

Obesità e riproduzione

Federica Ricchieri, Chiara Lanzoni, Annalisa Campedelli, Susanna Santagni, Erika Rattighieri, Elisa Chierchia, Ilaria DiMonte, Valerio M. Jasonni, Alessandro D. Genazzani

Clinica Ostetrica Ginecologica, Università di Modena e Reggio Emilia

CICLO MESTRUALE E OBESITA'

L'obesità è in rapido aumento anche nelle donne ed in particolare in quelle in età fertile. Negli Stati Uniti la prevalenza delle donne in soprappeso ed obese nella fascia di età compresa tra i 18 e i 49 anni è del 44% (1). Uno studio svedese mostra che la frequenza dell'obesità è aumentata dal 9 % nel 1980/1981 al 12% nel 1996/1997 con un aumento proporzionalmente più elevato nella fascia di età 16-44 anni nella quale la prevalenza del sovrappeso è addirittura raddoppiata (2).

Le donne obese, oltre ad avere le complicanze dell'obesità che interessano per altro anche gli uomini, hanno anche alcune problematiche legate all'apparato genitale e alla funzione riproduttiva. Tali problematiche, in base a quando il soprappeso/obesità si presenta, iniziano alla pubertà con la possibile comparsa di amenorrea ed infertilità, si manifestano anche in età fertile ed in menopausa con la più elevata frequenza di cancro dell'endometrio e della mammella ed infine possono complicare la gravidanza con ipertensione, diabete gestazionale e outcome fetale negativo.

Dal punto di vista patogenetico sembra esistere uno stretto legame tra la massa adiposa e la funzione di alcune aree del sistema nervoso centrale, coinvolte nella regolazione dell'introduzione del cibo, del dispendio energetico e nella fertilità. Il tessuto adiposo deve essere considerato quasi come un organo endocrino in grado, non solo di aromatizzare gli androgeni in estrogeni, ma anche capace di rilasciare segnali che agendo sul SNC modulano l'introito alimentare, il dispendio energetico e la riproduzione. Il segnale ormonale prodotto dagli adipociti è la leptina, un ormone proteico, codificato dal gene *ob* situato sul cromosoma 7 che è stato identificato in donne

obese con BMI > a 35 e per questo definito gene dell'obesità. La leptina regola la massa grassa attraverso la modulazione dell'introduzione di cibo ed il consumo energetico, infatti questo ormone sopprime l'introduzione del cibo e stimola il dispendio energetico legandosi a specifici recettori ipotalamici. La perdita di peso normalmente porta ad un decremento della secrezione leptinica e quindi promuove l'introito di cibo oltre alla spesa energetica per ristabilire la massa grassa corporea. Un'eccessiva massa di tessuto adiposo comporta invece un incremento nella secrezione di leptina e quindi diminuisce l'introito alimentare e normalizza la massa grassa corporea. Solo in un numero limitato di casi sono stati evidenziati difetti molecolari e mutazioni nel gene della leptina che potrebbero spiegare la genesi dell'obesità. Inoltre il fatto che in donne obese i livelli di leptina ematica sono generalmente più elevati che nelle donne normopeso suggerisce una possibile resistenza alla leptina circolante piuttosto che una deficienza ormonale o funzionale del tessuto adiposo.

OBESITA', CICLO OVARICO ed INFERTILITÀ'

Nelle donne obese si osserva classicamente una riduzione della fertilità legata all'anovulazione cronica associata spesso ad oligomenorrea o ad amenorrea. Diversi studi (3,4) mostrano che le donne con un BMI > di 30 presentano un rischio 2,7 volte più elevato di infertilità rispetto alle donne normopeso e l'associazione col fumo determina un ulteriore aumento del rischio (4). Inoltre l'incidenza di obesità nelle donne con amenorrea secondaria è 4-5 volte più elevata rispetto alle donne non obese (5-7).

Dal punto di vista neuroendocrino esiste una stretta correlazione tra leptina, il principale mediatore prodotto dal tessuto adiposo ed il sistema riproduttivo. La leptina circola nel sangue legata ad una proteina che supera la barriera ematoencefalica per legarsi al suo recettore a livello ipotalamico espresso dai neuroni che producono il neuropeptide Y (NPY) localizzati nel nucleo arcuato. La leptina agisce sopprimendo l'espressione e la secrezione del NPY, che stimola l'introduzione del cibo ed è coinvolto nella regolazione di vari ormoni ipofisari.

