_248-251
34. Laguna Benetti Pinto C, Ribeiro Santana V, Mendes Garmes H, Teatino Juliato CR. Subclinical hypothyroidism in young women with polycystic ovary syndrome: an analysis of clinical, hormonal and metabolic parameters. *Fertil Steril* (2013) 9: 588-592
35. Rosner W. The functions of corticosteroid-binding globuline and sex hormone-binding globulin: recent advances. *Endocrinol Rev*; (1990)1:80-91
36. Lado Abeal J et al. Menstrual abnormalities in women with Cushing's disease are correlated with hypercortisolemia rather than raised circulating androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab* (1998); 83: 3083-3088
37. Kaltsas GA et al. How common are polycystic ovaries and the polycystic ovarian syndrome in women with Cushing's syndrome? *Clin Endocrinol (Oxf)* (2000); 53: 493-500
38. Nieman LK Difficulty in the diagnosis of Cushing disease. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* (2006) 2: 53–57
39. Kaltsas GA et al Secondary forms of polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab.* (2004) 15: 204–210
40. Newell-Price J et al. Cushing's syndrome. *Lancet* (2006) 367: 1605–1617
41. Colao A, Pivonello R, Spiezia S, Faggiano A, Ferone D, Filippella M, Marzullo P, Cerbone G, Siciliani M & Lombardi G. Persistence of increased cardiovascular risk in patients with Cushing's disease after five years of successful cure. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* (1999) 84 2664–2672.
42. Faggiano A, Pivonello R, Spiezia S, De Martino MC, Filippella M, Di Somma C, Lombardi G & Colao A. Cardiovascular risk factors and common carotid artery caliber and stiffness in patients with Cushing's disease during active disease and 1 year after disease remission. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* (2003) 88 2527–2533.
43. Feelders RA, Pulgar SJ, Kempel A & Pereira AM. Management of endocrine disease: the burden of Cushing's disease: clinical and health-related quality of life aspects. *European Journal of Endocrinology* (2012) 167 311–326.
44. Kaltsas GA et al. Menstrual irregularity in women with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* (1999) 84: 2731-2735
45. Lueff G et al. Polycystic ovaries, obesity and insulin resistance in women with epilepsy. A comparative study of carbamazepine and valproic acid in 105 women. *J Neurol* (2002); 249: 835-841.
46. Meo R. and Bilo L. Polycystic ovary syndrome and epilepsy: a review of the evidence. *Drugs* (2003) ; 63: 1185-1227
47. Isojarvi JI et al. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N. Engl. J. Med* (1993); 329: 1383-1388
48. Isojarvi JI et al. Valproate, lamotrigine and insulin-mediated risks in women with epilepsy. *Ann. Neurol* (1998); 43: 446-451
49. Bridges NA et al. Ovaries in sexual precocity. *Clin. Endocrinol (Oxf)* (1995); 42: 135-140

50. Unluhizarci K, Kalsas G, and Kelestimur F. Non polycystic ovary syndrome-related endocrine disorders associated with hirsutism. *Eur J Clin Invest* (2012); 42 (1): 86–94
51. Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. (2004) 81: 19-25
52. Farah-Eways L, Reyna R, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, Azziz R. Glucose action and adrenocortical biosynthesis in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*; (2004) 81(1):120-5.
53. Meldrum DR, Abraham GE. Peripheral and ovarian venous concentrations of various steroid hormones in virilizing ovarian tumors. *Obstet Gynecol* (1979);53:36–43.
54. Kalsas GA, Isidori AM, Kola BP, Skelly RH, Chew SL, Jenkins PJ et al. The value of low-dose dexamethasone suppression test in the differential diagnosis of hyperandrogenism in women. *J Clin Endocrinol Metab* (2003);88:2634–43.
55. Cassidenti DL, Pulson RJ, Serafini P, et al. Effects of sex-steroids on skin 5alpha-reductase activity in vitro. *Obstet Gynecol* (1991); 78:103
56. Palomba S, Falbo A, Zullo F, Orio F. Evidence-based and potential benefits of metformin in the polycystic ovary syndrome. A comprehensive review. *Endocr. Rev* (2009); 30:1-50
57. Palomba S, Falbo A, Zullo F, Orio F. Insulin sensitizing agents and reproductive function in polycystic ovary syndrome patients. *Curr. Opin. Obstet Gynecol* (2008); 20: 364-373
58. Holte J, Bergh T, Berne C, Wide L, Lithell H. Restored insulin sensitivity but persistently increased early insulin secretion after weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin. Endocrinol. Metab.* (1995); 80: 2586-2593.
59. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implication for pathogenesis. *Endocr. Rev* (1997); 18: 774-800.
60. Nieuwenhuis-Ruifrok AE, Kuchenbecker wk, Hoek A, Middleton P, Norman RJ. Insulin sensitizing drugs or weight loss in women of reproductive age who are overweight or obese: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* (2009); 15: 57-68.
61. Genazzani AD, Battaglia C, Malavasi B, Strucchi C, Tortolani F, Gamba O. Metformin administration modulates and restores luteinizing hormone spontaneous episodic secretion and ovarian function in non-obese patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* (2004); 81: 114-119.
62. Genazzani AD, Lanzoni C, Ricchieri F, Baraldi E, Casarosa E, Jasonni VM. Metformin administration is more effective when non-obese patients with polycystic ovary syndrome show both hyperandrogenism and hyperinsulinemia. *Gynecol. Endocrinol.* (2007);23: 146-152.
63. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* (1996); 334: 574-579.
64. La Marca A, Morgante G, Paglia T, Ciotta L, Cianci L, Cianci A, De Leo V. Effects of metformin on adrenal steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* (1999); 72: 985-989.
65. Cosma M, Swiglo BA, Flynn DN et al. Insulin sensitizers for the treatment of hiesutism: a systematic review and maetanalyses of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* (2008); 93: 1135-1142.
66. Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* (2011);(7):CD007506.
67. Genazzani AD, Ricchieri F, Lanzoni C. Use of metformin in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Womens Health* (2010);6: 577–593.
68. Genazzani AD, Prati A, Despini G, Marini G, Ricchieri F. PCOS: from Lifestyle to the Use of Inositol and Insulin Sensitizers. In A.R. Genazzani and M. Brincat (eds.), *Frontiers in Gynecological Endocrinology*, (2014) ISGE Series 1, pp 59-67.
69. Genazzani AD, Santagni S, Rattighieri E, Chierchia E, Despini G, Marini G, Prati A, Simoncini T. Modulatory role of D-chiro-inositol (DCI) on LH and insulin secretion in obese PCOS patients. *Gynecol Endocrinol* (2014); 30(6): 438–443
70. Masharani U, Gjerde C, Evans JL, Youngren JF, Goldfine ID. Effects of controlled-release alpha lipoic acid in lean, non-diabetic patients with polycystic ovary syndrome. *J Diabetes Sci Technol* (2010); 4: 359-364
71. Muniyappa R, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Cardiovascular actions of insulin. *Endocr Rev* (2007); 28: 463–491
72. Wang Y, Xiaojie L, Guo Y, Chan L, Guan X. Lipoic acid increases energy expenditure by enhancing adenosine monophosphate-activated protein kinase-peroxisome proliferator-activated receptor- coactivator-1 signaling in the skeletal muscle of aged mice. *Met Clinl and Experimental* (2010); 59: 967–976
73. Lee WJ, Song KH, Koh EH, Won JC, Kim HS, Park HS, Kim MS, Kim SW, Lee KU, Park JY. Alphaslipoic acid increases insulin sensitivity by activating AMPK in skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun* (2005);332:885-91.
74. Shen QW, Zhu MJ, Tong J, Ren J, Du M. Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase kinase is involved in AMP-activated protein kinase activation by alpha-lipoic acid in C2C12 myotubes. *Am J Physiol Cell Physiol* (2007); 293:C1395-403
75. Musi N, Hirshman MF, Nygren J, Svanfeldt M, Bavenholm P, Rooyackers O, Zhou G, Williamson JM, Ljunqvist O, Efendic S, Moller DE, Thorell A, Goodyear LJ. Metformin increases AMP-activated proteinkinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes. *Diabetes* (2002); 51:2074-81
76. Di Sarno A, Landi ML, Marzullo P et al. The effect of quinagolide and cabergoline, two selective dopamine receptor type-2 agonists, in the treatment of prolactinomas. *Clin Endocrinol* (2000);53:53-60.