In condizioni nutrizionali favorevoli la leptina informa il SNC dell'adeguatezza delle risorse adipose ai fini della riproduzione, inibisce l'azione del NPY eliminando l'effetto inibitorio che questo neuropeptide ha sull'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio, favorendo e stimolando così la sintesi e la secrezione degli steroidi sessuali. Bisogna sottolineare che l'interazione tra leptina e sistema riproduttivo è bidirezionale, dal momento che se i livelli di leptina nel siero influiscono sulla fertilità, anche la funzione gonadica modula la sintesi e la secrezione della leptina.

Essenzialmente è necessaria una normale secrezione leptinica per assicurare una normale funzione riproduttiva. Di fatto in condizioni energetiche favorevoli ad iniziare le tappe finalizzate alla maturazione sessuale, la leptina sembra essere il segnale d'inizio per la progressione puberale. Infatti come è noto il menarca compare solo quando le riserve di grasso hanno raggiunto una certa percentuale soglia. Le grandi atlete e in genere le anoressiche che spesso hanno dei livelli di adipe assai ridotto possono presentare un ritardo nella comparsa del menarca o alterazioni dei cicli successivi che spesso risultano essere sporadici e/o assenti ed anovulatori, mentre donne con un eccesso ponderale possono recuperare una regolarità mestruale dopo anche modesti cali ponderali.

Anche i neuroni ipotalamici GnRH secernenti oltre ad essere coinvolti nella regolazione del ciclo mestruale, hanno anche un importante ruolo nel controllo dell'assunzione di cibo, infatti regolano la produzione di steroidi gonadici, quali il progesterone e gli estrogeni che modulano in senso positivo il comportamento alimentare.

Riguardo il sovrappeso/obesità va detto che queste hanno un impatto negativo non solo

sulla ciclicità ovulatoria spontanea ma anche sul trattamento dell'infertilità; infatti le donne obese trattate per infertilità hanno un tasso di gravidanze minore rispetto alle donne normopeso, inoltre, dopo il trattamento d'induzione dell'ovulazione il rischio di interruzione spontanea di gravidanza è molto elevato (8). Alcuni studi hanno evidenziato che il calo di peso ha un effetto assolutamente positivo sul concepimento (9). Dal punto di vista ormonale le donne obese con oligomenorrea/amenorrea hanno varie diversità ormonali rispetto alle donne con normale ciclicità: presentano un'anomala secrezione delle gonadotropine, livelli androgenici più elevati, una riduzione della globulina che lega gli ormoni sessuali (SHBG o sex hormone binding globulin), un'aumentata aromatizzazione periferica degli androgeni in estrogeni, ed infine un'anomala secrezione insulinica.

Nelle obese è stato dimostrato un aumento della secrezione di androgeni da parte della corteccia surrenalica; anche il catabolismo di questi androgeni risulta diverso, tanto da mantenere livelli di testosterone libero ed androstenedione più alti nelle obese amenorroiche rispetto alle donne eumenorroiche.

In genere infatti il 95% del testosterone è legato all'SHBG, ma nelle donne in sovrappeso essendoci una minore produzione di questa proteina il testosterone libero e quindi attivo risulta essere aumentato. Esiste infatti una correlazione inversa tra la concentrazione di SHBG ed il peso corporeo, e questo è più evidente soprattutto nell'obesità di tipo androide. La sintesi della SHBG è regolata dagli ormoni steroidei, ma sembra siano implicati anche fattori nutrizionali. Infatti nelle diete ristrette e nelle pazienti anoressiche i livelli sierici di SHBG aumentano, mentre diminuiscono nell'obesità e sono bassi anche in donne con PCOS soprattutto se obese.

Anche l'iperinsulinemia riscontrata sia nelle obese che nelle pazienti con PCOS può spiegare in parte la riduzione della SHBG, l'insulina infatti sembra inibire la sintesi epatica di questa proteina. Inoltre nel tessuto adiposo si ha un buona parte dell'aromatizzazione del testosterone in estradiolo e dell'androstenedione in estrone; ne risulta che la continua esposizione agli estrogeni deboli e agli androgeni porta ad un ampliamento dei picchi secretivi dell'LH ed ad un aumento della frequenza dei picchi del GnRH con aumento della secrezione dell'LH, riduzione dell'FSH e conseguente aumento

della sintesi di altri androgeni a livello ovarico. Anche l'insulina sembra potenziare tale produzione di androgeni LH-dipendente da parte dell'ovaio, così come l'IGF (insulin-like growth factor) che svolge un ruolo importante nella differenziazione delle cellule della granulosa, potrebbe essere implicato in questo meccanismo.

L'obesità da sola non provoca sterilità, ma sono i disordini ormonali da essa indotti che contribuiscono allo squilibrio biologico e favoriscono l'anovulazione cronica. La riduzione del peso corporeo è quindi necessaria per il ripristino della funzionalità ovarica e della capacità riproduttiva.

È importante inoltre ricordare che esiste un'associazione tra la leptina e la concentrazione di LH nei diversi momenti del ciclo mestruale; nelle obese le concentrazioni di leptina sono di solito molto più alte del dovuto e aumentano dalla fase follicolare fino alla fase luteale intermedia per poi ritornare ai valori di base durante la mestruazione. È stata infatti sospettata una alterazione funzionale o dei recettori per la leptina o del secondo messaggero (difetto postrecettoriale) nelle pazienti obese che hanno un'anamnesi positiva per obesità familiare.

OBESITA' E PCOS

La patologia disfunzionale che assai frequentemente si associa al sovrappeso/obesità femminile è la PCOS o sindrome dell'ovaio policistico, un disordine endocrino che colpisce il 5-10% delle donne in età riproduttiva (10). Questa sindrome fu descritta da Stein e Leventhal negli anni 80 ed è caratterizzata dalla presenza di ovaie aumentate di volume, contenenti numerose cisti subcapsulari, da oligomenorrea-amenorrea ed irsutismo (11). Nel tempo la definizione è stata corretta e la PCOS è definita come una sindrome caratterizzata da anovulazione cronica, irregolarità mestruali (amenorrea o oligomenorrea), iperandrogenismo sia clinico con acne, irsutismo, perdita di capelli, seborrea, sia biochimico con aumento delle concentrazioni plasmatiche di androgeni ovarici e/o surrenalici. Per fare una corretta diagnosi di PCOS si devono necessariamente escludere altri possibili quadri endocrini spesso associati a disturbi della ciclicità mestruale quali la sindrome di Cushing, l'iperplasia surrenalica, l'iperprolattinemia, le malattie della tiroide, le

neoplasie ovariche e surrenaliche androgeno secernenti.

Questi criteri diagnostici sono stati adottati nel 1990 dalla National Institute of Health Consensus Conference sulla PCOS (12) e quindi per fare diagnosi non è obbligatoriamente richiesta la presenza ecografica di un ovaio policistico; infatti con l'introduzione dell'ecografia ad alta risoluzione ha messo in evidenza che il 20% delle donne sane ha alterazioni ovariche assolutamente analoghe all'ovaio policistico e che solo alcune di esse mostrano i segni di iperandrogenismo tipici della sindrome (13). Per altro l'iperandrogenismo può essere presente anche senza il riscontro di ovaie policistiche (14).

L'eziologia di questa sindrome non è ancora completamente chiara; si pensa che possa avere un ruolo una componente genetica e che la PCOS possa risultare da una disregolazione dell'enzima chiave della steroidogenesi androgenica, la P450c17 (15) e/o di geni che si esprimono in presenza di una vita sedentaria o di un eccesso alimentare (16).

L'obesità è presente in circa il 25-50% delle donne affette da PCOS (17), e l'iperinsulinismo è presente in oltre il 50 % dei soggetti con PCOS. Inoltre bisogna ricordare che circa il 70-80 % delle pazienti obese presenta iperinsulinismo, ma che anche il 30-40% delle pazienti magre è affetto dalla stessa alterazione (18). Di fatto quindi esistono PCOS obese ma non sempre iperinsulinemiche (solo il 50-65%) e PCOS normopeso di cui il 15-20% è iperinsulinemico. Le differenze nelle manifestazioni cliniche tra pazienti con PCOS obese e non obese sono soprattutto quantitative, nel senso che l'obesità amplifica l'iperandrogenismo, il tasso di infertilità e i cicli anovulatori (17).

In relazione all'eccesso di grasso corporeo si verificano tre importanti fenomeni: l'aumento dell'aromatizzazione periferica degli androgeni in estrogeni, la diminuzione dei livelli di SHBG con aumento dei livelli plasmatici di testosterone ed estradiolo liberi ed infine l'aumento dei livelli di insulina con possibile stimolazione della produzione di androgeni da parte del tessuto stromale ovarico.

I meccanismi fisiopatologici attraverso i quali l'obesità contribuisce alle manifestazioni cliniche della PCOS sono correlati all'iperinsulinemia che a sua volta è determinata dall'insulinoresistenza. Sebbene l'insulinoresistenza sia presente anche nelle

pazienti con PCOS non obese essa è più marcata nelle donne obese (19).

L'ovaio delle donne con PCOS rimane sensibile all'azione dell'insulina nonostante sia resistente a questa in periferica, e questo comporta progressivamente l'alterazione funzionale e morfologica dell'ovaio. L'insulina infatti a livello ovarico induce un aumento nella secrezione di androgeni sia direttamente attivando il citocromo P450c17 ma anche potenziando l'azione dell'LH. L'insulina inoltre attiva il sistema IGF (insulin growth factor) dell'ovaio, un importante regolatore della sintesi ovarica di androgeni e di fattori di crescita, inducendo l'espressione dei recettori ovarici dell'IGF1 e inibendo la produzione epatica della proteina 1 (IGF-BP1) che lega IGF1; infine l'insulina inibisce la produzione epatica di SHBG con conseguente aumento del testosterone libero attivo. Tutte queste modulazioni "anomale" spiegano la comparsa delle formazioni cistiche a livello ovarico e della sintomatologia caratteristica della PCOS (20).

Un aspetto dell'obesità nelle donne con PCOS è la distribuzione anatomica del grasso corporeo. Esiste infatti un'obesità ginoide in cui l'adipe si distribuisce nella parte inferiore del corpo, cioè a glutei e cosce, e l'obesità androide in cui il grasso si localizza centralmente a livello addominale, mesenterico e viscerale. Il rapporto circonferenza vita/fianchi è un ottimo mezzo per valutare il grado di obesità superiore rispetto all'inferiore. La misura della vita corrisponde alla più piccola circonferenza compresa tra gabbia toracica e creste iliache; la misura dei fianchi è data invece dalla circonferenza maggiore tra vita e cosce. Un rapporto maggiore di 0,85 è indice di obesità androide, mentre se minore di 0,75 è indice di obesità ginoide (21).

Il grasso androide frequente nella PCOS è più sensibile alle catecolamine e meno all'insulina, pertanto più attivo nel rilasciare trigliceridi ad altri tessuti per esigenze metaboliche. Questo comporta iperinsulinismo, ridotta tolleranza al glucosio, diabete mellito, aumento della produzione androgenica, calo della SHBG, aumento dei livelli circolanti di testosterone ed estradiolo liberi e spesso incremento dell'attività surrenalica con incremento della secrezione di ACTH e cortisolo.

La PCOS è quindi caratterizzata da infertilità con ridotta frequenza di gravidanze rispetto ad altri disordini anovulatori, aumentato rischio di

iperstimolazione ovarica e gravidanze multiple, aumentato rischio di abortività spontanea (22) e di alterazioni metaboliche correlate all'insulinoresistenza (23,24). In particolare le alterazioni metaboliche più frequenti che si associano alla PCOS sono l'aumentato rischio di diabete gestazionale, ipertensione e preeclampsia, di ridotta tolleranza agli zuccheri e di diabete di tipo 2, presenza di dislipidemia con bassi livelli di colesterolo HDL e con alti livelli di colesterolo LDL, di VLDL e di trigliceridi con conseguente aumento del rischio cardiovascolare (23-27). L'accoppiamento di obesità e PCOS aggrava le manifestazioni cliniche e amplifica la frequenza delle complicanze metaboliche della sindrome. Infatti è stato dimostrato che nelle pazienti obese con PCOS la perdita di peso di almeno il 5% porta ad una aumentata frequenza dei cicli ovulatori, di concepimento e a una riduzione della frequenza di abortività spontanea (28). Infine si deve ricordare come le donne con PCOS e soprattutto quelle con sovrappeso/obesità associata sono ad alto rischio per sindrome metabolica in età perimenopausale (29).

Diversi studi hanno dimostrato l'importanza della perdita di peso corporeo nelle donne con in sovrappeso/obese con PCOS; infatti la semplice perdita di peso corporeo attraverso un regime dietetico ipocalorico determina un miglioramento del grado di insulinoresistenza tale da ripristinare nel 75-90% circa delle pazienti un ciclo ovulatorio regolare (30).

Dal punto di vista terapeutico il trattamento della PCOS si basa su trattamenti di tipo ormonale o di tipo metabolico. Tra quelli di tipo ormonale abbiamo gli estroprogestinici (contraccettivi) utili soprattutto per regolarizzare la ciclicità mestruale e/o correggere eventuali sanguinamenti disfunzionali, inoltre riducono la secrezione di LH e la biosintesi androgenica ovarica, mentre implementano la quota di SHBG prodotta riducendo la quota di testosterone libero, con riduzione di acne ed irsutismo. Nelle forme di PCOS con acne e irsutismo severo possono essere preferibilmente utilizzate associazioni estroprogestiniche contenenti progestinici ad attività antiandrogena intrinseca quali il ciproterone acetato, il quale inibisce significativamente la produzione ipofisaria di LH e blocca il legame specifico degli androgeni al loro recettore, o il drospirenone, un derivato dello spironolattone con una spiccata attività antiandrogenica e antialdosteroidonica.

In genere nel trattamento sintomatico della PCOS caratterizzata da segni di iperandrogenismo si usano i contraccettivi da soli o in associazione a composti antiandrogeni quali la flutamide e la finasteride. La finasteride è un bloccante periferico della 5 α -reduttasi cutanea che attiva il testosterone a deidrotestosterone, il principale imputato nelle manifestazioni cutanee androgeniche e quindi dell'acne e della seborrea. La flutamide compete invece con gli androgeni a livello recettoriale, riducendo soprattutto l'irsutismo e l'alopecia.

Nel caso in cui sia presente un disturbo iperinsulinico associato o meno ad alterazioni del peso tra le possibili terapie metaboliche utilizzate abbiamo la possibilità di usare la metformina, un biguanide utilizzato normalmente in pazienti con diabete di tipo II che agisce principalmente inibendo la gluconeogenesi epatica e quindi in grado di diminuire i livelli di insulina circolanti, e/o incrementando la sensibilità periferica all'insulina stessa e/o riducendo la secrezione pancreatica dell'insulina. La metformina è spesso utilizzata con importanti risultati positivi in termini di ciclicità mestruale, ripristino dell'ovulazione e perdita di peso in pazienti con PCOS associata ad obesità (31).

OBESITA' E GRAVIDANZA

La gravidanza nelle donne obese è gravata da una serie di complicanze che interessano sia la madre sia il feto, complicanze che sono correlate sia direttamente all'eccesso ponderale sia alla situazione di insulino-resistenza che spesso caratterizza l'obesità. Si può ipotizzare che queste complicanze possano rappresentare un sistema difensivo dell'organismo femminile all'insorgenza della gravidanza, in quanto l'insorgenza della stessa in una condizione dismetabolica di questo tipo potrebbe essere un rischio per la salute della donna stessa.

A tale proposito recenti studi (32) hanno evidenziato come la preeclampsia, il taglio cesareo, la distocia di spalla, il parto pretermine, la macrosomia, il distress respiratorio e la mortalità neonatale, aumentino progressivamente all'aumentare del BMI e questo è evidente soprattutto nelle donne con obesità grave, cioè con BMI superiore a 40. In questa analisi non erano state escluse le donne con diabete gestazionale. Tali dati sono stati confermati da

altri studi in cui erano state arruolate donne con obesità grave escludendo quelle che avevano sviluppato in corso di gravidanza ipertensione gestazionale e/o diabete gestazionale (33).

L'obesità è anche un fattore di rischio importante per lo sviluppo del diabete gestazionale, come dimostrato da una serie di studi (34,35) e in questo contesto quello che è interessante è che quando le due condizioni si sommano le complicanze in gravidanza aumentano. Uno studio recente (36) ha evidenziato che in donne con diabete gestazionale obese l'ottenimento del buon controllo glicemico si accompagna a una riduzione degli outcome negativi materni e fetali solo se il buon controllo viene raggiunto con la terapia insulinica.

Inoltre si deve ricordare che sia il diabete che l'obesità sono predittori di malformazioni maggiori, tra le quali soprattutto quelle cardiovascolari (37,38). I meccanismi che legano l'obesità al rischio di malformazioni non sono però del tutto chiari: è possibile che questo sia determinato da un eccessivo passaggio al feto di nutrienti che si rivelano embriotossici, attraverso un meccanismo di stress ossidativo, questo spiegherebbe perché GDM e obesità assieme determinano tale rischio (39).

Per altro l'insulina ad alte dosi (similmente all'iperinsulinemia) si è dimostrata teratogena in embrioni di pollo (40).

È noto che il diabete gestazionale non solo è correlato a un aumento della morbilità materna e fetale durante la gravidanza, ma si associa anche a una aumentata frequenza di sviluppo di diabete di tipo 2 dopo la gravidanza (41). In questo contesto è interessante sottolineare che quando al pregresso diabete gestazionale si associa la condizione di obesità il rischio di sviluppo di diabete tipo 2 post-parto aumenta notevolmente, come documentato dai diversi studi (42,43).

Anche lo sviluppo di sindrome metabolica è più frequente nelle donne con diabete gestazionale obese rispetto alle non obese (44). Recentemente è stato comunque dimostrato che il trattamento prima o durante la gravidanza con metformina in pazienti con PCOS e storia di diabete gestazionale riduceva al massimo l'abortività spontanea e riduceva dal 33% al 12% l'incidenza di diabete gestazionale (45).

Bibliografia

1. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on obesity 3-5 June WHO Geneva 1997.
2. Lissner L, Johansson SE, Qvist J, Rossner S, Wolk A. Social mapping of the obesity epidemic in Sweden. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 801-5.
3. Lake J.K, Power C., Cole T.J. Women's reproductive health: the role of body mass index in early and adult life. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:432-8.
4. Rich-Edwards J.W., Goldman M.B., Willett W.C., Hunter D.J., Stampfer M.J., Colditz G.A. Adolescent body mass index and infertility caused by ovulatory disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:171-7.
5. Rogers J, Mitchell G.W. The relation of obesity to menstrual disturbances. *N Engl J Med* 1952; 247:53-5
6. Green B.B., Weiss N.S., Danling J.R. Risk of ovulatory infertility in relation to body weight. *Fertil Steril* 1998; 50: 721-6.
7. Rich-Edwards J.W., Manson J.E., Goldman M.B. Body mass index at age 18 years and the risk of subsequent ovulatory infertility. *Am J Epidemiol* 1992; 5: 247-50.
8. Fedorosak P, Storeng R, Dale P.O., Tanbo T, Abyholm T. Obesity is a risk factor for early pregnancy loss after IVF or ICSI. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 43-8.
9. Clark A.M., Thornley B, Tomlinson L, Galletley C, Norman R.J. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum Reprod* 1998; 13: 1502-5.
10. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333: 853-61.
11. Stein I.F., Leventhal M.L. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *AM J Obstet Gynecol* 1935; 29: 181-91.
12. Zawadzki J.K., Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rationale approach. In: Dunaif A, Givens JR, Hasetline FP eds. *Polycystic ovary syndrome. Current Issues in Endocrinology and Metabolism*. Boston MA: Blackwell Scientific 1992, pp.377-84.
13. Polson D.W., Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries a common finding in normal women. *Lancet* 1988; 1: 870-2.
14. Wentz A.C., White R.I., Mignon C.J. Differential ovarian and adrenal vein catheterisation. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 125: 1000-7.
15. Ehrmann D.A., Barnes R.B., Rosenfield R.L. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev* 1995; 16: 322-53.
16. Holte J. Polycystic ovary syndrome and insulin-resistance: thrifty genes struggling with overfeeding and sedentary life style? *J Endocrinol Invest* 1998; 21:589-601.
17. Talbott E, Guzck D, Clerici A, Berga S, Detre K, Weiner K. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 821-6.
18. Lanzone A, Fulghesu AM, Apa R, Andreani CL, Fortini A, Caruso A, Mancuso S. Insulin secretion in polycystic ovarian disease: effect of ovarian suppression by GnRH agonist. *Hum reprod* 1990; 5: 143-9.
19. Salesi M, Bravo-Vera R, Sheikh A, Guller A, Poretsky L. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome. What is the role of obesity? *Metabolism* 2004; 53: 358-76.
20. Tsichorozidou T, Overton C, Conway G.S. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2004; 60: 1-17.
21. Bruni V, Dei M. *Ginecologia dal periodo neonatale all'età evolutiva*. Cap 15 pp 241-262
22. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352: 1223-36.
23. Buffington C.K., Kitabchi A.E. Evidence for a defect in insulin metabolism in hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1994; 43: 1367-72.
24. Holte J, Bergh T, Berne C, Lithell H. Serum lipoprotein lipid profile in women with the polycystic ovary syndrome: relation to anthropometric, endocrine and metabolic variables. *Clin Endocrinol* 1994; 41: 463-71.

25. Ek I, Arner P, Ryden M. A unique defect in the regulation of visceral fat cell lipolysis in the polycystic ovary syndrome as an early link to insulin resistance. *Diabetes* 2002; 51: 484-92.
26. Dunaif A, Graf M, Mandeli J, Laumas V, Dobrjansky A. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance and/or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 499-507.
27. Legro R.S., Kunesman A., Dodson W.C, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk of type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome. A prospective controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 165-9.
28. Kiddy D.S., Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anayaoku V. Reed M.J. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1992; 38: 105-11.
29. Moran L, Norman R.J. Understanding and managing disturbances in insulin metabolism and body weight in women with polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18:719-36.
30. Ciampelli M, Lanzone A. Insulin and polycystic ovary syndrome: a new look to an old subject. *Gynecol Endocrinol* 1998; 12: 277-292.
31. AD Genazzani, C. Battaglia, B. Malavasi, C. Strucchi, F. Tortolani, O. Gamba " Metformin administration modulates and restores luteinizing hormone spontaneous episodic secretion and ovarian function in nonobese patients with polycystic ovary syndrome". *Fertility Sterility* , 2004, Jan 81 (1): 114-9.
32. Cedergen M.I. Maternal morbid obesity and the risk of adverse pregnancy outcome . *Obstet Gynecol* 2004; 103: 219-24.
33. Fumari AS. Pregnancy outcome in women with morbid obesity. *Int J Obstet Gynecol* 2001; 73:101-7.
34. La polla A, Mazzon S, Marini S, Burattin G, Grella P, Fedele D. A screening programme for gestational diabetes in a North Mediterranean Area. *Diab Nutr Metab* 1995; 8:33-41.
35. Di Cianni G, Volpe L, Lencioni C, Miccoli R, Cuccuru I, Ghio A. Prevalence and risk factors for gestational diabetes assessed by universal screening. *Diab Res Clin Pract* 2003; 12: 131-7.
36. Langer O, Yogev Y, Xenakis EMJ, Brustman L. Overweight and obese in gestational diabetes: the impact on pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1768-76.
37. Garcia-Patterson A., Erdozain L, Ginovart G, Adelantado JM, Cubero JM, Gallo G. In human gestational diabetes mellitus congenital malformations are related to pre-pregnancy body mass index and to severity of diabetes. *Diabetologia* 2004; 47: 509-14.
38. Martinez-Frias ML, Frias JP, Bermejo E, Rodriguez-Pinilla E, Prieto L, Frias JL. Pre-gestational maternal body mass index predicts an increased risk of congenital malformations in infants of mothers with gestational diabetes. *Diabetic Medicine* 2005; 22: 775-81.
39. Wentzel P, Thunberg L, Eriksson U.J. Teratogenic effect of diabetic serum is prevented by supplementation of superoxide dismutase and N-acetylcysteine in rat embryo culture. *Diabetologia* 1997; 40:7-14.
40. Landauer W. Rumplessness of chicken embryos produced by the injection of insulin and other chemicals. *J Exp Zool* 1945; 98: 65-77.
41. Kim C, Newton K.M., Knopp R.H. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2002; 25: 1862-6.
42. O'Sullivan I.B. Diabetes mellitus after GDM. *Diabetes* 1991; 40: 131-5.
43. Lobner K, Knopff A, Baumgarten A, Mollenhauer U, Marienfeid S, Garrido-Franco M. Predictors of postpartum diabetes in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 2006; 55: 792-7.
44. Albareda M, Caballero A, Badell G, Rodriguez-Espinosa J, Ordonez-Lianos J. DeLeivaA. Metabolic syndrome at follow-up in women with and without gestational diabetes mellitus in index pregnancy. *Metab Clin Experiment* 2005; 54:115-21.
45. Charles J, Glueck MD, Joel Prankoff MD, Dawit Aregawi MD, and Ping Wang PD. Prevention of gestational diabetes by metformin plus diet in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility* vol 89, numero 3 , Marzo 2008.